### СОДЕРЖАНИЕ.

### Введение.

### 1. Интерфероны.

### 2. Индукторы интерферонов.

3. Иммуномодуляторы со способностью индукции эндогенных интерферонов.

## 4. Побочное действие препаратов интерферона.

## Литература.

### Введение.

Проблема клинического применения интерферонов является на сегодняшний день актуальной для широкого круга специалистов, включая клиницистов, а также врачей практичечкого здравохранения. Возрастающий интерес практических врачей к этой проблеме обусловлен не только высокой эффективностью применения препаратов интерферона при таких патологических состояниях, как вирусные и онкологические заболевания, болезни крови, но и неуклонным ростом числа больных, страдающих вышеперечисленными заболеваниями.

В последнее время выходит в свет много обзоров, статей и книг, посвященных изучению фармакологических свойств препаратов интерферона, но, к сожалению, опыт их клинического применения накапливается значительно медленнее.

В данном пособии мы попытались объединить многочисленные зарубежные и отечественные работы, касающиеся этой проблемы. Были использованы литературные данные преимущественно последних 5-6 лет, а также некоторые собственные разработки.

Кроме того, уделено внимание сравнительной характеристике препаратов интерферона, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, и дифференцированному подходу к их применению в различных клинических ситуациях. Помимо клинических аспектов применения интерферонов, автор счел необходимым кратко рассмотреть биолонические аспекты противовирусной, противоопухолевой, иммуномоделирующей активности различных типов интерферонов, что важно для понимания фармаколонических эффектов, оказываемых препаратами интерферона.

Очевидно, что в таком многоплановом и точном деле, как создание справочного пособия, возможны изъяны и недостатки, поэтому все замечания и предложения будут приняты автором с благодарностью.

Автор выражаем благодарность всем лицам, оказавшим помощь в подготовке книги, особенно сотрудникам Смоленской государственной медицинской академии, чьи практические, критические и редакционные замечания были очень полезны.

### 1. Интерфероны.

Наиболее эффективными в лечении ВГ препаратами в настоящее время признаны интерфероны. Интерфероны (ИФН) — группа аутогенных гликопротеинов, биомеханизм действия которых связан с одновременным противовирусным эффектом — активацией клеточных генов, в результате чего синтезируются белки, ингибирующие синтез вирусной ДНК (РНК) и обладающие иммуномодулирующим эффектом — способностью усиливать экспрессию антигенов HLA на клеточных мембранах и увеличивать активность цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров [4]. ИФН подразделяются на два типа. К первому типу, действующему как ингибиторы репликации вируса и оказывающему преимущественно противовирусный эффект, относятся 22 различных подтипа ИФН-α и один подтип ИФН-β. Ко второму типу, проявляющему иммуномодуляторную активность, относятся ИФН-γ.

Существует три иммунологически различных класса ИФН: ИФН-α, ИФН-β, ИФН-γ. К ИФН естественного происхождения относятся лимфобластоидный и лейкоцитарный ИФН (ИФН-α), синтезируемые соответственно стимулированными моноцитами и В-лимфоцитами человека, которые затем экстрагируются и очищаются; фибробластный ИФН (ИФН-β), получаемый из культуры фибробластов человека, и Т-лимфоцитарный ИФН (ИФН-γ). К искусственно синтезируемым ИФН относится рекомбинантный ИФН-α, который представляет собой высокоочищенный единственный подтип ИФН-α, получаемый по рекомбинантной молекулярной технологии.

Среди рекомбинантных ИФН выделяют ИФН-α-2а (роферон-А), ИФН-α-2b (интрон-А), ИФН-α-2с (бероферон). Коммерческое название препарата лимфобластоидного ИФН-α — веллферон, а человеческого лейкоцитарного интерферона — реаферон (Россия). Кроме того, совсем недавно в клинической практике начали использоваться препараты рекомбинантных ИФН-α пролонгированного действия (конъюгированные ИФН-α), производимые в виде коммерческих препаратов пегасис и пегинтрон. Пегасис — это препарат ИФН-α-2а, соединенный с молекулой полиэтиленгликоля с общей молекулярной массой 40 кDa, пегинтрон — препарат ИФН-α-2b, объединенный с молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 12 кDa. Данные препараты обладают наибольшей противовирусной активностью среди всех рекомбинантных ИФН-α.

Рекомбинантные ИФН-α являются в настоящее время препаратами выбора при лечении гемоконтактных ВГ. Основными показаниями для лечения ими стало наличие активной вирусной репликации, маркерами которой в крови являются: при HBV-инфекции — HBeAg, DNA HBV; при HDV-инфекции — anti-HDV-IgM, RNA HDV; при HCV-инфекции — RNA HCV.

Благоприятными в прогностическом отношении факторами у больных хроническими вирусными гепатитами B, C, D при проведении ИФН-терапии могут считаться: небольшая длительность заболевания (менее 5 лет), молодой возраст (менее 45 лет), отсутствие гистологических признаков цирроза печени, низкий уровень аминотрансфераз сыворотки крови (не более 3 норм), низкое содержание железа в ткани печени (менее 650 мкг/г нативной массы) и нормальные показатели сывороточного железа (17–22 мкмоль/л) [5, 6, 7].

Противопоказаниями к назначению ИФН-терапии являются: декомпенсированный цирроз печени, тяжелые сопутствующие сердечно-сосудистые и психические заболевания, наркомания, алкоголизм, аутоиммунные заболевания, хроническая почечная недостаточность.

Использующиеся сейчас многочисленные схемы лечения различных по этиологии и активности вирусных гепатитов можно подразделить на три вида (терапия интроном А).

Режим высоких доз — 10 000 000 МЕ ежедневно до получения нормальных трансаминаз, затем 3 000 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев.

Режим средних доз — 5 000 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 2 — 3 месяцев, затем 3 000 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 4 — 12 месяцев.

Режим малых доз — 3 000 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев.

Режим высоких доз часто применяется при острой фазе течения вирусных гепатитов. При хроническом течении начинают с режима высоких или средних доз, если имеется неудовлетворительная переносимость ИФН, переходят на режим малых доз [5, 6, 8].

Оценка эффективности ИФН-терапии проводится в соответствии с тестами контроля за лечением хронических вирусных гепатитов: нормализацией уровня трансаминаз, устранением маркеров фазы репликации вирусов гепатита В, С, D и морфологическим изменением ткани печени до и после курса лечения.

На фоне проводимой терапии рекомбинантными ИФН-α могут наблюдаться побочные эффекты, наиболее распространенным из которых является гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головные боли, миалгии), развивающийся в первую или вторую неделю лечения, который может быть ослаблен, как показали клинические наблюдения, инъекциями ИФН-α в вечерние часы. Кроме того, у пациентов отмечаются диспепсические явления, нарушения сна, потеря веса, слабость, лейкопения, тромбоцитопения у 12% больных, а также развитие тиреотоксикоза [15]. Большинство побочных эффектов являются дозозависимыми и могут быть устранены тщательным подбором дозы препарата [1, 5, 6].

Эффективность терапии ИФН-α довольно высока. Примерно у трети больных с хроническим гепатитом В и С и у 10% больных с HDV-инфекцией достигается устойчивый положительный ответ на лечение ИФН-α в обычных дозах (отсутствие репликации вируса, нормальный уровень АЛТ и АСТ через 6 месяцев после окончания монотерапии ИФН-α). Вместе с тем большинство авторов сегодня разделяют мнение о том, что лечение гемоконтактных вирусных гепатитов уже не может и не должно осуществляться с помощью одной только ИФН-терапии [9, 10, 11, 12]. Стала очевидной необходимость одновременного использования нескольких препаратов, способных воздействовать как на различные звенья собственно репликации вируса, так и на иммунную систему в целом, хотя интерфероны продолжают оставаться базисным компонентом лечения. Например, в случае возникновения рецидива после первого курса монотерапии ИФН-α предусматриваются комбинации ИФН-α с ламивудином при HBV-инфекции [5] и ИФН-α с рибавирином при HCV-инфекции с положительным эффектом у значительной части больных [11]. Изложенные на 36-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению болезней печени в Праге в апреле 2001 года результаты исследования клинической эффективности применения конъюгированного рекомбинантного ИФН-α — пегинтрона в сочетании с рибавирином свидетельствуют о еще более высокой противовирусной активности комбинированной терапии HCV-инфекции. Частота доказанного ответа у пациентов с не-1b-генотипом HCV превышает 55%. Еще более обнадеживающими кажутся результаты, полученные при использовании конъюгированного рекомбинантного ИФН-α — пегасиса: даже монотерапия этим новым препаратом, согласно предварительным данным, по своей эффективности превосходит комбинированное применение пегинтрона и рибавирина [12].

### 2. Индукторы интерферонов.

Индукторы интерферонов являются препаратами с комбинированным эффектом: этиотропным, направленным непосредственно на вирус-возбудитель, и иммуномодулирующим, то есть корригирующим нарушения системы иммунитета. Индукторы интерферонов представляют собой весьма разнородное по составу семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, объединенных способностью вызывать в организме образование собственного эндогенного интерферона. Они индуцируют синтез всех иммунологических классов интерферонов: α, β и γ в разных пропорциях. Все они хорошо сочетаются друг с другом, рекомбинантными ИФН-α, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами. Комбинированное применение с другими препаратами часто приводит к потенцированию эффектов индукторов интерферонов.

Индукторы интерферонов относятся к новому поколению лекарств и имеют ряд преимуществ перед рекомбинантными ИФН.

* Индукторы интерферонов не обладают антигенностью.
* Естественный, но стимулированный синтез эндогеннного интерферона не вызывает гиперинтерферонэмии, которая нередко возникает при использовании рекомбинантных ИФН, что в свою очередь приводит к побочным эффектам.
* Однократное введение индукторов интерферонов обеспечивает длительную циркуляцию интерферонов на терапевтическом уровне. Для достижения такого уровня экзогенных интерферонов требуется многократное введение высоких доз рекомбинантных ИФН.
* Рекомбинантные ИФН, принимая участие в иммунных реакциях организма, стимулируют неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов и вызывают экспрессию молекул HLA в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют эти антигены. Это может быть причиной усугубления аутоиммунного ответа организма человека.
* Некоторые индукторы интерферона (амиксин) обладают уникальной способностью запускать синтез интерферона в определенных популяциях клеток, что предпочтительнее, чем поликлональная стимуляция иммуноцитов рекомбинантными ИФН.
* Широко применяемые рекомбинантные ИФН являются препаратами α-интерферона, что существенно ограничивает их противовирусные свойства, так как для эффективной противовирусной защиты необходимо наличие всех трех классов интерферонов, синтез которых вызывается индукторами интерфероногенеза.

В настоящий момент проходят период клинических испытаний и уже применяются в практическом здравоохранении более десяти индукторов интерферона природного и синтетического происхождения. Часть из них используются для профилактики и лечения вирусных гепатитов.

Амиксин — известный отечественный препарат, является первым пероральным индуктором эндогенных интерферонов α, β, γ. Он наиболее полно сочетает в себе все преимущества индукторов интерферона. Являясь поликлональным стимулятором, амиксин вызывает синтез интерферонов первого и второго типа в Т-лимфоцитах, энтероцитах кишечника, гепатоцитах, проникает через гематоэнцефалический барьер и индуцирует интерферон в клетках мозга. У него отсутствуют мутагенный, тератогенный, эмбриотоксический, канцерогенный и другие токсические эффекты. Препарат не обладает антигенностью. Важной особенностью амиксина является вызываемая им длительная циркуляция в организме терапевтической концентрации интерферонов (50 — 100 ЕД/мл в сыворотке крови).

Препарат выпускается в таблетках по 0,125 г, по 6 или 10 таблеток в упаковке.

Сочетание в одном препарате этиотропных, иммуномодулирующих и патогенетических свойств, а также его полная совместимость с антибиотиками и другими средствами традиционного лечения вирусных и бактериальных инфекций позволяют применять амиксин для лечения таких заболеваний, как острые и хронические вирусные гепатиты, грипп, другие ОРВИ, герпес, рассеянный склероз, клещевой энцефалит, СПИД и др.

Исследования, проводившиеся в клинике инфекционных болезней РМАПО (Москва) и в клинике детских болезней ВМА по изучению эффективности амиксина при вирусных гепатитах, показали, что при остром течении вирусных гепатитов амиксин сокращает «вирусную нагрузку», способствует элиминации вирусов в первые 2 — 3 недели лечения, ускоряет процессы нормализации клинико-биохимических показателей. При лечении хронических гепатитов, особенно вызываемых HCV, или микст-инфекции, в случае удовлетворительного ближайшего эффекта требуется дальнейшее курсовое применение амиксина в течение года [13].

Лечение амиксином острых и хронических форм вирусных гепатитов В, С, В + С проводится на фоне общепринятой базисной терапии под контролем маркеров вирусной инфекции в крови: HBeAg и ДНК HBV при HBV-инфекции, РНК HCV при HCV-инфекции, а также HBsAg и показателей уровня билирубина, АлТ, АсТ, щелочной фосфатазы.

Для лечения острой формы вирусных гепатитов В, С, В + С амиксин назначается одним курсом по схеме: в первый день — 2 таблетки по 0,125, затем через каждые 48 ч по 0,125 (10 — 12 таблеток на курс).

Для лечения хронических вирусных гепатитов В, С, В + С назначается от 4 до 6 курсов по 10 — 12 таблеток (общее количество — от 40 — 48 до 60 — 72 таблеток).

Неовир — низкомолекулярный синтетический супериндуктор ИФН. Представляет собой производное карбоксиметилакридона с молекулярной массой менее 300. Неовир активирует стволовые клетки костного мозга, устраняет дисбаланс в субпопуляциях Т-лимфоцитов с активацией эффекторных звеньев Т-клеточного иммунитета и макрофагов. Неовир усиливает активность естественных киллеров, стимулирует продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2), нормализует продукцию фактора некроза опухоли, обеспечивая антитуморогенный эффект. Он также оказывает выраженный стимулирующий эффект на активность полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Неовир применяется при остром гепатите А, хронических гепатитах В и С, герпесвирусных инфекциях, а также для лечения и профилактики респираторных инфекций, вызванных вирусами парагриппа, риновирусами, РС-вирусом, аденовирусами, вирусом гриппа.

Неовир выпускается в инъекционной форме в виде стерильного 12,5%-ного раствора в 2 мл физиологически совместимого буфера. Проводится системное (в/в, в/м) введение препарата.

У 3 — 4% больных на фоне лечения неовиром наблюдается подъем температуры до субфебрильных цифр, сопровождающийся артралгиями. В этих случаях рекомендуется комбинированная терапия неовиром и НПВС [13].

Циклоферон — метилглюкаминовая соль карбоксиметилакридона, является синтетическим аналогом природного алкалоида *Citrus Grandis*. Он обладает пролонгированным противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Циклоферон способен вызывать образование α-, β- и γ-интерферонов в организме. Стимулированная индукция интерферона достигает 60 — 80 ЕД/мл в сыворотке крови. Эндогенный интерферон продуцируют иммунокомпетентные клетки — лейкоциты, макрофаги, фибробласты и эпителиальные клетки человека. Для циклоферона характерна низкая токсичность, отсутствие мутагенного, тератогенного, эмбриотоксического, канцерогенного эффекта, мягкое пролонгированное иммуномодулирующее действие, препарат хорошо сочетается с традиционными средствами терапии.

Выпускается циклоферон в виде 12,5%-ного стерильного водного раствора в ампулах по 2 мл, а также лиофилизированного порошка в ампулах или флаконах по 0,25 г активного вещества. В упаковке содержится 5 ампул или флаконов.

Циклоферон эффективен в отношении вирусов гепатита А, В, С, D, Е, клещевого энцефалита, герпеса, цитомегаловирусной инфекции, ВИЧ-инфекции и др. С успехом применяется для лечения хламидиоза, в комплексной терапии реактивного и ревматоидного артрита. Циклоферон вводится в/в или в/м 1 раз в сутки в дозе 2 мл — 250 мг на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12-й день курса лечения. В острый период заболевания в первый день дополнительно назначается одна в/в или в/м инъекция 4 мл — 500 мг. Для закрепления эффекта возможно повторение курса лечения. Схемы лечения гепатитов: гепатит А — курс лечения 23 дня (на курс 10 инъекций), острая фаза гепатита В — курс лечения 23 дня (на курс 10 инъекций), хронические гепатиты В и С — лечение в течение 70 дней (3 курса по 10 инъекций по 4 мл — 500 мг в/в). Положительный эффект от лечения наблюдается при гепатите А в 98% случаев, остром гепатите В — 75%, хроническом гепатите В — в 60%, хроническом гепатите С — в 25% случаев.

Полудан (полиаденур) — синтетический индуктор интерферона, состоит из двухнитевого комплекса полиадениловой и полиуридиновой кислот. Он обладает иммуномодулирующим действием, индуцируя образование эндогенного α- и β-интерферона. Показано применение полудана при гепатите В, герпетических кератитах и кератоконъюнктивитах. При лечении хронического гепатита В полудан вводится в/в по 150 мг дважды в неделю на 24 недели. Для повышения эффекта от лечения сразу после окончания 6-месячного курса полуданом больного переводят на терапию ИФН-α.

Полигуацил — индуктор интерферона, относящийся к синтетическим полимерам с двуспиральной ДНК. Он стимулирует выработку эндогенного интерферона в клетках крови, печени, затем повышение уровня интерферона наблюдается в селезенке, легких, мышечной ткани, лимфоидных органах. Спектр активности полигуацила охватывает острую фазу вирусных гепатитов, острые энцефалиты, грипп, бешенство. Применение полигуацила системное: в/в, в/м, возможно подкожное, интраназальное и аэрозольное применение препарата.

Кагоцел — препарат природных индукторов интерферонов, который относится к низкомолекулярным полифенолам, производным госсиптола. Он вызывает повышение уровня эндогенного интерферона в крови, печени, селезенке, почках, лимфоидных органах. Кагоцел применяется при гепатитах, клещевом энцефалите, бешенстве, гриппе, ОРВИ. Вводится в/м, п/о.

Рогасин — препарат природных индукторов интерферонов из той же группы, что и кагоцел. Вызывает повышение уровня эндогенного интерферона в крови, печени, селезенке, кишечнике. Доклиническими исследованиями было установлено, что рогасин эффективен в лечении гепатитов А и В и новообразований. Вводится он системно: в/в, в/м, п/к, п/о.

### 3. Иммуномодуляторы со способностью индукции эндогенных интерферонов.

* Цитокины-интерлейкины.*

**Интерлейкин-2 (ИЛ-2)** представляет собой гликопротеин, индуцирующий пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов. Усиление с помощью ИЛ-2 продукции ИФН-α ведет к активации макрофагов.

**Интерлейкин-12 (ИЛ-12)** активирует ТНJ-лимфоциты и NK-клетки, а также индуцирует выработку ИФН-α и ИЛ-2.

ИЛ-2 и ИЛ-12 назначаются в дозе 500 мкг п/к 2 — 5 раз в неделю на 4 — 6 месяцев. Неспецифическая стимуляция ими ингибирует репликацию ДНК НВV без уничтожения инфицированных гепатоцитов. Биохимическая ремиссия достигается в 20% случаев. Однако после окончания лечения уровень трансаминаз вновь повышается и нормальные показатели сохраняются лишь у 8% больных.

Глицирризин оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект, характеризующийся усилением Т-клеточной активности, стимуляцией и продукцией эндогенного g-интерферона, повышением фагоцитарной активности и антителообразования. Глицирризин применяется в лечении хронического репликативного гепатита В. В первый месяц лечения препарат назначают по 40 мл 3 раза в неделю, затем 2 раза в неделю. Терапию глицирризином продолжают не менее года, после чего назначается ИФН. Такое предлечение потенцирует последующий эффект интерферонотерапии у 60% больных с сероконверсией HBeAg, а у части больных наблюдается исчезновение ДНК HBV. Допускается и прямое ингибирующее влияние глицирризина на репликативную активность HBV.

**Амантадин** — препарат, широко применяющийся для лечения гриппа. В последние годы он стал использоваться для лечения больных хроническими гепатитами. Амантадин использовался в качестве монотерапии в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев. У 30% больных к концу лечения была достигнута биохимическая ремиссия и у более 50% снизилась виремия [1]. В ряде европейских стран (Австрия, Германия) официально применяются схемы «тройной» терапии хронического гепатита С, в ходе которой наряду с ИФН-α и рибавирином используются препараты амантадиновой группы (амантадин, ремантадин, симметрель, мидантан) в суточной дозе 200 мг. Частота доказанного ответа при таком режиме лечения у пациентов с не-1b-генотипом вируса составляет 60 — 70% и 50% у больных с 1b-генотипом вируса, не ответивших до этого на монотерапию ИФН-α или с рецидивом после ее отмены [12].

**Тимозин-α** — пептид, состоящий из 28 аминокислот, способный модифицировать иммунный ответ организма человека. Используется в клинической практике для лечения «дикого типа» (HBeAg+) HBV-инфекции. Назначается 1 мг тимозина-α 2 раза в день на 6 — 12 месяцев. Однако более целесообразно комбинированное лечение тимозином-α в дозе 1мг 2 раза в день и лимфобластоидным ИФН-α в дозе 3000000 ЕД 3 раза в неделю. После курсового лечения в 1 год эффективность терапии составляет 40 — 73% [1].

Все вышеуказанные препараты уже нашли свое место в клинической практике. Однако в гепатологии существует еще несколько перспективных направлений создания новых противовирусных лекарственных препаратов, о которых нельзя не упомянуть. Помимо недавно вышедших на рынок конъюгированных рекомбинантных ИФН-γ пролонгированного действия, которые сейчас всесторонне изучаются практической медициной, интересным представляется применение в будущем высокоактивных химических соединений, блокирующих ряд ферментов вируса гепатита С — геликазу, протеазу, РНК-зависимую РНК-полимеразу, принимающих участие в механизмах репликации. Клинические испытания проходит схема генной терапии хронического гепатита В с использованием противосмысловых олигонуклеотидов и рибозимов. Разработан также принципиально новый подход к лечению хронического гепатита С, когда в качестве объекта внешнего воздействия («рибосомальные ножницы», Pipe-line) выступает наиболее стабильная часть генома — Core-протеин. Результатом такого подхода стало создание препарата heptozyme, проходящего сейчас вторую фазу клинических испытаний [11, 12].

## 4. Побочное действие препаратов интерферона.

Одним из факторов, ограничивающих широкое применение препаратов интерферона в клинической практике, является наличие у них побочных эффектов. Выраженность побочных эффектов может широко варьировать и зависит от целого ряда факторов: состава препарата (класс интерферона, стабилизаторы, входящие в состав препарата), режима дозирования, пути введения, лекарственной формы препарата и состояния больного.

Очень часто причиной, вынуждающей врача отказаться от проведения и (или) продолжения лечения препаратами интерферона, является развитие побочных эффектов. В целом 10,7% больных прекращают лечение вследствие развития побочных эффектов. В таких случаях, на наш взгляд, необходимо четко представлять, какого характера эффекты имеют место у каждого конкретного больного. Существуют побочные эффекты, требующие немедленной отмены препарата (анафилактические реакции, отек легких и др.), снижения дозы и (или) изменения режима дозирования (умеренная анемия, некоторые психические расстройства), и эффекты, не требующие отмены препарата ("гриппоподобные" симптомы).

#### а. Природные -ИФН

Одной из причин возникновения побочных эффектов является введение препарата в высоких дозах. Наиболее часто наблюдаются "гриппоподобные" симптомы: озноб, иногда дрожь, лихорадка, головная боль, общее недомогание, миалгия. Препараты обладает дозозависимой токсичностью, связанной с развитием общих "гриппоподобных" симптомов. Указанные явления обычно становятся менее выраженными или исчезают при введении парацетамола и имеют тенденцию к уменьшению в процессе терапии. Однако при продолжении терапии возможно появление сонливости, слабости, чувства усталости, которые сопровождаются потерей аппетита и снижением массы тела.

**Система кроветворения.** Возможно угнетающее влияние на костный мозг, которое приводит к падению количества лейкоцитов (особенно гранулоцитов), тромбоцитов и снижению уровня гемоглобина. Кроме того, возможны нарушения процесса свертывания крови, что может вести к увеличению риска возникновения геморрагий. Редко развиваются иммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

**Центральная нервная система.** Увеличение медленной волны активности на ЭЭГ, тяжелая депрессия, апатия, спутанность сознания, кома. В некоторых случаях возможны эпилептические припадки; у детей эти приступы могут сопровождаться резкими подъемами температуры. Имеются сообщения о развитии двигательных расстройств (включая экстрапирамидные и мозжечковые нарушения ) у пациентов, страдающих раком.

**Сердечно-сосудистая система.** В отдельных случаях - артериальная гипотензия, гипертензия, аритмии. Имеются отдельные сообщения о развитии инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, ишемических нарушений периферического кровообращения.

**Желудочно-кишечный тракт.** Иногда тошнота, рвота, диарея. Возможно повышение уровня печеночных ферментов, которое обычно носит транзиторный характер, но в некоторых случаях может быть более постоянным. Описаны случаи некроза печени.

**Мочевыделительная система.** Редко - нефротический синдром и (или) почечная недостаточность (особенно у пациентов с миеломатозом и предшествующими нарушениями функции почек различной степени).

**Аллергические реакции.** В единичных случаях - крапивница, кожная сыпь, узловатая эритема.

**Местные реакции.** У некоторых больных отмечается местная реакция в области введения препарата.

**Прочие.** В единичных случаях - воспаление слизистых оболочек; редко, при длительном лечении - аллопеция. Могут встречаться гипотиреоидизм, изменения уровня антидиуретического гормона. После повторного внутривенного введения очень высоких доз препарата (100-200x106 МЕ) возможно развитие гипокальциемии и гиперкалиемии. Повышение риска развития инфекций.

#### б. Природные -ИФН

При введении природных -ИФН иногда возникают аллергические реакции, наиболее часто в виде крапивницы, при которых препарат отменяют. Могут развиваться лейкопения, тромбоцитопения, гипохромная анемия. Нередко возрастает уровень печеночных трансаминаз, а также щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, появляется альбуминурия.

Ухудшение общего состояния больного проявляется в повышении температуры (снимается введением жаропонижающих средств), появлении озноба, общей апатии и др. Могут появиться головная боль, ощущение тяжести в голове, бессонница и головокружение. При локальном введении препарата в опухоль головного мозга возможен судорожный синдром, требующий прекращения введения. При местном введении в злокачественную меланому кожи в месте введения могут возникнуть болезненность, краснота, ощущение жжения, отечность, пигментация. Из прочих симптомов отмечаются боль в суставах, иногда миалгии, чувство сдавления в груди, гипергидроз.

#### в. Рекомбинантные -интерфероны

Побочные эффекты, характерные для этой группы интерферонов, изучены и описаны наиболее детально. 15 лет клинического изучения рекомбинантных препаратов -ИФН показало их безопасность и сравнительно хорошую переносимость.

Так, например, безопасность интрона-А была оценена в клиническом исследовании 876 пациентов с разными типами онкопатологии [211]. Пациенты получали интрон-А в диапазоне доз от 1 до 200x106 МЕ/м2 в течение от менее чем 1 недели до более чем 99 недель. Препарат вводили внутривенно, подкожно или путем комбинации этих двух путей введения. Выраженность каждой реакции оценивалась согласно WHO-классификации: степень 0 - отсутствие реакции; 1 - слабая; 2 - умеренная; 3 - сильная; 4 - очень сильная или опасная для жизни

##### Литература

1. Недогода В. В. Фармакотерапия хронических диффузных заболеваний печени // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2000. № 6. С. 3 - 16.
2. Ивашкин В. Т. Терминология хронических гепатитов, реакции отторжения печеночного аллотрансплантата и узловых поражений печени // Русский медицинский журнал. 1995. № 6. С. 26 - 30.
3. Иоаниди Е. А. Клинико-иммунологическая характеристика и наш опыт лечения гемоконтактных вирусных гепатитов // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2000. № 8. С. 3 - 6.
4. Материалы Третьей Российско-Итальянской конференции по инфекционным болезням "Вирусные гепатиты В, С, D: противовирусная терапия на рубеже веков". М., 1999.
5. Ивашкин В. Т. Комбинированное лечение хронического гепатита В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. № 5. С. 57 - 60.
6. Горбаков В. В. Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. № 5. С. 61 - 67.
7. Никитин И. Г., Кузнецов С. Л., Сторожаков Г. И. Уровень сывороточного железа и результаты интерферонотерапии у больных с хроническим гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. № 3. С. 32 - 36.
8. Вирусный гепатит В: клиника, диагностика, лечение. Информационный бюллетень Шеринг Плау в РФ. 1998. Июнь. С. 14.
9. Соринсон С. Н., Корочкина О. В., Жданов Ю. Е. и др. Острая фаза гепатита С: диагностика, перспективы интерферонотерапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 1. С. 40 - 44.
10. Ивашкин В. Т., Маммаев С. Н., Лукина Е. А. Особенности иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 3. С. 24 - 30.
11. Павлов Ч. С. Гепатит С: естественное течение и подходы к терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 3. С. 2 - 6.
12. Никитин И. Г., Сторожаков Г. И. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 3. С. 7 - 11.
13. Петров В. А., Заболотняя Г. А. Индукторы интерферонов в лечении и профилактике вирусных инфекций // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2000. № 8. С. 7 - 12.
14. Заболотняя Г. А., Петров В. А. Ламивудин в лечении хронического гепатита В // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2000. № 8. С. 13 - 19.
15. Roti E., Minelly R., et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV-hepatitis treated with recombinant interferon-alpha // The American Journal Of Medicine. 1996. November. Volum 101. P. 482 - 487.
16. Leung N. Liver disease - significant improvement with lamivudine // Journal of Medicine Virology. 2000. № 61. P. 380 - 385.