

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ  
РЕКОМБИНАНТНОГО АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОНА В  
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ  
ГЕПАТИТОМ С**

**Методические рекомендации**

**Баку - 2015**

Рецензент: Засл. деятель науки, проф. Ф.Э.Садыхова

Настоящие методические рекомендации составлены профессором М.К.Мамедовым, профессором А.А.Кадыровой, профессором А.А.Гидаятовым, доктором философии по медицине А.Э.Дадашевой и врачом Н.М.Нагиевой.

Методические рекомендации составлены на основе анализа и обобщения результатов клинических наблюдений и клинико-биохимических, серологических и молекулярно-генетических исследований, проведенных в нескольких медицинских учреждениях г.Баку

Методические рекомендации предназначены для врачей гастроэнтерологов и терапевтов.

## ВВЕДЕНИЕ

Как известно, этиотропное лечение больных хроническим гепатитом С (ХГС) первоначально проводилось путем регулярного и многомесячного парентерального введения больным альфа-интерферона человека (ИФН), который использовался в форме двух типов лекарственных препаратов - натурального ИФН, выделенного из лейкоцитов человека, и "рекомбинантного" ИФН (р-ИФН), полученного генно-инженерным методом [1, 2].

Поскольку препараты р-ИФН представлялись биологически (в отношении контаминации другими вирусами) более безопасными, а их производство оказалось экономически наиболее выгодным, самыми популярными средствами этиотропной терапии ХГС уже к началу 90-х гг XX в стали препараты р-ИФН, и в первую очередь, производимый в США "интрон А" и выпускаемый в Швейцарии "роферон-А" [3, 4].

Первоначально при ХГС они ряд лет применялись в режиме монотерапии, а с 1997 г стали использоваться в комбинации с пероральным приемом рибавирина (РВ) - препарата с широким спектром противовирусной активности. Применение такого сочетания препаратов получило название комбинированной противовирусной терапии (ПВТ).

Однако в 1999 г появился новый тип препаратов ИФН, полученных путем конъюгации молекул р-ИФН с полиэтиленгликолем и названных "пегилированными" ИФН (ПЭГ-ИФН). Таковыми стали препарат "пегинтрон", полученный в США путем пегилирования интрона А, и швейцарский препарат "пегасис", полученный на основе роферона-А. Оказалось, что применение препаратов ПЭГ-ИФН позволяло повысить эффективность лечения больных ХГС [5].

Сравнивая препараты р-ИФН и препараты ПЭГ-ИФН, надо подчеркнуть, что их действующим началом является одно и то же вещество - альфа-ИФН. Именно это и предопределяет наличие у них практически идентичных как фармакологических, так и клинико-токсикологических свойств.

В то же время, наиболее существенное отличие препаратов ПЭГ-ИФН от препаратов ИФН состоит в том, что они, обладая

устойчивой абсорбцией из места введения, имеют и большую длительность периода полувыведения и меньший клиренс. Поэтому после введения в организм они дольше сохраняются в крови и тканях. Так, если время циркуляции в крови в терапевтической концентрации препаратов р-ИФН не превышает 20 час, то введенные препараты ПЭГ-ИФН сохраняются в ней в достаточно высокой концентрации до 168 часов, т.е. в течение 7 суток. Это позволяет вводить препараты ПЭГ-ИФН лишь 1 раз в неделю, что составляло определенное преимущество в отношении более удобного применения [5].

Хотя препараты р-ИФН во всех развитых странах и ныне остаются в перечнях средств для ПВТ больных ХГС, препараты ПЭГ-ИФН в силу отмеченных выше достоинств быстро заменили препараты р-ИФН в программах ПВТ. В итоге, уже в 2003 г программа "ПЭГ-ИФН + рибавирин (РВ)" была признана "золотым стандартом" лечения больных ХГС [6, 7].

Вместе с тем, нельзя не отметить, что применение препаратов ПЭГ-ИФН повысило стоимость лечения, как минимум, в 2 раза и привело к заметному снижению его реальной доступности для пациентов.

Начиная с 2011 г, с этой же целью стали все шире применяться таблетированные противовирусные препараты из группы "ингибиторов вирусных протеаз", а с 2013 г - из группы "ингибиторов вирусной полимеразы". Применение этих препаратов не только заметно повысило эффективность и расширило возможности лечения, но и уменьшило перечень противопоказаний для терапии [8, 9, 10]. Однако, при этом стоимость ПВТ многократно возросла и достигла уровня, практически не доступного для малообеспеченных слоев населения.

Между тем, согласно официальной позиции ВОЗ по вопросу политики в области обеспечения лечением больных ХГС, стратегия стран по финансированию ПВТ граждан должна строиться исходя из экономических ресурсов каждой страны и быть ориентированной на преимущественное применение тех программ лечения, которые наиболее доступны для основной части населения страны. Очевидно, что в странах с ограниченным бюджетом такая политика должна направляться

на первоочередное обеспечение населения лечением, если не самым эффективным, но наиболее доступным для большинства жителей [11].

Эта позиция ВОЗ стимулировала возобновление интереса к препаратам р-ИФН, как к наиболее доступным и достаточно эффективным препаратам для лечения тех больных ХГС, которым показано лечение препаратами ПЭГ-ИФН и потому перспективному для широкого применения, и в первую очередь, в странах с ограниченными бюджетными ресурсами [12, 13].

Мнение о том, что препараты р-ИФН в силу экономических факторов и сегодня могут сохранить за собой определенное место в лечении, как минимум, некоторых категорий больных ХГС можно считать достаточно обоснованным в силу следующих соображений.

Во-первых, в основе фармакологического действия как препаратов р-ИФН, так и препаратов ПЭГ-ИФН лежит активность одного и того же вещества - альфа-ИФН. Именно поэтому перечни показаний и противопоказаний этих препаратов практически идентичны [5].

Во-вторых, при введении больным ХГС стандартных разовых доз препаратов р-ИФН частота регистрации "ранних" и "поздних" побочных токсических эффектов не имела статистически устойчивой разницы от частоты регистрации аналогичных эффектов, отмечаемых у больных, которым вводились стандартные дозы препаратов ПЭГ-ИФН. Это указывало на то, что по клинико-токсикологическим характеристикам препараты р-ИФН мало отличаются от препаратов ПЭГ-ИФН [14].

В-третьих, ПВТ, проведенная препаратами р-ИФН, по эффективности несколько уступает ПВТ, проведенной с использованием препаратов ПЭГ-ИФН. Так, в наших наблюдениях, проведенных в отделениях Национального центра онкологии, Центральной больницы нефтяников и в отделе клинической вирусологии Мемориальной клиники Н.Туси в г. Баку, частота регистрации устойчивого вирусологического ответа (УВО) после стандартной ПВТ, проведенной препаратами р-ИФН, в среднем оказалась ниже соответствующего показателя, отмеченного после ПВТ,

проведенной препаратами ПЭГ-ИФН, в среднем не более, чем на 10% [15].

В-четвертых, существуют, как минимум, две возможности повышения эффективности ПВТ больных ХГС препаратами р-ИФН: 1) повышение разовых доз этих препаратов и 2) более частое их введение.

На возможность повышения доз р-ИФН указывает многолетний опыт применения этих препаратов в онкологии, когда они многие месяцы вводятся в дозах, намного превосходящих таковые при лечении ХГС, причем дозовая зависимость частоты и выраженности побочных токсических эффектов отмечается довольно редко.

В основе второй возможности лежит то, что при ежедневном введении препаратов р-ИФН уровень ИФН в крови уменьшается, но в силу инертности процесса реализации противовирусной активности даже в конце интервала между инъекциями препарата эта активность до нуля не снижается.

Обе эти возможности были специально изучены в наших собственных клинических наблюдениях, проведенных в отмеченных выше учреждениях. Результаты этих наблюдений показали, что у больных ХГС частоту регистрации устойчивого вирусологического ответа после проведения им ПВТ препаратами р-ИФН удается повысить почти до уровня, обеспечиваемого проведением ПВТ с использованием препаратов ПЭГ-ИФН путем: 1) 3-4-х кратного повышения разовых доз препаратов р-ИФН, вводимых в режиме "через день"; 2) ежедневного введения препаратов р-ИФН в стандартных дозах и 3) использования двухэтапных программ ПВТ, при реализации которых в течении "периода индукции" (1 месяц) вводятся очень высокие дозы препаратов р-ИФН в режиме "через день", а на протяжении последующего "периода консолидации" в режиме "через день" пациентам вводятся стандартные разовые дозы препаратов [12, 16].

В-пятых, при использовании программ ПВТ, в которых больным в режиме "через день" вводили повышенные разовые дозы препаратов р-ИФН, как и при ежедневном введении этих препаратов, частота регистрации и выраженность и "ранних", и "поздних" побочных токсических эффектов практически не

отличались от таковых у больных, которых лечили с применением обычных доз и режима введения р-ИФН. Лишь при использовании двухэтапной программы ПВТ было отмечено повышение частоты регистрации побочных эффектов терапии после 1-го этапа лечения, в среднем, на 15% [16].

Итак, учитывая изложенные выше соображения, нетрудно прийти к заключению о том, что препараты р-ИФН по-прежнему могут использоваться для лечения больных ХГС, позволяя, при рациональном применении, получать терапевтический эффект, лишь незначительно уступающий таковому при применении препаратов ПЭН-ИФН. Это, в свою очередь, позволяет рассматривать препараты р-ИФН, как альтернативу препаратам ПЭГ-ИФН при лечении ХГС.

В то же время, рассматривая препараты р-ИФН в качестве альтернативы препаратам ПЭГ-ИФН следует иметь в виду, что назначать эти препараты следует лишь таким пациентам, которым показано назначение препаратов ПЭГ-ИФН. Так, к примеру, препараты р-ИФН следует назначать больным ХГС, вызванным вирусом гепатита С (ВГС) генотипов "2" или "3", а также тем больным ХГС, вызванным ВГС генотипа "1", у которых ген интерлейкина-28b представлен вариантом СС [9]. В то же время, больным с противопоказаниями к назначению препаратов ПЭГ-ИФН, не следует назначать и препараты р-ИФН [5].

Привлекательность препаратов р-ИФН для применения при лечении больных ХГС обусловлена тем, что они, не будучи самыми эффективными (уступающими по эффективности препаратам ПЭГ-ИФН), являются наиболее доступными в экономическом отношении. Так, стоимость курса ПВТ больных ХГС, проведенной даже с использованием интрона А или роферона-А, не менее, чем в 2 раза ниже стоимости аналогичной ПВТ, проведенной препаратами ПЭГ-ИФН. Если же ПВТ проводится с применением современных генерических препаратов р-ИФН, то ее стоимость будет в 3-5 раза ниже ПВТ, проведенной с применением препаратов ПЭГ-ИФН.

Поэтому можно полагать, что даже в условиях повсеместного применения препаратов ПЭГ-ИФН и расширения сферы использования ингибиторов вирусных

ферментов, препараты р-ИФН по-прежнему могут применяться для лечения, по меньшей мере, определенных категорий больных ХГС [13, 16].

Очевидно, что это обстоятельство позволяет рассматривать программы лечения больных ХГС, включающие препараты р-ИФН, как экономически целесообразную альтернативу программам лечения ХГС, включающим препаратам ПЭГ-ИФН.

Настоящие методические рекомендации подготовлены для врачей, занимающихся лечением пациентов с различными формами ВГС-инфекции и составлены на основе ряда национальных и соответствующих международных рекомендаций по лечению больных ХГС [7, 17, 18], в том числе, с учетом рекомендаций ВОЗ, изданных в 2014 г [11].

**РАЗВИТИЕ ХГС И ПРЕДПОСЫЛКИ К ПРИМЕНЕНИЮ ПВТ.** Поскольку решение вопросов о рациональном использовании ПВТ больных ХГС зависит от ряда особенностей развития ВГС-инфекции, эти вопросы удобнее рассматривать в тесной связи с представлениями о естественном течении ВГС-инфекции и обусловленного ею заболевания. В этой связи, ниже мы привели рисунок 1, на котором схематически представлены важнейшие звенья естественного течения ВГС-инфекции.

В то же время, у большинства инфицированных лиц спонтанная элиминация ВГС не происходит, и его пребывание в организме продолжается более 6 месяцев. В таких случаях говорят о переходе острой инфекции в персистентно-хроническую.

Сегодня есть основания считать, что в принципе возможны четыре варианта развития хронической ВГС-инфекции.

Первый вариант охватывает те случаи, когда инфекция в течение неопределенно длительного времени протекает скрыто и не сопровождается какими-либо биохимическими и даже морфологическими признаками повреждения и дисфункции печени. Этот вариант обозначают как "субклиническая хроническая ВГС-инфекция".



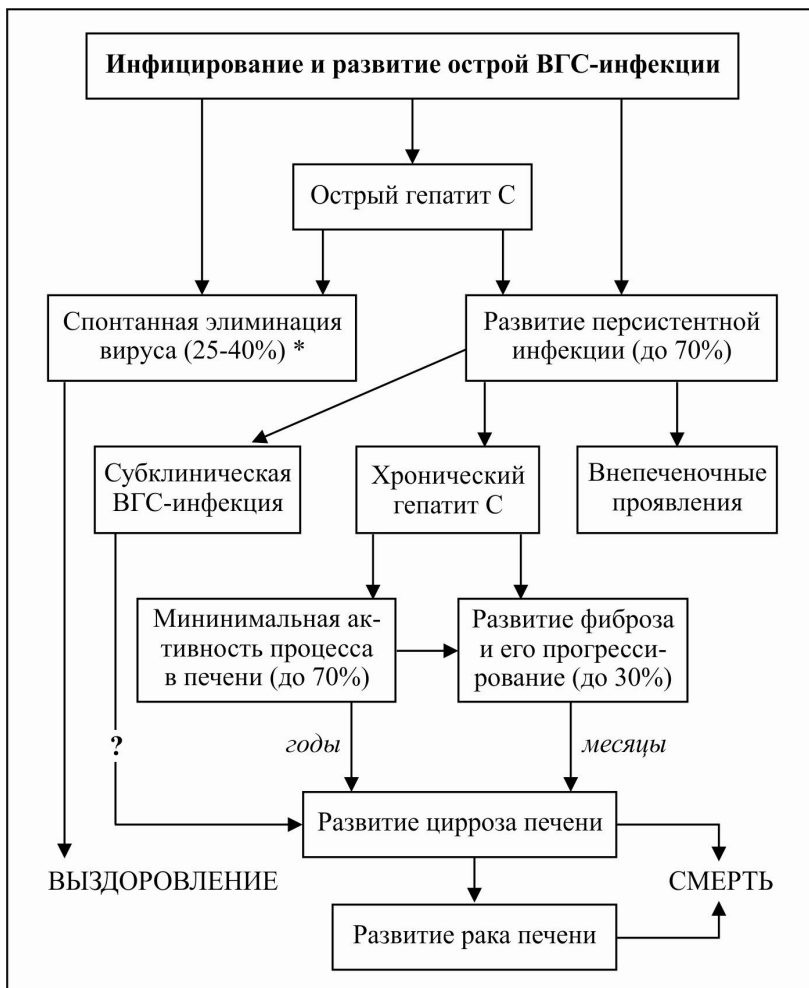


Рисунок 1. Типичные варианты естественного развития ВГС-инфекции и ее исходы (по М.К.Мамедову, 2010)

\* этот показатель variabelен и зависит от ряда превходящих факторов

При втором варианте на фоне развития инфекции выявляются минимально выраженные морфологические (воспалительно-дистрофические) и биохимические признаки поражения печени, не обнаруживающие на протяжении длительного времени признаков быстрого прогрессирования. Этот вариант обозначают как "ХГС с минимальной активностью процесса"

Третий вариант течения отличается тем, что на фоне инфекции в печени выявляются отчетливые воспалительно-дистрофические процессы признаки развития прогрессирующего фиброза ткани печени, в итоге ведущего к формированию цирроза печени (ЦП).

Четвертый вариант развития инфекции характеризуется наличием признаков, не связанных с поражением печени, которые могут быть как изолированными, так и сочетаться и с признаками поражения печени. Этот вариант течения обозначается как "ВГС-инфекция с внепеченочными проявлениями".

В то же время, большинство современных исследователей считает, что ХГС является неуклонно прогрессирующим заболеванием, которое без адекватного лечения закономерно приводит к развитию ЦП. Из этого формального положения вытекает вывод о том, что все лица, у которых имеется текущая ВГС-инфекция, должны считаться пациентами, которые нуждаются в проведении им ПВТ.

Очевидно, что при таком подходе основанием, достаточным для назначения ПВТ пациенту, может стать выявление у него репродуктивной ВГС-инфекции, важнейшим показателем которой является присутствие в крови пациента вирусной РНК. т.е. РНК ВГС.

Однако, в реальных условиях, решая вопрос о назначении такой терапии и времени ее начала, приходится принимать во внимание ряд преобладающих обстоятельств, касающихся как особенностей заболевания, так и особенностей организма пациента и, даже, учитывать психологические, экономические и иные соображения.

В первую очередь, нельзя упускать из виду то, что используемые для ПВТ больных ХГС лекарственные

препараты, среди которых могут быть и ксенобиотики, так или иначе оказывают на организм побочное токсическое действие. Именно в силу этого обстоятельства, на ПВТ следует смотреть как на вынужденное экзогенное воздействие на организм больного ХГС, направленное на уничтожение в нем ВГС, но сопряженное с риском негативного влияния на пациента.

При этом, выраженность проявлений такого влияния, как и частота его проявлений, зависят как от вводимых доз препаратов, интенсивности режима и длительности их применения, так и от состояния основных функциональных систем организма, наличия и характера интеркуррентной патологии, а также от индивидуальной переносимости пациентами каждого из вводимых препаратов.

Приняв во внимание эти выкладки, нетрудно прийти к выводу о том, что в основу решения о назначении ПВТ должен лечь результат тщательного сопоставления для каждого пациента ожидаемой пользы от лечения и риска негативного влияния этого лечения на организм. И если только шансы получить ожидаемый терапевтический эффект реально перевешивают риск нанесения организму пациенту вреда, решение о проведении ПВТ может считаться достаточно обоснованным.

## КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**1. Препараты рекомбинантных интерферонов.** Активно действующим началом лекарственных препаратов на основе р-ИФН являются моноспецифические белки, состоящие из 165 аминокислот и полученные путем клонирования генов ИФН человека в бактериях, выращиваемых *in vitro*.

Как уже отмечалось выше, первыми оригинальными препаратами р-ИФН стали "интрон А" (альфа-2b-ИФН) и "роферон-А" (альфа-2aИФН), промышленное производство которых началось в 1984 и 1985 гг, соответственно. Обладая такой же терапевтической эффективностью, как и препараты натурального ИФН, препараты р-ИФН отличались рядом достоинств, в частности, высокорентабельностью производства

и отсутствием риска загрязнения и контаминации посторонними вирусами.

Сегодня принято выделять 2 типа препаратов р-ИФН: оригинальные и генерические.

Оригинальные препараты р-ИФН, выпускаемые крупными фармацевтическими компаниями, отвечают наивысшим требованиям стандартов качества и характеризуются высокой стоимостью. Таковыми являются лишь 2 препарата - интрон А и роферон-А.

Генерические (generic) препараты, выпускаемые по лицензиям фармацевтических компаний, производящих оригинальные препараты р-ИФН, имеют свои торговые названия. Эти препараты также производятся по стандартам качества GMP и отличаются высоким качеством, но имеют меньшую стоимость по сравнению с оригинальными препаратами. Они более многочисленны и представлены лекарственными препаратами, выпускаемыми в разных странах мира.

К этим препаратам относятся реаферон, реальдирон, эгиферон, хаверон, украферон, альтевир и др. Эти препараты представляют собой полные структурные аналоги интрона А (альфа-2b-ИНФ), изготовленные по стандартам GMP, но имеющие рыночную стоимость примерно в 3-4 раза ниже, чем стоимость интрона-А.

Все препараты р-ИФН характеризуются сходными механизмами противовирусного действия и практически идентичными основными фармакокинетическими показателями [20]. Важнейшие из них приведены в таблице 1.

Таблица 1. Важнейшие фармакокинетические характеристики препаратов р-ИФН

Показатель	α2-ИФН
Молекулярная масса	19 кДа
Максимальная концентрация в плазме	1,5 нг/мл
Период полувыведения	12 ч
Время циркуляции в крови в терапевтической концентрации	10-20 ч

**2. Препараты рибавирина.** Поскольку при ХГС препараты р-ИФН применяются только в комбинации с рибавирином, ниже приводим краткую характеристику этого противовирусного препарата, производимого в ряде стран под разными коммерческими названиями.

Рибавирин (РВ) представляет собой структурный аналог гуанозина (гуанинового нуклеозида), обладающий широким спектром выраженной антивирусной активности. Еще 20 лет назад было доказано, что, комбинируя инъекции препаратов р-ИФН с пероральным приемом РВ, можно получить выраженный аддитивный эффект и за счет него ощутимо снизить частоту рецидивов заболевания, что в итоге существенно повышает эффективность лечения больных ХГС.

В то же время, только пероральный прием РВ приводит к подавлению репродукции ВГС и снижению вирусной нагрузки, которое после курсового приема РВ может продолжаться 2-3 месяца. Однако, даже длительный прием РВ не приводит к элиминации ВГС.

При пероральном применении РВ быстро всасывается, а его биодоступность составляет около 50%. Он распределяется в плазме (в период 1-1,5 часов концентрация РВ достигает максимальной), секрете слизистой дыхательных путей и эритроцитах (в последних он сохраняется в течение нескольких недель после введения).

Выводится из организма медленно. Время полувыведения после однократного приема дозы 200 мг составляет 1-2 час из плазмы и до 40 дней из эритроцитов, а после курсового применения - около 300 часов.

**ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ р-ИФН БОЛЬНЫМ ХГС.** Прямым показанием для немедленного проведения ПВТ, в том числе, включающей препарат р-ИФН, является наличие в крови пациента РНК ВГС, но при условии обнаружения у него в крови повышенной (или периодически повышающейся) активности "печеночных" ферментов: аланинаминотрансферазы (АлАТ) и, особенно, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). Наличие при этом у пациента клинического синдрома хронического гепатита не является обязательным, поскольку значительная часть случаев ХГС

протекает субклинически, а клинически манифестные формы отличаются волнообразным течением.

Отдельного упоминания требует вопрос о показаниях к проведению ПВТ у больных ХГС с "мягким" доброкачественным течением заболевания, с умеренно повышенной активностью "печеночных" ферментов. При решении начать ПВТ у таких больных во внимание должны приниматься данные о наличии у пациента прямых (морфологических) или косвенных (эластографических) признаков прогрессирующего фиброза печени. Пациентам с такими признаками следует немедленно начинать ПВТ, которая может предотвратить или, как минимум, замедлить формирование на основе этого процесса ЦП.

Наконец, в специальном обсуждении нуждается и вопрос о показаниях к проведению ПВТ у больных с постоянно нормальной активностью всех "печеночных" ферментов, составляющим до 20% инфицированных и нередко формально рассматриваемые как "здоровые" вирусоносители (существование истинного носительства ВГС не признается!).

Считается, что у этих пациентов имеется торпидно текущий гепатит с минимальными признаками изменения печени и с компенсированными изменениями биохимических показателей периферической крови. В литературе есть указания на то, что у части таких пациентов, преимущественно с низким уровнем виремии, даже через много лет признаки фиброзирования ткани печени не выявляются.

Вместе с тем, у таких пациентов нельзя исключать возможность прогрессирования процесса и развития ЦП. Но поскольку заранее точно определить и выделить тех пациентов, у которых в дальнейшем разовьется фиброз печени, практически невозможно, при таких формах ВГС-инфекции исключительно важное значение приобретает регулярно проводимый лабораторно-инструментальный мониторинг процесса развития инфекции у каждого из таких пациентов, способный обеспечить своевременное выявление прямых и косвенных признаков прогрессирования фиброза печени.

Согласно позиции большинства современных специалистов в области лечения больных ХГС, такой мониторинг должен контролировать три показателя:

1) стабильность показателей активности "печеночных" ферментов в крови, поскольку обнаружение факта даже постепенного нарастания (даже в пределах нормального диапазона колебаний) активности этих ферментов повышает риск прогрессирования процесса фиброзирования;

2) стабильность "вирусной нагрузки" в сыворотке крови, так как даже несмотря на отсутствие прямой корреляции "вирусной нагрузки" с активностью воспалительного повреждения печени, наличие РНК ВГС в концентрации более 1 млн МЕ/мл повышает риск прогрессирования фиброза;

3) степень фиброза печеночной ткани, определяемая с помощью эластографии или по результатам морфологического исследования пункционного биоптата печени и выражаемая в стадиях от 0 до 4.

Согласно современным взглядам, больных, у которых за период наблюдения не было отмечено существенного повышения активности "печеночных" ферментов и/или повышение вирусной нагрузки даже в 10 раз (т.е. на 1 десятичный логарифм), а степень фиброза печени не превышает стадии F0 или F1, не считают нуждающимися в немедленном проведении ПВТ. В таких случаях эти пациенты должны оставаться под динамическим наблюдением врача и периодически повторно подвергаться указанному выше мониторингу, и только в случаях появления указанных выше признаков они подлежат лечению.

Исключения из этого правила могут составлять те пациенты, которые несмотря на отсутствие перечисленных выше показаний, настаивают на проведении им ПВТ.

В то же время, если у больного выявлен фиброз печеночной ткани, соответствующий стадии F2 или выше, то ему незамедлительно назначается ПВТ независимо от активности "печеночных" ферментов и уровня "вирусной" нагрузки.

**О ПРОЯВЛЕНИЯХ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ.** При назначении препаратов р-ИФН следует иметь ввиду следующее.

Во-первых, при длительном введении эти препараты могут оказывать миелосупрессивное воздействие, приводящее к угнетению красного и мегакариоцитарного ростков гемопоеза и к развитию анемии и тромбоцитопении.

Во-вторых, продолжительное введение препаратов способно вызвать и депрессию белого ростка кроветворения и привести к лейкоцитопении, и в частности, к нейтропении.

В-третьих, стимулируя факторы врожденного (антиген-независимого) иммунитета, эти препараты могут оказывать умеренное депрессивное действие на факторы приобретенного (антиген-зависимого) иммунитета, и в основном, на факторы, обеспечивающие резистентность к бактериальным инфекциям. Поэтому на фоне введения этих препаратов возможно развитие вторичных бактериальных инфекций.

В-четвертых, стимулируя экспрессию антигенов главного комплекса тканевой совместимости, эти препараты могут активизировать аутоиммунные реакции и усугубить протекающие в организме иммунопатологические процессы и становиться причиной инициации или клинической манифестации аутоиммунных заболеваний.

В-пятых, при длительном применении эти препараты могут оказать и нейротропное воздействие и вызвать нарушения не только в эмоционально-психической сфере и высшей нервной деятельности, но и в деятельности соматической и вегетативной нервной системы.

И, наконец, следует принять во внимание возможность усиления под действием препаратов р-ИФН побочного токсического действия 2-го компонента всех программ ПВТ - рибавирина (см ниже).

Следует иметь ввиду, что частота реализации и выраженность побочных действий препаратов р-ИФН зависят, с одной стороны, от доз этих препаратов, интенсивности режима и длительности их введения, а с другой стороны - от состояния основных функциональных систем организма, наличия и характера интеркуррентной патологии и индивидуальной переносимости лечения пациентами.

В силу этого, эскалация доз препаратов р-ИФН, равно как учащение режима, может вести к повышению частоты



регистрации и выраженности побочных проявлений. Существующие программы ПВТ являются неким компромиссом между эффективностью и частотой побочных эффектов, вызванных этими препаратами.

При длительном назначении РВ следует иметь ввиду следующее. Во-первых, прием РВ может привести к развитию гемолитической анемии, лейкопении и даже тромбоцитопении. Во-вторых, при приеме РВ могут появиться побочные эффекты, связанные с нервной системой: головная боль, головокружение, общая слабость, недомогание, бессонница, астения, депрессия, эмоциональная лабильность и др.

В-третьих, назначение РВ может приводить к сдвигам в деятельности сердечно-сосудистой системы (изменения артериального давления и пульса и даже остановка сердца) и дыхательной системы (диспноэ, кашель, одышка, бронхит, средний отит, синусит, ринит).

Кроме того, при приеме РВ могут отмечаться признаки дисфункции органов пищеварения (сухость во рту, снижение аппетита, тошнота и рвота, диарея, запор, панкреатит, стоматит, глоссит, кровотечение из десен), органов чувств (нарушение зрения, нарушение или потеря слуха, шум в ушах, а также мочеполовой системы (приливы, снижение либидо, дисменорея, аменорея, меноррагия, простатит. Возможно также развитие аллергических реакций.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ.** Принимая решение о проведении ПВТ с использованием препаратов р-ИФН и РВ, нельзя упускать из виду возможность наличия у пациента состояний, не только ограничивающих возможности применения этих препаратов, но и саму возможность их применения для лечения конкретного пациента.

В связи с этим, выделяют абсолютные и относительные противопоказания к назначению препаратов р-ИФН и РВ. Если первые полностью исключают возможность назначения этих препаратов, то последние указывают на необходимость применения этих препаратов с особой осторожностью при условии постоянного тщательного клинического и лабораторного контроля за картиной периферической крови и функциональным

состоянием важнейших систем жизнеобеспечения. Эти противопоказания перечислены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Перечень противопоказаний к назначению препаратов рекомбинантных интерферонов

<p style="text-align: center;"><b>АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</b></p> <p>Наличие у пациента:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Клинически манифестного, в т.ч., декомпенсированного ЦП;</li><li>2. Тяжелой анемии (уровень гемоглобина ниже 90 г/мл);</li><li>3. Выраженной лейкопении (содержание менее 2,5 тыс/мкл)</li><li>4. Выраженной тромбоцитопении (содержание менее 70 тыс/мкл)</li><li>5. Любых тяжелых аутоиммунных заболеваний;</li><li>6. Тяжелых заболеваний органов сердечно-сосудистой системы и почек</li><li>7. Тяжелых нарушений функций ЦНС и/или психотических состояний в момент начала лечения, включая депрессии и, особенно, сопровождавшиеся суицидальными попытками;</li><li>8. Хронического миелолейкоза в стадии акселерации или в период "бластного" криза;</li><li>9. Данных в анамнезе о судорожных состояниях (в том числе, эпилептических расстройствах);</li><li>10. Данных в анамнезе о трансплантации органов (кроме печени)</li></ol>
<p style="text-align: center;"><b>ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</b></p> <p>Наличие у пациента:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Компенсированного ЦП, но без признаков портальной гипертензии и печеночной недостаточности;</li><li>2. Онкологических заболеваний в терминальных стадиях;</li><li>3. Гематологических заболеваний, но без признаков нарушений функций важнейших систем жизнеобеспечения и грубых изменений картины периферической крови;</li><li>4. Почечной недостаточности, требующей регулярного проведения процедур гемодиализа;</li><li>5. Хронических обструктивных заболеваний легких;</li><li>6. Интеркуррентных бактериальных инфекций;</li><li>7. Лейкопении (содержание менее 3,0 тыс/мкл)</li><li>8. Тромбоцитопении (содержание менее 120 тыс/мкл)</li><li>9. Данных в анамнезе об аутоиммунных заболеваниях;</li><li>10. Данных в анамнезе о проведенной трансплантации печени;</li><li>11. Данных в анамнезе об инъекционном введении опиоидных наркотиков.</li></ol>

Таблица 3. Перечень противопоказаний к назначению  
рибавирина

<p style="text-align: center;"><b>АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</b></p> <p>Наличие у пациента:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Тяжелой анемии (уровень гемоглобина ниже 90 г/мл);</li><li>2. Любой гемоглобинопатии</li><li>3. Тяжелой хронической сердечной недостаточности</li><li>4. Почечной недостаточности (клиренс креатинина &lt; 50 мл/мин)</li><li>5. Декомпенсированного ЦП и печеночной недостаточности;</li><li>6. Аутоиммунных заболеваний (в т.ч. аутоиммунного гепатита);</li><li>7. Неподдающихся лечению заболеваний щитовидной железы;</li><li>8. Тяжелой депрессии с суицидальными намерениями;</li><li>9. Беременности и периода лактации.</li></ol>
<p style="text-align: center;"><b>ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</b></p> <p>Наличие у пациента:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Детского и юношеского возраста (до 18 лет);</li><li>2. Пожилого возраста;</li><li>3. Неконтролируемой артериальной гипертензии;</li><li>4. Декомпенсированного сахарного диабета с приступами кетоацидоза;</li><li>5. Хронической обструктивной болезни легких;</li><li>6. Тромбоземболии легочной артерии;</li><li>7. Нарушений свертываемости крови и тромбофлебитов</li><li>8. Данных в анамнезе о депрессии и склонности к суициду</li></ol>

**ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ НЕПОСРЕДСТВЕННО ДО НАЗНАЧЕНИЯ ПВТ.** Цель предтерапевтического обследования пациентов, которым намечается назначение ПВТ, в частности, препаратов р-ИФН и РВ, состоит в активном выявлении у них тех заболеваний и сдвигов в структурно-метаболическом гомеостазе, наличие которых может повысить вероятность проявлений побочных действий вводимых препаратов р-ИФН и РВ или усилить их выраженность, что может ограничивать возможности проведения ПВТ или даже

препятствовать ее проведению вообще из-за риска развития тяжелых осложнений после лечения.

Поэтому тщательное обследование пациентов, которым предстоит лечение препаратами р-ИФН, имеет важное практическое значение, так как оно позволяет не только выявить наличие у пациента противопоказаний к назначению этих препаратов, но и определить целесообразность проведения в процессе ПВТ специального мониторинга тех или иных показателей.

Во-первых, до начала ПВТ пациент должен быть осмотрен кардиологом, невропатологом и эндокринологом, а при возникшей необходимости - и другими специалистами. При наличии даже косвенных признаков вовлечения пациента в наркоманию, его должны обследовать нарколог и психиатр. Все пациенты до начала лечения должны пройти ультразвуковое исследование печени, а также ЭКГ и рентгенографию грудной клетки.

Во-вторых, кровь пациента должна быть подвергнута тщательному лабораторному исследованию, включающему определение практически всех тех общеклинических, коагулологических и расширенного перечня биохимических показателей. Обязательные лабораторные исследования таких пациентов приведены в таблице 4.

Надо также отметить и то, что при предтерапевтическом обследовании пациентов, которым намечается проведение ПВТ, весьма полезным считается и проведение ряда других исследований, результаты которых позволяют повысить объективность оценки риска развития тех или иных осложнений, которые могут возникнуть в процессе противовирусного лечения. Эти исследования перечислены в таблице 5.

Таблица 4. Перечень обязательных лабораторных исследований, проводимых больным ХГС до начала противовирусной терапии

1. Определение содержания в крови эритроцитов и СОЭ
2. Определение содержания в крови лейкоцитов
3. Определение содержания в крови тромбоцитов
4. Определение концентрации в крови гемоглобина
5. Определение концентрации в крови железа
6. Определение концентрации в крови ферритина
7. Определение концентрации в крови глюкозы
8. Определение концентрации в крови креатинина
9. Определение основных показателей коагулограммы
10. Определение в крови серологических маркеров ВИЧ-инфекции
11. Определение в крови серологических маркеров гепатита В
12. Определение в крови гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4)

Таблица 5. Перечень дополнительных лабораторных исследований, рекомендуемых для больных ХГС до начала противовирусной терапии

1. Определение в крови тиреотропного гормона гипофиза
2. Определение в крови показателей иммунограммы, т.е. процентного содержания иммуноцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD19 и CD16/56).
3. Определение в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов и различных аутоантител, обнаружение которых косвенно указывает на иммунопатологическую "настроенность" организма.

Результаты перечисленных выше исследований должны быть тщательно проанализированы, а при необходимости - обсуждены с профильными специалистами. И если не будет

найден обстоятельство, ограничивающих или препятствующих проведению ПВТ, может быть принято решение о начале этиотропной терапии.

Если же по тем или иным соображениям принимается решение о назначении ПВТ пациентам, у которого обнаружены какие-то относительные противопоказания или потенциально опасные пограничные состояния, то такому пациенту уже с самого начала лечения следует обеспечить постоянный и более тщательный, нежели у других больных, клинико-лабораторный контроль за показателями, отражающими функциональное состояние важнейших систем жизнеобеспечения.

В то же время, после принятия решения о необходимости проведения лечения данному пациенту, последний должен пройти еще три обязательных исследований "последней" линии.

1. Эластография печени, позволяющая количественно определить степень развития фиброза печени. Если она соответствует F4, то в этом случае пациент должен пройти ряд дополнительных исследований и, в том числе: фиброзофагоскопию (для оценки состояния вен пищевода), доплерографию сосудов печени (для оценки состояния кровотока в системе воротной вены) и компьютерную томографию органов брюшной полости (для выявления малых количеств жидкости в брюшной полости). Если у пациента будут выявлены признаки развития цирроза печени, то планируемая ПВТ должна проводиться с большой осморожностью и на фоне более тщательного мониторинга.

2. Определение генотипа ВГС, вызвавшего заболевание у конкретного пациента.

В случаях, если ВГС будет принадлежать генотипам "2" или "3" то лечение может быть начато без других ограничений и должно продолжаться в течение 24 недель.

В том случае, если ВГС принадлежит генотипу "1", то пациент должен быть исследован на определение полиморфизма гена интерлейкина 28b (IL-28b). Это же исследование может проводиться и у больных ХГС, вызванным ВГС генотипов "2" и "3".

Необходимость этого исследования связана с тем, что ожидаемая эффективность ПВТ, включающей препараты ИФН,

прямо зависит от варианта данного гена. При типе "СС" средняя эффективность достигает 80%; при типе "СТ" - она составляет порядка 40%, а при типе "ТТ" - она в среднем не превышает 20%.

Если у пациента ген IL-28b представлен вариантом "СС", то ему назначается ПВТ с использованием р-ИФН общей продолжительностью 48 недель.

Если же у пациента ген IL-28b представлен вариантом "СТ" и особенно "ТТ", то он до начала лечения должен быть информирован о том, что ПВТ, включающая препараты р-ИФН (и даже препараты пегилированного ИФН), с высокой вероятностью может оказаться недостаточно эффективной и пациенту следует назначить ПВТ, включающую противовирусные препараты прямого действия.

3. Определение у пациента "вирусной нагрузки", т.е. концентрации в его крови вирусной РНК. Величина вирусной нагрузки, установленная у пациента до начала противовирусной терапии, в дальнейшем используется в качестве "исходного" уровня вирусемии.

Следует особо отметить, что планируя ПВТ конкретному пациенту, следует до ее начала оценить имеющиеся у него вероятные шансы на достижение ожидаемого терапевтического эффекта лечения и оценить риск возможных негативных для пациента последствий ПВТ и ее осложнений. В этой связи важное значение придается выяснение факта наличия у каждого пациента достаточного числа, так называемых, "предикторов курабельности".

Каждый из таких "предикторов", будучи конкретной характеристикой пациента или заболевания, выступает в качестве фактора, наличие которого повышает шансы на достижение "хорошего" терапевтического эффекта этиотропной терапии. Так, при наличии у пациента нескольких предикторов эти шансы повышаются. Напротив, при недостаточном числе предикторов курабельности с большей степенью вероятности можно изначально ожидать низкой эффективности ПВТ.

Эти предикторы условно разделяют на 2 группы: 1) связанные с особенностями пациентов и 2) связанные с

особенностями ВГС-инфекции и ХГС. Такое деление отражено в таблице 6.

Таблица 6. Предикторы курабельности ХГС

<p><b>ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ:</b> возраст менее 40 лет, женский пол, низкий индекс массы тела, отсутствие маркеров инфицирования ВИЧ и вирусами других гепатитов, отсутствие в анамнезе алкоголизма; гетеросексуальная ориентация; отсутствие в анамнезе алкоголизма; гетеросексуальная ориентация; наличие в анамнезе перенесенного клинически манифестного острого гепатита С; наличие "С/С" варианта гена интелейкина 28b.</p>
<p><b>ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНФЕКЦИИ И БОЛЕЗНИ:</b> инфицирование не ранее, чем за 3-4 лет до момента начала ПВТ; умеренно повышенная активность АлАТ, АсАТ и ГГТ; низкая вирусная нагрузка; отсутствие гистологических признаков цирроза печени; принадлежность ВГС к генотипам "2" или "3"; низкое содержание железа в крови; отсутствие признаков холестаза; нормальная или умеренно повышенная активность ГГТ в крови; низкие титр anti-HCV и уровень в крови циркулирующих иммунных комплексов.</p>

**ПРОГРАММЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ПВТ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ р-ИФН.** Как уже отмечалось выше, в настоящее время для лечения больных ХГС применяются двухкомпонентные программы ПВТ, которые наряду с одним из препаратов р-ИФН включают РВ.

Под программой ПВТ понимается порядок, режим и дозы препаратов, вводимых пациенту на протяжении определенного промежутка времени. В литературе приведено описание нескольких разных программ ПВТ, включающих как препарат р-ИФН, так и РВ. При этом, говорят о программах, наиболее широко используемых для лечения больных ХГС. Эти программы называют стандартными программами ПВТ.



В таблице 7 представлены два варианта стандартной программы ПВТ, первый из которых используется для лечения ХГС, вызванного вирусами генотипов 2 или 3, а второй - для лечения ХГС, вызванного вирусами генотипов 1 или 4.

Таблица 7. Стандартные программы ПВТ больных ХГС

№	Лекарственные препараты	Суточная доза	Путь введения	Режимы введения	Длительность лечения
1	р-ИФН рибавирин	3 млн МЕ 0,8-1,2 г *	Подкожно per os	3 раза/нед ежедневно	6 мес 6 мес
2	р-ИФН рибавирин	3 млн МЕ 0,8-1,2 г *	подкожно per os	3 раза/нед ежедневно	12 мес 12 мес
* доза выбирается в зависимости от массы тела пациента					

Стандартные программы ПВТ используют для лечения первичных (ранее не получавших этиотропное лечение) больных ХГС, имеющих достаточное число "предикторов курабельности" (как правило, не менее 6) и, соответственно, средние шансы на излечение.

В ситуациях, когда пациент имеет меньшее число "предикторов курабельности" и, соответственно, более низкие шансы на получение ожидаемого терапевтического эффекта, могут применяться "усиленные" варианты стандартной программы ПВТ, отличающиеся либо более высокими дозами препарата р-ИФН (А), либо более частым его введением (Б). Сущность таких программ ПВТ отражена в таблице 8.

И, наконец, в ситуациях, когда приходится лечить первично-резистентных к ПВТ (ранее получивших ПВТ, но не излеченных) больных, приходится использовать, так называемые, "модифицированные" программы ПВТ, которые могут отличаться от стандартных программ: а) очень высокими дозами препаратов р-ИФН, напрмер, 10-15 млн МЕ) б) более частым введением препаратов р-ИФН и в) введением в

программу еще одного препарата в качестве "средства усиления" эффективности.

Таблица 8. "Усиленные" варианты стандартной программы ПВТ с более высокой дозой препарата

Варианты программы	Лекарственные препараты	Суточная доза	Путь введения	Режимы введения	Длительность лечения
А	р-ИФН рибавирин	6 млн МЕ 0,8-1,2 г *	Подкожно per os	3 раза/нед ежедневно	6 мес 6 мес
	р-ИФН рибавирин	6 млн МЕ 0,8-1,2 г *	Подкожно per os	3 раза/нед ежедневно	12 мес 12 мес
В	р-ИФН рибавирин	3 млн МЕ 0,8-1,2 г *	Подкожно per os	6 раза/нед ежедневно	6 мес 6 мес
	р-ИФН рибавирин	3 млн МЕ 0,8-1,2 г *	Подкожно per os	6 раза/нед ежедневно	12 мес 12 мес

И, наконец, в ситуациях, когда приходится лечить первично-резистентных к ПВТ (ранее получивших ПВТ, но не излеченных) больных, приходится использовать, так называемые, "модифицированные" программы ПВТ, которые могут отличаться от стандартных программ: а) очень высокими дозами препаратов р-ИФН, например, 10-15 млн МЕ) б) более частым введением препаратов р-ИФН и в) введением в программу еще одного препарата в качестве "средства усиления" эффективности.

Коснувшись существующих возможностей усилить терапевтическую эффективность программ ПВТ, следует особо отметить, что сегодня имеются веские основания полагать, что эффективность ПВТ можно заметно повысить, проводя лечение на фоне ежедневного перорального приема одного из препаратов урходезоксихолевой кислоты (УДХК) на протяжении всего курса ПВТ.

Это предотвращает развитие холестатического синдрома и заметно улучшает переносимость лечения и позитивно влияет на его отдаленные результаты. Эти эффекты связывают с

наличием у УДХК цитопротективной, антиоксидантной и антиапоптозной активностей. Наиболее известными коммерческими формами этого препарата являются "урософальк", "холудексан", "сафра" и др.

Следует иметь в виду, что выбор той или иной программы ПВТ у каждого конкретного больного должен осуществляться с учетом особенностей состояния важнейших физиологических систем жизнеобеспечения его организма, возраста и пола, массы тела, а также от наличия у него предикторов курабельности.

Такой выбор требует сопоставления избранных доз препаратов с потенциальным риском развития у конкретного пациента побочного действия этих препаратов. Следует помнить, что низкие дозы и редкое введение препарата не позволяют достичь основной цели лечения, а высокие дозы и частое введение сопряжены как с риском усиления побочного действия, так и с существующей возможностью формирования у пациента рефрактерности к ПВТ. Именно поэтому существующие программы лечения являют собой некий компромисс между эффективностью и побочными эффектами используемых препаратов.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ.** Контроль эффективности проводимого лечения должен осуществляться как в процессе его проведения, так и после его завершения.

Основным методом оценки и контроля эффективности ПВТ является установление факта достоверного снижения у пациента "вирусной нагрузки", идентифицируемого по снижению концентрации вирусной РНК, как минимум, в 100 раз (т.е. на два десятичных логарифма) по сравнению с ее исходной величиной, определенной до начала ПВТ. Очевидно, что для такой оценки необходимо наличие соответствующей информации о величине вирусной нагрузки непосредственно перед началом ПВТ.

Заметим, что за снижение вирусной нагрузки может приниматься и отмеченный после ПВТ факт исчезновения из крови вирусной РНК независимо от ее концентрации до начала лечения.

Эффективность противовирусного лечения обычно оценивается несколько раз. Такая оценка, проводимая в период противовирусной терапии (чаще всего, через каждые 2-3 месяца после начала лечения), называется текущей, а оценка эффективности лечения, проведенная после завершения ПВТ, считается конечной (финальной).

Важное значение отводится "раннему" контрольному исследованию, проводимому через первые 3 месяца после начала ПВТ. Такое исследование проводится для: 1) подтверждения эффективности ПВТ и 2) определения целесообразности ее продолжения.

Если при таком исследовании выявляется достоверное (более, чем 100-кратное) снижение вирусной нагрузки или же исчезновение вирусной нагрузки, то начальная терапия признается эффективной. Это значительно повышает шансы на развитие долговременного устойчивого эффекта лечения - у пациентов с таким "ранним" ответом противовирусная терапия должна быть продолжена.

Если же при таком исследовании выявить достоверное снижение вирусной нагрузки или исчезновение вирусной РНК в крови не удастся, то начальная терапия признается недостаточно эффективной, а возможность получения долговременного эффекта лечения представляется сомнительной. Поэтому в таких случаях продолжение противовирусной терапии считается нецелесообразным.

У пациентов, у которых до начала ПВТ выявлялись повышение активности главных "печеночных" ферментов (АлАТ и АсАТ), при "ранней" оценке эффективности ПВТ во внимание может приниматься и факт нормализации активности этих ферментов. В то же время, для признания эффективности начального этапа ПВТ у этих больных должно быть выявлено, как минимум, 10-ти кратное снижение вирусной нагрузки. В последнем случае противовирусное лечение может быть продолжено.

Финальная оценка эффективности противовирусной терапии осуществляется на основе двух критериев: 1) непосредственный результат, оцениваемый на момент

завершения лечения и 2) отдаленный результат, определяемый по продолжительности достигнутой ремиссии.

Непосредственный результат лечения оценивается по нескольким (биохимическим, морфологическим и др.) показателям, важнейшим из которых считается отсутствие в крови вирусной РНК.

Если после завершения ПВТ в крови пациента выявляется РНК ВГС, то терапия признается не эффективной. Если же после проведения ПВТ вирусная РНК в крови не выявляется, то терапия признается успешной.

Отдаленный результат лечения определяется продолжительностью достигнутой ремиссии, т.е. длительностью безрецидивного периода. Об излечении пациента от ХГС можно говорить только в случае, если у пациента отмечается УВО, при котором вирусная РНК в его крови не выявляется на протяжении более 6 месяцев после завершения ПВТ.

**МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНОГО В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ.** В процессе проведения ПВТ, помимо контроля эффективности лечения, должен проводиться и тщательный клинико-лабораторный, а при необходимости - и инструментальный мониторинг состояния организма пациента.

Такой мониторинг должен начинаться до начала лечения, поскольку без данных о "стартовых" значениях мониторируемых физиологических и биохимических показателей невозможно оценить характер их изменений в процессе проведения лечения. Ниже в таблице 9 приведен общий план такого мониторинга.

Таблица 9. План мониторинга больных, получающих ПВТ и кратность проведения исследований

Исследования	Кратность
1. Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов	1 раз в неделю
2. Беседа с лечащим врачом 3. Определение активности всех "печеночных" ферментов и уровня билирубина 4. Определение показателей коагулограммы	1 раз в месяц
5. Определение вирусной нагрузки * 6. Определение белковых фракций в крови	1 раз в 2 месяца
7. Определение глюкозы в крови 8. Определение креатинина в крови 9. Определение уровня тереоидных гормонов 10. Определение иммунограммы	1 раз в 3 месяца
* по желанию пациента может проводиться чаще	

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПВТ: ПРОФИЛАКТИКА И СТРАТЕГИЯ ИХ КОРРЕКЦИИ.** Одним из наиболее важных факторов, лимитирующих возможности проведения больным ХГС противовирусной терапии, является достаточно частое проявление побочного действия препаратов р-ИФН и РВ. Поэтому важное значение приобретет повышение эффективности профилактики развития проявлений побочного действия этих препаратов.

Такая профилактика включает соблюдение двух принципов.

1. Строгое соблюдение относительных противопоказаний и отбор больных, у которых клинико-лабораторные показатели, отражающие состояние важнейших систем жизнеобеспечения, не выходят за пределы возрастной нормы.

2. Максимально объективное соотнесение доз ИФН, планируемых к применению, и адаптационно-приспособительных возможностей организма пациентов, поскольку вполне логично ожидать, что со сниженными адаптивными резервами частота и выраженность побочного действия будут выше.

Однако, даже соблюдение этих принципов профилактики не дает гарантии от развития нежелательных последствий ПВТ. В силу этого важное практическое значение приобретают подходы, позволяющие полностью или хотя бы частично корректировать эти последствия лечения и, тем самым, обеспечить не только безопасность пациентов, но и приемлемое "качество жизни" этих пациентов.

Существует два основных способа коррекции побочных эффектов ПВТ: дозовая коррекция и медикаментозная коррекция.

В основе дозовой коррекции лежит тот факт, что в целом ряде случаев частота и выраженность проявлений побочного эффекта действия каждого из препаратов носит более или менее дозозависимый характер. Снижая дозы вводимых препаратов, часто удается добиться ослабления, а порой - и полного исчезновения клинико-лабораторных проявлений их токсического действия и, тем самым, помогает справиться с побочными эффектами и избежать прекращения лечения.

Медикаментозная коррекция может осуществляться как совместно с дозовой коррекцией, так и самостоятельно, в том числе, и после отмены лекарственного препарата. Объем и интенсивность медикаментозной корректирующей терапии всецело зависят от выраженности и характера проявлений побочного действия лекарственного препарата.

Медикаментозная коррекция должна основываться на патогенетическом принципе, хотя в ряде случаев она может проводиться как симптоматическая терапия. Для ее проведения могут использоваться все существующие лекарственные препараты с соответствующими фармакологическими свойствами, если их назначение не сопряжено с риском усугубления состояния пациента и из-за неблагоприятного воздействия этих препаратов на основное заболевание.

Ниже мы остановимся на подходах, используемых для коррекции наиболее часто отмечаемых проявлений побочного токсического действия препаратов р-ИФН. В таблице 10 приведены наиболее часто (чаще, чем в 5% случаев) отмечаемые проявления побочного токсического действия препаратов р-ИФН.

Таблица 10. Наиболее частые проявления побочного токсического действия препаратов р-ИФН

Побочные эффекты	Частота регистрации
Гриппоподобный синдром	60-80%
Депрессия и раздражительность	до 30%
Тошнота и гипорексия	до 25%
Анемия, лейкопения, тромбоцитопения	до 20%
Вторичные бактериальные инфекции	до 10%

Проявления гриппоподобного синдрома (подъем температуры, недомогание и мышечно-суставные боли в спине и ногах) нуждаются в коррекции лишь в случаях их значительной выраженности и, главное, при подъеме температуры выше 38°C. Для коррекции можно использовать отвлекающие средства, обильное питье, а также аспирин. При миалгиях и артралгиях могут назначаться нестероидные противовоспалительные препараты. Учитывая выраженную гепатотоксичность парацетамола, назначать содержащие его препараты можно лишь с осторожностью и не более 0,5 г сутки.

Проявления побочного действия препаратов р-ИФН и РВ на психоэмоциональную сферу требуют отмены лечения лишь в редких случаях. Для их коррекции могут применяться невысокие дозы антидепрессантов, особенно - при наличии миалгий, артралгии и др.

Терапия антагонистами опиатов во многих случаях может снизить выраженность психотропных эффектов. Однако такая коррекция требует индивидуального подбора доз опиатных антагонистов.

Тошнота нередко становится причиной значительного снижения переносимости больными ПВТ, а ее коррекция приобретает существенное значение в качестве фактора, позволяющего продолжить лечение. Для коррекции тошноты могут использоваться любые, в том числе, сильнодействующие антиэметики из группы серотронов (блокаторов рецепторов серотонина и дофамина). В то же время, возможности применения в



качестве антиэметиков глюкокортикоидных гормонов ограничены из-за их функционального антагонизма с ИФН.

Одну из наиболее серьезных проблем составляет группа побочных эффектов препаратов р-ИФН и, частично, РВ, связанных с проявлениями миелодепрессивного действия этих препаратов. Именно эти побочные эффекты являются важнейшей причиной остановки ПВТ.

Анемия обычно обусловлена побочным действием РВ, хотя известно, что и препараты р-ИФН также способны индуцировать ее развитие. Для коррекции анемии используют два подхода:

1) снижение дозы РВ или временная отмена его приема (при уровне  $Hb < 100$  г/л дозу РВ снижают вдвое, а при уровне  $Hb < 85$  г/л его отменяют);

2) назначение препаратов эритропоетина (рекормона, эпрекса или др.) в форме 5-10 дневного курса по 1000 МЕ, в том числе, на фоне перорального приема препаратов железа.

Лейкопения, и в первую очередь, нейтропения у больных ХГС, получающих ПВТ, может иметь мультикомпонентный характер, но чаще всего она обусловлена миелосупрессивным действием препаратов р-ИФН. Для коррекции лейкопении используют два подхода:

1) снижение дозы или отмена препаратов р-ИФН (при содержании лейкоцитов 1500/мкл дозу р-ИФН снижают вдвое, а при их содержании 1000/мкл введение препарата р-ИФН останавливают);

2) назначение препаратов лейкоцитарных колониестимулирующих факторов (КСФ), способных ускорять созревание клеток-предшественников белого роста костного мозга. Оптимальным считается назначение нейпогена (филграстима) - гранулоцитарного КСФ (G-CSF) в форме 3-5 дневного курса.

Тромбоцитопения может стать следствием, как минимум, трех причин: 1) иммуно-опосредованная секвестрация мегакариоцитов в органах ретикуло-эндотелиальной системы; 2) развитие относительного дефицита тромбопоэтина (ТП) и 3) нарушение передачи митогенного "сигнала" от ТП к мегакариоцитам. Для коррекции тромбоцитопении также используют два подхода:

1) снижение дозы или отмена препаратов р-ИФН (при содержании тромбоцитов 50000/мкл дозу р-ИФН снижают вдвое, а при их содержании 25000/мкл введение препарата р-ИФН останавливают);

2) назначение препаратов ТП, ускоряющих созревание мегакариоцитов в тромбоциты. С этой целью может быть использован элтромбопаг (револейд), являющийся лигандом мембранного рецептора ТП, инициирующего внутриклеточные сигналы, индуцирующие пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов. Последний принимается в форме таблеток в течение 1-2 недель.

При развитии вторичных бактериальных инфекций (бронхитов, синуситов, фурункулеза, инфекции мочевыводящих путей) применяют адекватную терапию. Однако при их тяжелом течении назначают антибиотики широкого спектра действия, а при возможности установить чувствительность возбудителя - с узконаправленным действием. При развитии тяжелых инфекционных осложнений типа фебрильной нейтропении можно использовать антибиотики в комбинации с нейпогеном.

Упоминания требуют и аутоиммунные заболевания и состояния, развившиеся на фоне длительного введения препаратов р-ИФН. Тактика их коррекции определяется соотношением "тяжесть побочных эффектов и степень продолжения ПВТ". Если избранная регистрирующая терапия не противоречит лечению основного заболевания, можно прибегнуть к дозовой коррекции и в зависимости от ее результата решить вопрос о целесообразности проведения медикаментозной коррекции или остановки основного ПВТ.

Так, при каждом зуде и сыпях могут назначить антигистаминные препараты и кортикостероидные препараты наружного применения. Но если у больных выявлены васкулиты, аутоиммунные гепатит, тиреоидит, бронхиальная астма и другие остропротекающие и прогрессирующие заболевания, то введение препаратов р-ИФН немедленно прекращают.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Под ред. М.В. Невского. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.;
2. Мамедов М.К., Керимов А.А. Современные подходы к этиопатогенетическому лечению трансфузионных вирусных гепатитов. // Азерб. мед. Ж, 2002, N.2, с.95-98;
3. Кадырова А.А., Рекомбинантные интерфероны - важное достижение биотехнологии. // Биомедицина, 2004, N.2, с.42-45;
4. Кадырова А.А., Ганиев М.М., Мамедов М.К. Современные препараты альфа-интерферонов и их применение в клинической медицине. // Азерб. фармацевтический Ж., 2004, N.2, с.36-39;
5. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.;
6. Мамедов М.К. Вирусный гепатит С. Баку: Эли, 2010, 192 с.;
7. Хронические вирусные гепатиты. / Клинические рекомендации. Гастроэнтерология: 2006-2007. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: Геотар-Медицина, 2006, с.99-122;
8. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. Применение лекарственных препаратов на основе ингибиторов вирусных ферментов, как возможность совершенствования этиотропной терапии больных вирусным гепатитом С. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2013, N.1, с.52-54;
9. Мамедов М.К. Развитие этиотропной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С - успехи, разочарования и надежды. // Современные достижения азербайдж. медицины, 2014, N.2, с.3-11;
10. Мамедов М.К. Таргетная терапия вирусного гепатита С: вчера, сегодня и завтра // Биомедицина, 2015, N.1, с.3-8.
11. WHO' Guidelines for the screening, care and treatment of person with hepatitis C infection. Geneva, 2014, 122 p.
12. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э. О результатах применения препаратов человеческого

рекомбинантного интерферона альфа для лечения больных хроническим гепатитом С.//Биомедицина, 2010, N.3, с.20-22;

13. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Нагиева Н.М. Фармакотерапевтическая и экономическая оценка лекарственных препаратов рекомбинантных и пегилированных интерферонов, как средств для лечения больных хроническим гепатитом С.// Фармация Казахстана, 2015, N.6, с.33-35;

14. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. О "ранних" и "поздних" проявлениях побочного действия двух различных препаратов рекомбинантного альфа-интерферона человека у больных хроническими вирусными гепатитами.//Врач-аспирант, 2015, N.2.2, с.230-234;

15. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М.и др. Оценка эффективности разных программ противовирусного лечения больных хроническим вирусным гепатитом С, включающих лекарственные препараты рекомбинантных и пегилированных интерферонов. // Биомедицина, 2014, N.4, с.18-20;

16. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М., Нагиева Н.М. Возможности противовирусной терапии некоторых категорий больных хроническим гепатитом С, проводимой с использованием "средних" и "высоких" доз рекомбинантного альфа-интерферона. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2015, N.1, с.35-39.

17. Пальгова Л.К., Сулейменова З.И., Доскожаева С.Т. и др. Алгоритмы диагностики и ведения пациентов при хроническим гепатите С. Алматы: Фикмедикаль, 2009, 11 с.

18. Hepatitis C virus. Eds. P. Karayiannis, J.Main, H.Thomas. London: International medical press, 2009, 210 p.;

19. European Association for the study of the liver. EASL. Clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection.//J.Hepatology, 2014, v.69, p.393-420;

20. Мамедов М.К., Кадырова А.А. О механизмах реализации терапевтического действия лекарственных препаратов, используемых для этиотропного лечения больных хроническим вирусным гепатитом С. // Биомедицина, 2015, N.2, с.3-8.

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АлАТ - аланин-аминотранфераза  
АсАТ - аспартат-аминотранфераза  
ВГС - вирус гепатита С  
ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза  
ИФН - альфа-интерферон человек  
МЕ - международные единицы  
ПВТ - противовирусная терапия  
РВ - рибавирин  
р-ИФН - рекомбинантные альфа-интерфероны  
ПЭГ-ИФН - пегилированные интерфероны  
УВО - устойчивый вирусологический ответ  
ХГС - хронический вирусный гепатит С  
ЦП - цирроз печени