

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

© Бондаренко А.М., 2009
УДК 616.9+616.36+616.08

А.М. Бондаренко

ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С – ФАРМАКОЛОГІЧНА ЛОТЕРЕЯ?

Обласний комунальний заклад «Криворізька інфекційна лікарня № 1»

*Проведений аналіз застосування основних сучасних засобів і методів противірусної терапії вірусних гепатитів (ВГ). Особливу увагу приділено високодозовій терапії рекомбінантними інтерферонами, пролонгованими інтерферонами (peg-*INF* і *alb-INF*), індукторами інтерферогенезу, а також їх комбінаціям з антивірусними хіміопрепаратами. Особливо зазначено, що інтерферони є інтерлейкінами, які мають складний, каскадний, багатоступінчастий геномний механізм реалізації ефектів інтерферонів. Показано, що основною умовою ефективності терапії *INF* є індивідуальна генетична і фенотипна чутливість до цих препаратів. Обґрунтовано неприпустимість застосування до *INF* дозозалежних ефектів антивірусних хіміопрепаратів, а також закономірність тяжких побічних ефектів терапії високими дозами *INF*. Показано, що сьогодні *INF* втратили роль провідного засобу терапії ВГ. Обґрунтовано необхідність активного пошуку нових засобів і методів противірусної терапії.*

Ключові слова: вірусні гепатити, інтерферони, противірусна терапія.

У зв'язку з капіталізацією всіх сфер діяльності в країні одним із провідних критеріїв призначення і проведення терапії сьогодні є економічна доцільність. Нині держава не може забезпечити задекларовану в Конституції безкоштовну медичну допомогу населенню в повному обсязі. Передусім це стосується дорогих медикаментів, імпортованих у країну. З урахуванням цього основний тягар витрат на лікування лягає власне на пацієнта, а обсяг і повнота терапії прямо залежать від його фінансової спроможності. Однаковою мірою це стосується і амбулаторної, і стаціонарної практики. Така ситуація створила умови для постійно зростаючого відтоку пацієнтів з державного в комерційний сектор медицини, який активно розвивається. Не секрет, що й державна медицина вже досить комерціалізована, як на офіційному, так і на неофіційному рівні (різні фонди, спец. рахунки, окремі платні послуги з діагностики й лікування). Істотну роль у цьому процесі відіграє й агресивна реклама фармакологічних фірм і реаліза-

торів їх продукції, які фактично нав'язують свої товари і лікарям, і пацієнтам.

На жаль, сьогодні в Україні немає реальної державної програми, присвяченої проблемі терапії вірусних гепатитів (ВГ). Також у протоколах МОЗ із діагностики і лікування ВГ у розділі етіотропної терапії (ЕТ) немає регламентації препаратів [1], за винятком протоколів для хворих з ВІЛ/СНІДом [2]. Таке положення речей не дає хворому на ВГ, за винятком пацієнтів з ВІЛ/СНІДом, жодної юридичної можливості бодай сподіватися на участь держави в оплаті противірусної терапії (ПВТ) ВГ. Більше того, лікар у державному секторі, призначивши пацієнтові терапію, не регламентовану офіційними документами МОЗ, фактично бере на свою установу юридичні зобов'язання щодо фінансування цього лікування, тому що його безкоштовність гарантується пацієнтові Конституцією, а пацієнт вправі відстоювати свої юридичні права. Такі випадки вже не є рідкістю. З огляду на це, призначення дорогої, хоча й необхідної, ЕТ ВГ у державному секторі охорони здоров'я практично виключене. Аналогічна ситуація має місце і відносно страхової медицини, тому що страхові компанії в Україні практично поголовно виключили з договорів страхування ПВТ ВГ. Виходячи з цього, закономірний висновок – якість і обсяг ЕТ ВГ сьогодні визначається тільки фінансовими можливостями хворого. Необхідно також відзначити, що вартість ПВТ ВГ сьогодні вкрай висока (нинішня економічна криза зробила її практично недосяжною в Україні), а самі ВГ, у першу чергу гепатит С (ГС), стали комерційними інфекціями. Наприклад, вартість первинного курсу ПВТ ГС пегільованими *INF* та рибавірином становить більше 10 тис. \$ США.

Незважаючи на великий досвід застосування засобів ПВТ протягом останніх 30 років, арсенал ефективних противірусних препаратів і сьогодні залишається вкрай обмеженим. Надії, покладені на *INF* як універсальні антивірусні препарати широкого спектру дії, не виправдалися. Проте, сьогодні на ринку присутній навіть надлишок комерційних препаратів рекомбінантних інтерферонів

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

(p-*INF*), що застосовуються в ЕТ ВГ, і тільки «ледачий» фармвиробник тепер їх не виготовляє. Ці p-*INF* мають різний ступінь спорідненості із природними *INF*, а отже й різну біологічну активність. Слід відразу зазначити, що синтез природних *INF* у людини кодується не одним, а групою генів (більше 20) [3-8]. У той же час p-*INF* продукуються промисловими штамми бактерійних або дріжджових мікроорганізмів, у геном яких інтегрований (у хромосому або у вигляді плазмід) тільки один із групи людських генів, відповідальних за синтез *INF*. Тобто, вже за своєю природою p-*INF*, порівняно з природними *INF*, є неповноцінними, як у структурному, так і у функціональному плані. Отже, хоча p-*INF* й притаманні основні властивості та ефекти природних *INF*, але вони істотно відрізняються від них. Також варто вказати, що з врахуванням фармакодинаміки p-*INF* застосовуються у дозах, що перевищують у десятки, сотні й навіть тисячу разів! фізіологічні концентрації *INF* у тканинах людини. Тому p-*INF* у цій ситуації варто розглядати вже не як інтерлейкіни (ІЛ), а як біологічні фармпрепарати з притаманними їм новими властивостями, відмінними від ефектів природних *INF*. Передусім це стосується токсичності такої терапії p-*INF*, а також прояву ними неприродної для ендогенних *INF* активності відносно нейрогуморальної, імунної систем та гемопоєзу. Однак, фармакодинаміку p-*INF* (виділяють тільки протівірусний ефект) пояснюють механізмами, які властиві саме ендогенним ІЛ. Слід також зазначити, що антивірусна активність не є основною функцією системи *INF* у макроорганізмі. *INF* володіють також вираженою антипроліферативною дією, що дозволило їх застосовувати в онкології і онкогематології [4, 5]. Однак ці ефекти *INF* хоча й важливі, але все ж таки основною функцією системи *INF* є не вони, а медіаторний зв'язок між нейроендокринною та імунною системами [3-5], про що, на жаль, забувають або не хочуть згадувати як дослідники, так і виробники p-*INF*.

Система *INF* – це фактично система регуляторних інтермедіаторів взаємодії нервової та імунної систем [4, 5]. І це, по суті, основна функція системи інтерферонів, а протівірусний ефект, хоча й вагомий, але не провідний! Протівірусна активність системи *INF*, за своєю суттю, вторинна і є проявом і наслідком однієї з її основних функцій – контролем за сталістю геному макроорганізму і захистом від чужинної зовнішньої і внутрішньої генетичної інформації. Саме така інтегральна оцінка механізму дії *INF*, а також оцінка їх дії на

надсистемному рівні дозволить у повному обсязі розглянути всі можливі ефекти терапії p-*INF*, у тому числі й побічні, а також максимально індивідуалізувати терапію *INF* залежно від її спрямованості.

INF – це молекулярні індуктори, в яких є специфічні клітинні рецептори, що мають межу насичення і рівень яких може різко знижуватися при високих дозах активатора [5-10]. Крім цього, рецептори, з'єднавшись з активатором, переходять на певний час у період рефрактерності (нечутливості до індуктора) [5, 8, 10]! Крім цього дія *INF*, як ІЛ, підлягає принципу зворотного негативного зв'язку – з чого випливає, що високодозова терапія *INF* призводить до супресії власної системи *INF* пацієнта, а тривала терапія її практично блокує. Тому особливу увагу в цій ситуації необхідно звертати на хворих з початковою недостатністю системи *INF*. Можливо саме з цим і пов'язана причина поновлення активної вірусної реплікації після скасування ПБТ p-*INF*. Варто також вказати на те, що механізми клітинної рецепторної чутливості та генної регуляції дії *INF*, незважаючи на значне число розрізнених даних, ще недостатньо вивчені, украй складні й мають багатоступінчасту структуру, в якій присутня велика кількість прямих і проміжних активаторів та інгібіторів [5-8, 10-12]. Це ще раз підтверджує – дія *INF* багато в чому індивідуальна, тому що генетично детермінована. Однак на практиці індивідуальний підхід при використанні p-*INF* у терапії ВГ з врахуванням індивідуальної чутливості до *INF* і можливості реалізації передбачуваних ефектів *INF* клініцистами практично не використовується, що дозволяє їм віднести *INF* практично до розряду протівірусних хіміопрепаратів з дозозалежним ефектом. Варто нарешті зрозуміти, що *INF* – не хіміопрепарати з чіткими дозозалежними ефектами! Але саме таке відношення до *INF*, без врахування їх біологічної функції як ІЛ, і породило високодозову (навіть мегадозову!) тривалу (до декількох років!) ЕТ ВГ, у тому числі й пролонгованими пегільованими *INF* (ПЕГ-*INF*), активна розробка яких (ковалентних комплексів альбумінів і *INF* – група альб-*INF*) триває й сьогодні [13-17] з метою домогтися для p-*INF* у тканинах пацієнта ще вищих концентрацій і ще на триваліший термін. Природно це супроводжується закономірним ростом числа токсичних і побічних ефектів *INF*-терапії, у тому числі й тяжких. Порушується головний клінічний постулат – «не нашкідь!» Адже ЕТ при ВГ не застосовується «за життєвими показаннями», а отже можливі тяжкі побічні ефекти такої терапії – абсолютно невиправдані. Тому багато в чому можна

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

вважати такий підхід до використання INF помилковим. Саме такий підхід призводить до дискредитації терапії INF як серед лікарів, так і у пацієнтів. Багато в чому цьому сприяє і вкрай висока, невиправдана вартість р-INF, не підтверджена відповідною ефективністю!

Загальновідомо, що чим вища доза й тривалість застосування препарату – тим вищі токсичність і частота побічних ефектів. Варто також особливо вказати, що використання ІЛ у дозах, порівнюваних з їх фізіологічним вмістом у тканинах, або такими, що помірно їх перевищують (у рази), призводить до стимулюючої дії на чутливі клітини. У випадку застосування високих доз таких препаратів – їх ефект супресивний, що по суті є реальною дією високодозової терапії р-INF і в першу чергу ПЕГ-INF.

Для об'єктивності варто вказати, що, за даними дослідників, застосування р-INF при терапії ВГ у дозах, що створюють концентрації α -INF у крові нижче 100 МО/мл (або 100 пкг/мл), є неефективним [3, 5, 18]. Для порівняння відзначимо – базальний рівень α -INF у крові клінічно здорової людини становить 0-5 і не перевищує 10 МО/мл, а при вірусних інфекціях в активний період рідко перевищує 50 МО/мл [5, 18]. Концентрацію α -INF у крові 100 МО/мл і більше досягають при використанні звичайних р-INF у дозах 1-3-5 млн МО на введення, а також, що не менш важливо, індукторів інтерферогенезу (ІНД) [3, 18], відмінною рисою й головною перевагою яких, порівняно з р-INF, є практично повна відсутність токсичності й побічних ефектів, а також індукція синтезу саме ендогенних INF, що не може призвести до утворення анти-INF антитіл, а відповідно не вимагає їх зв'язування та пригнічення синтезу високодозовою терапією INF.

На жаль, надії на застосування індукторів INF як альтернативи р-INF останнім часом не виправдовуються. Результати комплексної терапії ІНД INF разом із власно INF і рибавірином [19] особливо не відрізняються від кінцевих результатів терапії INF і ПЕГ-INF з рибавірином. Власний досвід використання ІНД показує, що у випадку чутливості пацієнта до ІНД у перші місяці (1-3) досягається зниження рівня ферментемії і вірусного навантаження не менш, ніж у 100 разів (особливо при її високих показниках). Однак, подальша терапія (до 6-8 міс.) ніби «заморожує» процес – рівень вірусного навантаження не підвищується, але й не знижується відносно отриманого в перші місяці терапії результату [3, 20, 21]. Необхідно також вка-

зати, що чутливість хворого до ІНД і здатність ІНД до індукції ендогенного INF на тлі терапії поступово знижується, що можливо пояснює причину «зупинки» ефекту. У цьому зв'язку необхідно вказати, що припинення застосування індуктора на 1-2 міс. знову відновлює до нього чутливість пацієнта, а також відновлює його антивірусну ефективність, але знову ж таки зазвичай тільки на 1-3 міс. [3, 5, 21, 22]. Слід сказати, що застосування ІНД INF може бути успішним тільки в разі чутливості клітин пацієнта і його систем INF у цілому до ІНД, а також його генетичною можливістю відповісти на таку індукцію, з врахуванням вкрай складного та каскадного механізму реалізації дії як самих INF, так і їх ІНД [3, 5-9].

При використанні сучасних ПЕГ-INF, чим пишуться їх розробники і виробники, концентрації α -INF у крові хворого досягають рівня більше за 1000 МО/мл на період у декілька діб!, а стосовно альб-INF, що приходять їм на заміну, – ці показники будуть істотно вищими! [14-17, 23] Стає очевидним – застосування ПЕГ-INF збільшує початковий рівень INF у крові й тканинах хворого більш ніж в 100-200 разів!, що, очевидно, і є природною причиною частих і тяжких побічних ефектів такої терапії. З позицій розуміння терапії INF як терапії імуномедіаторами – ІЛ, ці ефекти не просто очевидні, а закономірні!

Але застосування небезпечної високодозової INF-терапії в комбінації з також досить токсичним рибавірином, застосування комбінацій з INF різних ІЛ, ІНД інтерферогенезу, рибавірину, амантадину, інгібіторів вірусних протеаз і полімераз, а також застосування монотерапії ІЛ [3, 24-29] – реальна ситуація, сформована в сучасній ЕТ ГС. Заявлена висока ефективність такої терапії, як правило, не має реального практичного підтвердження. Прикладом цього може бути сама INF-терапія ГС, що використовується більше 15 років як етіотропна, імуномодуюча, а сьогодні ще й антифіброзна, однак так і не виправдала покладаєних на неї надій. Та, незважаючи на це, широка і нерідко агресивна реклама INF переважно для терапії ГС за активної участі представників наукової і практичної медицини, принесла та продовжує давати високі прибутки виробникам INF. Це можливо і є основною причиною продовження ери застосування INF у терапії ВГ, незважаючи на низькі показники співвідношення ефективність/ціна лікування.

Тому наведене вище з високою ймовірністю може характеризуватися не як прогресивний,

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

цілеспрямований пошук нових підходів до ПВТ ГС, а як емпіричні, суєтні, розпачливі й хаотичні спроби, прикриті елементами вибіркового наукового обґрунтування знайти засоби й методи ЕТ ГС, що відповідає одному з найнижчих рівнів наукового пошуку.

Сучасна ЕТ ВГ по суті є імунomodуючою, тому що її основу становлять INF, інші ІЛ та ІНД INF. Широке використання такої імунотерапії ВГ з великою різноманітністю імунопрепаратів, а також їх комбінацій, іноді навіть безглузких (з діаметрально протилежним механізмом дії) протягом останніх 10-15 років не дало відчутного ефекту. Це явно свідчить про те, що нібито досконало вивчений на сьогодні імунопатогенез ВГ вимагає подальшого глибокого дослідження, що дозволить розробити об'єктивні науково обґрунтовані засоби й методи імунотерапії ГС.

Незважаючи на всі потуги створення нових засобів і методів ЕТ ВГ, її ефективність залишається невисокою. INF-терапія з її розмаїтістю р-INF, «революційних» ПЕГ-INF, їх комбінацій з хіміопрепаратами та імунomodюляторами не дали очікуваних результатів. Застосування нової групи р-INF – альб-INF, спрямованих на досягнення ще вищого рівня INF у крові й тканинах хворого на триваліший термін, ніж у ПЕГ-INF, теоретично також не може бути істотно ефективніше, але об'єктивно збільшить число побічних ефектів, про що докладно було викладено вище. РНК-ова ж природа більшості збудників ВГ також не дає особливих перспектив і для противірусних хіміопрепаратів, з урахуванням високої ймовірності швидкого розвитку до них резистентності збудників, що підтверджується практикою їх застосування [3, 5, 24, 26, 27, 30].

Крім цього, віруси і процеси їх взаємодії з клітинами, в яких вони реплікуються, не можна ототожнювати з бактерійними і паразитарними, навіть внутрішньоклітинними інвазіями, при яких доза етіотропного препарату є однією з найголовніших умов ефективності терапії в цілому. Навіть у випадку зниженої чутливості чи й нечутливості цих збудників до наявного антибактерійного або антипаразитарного препарату їх нерідко можна успішно перебороти високодозовою ЕТ. Зовсім інша ситуація у випадку використання INF. Адже за своєю суттю INF не мають прямої противірусної дії, а є активаторами (індукторами) в чутливих до них клітинах, опосередковано через дуже складний, генетично опосередкований і регульований каскадний механізм процесів захисту від чужорідної

(вірусної) генетичної інформації [5, 8, 31-34]. Уже саме поняття індукції в біологічних системах завжди передбачає захисний механізм від надлишку індуктора, що реалізується у виснаженні чутливих до нього рецепторів і ефекторних механізмів індукції та може призвести до загибелі клітини. Виникає всім відоме явище рефрактерності (нечутливості) до індуктора, що не в змозі перебороти навіть його гіпердозу. Навпаки, надлишок індуктора нерідко призводить до апоптозу чутливих до нього клітин. Крім цього, більшість індукторів у біологічних системах підкоряються закону зворотного негативного зв'язку і при перевищенні рівня природного індуктора або близького до нього аналога вище від певного порога система блокує синтез і дію такого індуктора. Тому надлишкове й постійне введення р-INF просто фізично не може безмежно підвищувати антивірусну активність клітин. Крім цього, варто вказати, що сьогодні вже практично доведена наявність у людини, поряд з нейроендокринною, функціонально єдиною імуно-ендокринною регуляторною системою, де гормони та імуноцитокіни, в тому числі й INF, тісно взаємопов'язані та взаємозалежні [4, 5, 7-9]. Тому терапія INF як ІЛ фактично є гормональною терапією, а з урахуванням високих доз застосовуваних р-INF – вона стає вкрай жорсткою, а отже й небезпечною і з непередбаченими наслідками з огляду на інтегральну роль системи INF. У цьому зв'язку особливо варто вказати на те, що макроорганізм не йде за INF-терапією, а навпаки, активно опирається їй. Так, практично через місяць у тканинах пацієнта має місце досить високий рівень специфічних до застосовуваного р-INF антитіл, що й блокують його активність [5, 25, 30]. Та якщо раніше при виявленні анти-INF антитіл терапію припиняли або змінювали використовуваний р-INF (наприклад $\alpha 2a$ -INF на $\alpha 2b$ -INF), що чітко було зазначено навіть в інструкціях виробників р-INF, то на сьогодні цю проблему вирішили «кардинально» із властивою сучасній медицині агресивністю – анти-INF антитіла зв'язують надлишком р-INF! Необхідно також особливо відзначити, що надлишок антигену, яким у цьому випадку є р-INF, призводить також до апоптозу продуцентів анти-INF антитіл і їх регуляторів, таким чином, практично повністю виключаючи захист макроорганізму від надлишку INF і збільшуючи блокування ендокринної системи INF. Враховуючи це, слід також відзначити високу ймовірність розвитку імунотоксичної патології на тлі терапії INF.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Необхідно також відзначити, що геном практично всіх відомих на сьогодні збудників ВГ людини, за винятком ГВ, є РНК-вим [25], що вкрай важливо для розуміння швидкого розвитку у таких збудників стійкості до антивірусної терапії як хіміопрепаратами, так і INF. Відомо, що при синтезі РНК РНК-полімерази не перевіряють правильність попереднього синтезу, що реалізується високим рівнем помилок у ланцюзі РНК (1 помилка на 10^4 - 10^5 нуклеотидів, що в 10^5 разів вище, ніж при синтезі ДНК!). Однак для прояву біологічної активності РНК це не має істотного значення, а, навпаки, сприяє активній еволюції РНК-ових вірусів і є одним з механізмів їх пристосування до несприятливих умов. Саме це є молекулярною базою швидкої появи резистентних до ЕТ вірусних мутантів, які активно реплікуються! Однак ця проблема при ГС сьогодні активно не розглядається, хоча поряд з можливою нечутливістю хворого до INF-терапії, проблема резистентних до терапії вірусних мутантів, швидше за все, і є причиною низької ефективності ЕТ ВГ, у тому числі й ГС.

Яскравою ілюстрацією низької ефективності терапії INF при ГС є бурхливий ріст числа повідомлень про підвищення ефективності р-INF або вирішення проблеми при раніше неефективних курсах р-INF всілякими (саме всілякими), постійно мінливими емпіричними комбінаціями INF з хіміопрепаратами (рибавірином, разом з рибавірином і амантадином), а нині ще й з інгібіторами вірусних протеаз і полімераз, ІЛ і ІНД INF [24, 19, 35-40]. У більшості цих комбінацій хаотичний, саме практично емпіричний підхід до вибору препаратів нагадує пошук нових антибіотиків, ефективність яких вкрай низька (лише 1 успішна знахідка на 10^3 - 10^4 і більше досліджень). Нерідкі сьогодні комбінації навіть по три препарати, що саме по собі може призвести до парадоксальних і несподіваних побічних ефектів такої терапії, у тому числі й віддалених. Особливо бентежить одночасне призначення INF та їх ІНД. Реально це може призвести систему INF до ефекту «загнаного коня», що фактично реалізується імуносупресією. Взагалі дуже дивує досить «ліберальне» ставлення сучасної медицини до терапії рекомбінантними ІЛ, а використання їх у гіпердозах і не за «життєвими показаннями», що супроводжується тяжкими побічними ефектами, – викликає закономірний усвідомлений протест.

Теоретичні докази на користь ефективності комбінацій ІЛ, а також їх комбінацій з хіміопрепа-

ратами, механізм антивірусної дії яких (рибавірин) щодо ГС і досі не можуть пояснити – малопереконливі з огляду на «виверти» статистичної обробки даних, а також кінцеву (фактично невисоку) ефективність терапії, практично зіставну при різних сучасних методах протівірусної терапії ГС. Особливо варто зупинитися на комбінаціях р-INF і ПЕГ-INF з рибавірином, що стала сьогодні незаперечним постульованим та практично єдиним стандартом терапії ГС. Як і у випадку з р-INF, ринок сьогодні перенасичений препаратами рибавірину, попит на який, з огляду на постульований стандарт, неухильно росте. Сьогодні більшість практикуючих лікарів вважає терапію ГС без рибавірину неефективною і навіть безглуздою, чому значною мірою сприяє активна агресивна реклама комбінованої терапії р-INF+рибавірин фармвиробниками. У наукових джерелах вже давно показано, що монотерапія ГС рибавірином неефективна [41, 42], хоча теоретично, з урахуванням фармакодинаміки рибавірину, він повинен блокувати реплікацію вірусу ГС. То ж окремі дослідники (без публікації своїх матеріалів) досі намагаються використати рибавірин у вигляді монотерапії ГС в разі наявності протипоказань до використання р-INF, мотивуючи це тим, що такі хворі взагалі залишаться без ПВТ, і не розглядають ніяких альтернативних варіантів.

Незважаючи на всю привабливість і доведеність численними, цільовими та навіть рандомізованими дослідженнями ефективності терапії хворих на ГС рибавірином+ПЕГ-INF [24, 26, 30, 38-40], а також даними численних «консенсусів» (що, по суті, є простими угодами, хоча вони стали «бездоганними» аксіомами) – досі немає зрозумілого пояснення саме механізму високої ефективності комбінації ПЕГ-INF+рибавірин порівняно з мало-ефективною монотерапією р-INF або взагалі неефективною монотерапією рибавірином! Однак важко не вірити такому числу досліджень, що вірогідно показали переваги комбінації ПЕГ-INF+рибавірин, хоча в історії науки було чимало оман, які вважалися непорушними основними досягненнями. Якщо не ставити під сумнів проведені дослідження, то, ймовірно, механізм синергії INF і рибавірину криється не в прямій протівірусній активності останнього, а можливо, враховуючи його внутрішньоклітинну активність, цей механізм може реалізовуватися через систему каскадної активації ефекторних механізмів дії власне INF. Якщо це так, то звідси виходить логічний висновок – необхідний пошук замість досить

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

токсичного і дорогого рибавіріну інших безпечніших активаторів ефекторних механізмів р-INF або ендогенних INF, можливо навіть і без використання власне самих INF! Такий підхід цілком реальний, враховуючи більш прискіпливий розгляд вже вивчених механізмів реалізації внутрішньоклітинних ефектів, які індукують самі INF [5-10].

У цьому зв'язку варто також зупинитися на досить високій токсичності терапії як р-INF, так і р-INF+рибавірин. Навіть виробники в інструкціях до цих препаратів істотно обмежують коло осіб, які можуть одержувати таку терапію [23]. Число побічних ефектів такого лікування дуже велике – від мієлотоксичності й активних автоімунних реакцій до тяжких психічних розладів [3, 21, 22, 43-47]. Важливо і те, що побічні ефекти можуть розвиватися рано, вже в перші тижні терапії, що вимагає постійного динамічного контролю за основними показниками гомеостазу [44-47]. Варто також вказати, що мієлотоксичність терапії може в кінцевому підсумку реалізуватися гіпо- і навіть апластичними процесами, а повне пригнічення ініційованих р-INF автоімунних процесів, з урахуванням патомеханізмів їх розвитку (найчастіше це автоімуноцитопенія) – досить сумнівне.

Необхідно також особливо вказати, що, незважаючи на досить високу токсичність терапії INF, у США (*U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration*) вже у грудні 2008 р. було дозволене застосування ПЕГ-INF і рибавіріну при лікуванні ГС у дітей, щоправда з 3-річного віку! [48]. Це ще раз підтверджує, що ЕТ ГС сьогодні зайшла в глухий кут, а реальної альтернативи INF немає або її навмисно не бачать. Підтвердженням цьому є й те, що багато гепатологів у випадку неефективності терапії ПЕГ-INF із рибавірином фактично відмовляються від подальшої ЕТ ГС, але продовжують використовувати цю неефективну! терапію для лікування хворих на ГС із фіброзом печінки з метою його стримування [24, 30, 38], незважаючи на побічні ефекти і токсичність такого лікування. Дуже показовими є рекомендації виробників ПЕГ-INF, багатьох «консенсусів» з ГС і навіть ВОЗ (у тому числі й у хворих на ГС+ВІЛ) у випадку тромбоцитопенії – не скасовувати р-INF, а можливо знизити його дозу і почати додаткову терапію вкрай дорогими еритропоєтинами, які по суті не є активаторами тромбоцитопоезу [49-51]. Щоправда сьогодні активно ведуться клінічні випробування перорального препарату, який підвищує рівень тромбоцитів [49-51]. Необхідно також особливо відзначити й рекомендації виробників

щодо застосування в терапії ГС рибавіріну [23]. Так, у випадку ускладнення терапії гемолізом рекомендують тільки знижені дози рибавіріну, а повне скасування препарату регламентують тільки у разі зниження рівня гемоглобіну до 85 г/л!

Наведені дані викликають не просто подив, а по суті є незрозумілими. Адже головний принцип усунення серйозних ускладнень і побічних ефектів фармакологічної терапії – її скасування. Однак очевидна зворотна ситуація, яка крім цього істотно підвищує вартість ЕТ ГС і змушує додатково корегувати її ускладнення.

Не секрет і те, що для активного просування своїх продуктів на ринку і збереження прибутку від вже морально застарілих і малоефективних препаратів багато виробників або їх представників використовують різні системи заохочення лікарів, які застосовують їх препарати. Природно, що не всі фармвиробники використовують такі способи просування своїх продуктів, але треба особливо відзначити, що такі випадки не поодинокі і вже склалися в налагоджену систему. Також треба вказати, що це абсолютно закономірно для країн із капіталістичною економікою, де фактор «зацікавленості» та індивідуального підходу є одним з важливих умов просування і збереження товарів на ринку. Як приклад можна навести активну, широку рекламну кампанію антибіотиків закордонних виробників, які були представлені медичній громадськості країн колишнього СРСР як новітні розробки. Насправді ці «новинки» використовувалися в Європі і США вже 10-15 і більше років та давно вичерпали свою новизну й ефективність. Однак для збереження прибутків фармвиробники змінюють їх комерційні назви, нерідко незначно модифікують склад і дозу препаратів та поставляють їх на ринок країн, що розвиваються, і країн колишнього СРСР. Крім цього, враховуючи викладене, на сучасному етапі це стало базою переповнення ринку країни «препаратами-генериками», що претендують на повну аналогію з оригінальними високоефективними препаратами («брендами»). На жаль, маючи начебто той же склад, що й оригінальні препарати, «генерики» відрізняються від них меншою ефективністю, хоча й нижчою ціною (сьогодні різниця в ціні не настільки значна), що наведено в багатьох джерелах.

Не сприяє високій ефективності терапії неодноразово озвучена в мас-медіа чиновниками різного рангу проблема фальсифікації медикаментів, рівень якої сьогодні перевищує навіть 50-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

70%! Тому не секрет, що нині, незважаючи на державний контроль, на фармакологічному ринку країни присутня велика кількість підробок, препаратів зі сфальшованими строками придатності, а також препаратів із заниженим вмістом діючих компонентів, заявлених виробником або його представниками. Сприяє цьому також високий рівень приватного капіталу в аптечному бізнесі. Відомо, що чим вища вартість продукту, тим ймовірніший ризик його фальсифікації, а ціна препаратів INF дуже висока. Активна реклама і зростаючий попит може сприяти активному фальшуванню INF. Тому в цей час вкрай актуальна практична оцінка реальної активності конкретного препарату INF, обраного клініцистом для терапії ВГ. На перший погляд, це здається нездійсненим. Але, незважаючи на гадану фантастичність запропонованого, такі дослідження досить просто виконати за допомогою звичайного імуноферментного аналізу (ІФА), використовуючи тест-системи для визначення активності промислових препаратів INF. Як приклад, можна привести набір реагентів «ProCon IF2» (інтервал обумовлених концентрацій – 1-25 нг/мл або 1 000-25 000 МО/мл, ТОВ «Протеиновый контур», Росія). Аналогічні тест-системи випускають й інші виробники, в тому числі й російська фірма «Вектор-Бест». Вартість такого дослідження становить всього 1-5 \$ США, що істотно нижче вартості навіть 1 ампули інтерферону (3 млн МО) і навіть незрівняна з вартістю курсової терапії. Проте, незважаючи на всю очевидність, доцільність і невисоку ціну, такі дослідження в практичному секторі медицини досі не використовують. Однак тільки така оцінка, що повинна стати сьогодні звичайною клінічною практикою ЕТ ВГ, дозволить вже на етапі вибору препарату INF мотивовано відмовитися від свідомо неефективної терапії, забезпечити моніторинг реальної якості наявних на ринку препаратів INF і дозволить різко знизити ймовірність залучення в аптечну мережу їх підробок.

Незважаючи на те, що ПБТ ВГ розробляється вже більше 20 років, вона залишається малоефективною. По суті ПБТ застосовується тільки при ГС, ГВ і частково при ГД. Найбільше число антивірусних препаратів (АВП) використовується при ГВ (високі дози р-INF, ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудин), при ГС – р-INF+рибавірин, іноді з амантадином та інгібіторами протеаз і полімераз, при ГД – фактично тільки високодозова терапія р-INF [17, 24, 26-29, 36, 37, 47, 51, 52]. Комбінована терапія ВГ із включенням ІЛ та індукторів INF, хоча

й застосовується вже більше 10 років, але, на жаль, її результати неоднозначні й по суті її кінцева ефективність істотно не відрізняється від офіційно визнаної ПБТ при ВГ [3, 5, 19]. Особливо необхідно відзначити те, що до кожного нового антивірусного хіміопрепарату у збудників ВГ стрімко розвивається стійкість. Дуже показний приклад з ламівудином, резистентність до якого розвинулась вже через 1,5-2 роки його використання, а він завжди представлявся як високоєфективний препарат. Крім його токсичності незабаром був виявлений і «ефект відміни», що проявляється різкою активацією вірусної реплікації ГВ і нерідко супроводжується печінковою недостатністю, що вимагає поновлення застосування вже неефективного препарату і вже за «життєвими показаннями», фактично прив'язуючи хворого до ПБТ під загрозою смерті! Ламівудин також виявився активним стимулятором вірусного мутагенезу, навіть ДНК-вого збудника ГВ. У цьому зв'язку необхідно відзначити, що в інших РНК-ових збудників ВГ, відповідно з урахуванням особливостей їх реплікації, рівня мутагенезу – резистентність до ПБТ може бути на декілька порядків вища, ніж у збудника ГВ! Цим фактично і пояснюється низька ефективність ПБТ при ВГ в цілому. Якщо така ситуація склалась при ПБТ моно-ВГ, то при мікст-ВГ – її ефективність закономірно ще нижча. Тому проблема ПБТ при мікст-ВГ сьогодні вкрай актуальна, однак з урахуванням низької очікуваної ефективності, активно не розробляється. Перешкоджає цьому і вузький спектр активності антивірусних препаратів (АВП) і їх досить висока токсичність. Тому при мікст-ВГ необхідна комбінація АВП, однак це може призвести до неприпустимої сумачії їх токсичності й непередбаченої взаємодії із зміною фармакодинаміки АВП, а отже й їх антивірусної активності.

Універсальними АВП на сьогодні є тільки INF, ІНД INF, а також імунокоректори (ІМК), що активують специфічну антивірусну імунну відповідь клітинної та гуморальної ланок імунного захисту. Однак і INF, і їх ІНД на практиці виявилися також малоефективними в плані ПБТ ВГ. Враховуючи те, що INF та ІНД INF є стимуляторами не тільки системи INF, а й клітинної ланки імунітету, їх можна віднести до ІМК, а самі INF до ІЛ. Але ефективність ІНД INF та INF при ВГ не надто велика, тому не варто переоцінювати можливості ефективності ІМК в ЕТ ВГ [3, 5, 18, 19]. То ж дані про ефективність тих чи інших ІМК та ІЛ у терапії ВГ також ще вимагають серйозної доказової бази! Викладене вище до-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

водить нагальну потребу кардинальної модифікації існуючих засобів і методів ПВТ ВГ або/і створення нових універсальних АВП з низькою токсичністю.

Особливо варто зупинитися на проблемі генетичної чутливості до INF та індукторів INF. Вона не нова і про неї знають вже більше 15 років [3, 5, 6, 8, 16, 19, 53, 54], однак у жодному з великих досліджень (навіть останніх років) і матеріалах численних консенсусів з ВГ такої інформації немає. Оцінку індивідуальної чутливості до багатьох препаратів, а також оцінку особливостей їх фармакокінетики проводять за жорстко пов'язаними з геномом фенотипними проявами. Найпростіші й доступні з них: стать, вік, расова належність. Більш досконалі методи – оцінка за жорстко генетично детермінованими системами еритроцитарних (ABO, Rh, kell та ін.) і лейкоцитарних (HLA) антигенів. З 2003 р. з урахуванням повного картування геному людини, а також широкої доступності генетичного аналізу, заснованого на праймерній ПЛР діагностиці (полімеразна ланцюгова реакція), це завдання істотно спростилося. Завдяки цьому сьогодні розвивається нова галузь медицини – фармакогенетика, яка вже почала активно застосовуватися у практичній медицині [7, 8, 55]. Однак і сьогодні фармакогенетичні методи оцінки індивідуальної чутливості до INF і їх ІНД не регламентуються, у доступній літературі практично не обговорюються, а отже й не використовуються на практиці. Це ще раз підкреслює вже сформований і далі культивований стереотип ставлення до INF як до звичайних хіміопрепаратів. У цьому зв'язку слід особливо зазначити, що в США FDA вже зобов'язало виробників включити до інструкцій і протоколів терапії як обов'язкову умову індивідуальне генотипування за окремими групами генів при використанні ряду протипухлинних та протівірусних препаратів, з огляду на їх можливу токсичність для пацієнтів з певним генотипом [55]. Враховуючи досить велику кількість небезпечних побічних ефектів терапії р-INF, а також їх реальну невисоку кінцеву ефективність у терапії ВГ, генотипування індивідуальної чутливості до INF, їх прогнозованої токсичності і безпеки сьогодні має стати стандартом перед початком INF-терапії! Враховуючи низьку токсичність ІНД INF, їх генотипування має орієнтуватися на індивідуальну чутливість до них пацієнтів.

Сьогодні практично повна генетична карта людини вільно доступна в мережі Інтернет. Секвенування окремих ділянок геному з наступним

комп'ютерним аналізом послідовності нуклеотидів цих ділянок, а також синтез праймерів з відомою послідовністю стає вже доступним навіть для практичного сектору медицини. Необхідний тільки науковий і практичний аналіз зв'язку окремих генів або їх груп з індивідуальною чутливістю до АВП, в тому числі й INF, їх токсичністю та ймовірністю побічних ефектів терапії.

Однак, якщо вивчення геномної чутливості до INF сьогодні ще перспективна розробка, та сама проблема в цілому не нова [6, 8, 16, 52-54]. Так, вже давно існують реальні практичні методи оцінки індивідуальної чутливості пацієнтів до INF та їх ІНД, які дозволяють вже сьогодні активно їх застосовувати у практиці ЕТ ВГ [3, 5, 18, 20-22]. Власний практичний досвід дозволяє рекомендувати для широкого використання метод, заснований на феномені зміни рецепторної презентації лімфоцитів під впливом імуномодулятора, що дозволяє одразу одержати інформацію про його індивідуальну активуючу або гальмівну дію на імуніцити хворого [3, 5, 20-22]. Метод відносно нескладний та може бути застосований у різних варіантах – від «розеткових» до імунофлюоресцентних тестів.

Відомо, що чимало осіб мало- або взагалі нечутливі до INF. У цьому зв'язку варто розмежувати два основних ефекти INF, які використовують у фармакології – протівірусний (ПВ) і протипухлинний (ПП). Необхідно відзначити, що рівень резистентності до ПВ і ПП ефектів INF може бути різним. Так, чутливі клітини до ПВ дії INF можуть бути резистентними до його ПП ефектів і навпаки. Також у різних природних і р-INF рівні ПВ і ПП ефектів можуть істотно розрізнятися [5]. Механізми клітинної резистентності до INF різні і, як правило, визначені геномом – низька афінність клітинних рецепторів до INF; блокування передачі з активованих INF-рецепторів; висока активність генів, які пригнічують дію INF; низька активність або блокування INF-стимульованих генів, а також регуляторів їх активності; блокування або порушення синтезу і дії ефекторних молекул індукованих INF [5, 6, 8, 16, 19, 53, 54,]. Однак це далеко не повний перелік вже відомих механізмів резистентності до INF. Нерідко прояву активності INF активно перешкоджають власне й самі віруси, які реплікуються у клітинах [5, 8, 16], і особливий внесок у цей процес роблять саме вірусні мутанти, що швидко утворюються на тлі ПВТ [5, 8, 16, 25, 56-58]. Крім цього, треба нагадати, що резистентність до INF може бути зумовлена і наявністю антитіл до р-INF, а також природним явищем дозозалежної рефрактер-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

ності клітин до INF, що з'являються вже на тлі терапії р-INF. Використовуючи INF вже на тлі клітинної рефрактерності фактично в гіпердозах, нелогічно розраховувати на їх АВ і ПП ефекти. Навпаки, це дає INF можливість реалізації фармакодинаміки, відмінної від властивих їм природним механізмам біологічної активності, що передусім реалізується серйозними побічними ефектами. Але, незважаючи на наведене і те, що проблема резистентності до INF давно відома, виробники р-INF і рекомендації всіляких «консенсусів» та широкомасштабних рандомізованих досліджень ВГ, що претендують на завершеність і всесвітнє визнання, навіть не згадують про неї і рекомендують застосування INF без врахування індивідуальної до них чутливості [23, 24, 30, 38]. Однак для виробників і їх представників замовчування проблеми резистентності до INF цілком природне, тому що впровадження тестів на індивідуальну чутливість закономірно приведе до зниження числа пацієнтів, яким показані р-INF. По-перше, це істотно скоротить прибуток виробників р-INF, а по-друге, змусить їх шукати кошти і засоби для розробки нових АВП, а це для них ще серйозніші фінансові втрати. Відносно ж причин замовчування проблеми дослідниками в галузі ЕТ ВГ і авторами «консенсусів» з ВГ – питання залишається відкритим. У цьому зв'язку також показово те, що раніше «консенсусами» і виробниками регламентувалася недоцільність подальшої терапії р-INF у випадку виникнення в пацієнта до них антитіл. Потім у такій ситуації рекомендувався перехід з $\alpha 2a$ -INF на $\alpha 2b$ -INF і навпаки зі сподіванням на відсутність у підтипів INF перехресної імунізації. Сьогодні ж ця інформація взагалі вилучена з матеріалів «консенсусів» і інструкцій виробників. Також показове сьогодні необґрунтоване розширення показань до застосування р-INF у наркоспоживачів. Якщо раніше наркоспоживання було практично абсолютним протипоказанням для терапії INF, то сьогодні в інструкціях до ПЕГ-INF про наркоспоживачів практично не згадується! Однак широко відомі тяжкі ускладнення у наркоспоживачів, аж до розвитку печінкової енцефалопатії, на тлі терапії не тільки INF, а й практично безпечними ІНД INF [3, 20-22, 44, 45]. У цьому зв'язку необхідно відзначити, що саме наркоспоживачі становлять більшість у групі хворих на ВГ, а серед пацієнтів з мікст-ВГ, при яких р-INF є практично універсальним і фактично єдиним засобом ЕТ, ця більшість стає абсолютною. Очевидне протиріччя – адже реально наркоспоживачам INF-тера-

пія протипоказана! Але сьогодні виробники р-INF про цю проблему явно замовчують! Можливо, вони вважають свої р-INF для наркоспоживачів безпечними? Природно, що це ілюзія, але кому вона вигідна? Очевидно, що не наркоспоживачам, хворим на ВГ, і не лікарям!

Враховуючи наведені дані, стає очевидним, що INF є активними біопрепаратами із вкрай складною системою регуляції їх дії та проявів активності, і розгляд, а отже і використання INF як звичайних хіміопрепаратів з дозозалежним ефектом не просто помилкове, а категорично неприпустиме! Також, враховуючи наведене вище, стає очевидна і зрозуміла низька кінцева ефективність (25-30 %) навіть тривалих (річних і більше) і комплексних (з ІЛ і хіміопрепаратами) курсів INF-терапії в етіотропному лікуванні ВГ.

Загальновідомо, що провідну роль в елімінації вірусу з макроорганізму відіграють імунна система і система INF. Таким чином, тривала вірусна реплікація обумовлена: специфічним імунодефіцитом і/або імуною толерантністю до конкретного вірусу; а також недостатністю системи INF. Отже, необхідна розробка засобів і методів, що дозволяють впливати на зазначені ланки гомеокінезу. Спроби замісної терапії р-INF з урахуванням можливої недостатності системи INF, а також застосування р-INF як клітинних ІМК не дали відчутних результатів у терапії ВГ. Однак арсенал засобів і методів імунокорекції при ВГ сьогодні ще не вичерпаний. «Нове – це добре забуте старе» і тому необхідно знову звернутися до обґрунтованої, доцільної і раціональної імунотерапії. Вже нині можна виділити наступні напрямки: застосування індукторів INF-генезу і активаторів внутрішньоклітинних ефекторних механізмів INF; автоцитокіноterapia; специфічна активація (навчання) клітинної ланки імунної системи і її специфічна перебудова.

Сьогодні необхідні саме спільні зусилля і цілеспрямований пошук наукової медицини, практичного сектору медицини і розробників АВП для створення дійсно ефективних, безпечних засобів ЕТ вірусних інфекцій з прямою і імуномодуючою дією, а також пошук нових, кардинально відмінних від використовуваних сьогодні, методів ЕТ ВГ.

Підбиваючи підсумок, варто сказати, що, незважаючи на всі негативні сторони і проблеми існуючої сьогодні ПБТ, передусім ГС, INF поки що залишаються основним засобом ЕТ ВГ, а проведений у роботі аналіз дозволив сформулювати основні напрямки тактики ПБТ препаратами INF та їх індукторами:

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

1) визначення початкової генетичної чутливості пацієнта до INF та індукторів INF;

2) визначення початкової і динамічної (в процесі терапії) фенотипної чутливості пацієнта до INF та індукторів INF;

3) визначення початкового й динамічного (в процесі терапії) стану системи INF пацієнта за рівнем інтерферогенезу і його резерву;

4) оцінка ефективності індукторів INF за рівнем його індукції в крові і тканинах пацієнта;

5) оцінка ефективності INF і їх індукторів за рівнем індукції ними внутрішньоклітинних ефекторів INF;

6) обов'язковий облік індивідуальної рефрактерності пацієнта до INF і їх індукторів;

7) визначення початкового та у динаміці (в процесі терапії) рівня антитіл до INF.

Необхідно звернути увагу, що вартість зазначених досліджень мізерна порівняно з вартістю терапії і становить не більше 5 % від неї. Такі дослідження ілюструють прогностичну ефективність терапії, а отже її доцільність. Крім цього, у разі виявлення її неефективності дозволяють істотно заощадити кошти та значно знизити можливу токсичність і побічні ефекти такої терапії.

Література

1. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічні гепатити. Додаток 1.13 // Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». – Київ, 2005. – 4 с.
2. Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію // Наказ МОЗ України № 826 від 30.12.2008 «Про затвердження Клінічного протоколу з діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію». – Київ, 2008. – 42 с.
3. Бондаренко А.Н., Фролов А.Ф. Тактика ведення і терапія вірусних гепатитів у наркопотребителів: Метод. реком. – Київ; СПб, 2004. – 88 с.
4. Воеводін Д.А., Розанова Г.Н. Цитокиногормональні взаємодії: положення об іммуноендокринній системі // Педиатрія. – 2006. – № 1. – С. 95-104.
5. Ершов Ф.И. Система інтерферона в нормі і при патології. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
6. Hepatic gene expression and prediction of therapy response in chronic hepatitis C patients / Selzner N., Chen L., Borozan I. et al. // J. Hepatology. – 2008. – V. 48, N 5. – P. 708-713.
7. Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection / Chen L., Borozan I., Feld J. et al. // Gastroenterology. – 2005. – V. 128. – P. 1437-1444.
8. Selzner N., McGilvray I. Can genetic variations predict HCV treatment outcomes? // J. Hepatology. – 2008. – V. 49. – P. 548-556.
9. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: identifying molecular pathways for treatment

response / Feld J.J., Nanda S., Huang Y. et al. // Hepatology. – 2007. – V. 46. – P. 1548-1563.

10. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR / Knapp S., Yee L.J., Frodsham A.J. et al. // Genes Immun. – 2003. – N 4. – P. 411-419.

11. DNA polymorphisms and response to treatment in patients with chronic hepatitis C: Results from the HALT-C trial / Morgan T.R., Lambrecht R.W., Bonkovsky H.L. et al. // J. Hepatology. – 2008. – N 8. – P. 548-556.

12. Dual regulatory roles of phosphatidylinositol 3-kinase in IFN signaling / Kaur S., Sassano A., Joseph A.M. et al. // J. Immunol. – 2008. – V. 181, N 10. – P. 7316-7323.

13. A phase 2 study to evaluate the antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of recombinant human albumin-interferon alpha fusion protein in genotype 1 chronic hepatitis C patients / Bain V.G., Kaita K.D., Yoshida E.M. et al. // J. Hepatology. – 2006. – V. 44, N 4. – P. 671-678.

14. Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-negative patients with genotype 1 chronic hepatitis C / Zeuzem S., Yoshida E.M., Benhamou Y. et al. // Hepatology. – 2008. – V. 48, N 2. – P. 407-417.

15. Anti-hepatitis C virus activity of albinterferon alfa-2b in cell culture / Liu C., Zhu H., Subramanian G.M. et al. // Hepatol. Res. – 2007. – V. 37, N 11. – P. 941-947.

16. Modulation of interferon-specific gene expression by albumin-interferon-alpha in interferon-alpha-experienced patients with chronic hepatitis C / Balan V., Nelson D.R., Sulkowski M.S. et al. // Antivir. Ther. – 2006. – V. 11, N 7. – P. 901-908.

17. Stauber R.E., Kessler H.H. Drugs in development for hepatitis C // Drugs. – 2008. – V. 68, N 10. – P. 1347-1359.

18. Прогнозирование эффективности интерферонотерапии при различных формах патологии / Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Оспельникова Т.П. и др. // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 41-44.

19. «Тройная» терапия хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1b / Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Гуренкова С.А. и др. // Врач. – 2006. – № 7. – С. 1-4.

20. Бондаренко А.Н. Особенности патогенеза и терапии парентеральных вирусных гепатитов у больных, употребляющих наркотики: Дис. ... докт. мед. наук. – Киев, 2005. – 351 с.

21. Бондаренко А.Н. Этиотропная терапия вирусных гепатитов у лиц, употребляющих наркотики // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. Мечникова. – 2006. – № 4. – С. 168-175.

22. Патент деклараційний № 69221 А Україна. МПК 7 А61В10/00; G01N33/48. Спосіб прогнозування ускладнень від дії індукторів інтерферогенезу у наркозалежних хворих на вірусний гепатит / Бондаренко А.М. – № 20031211673; Заявл. 16.12.2003; Опубл. 16.08.2004. – Бюл. № 8. – 3 с.

23. Comparison of PEG-interferon alfa-2b (Pegintron, SCH 54031) plus Rebetol (SCH 18908) vs interferon alfa-2b (Intron A, SCH 30500) plus Rebetol for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated adult subjects. Kenilworth, NJ: Schering-Plough, 2001.

24. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 41-50.

25. Маер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар-Мед, 2001. – 424 с.

26. Телегін Д.Є. Гепатологія сьогодні: погляд з-за океану // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 4. – С. 91-93.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

27. Телегін Д.Є. Поліетіологічні форми хронічних вірусних гепатитів – від патогенезу до терапії // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 59-67.
28. Asselah T., Benhamou Y., Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C // *Liver Int.* – 2009. – V. 29, N 1. – P. 57-67.
29. Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: a clinical development update addressing key future challenges / Thompson A., Patel K., Tillman H., McHutchison J.G. // *J. Hepatol.* – 2009. – V. 50, N 1. – P. 184-194.
30. Pawlowska M. Retreatment strategies for the patients with HCV infection // *Przegl. Epidemiol.* – 2005. – V. 59, N 2. – P. 591-594.
31. Hijikata M., Ohta Y., Mishiro S. Identification of a single nucleotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt-88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon // *Intervirology* 2000. – V. 43. – P. 124-127.
32. Host-specific response to HCV infection in the chimeric SCID-beige/Alb-uPA mouse model: role of the innate antiviral immune response / Walters K.A., Joyce M.A., Thompson J.C. et al. // *Plos. Pathog.* – 2006. – V. 2, N 6. – P. 59.
33. Liver gene expression signature to predict response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C / Asselah T., Bieche I., Narguet S. et al. // *Gut.* – 2008. – V. 57. – P. 516-524.
34. Polymorphisms in the IL-12B gene and outcome of HCV infection / Houldsworth A., Metzner M., Rossol S. et al. // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2005. – V. 25. – P. 271-276.
35. Efficacy of triple therapy with thymalfasin, peginterferon alpha-2a, and ribavirin for the treatment of hispanic chronic HCV nonresponders / Poo J.L., Sanchez Avila F., Kershenovich D. et al. // *Ann. Hepatol.* – 2008. – V. 7, N 4. – P. 369-375.
36. Kronenberger B., Zeuzem S. Future treatment options for HCV: double, triple, what is the optimal combination? // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – V. 22, N 6. – P. 1123-1136.
37. Kronenberger B., Zeuzem S. Treatment of chronic hepatitis C: anticipated impact of resistance in patients treated with protease inhibitors // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – V. 11, N 1. – P. 15-21.
38. Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in native patients with chronic hepatitis C / Angelico M., Koehler-Horst B., Piccolo P. et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – V. 20, N 7. – P. 680-687.
39. Triple antiviral therapy with amantadine for IFN-ribavirin nonresponders with recurrent posttransplantation hepatitis C / Bizollon T., Adham M., Pradat P. et al. // *Transplantation.* – 2005. – V. 79, N 3. – P. 325-329.
40. Triple antiviral therapy in HCV positive patients who failed prior combination therapy / Fargion S., Borzio M., Maraschi A. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – V. 12, N 33. – P. 5293-5300.
41. Brok J., Gluud L.L., Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – V. 101, N 4. – P. 842-847.
42. Brok J, Gluud L.L., Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C (Review). – The Cochrane Collaboration: «Published by John Wiley & Sons, Ltd.», 2009. – 75 p.
43. Brok J., Gluud L.L., Gluud C. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – V. 165, N 19. – P. 2206-2212.
44. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C / Iwasaki Y., Ikeda H., Araki Y. et al. // *Hepatology.* – 2006. – V. 43, N 1. – P. 54-63.
45. Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon-alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients / Quarantini L.C., Bressan R.A., Galva A. et al. // *Liver Int.* – 2007. – V. 27, N 8. – P. 1098-1102.
46. Schafer M., Boetsch T., Laakmann G. Psychosis in a methadone-substituted patient during interferon-alpha treatment of hepatitis C // *Addiction.* – 2000. – V. 95, N 7. – P. 1101-1110.
47. Shiffman M.L. What future for ribavirin? // *Liver Int.* – 2009. – V. 29, N 1. – P. 68-73.
48. Guidance for Industry E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, GenomicData and Sample Coding Categories // U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA), 2008. – 10 p.
49. Afdhal N.H., McHutchison J.G. Review article: pharmacological approaches for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease and hepatitis C infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – V. 26, Suppl. 1. – P. 29-39.
50. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C / McHutchison J.G., Dusheiko G., Shiffman M.L. et al. // *New Engl. J. Med.* – 2007. – N 22. – P. 2227-2236.
51. Tillmann H.L., Patel K., McHutchison J.G. Role of growth factors and thrombopoietic agents in the treatment of chronic hepatitis C // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – V. 11, N 1. – P. 5-14.
52. Научные разработки НИУ РАМН – практическому здравоохранению / Под ред. М.И. Давыдова. – Москва, 2004. – Вып. 4. – 224 с.
53. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection / Huang Y., Yang H., Borg B.B. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. (PNAS) USA.* – 2007. – V. 104, N 3. – P. 985-990.
54. Changes in gene expression during pegylated interferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C virus distinguish responders from nonresponders to antiviral therapy / Taylor M.W., Tsukahara T., Brodsky L. et al. // *J. Virology.* – 2007. – V. 8. – P. 3391-3401.
55. Treatment of Chronic Hepatitis C infection. Statistical review and evaluation clinical studies BLA / Serial Number: BLA103949/5171 // U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA), 2008. – 20 p.
56. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C // *Liver Int.* – 2009. – V. 29, N 1. – P. 9-14.
57. HCV non-responder patients: definition of non-response and treatment strategy / Marcellin P., Bourliere M., Pawlotsky J.M., Ouzan D. // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2007. – V. 31, N 8-9. – P. 4S13-19.
58. Interpretation of positive transcription-mediated amplification test results from polymerase chain reaction-negative samples obtained after treatment of chronic hepatitis C / Morishima C., Morgan T.R., Everhart J.E. et al. // *Hepatology.* – 2008. – V. 48, N 5. – P. 1412-1419.

IS TREATMENT OF HEPATITIS C A PHARMACOLOGICAL LOTTERY?

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The analysis of application of the basic modern means and methods of antiviral therapy of virus hepatitis has been carried out. The special attention in this article is paid to the therapy with high doses of prolong recombinant interferons (peg-INF and alb-INF), inductors of interferon genesis and also their combinations with medications of antiviral chemotherapy. It is especially specified that interferons are interleukins, which have complex, cascade, multistage genomic mechanism of

realization of interferon effects. It is shown that the basic condition for efficiency of interferon therapy is an individual genetic and phenotypic sensitivity to interferon medications. Dependence of effects of antiviral chemotherapy means on a dose is impossible. The law of severe side-effects of therapy with high doses of interferons is proved. It is shown that today interferons have lost a role of basic means of antiviral therapy of virus hepatitis. The necessity of active search of new means and methods of antiviral therapy is substantiated.

Key words: virus hepatitis, interferons, antiviral therapy.

© Богадельніков І.В., Вяльцева Ю.В., Бобришева А.В., Мовсисян К.М., 2009
УДК 616.98:578.825.11

І.В. Богадельніков, Ю.В. Вяльцева, А.В. Бобришева, К.М. Мовсисян

NE NOS INDUCAS IN TENTATIONEM (НЕ ВВЕДИ НАС У СПОКУСУ)

Кримський медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Наведені уявлення про форми існування герпетичної інфекції в організмі у вигляді інфікованості, персистенції та інфекційного процесу. Автори сумніваються у доцільності впливу неспецифічними препаратами на специфічний процес.

Ключові слова: герпетична інфекція, інфікованість, персистенція, діагностика, лікування.

ВООЗ проголосила герпесвірусні інфекції (ГВІ) як чинник, що визначає інфекційну і соматичну захворюваність у XXI столітті [1].

І армія пост-СНГ-івських лікарів і вчених почала це доводити. Цей ажіотаж підтримується фармацевтичними фірмами, що пропонують величезний вибір різних фармакологічних препаратів. Проте недолік знань і кон'юнктурні інтереси призводять до дій, які суперечать основоположним принципам інфектології: пріоритету клінічних проявів над лабораторними, пріоритету специфічної терапії над іншими видами лікування та ін.

Збудники герпесвірусних інфекцій (ГВІ) володіють усіма рисами, властивими збудникам інфек-

ційних хвороб. Розвиток герпетичної інфекції пов'язують з дією на організм різних фізичних чинників (переохолодження, перегрів, опромінювання і т.ін.), інфекційних захворювань, що супроводжуються зниженням імунітету. Проте в більшості перерахованих випадків, тобто при дії на організм фізичних факторів і розвитку захворювань (інфіковані ж майже 90 % населення), герпетична інфекція не розвивається. Більше того, навіть при захворюваннях, які перебігають з багаторазово доведеним розвитком імунодефіциту, і навіть коли він (імунітет) є суттю недуги, активація герпесвірусних інфекцій відбувається не в 100 % випадків. Так, при ВІЛ/СНІДі активація вірусу простого герпесу (ВПГ) спостерігається в 30 %, цитомегаловірусу (ЦМВ) – у 25 %, при гострому лімфолейкозі – у 25 і 40 % випадків відповідно [2, 3].

Крім того, необхідно відзначити, що тільки 5 % новонароджених, інфікованих герпетичною інфекцією, реагують клінічними проявами і 10-20 % – у старшому віці. Але, що важливіше: герпесвіруси володіють принциповими відмінностями