

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ

Топоров А.А.¹, Колбин А.С.^{1, 2}

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: проведен систематический обзор данных за период с 2000 г. по 2014 г., полученных при изучении нежелательных явлений, развившихся при использовании интерферонов системного действия. Методология работы основана на поиске публикаций, представленных в международных базах данных. Применялись критерии включения и исключения. Для проведения анализа отобраны исследования, в которых были описаны нежелательные явления интерферонов системного действия. Установлено, что интерфероны способны вызывать многочисленные нежелательные явления: гриппоподобный синдром (55%), депрессия (30%), нейтропения (20%), анемия (13%) и другие. Система фармаконадзора может прогнозировать и своевременно выявлять данные нежелательные явления, так как все они являются предсказуемыми.

Ключевые слова: нежелательные явления, интерфероны, фармаконадзор.

Библиографическое описание: Топоров АА, Колбин АС. Нежелательные явления интерферонов системного действия. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 2: 5–11.

ADVERSE EVENTS OF INTERFERONS WITH SYSTEMIC EFFECT

Toporov A.A.¹, Kolbin A.S.^{1, 2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, 199034, Saint Petersburg, Russia

Abstract: Objective: To explore the profile of adverse events associated with interferon therapy. Design: Systematic review. Data sources: Electronic and paper records in subject area from 2000 to 2014. Methods: We searched for the studies on safety and tolerability containing adverse events of interferons with systemic effect. Results: The most frequent adverse events were: flu-like syndrome (55%), depression (30%), neutropenia (20%), anemia (13%). Conclusion: Adverse events are a very serious problem of interferon treatment. System of pharmacovigilance provides forecasting and early identification of these adverse events, as they are predictable.

Keywords: adverse event, pharmacovigilance, interferon, side effect.

Bibliographic description: Toporov AA, Kolbin AS. Adverse events of interferons with systemic effect. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; 2: 5–11.

Актуальность. С момента внедрения препаратов интерферонов в клиническую практику (Isaacs и J. Lindenmann, 1957) накоплен значительный опыт их применения. В настоящее время область применения интерферонов крайне широка – от педиатрии, терапии до онкологии [1, 2]. Рекомбинантный интерферон (ИФН) альфа входит в со-

став базисной терапии хронических гепатитов С и В. Кроме того, этот препарат используют для лечения волосатоклеточного лейкоза, хронического миелолейкоза, множественной миеломы, рака почки, ретикулосаркомы, рассеянного склероза, острой респираторной вирусной инфекции и саркомы Капоши, ассоциированной со СПИД.

Основным показанием для ИФН бета остается рассеянный склероз.

Одним из факторов, ограничивающих применение препаратов интерферона в клинической практике, является риск развития широкого спектра нежелательных явлений (НЯ). Выраженность эффектов может варьировать и зависит от целого ряда факторов: состава препарата (класс интерферона, стабилизаторы, входящие в состав), его происхождения (природный или рекомбинантный), пути введения, дозы, течения основного заболевания.

Целью настоящего анализа литературы является поиск информации о НЯ интерферонов системного действия.

Методология. Для этого был произведен систематический анализ публикаций за период с 2000 г. по 2014 г. на предмет выявления исследований, посвященных изучению НЯ, развившихся при применении системных интерферонов. Поиск производили в системах MEDLINE, Cochrane, eLibrary.ru.

Ключевыми словами и словосочетаниями были: «adverse event», «pharmacovigilance», «interferon», «side effect», «интерферон», «нежелательная реакция», «побочный эффект».

Критерии включения: присутствие ключевых слов в названии публикации, наличие раздела статьи, посвященного НЯ.

Критерии исключения: отсутствие ключевых слов в названии, данных о наличии и структуре или частоте НЯ.

Результаты. Из 820 статей, обнаруженных при первоначальном поиске, в итоговый анализ было включено 13 публикаций.

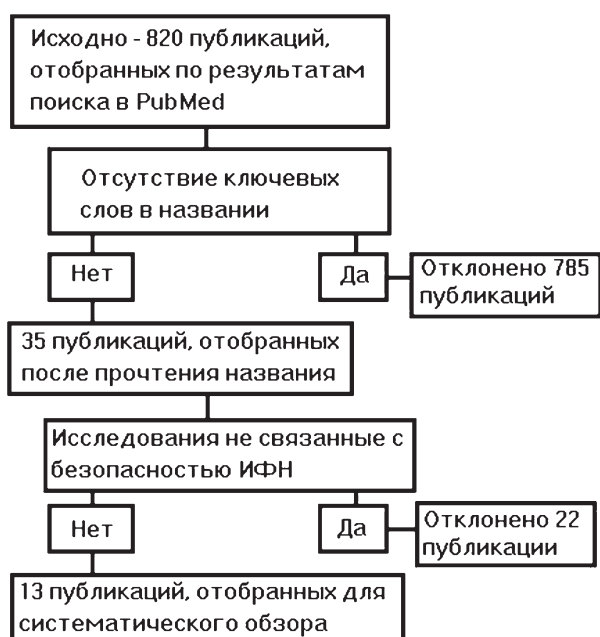


Рис. 1. Алгоритм отбора литературы

В мультицентровом исследовании Gasta и соавт. изучали причины преждевременного прекращения терапии интерфероном и рибавирином, обусловленные возникновением НЯ [3]. Ретроспективно произвольно отобрали 441 пациента с хроническим гепатитом С, принимавших ИНФ альфа с рибавирином, из пяти медицинских центров. Пациенты получали 3-6 МЕ ИНФ альфа 3 раза в неделю и 800-1200 мг рибавирина в день на протяжении 6-12 месяцев. 108 пациентов (24,5%) прекратили участие в исследовании из-за НЯ: анемии (36%), расстройства пищеварительной системы (19,4%), зуда/сыпи (12,9%), потери сознания (10,2%), слабости (9,2%), аменореи (7%), кашля (6,5%), миалгии (6,5%), депрессии/тревоги (5,6%), лейкопении (4,6%), гриппоподобного синдрома (3,7%), эректильной дисфункции (1,5%).

В 2007 г. в Германии было проведено открытое клиническое исследование, целью которого было определить безопасность, переносимость и эффективность пегилированного ИФН альфа-2а и рибавирина при хроническом гепатите С [4]. Пациентов (309 человек) разделили на две группы: получавших ПЭГ-ИФН с рибавирином 24 недели (90 пациентов) и 48 недель (219 пациентов). Рекомендуемая дозировка составляла 180 мг в неделю для ПЭГ-ИФН альфа-2а и 800 мг в день дробно для рибавирина. У 97,7% пациентов наблюдали как минимум одно НЯ. Большинство НЯ было связано с проводимой терапией. Наиболее часто встречающиеся НЯ были характеризованы как ожидаемые при терапии интерферонами: головная боль, гриппоподобный синдром, слабость, лейкопения, алопеция, тошнота и депрессия. Все эти эффекты проявлялись более чем у 22% пациентов. В группе, где пациенты получали ПЭГ-ИФН альфа-2а с рибавирином 48 недель, встречаемость анемии, кашля и бронхита была выше (22,4%, 9,1% и 7,8% соответственно), чем в 24 недельной группе (8,9%, 3,3% и 2,2%). Чаще всего НЯ отмечали в первые 12 недель исследования. Расстройства психики были отмечены у 47,2% пациентов, большую часть которых (87 случаев или 23%) составляли депрессии (включая депрессивные расстройства и аффективные расстройства с симптомами депрессии). Данные НЯ отмечали преимущественно в первые 12 недель исследования. Частота встречаемости депрессии была равной в обеих группах. Следующей большой группой с расстройствами психики были нарушения сна (75 случаев, 2 из которых – серьезные нежелательные явления, СНЯ). СНЯ были отмечены как минимум один раз у 8% пациентов. Их частота была выше в группе, в которой пациенты получали терапию 48 недель (10,5%), чем в другой группе (4,4%). К самым частым СНЯ от-

носили: расстройства психики (2,3%), инфекции (1,9%), расстройства сердечно-сосудистой и пищеварительной систем (1,6%). Серьезные реакции были отмечены у 5,5% пациентов, среди них наиболее частые – психические расстройства (2%). Отмечено 2 летальных исхода. Пациент, получавший ПЭГ-ИФН альфа-2а с рибавирином 24 недели, совершил суицид через 19 месяцев после завершения лечения; пациент, получавший ПЭГ-ИФН альфа-2а с рибавирином 48 недель, отказался от дальнейшего участия в исследовании по причине лейкопении, тромбоцитопении, снижению уровня аланин-аминотрансферазы и признаков холестаза, и умер от сепсиса в последующем периоде.

В рандомизированном многоцентровом исследовании изучали безопасность и эффективность комбинированной терапии интерлейкином-2, интерфероном альфа-2b и гистамина дихлоргидридом в сравнении с дакарбазином у пациентов с меланомой IV-й стадии [5]. В исследование был отобран 241 пациент. Терапию проводили четырьмя циклами. Первая группа получала ИФН 3 млн МЕ подкожно 1 раз в день одну неделю, интерлейкин-2 2,4 млн МЕ/мл 2 раза в день на протяжении 5 дней и гистамина гидрохлорид 1 мг дважды в день на протяжении 5 дней. Вторая группа получала дакарбазин 850 мг/мл внутривенно 3 недели. Частота встречаемости НЯ (97%), также как и процент умерших во время исследования (10% – все умерли от меланомы) были одинаковы в обеих группах. Большинство НЯ имели умеренно выраженную степень. Самыми частыми НЯ в первой группе были: слабость, вялость, тошнота; во второй – боль в животе, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей.

Исследователями J. Anil и соавт. были изучены некоторые редкие НЯ интерферонов системного действия [6]. В исследовании было задействовано 56 пациентов, получавших ПЭГ-ИФН альфа-2а и ПЭГ-ИФН альфа-2b с рибавирином на протяжении 48 недель. Симптомы миозита, такие как миалгия и проксимальная мышечная слабость, отмечали у 33% пациентов.

Такую частоту развития НЯ приводят и другие источники [7, 8, 9]. В этих исследованиях использовали интерферон, который вводили внутривенно либо подкожно. Нужно отметить, что интерферон альфа-2а в форме суппозиторий (виферон) также способен вызывать нежелательные явления.

Максимов В.А. и соавт. изучали возможность использования виферона в качестве компонента терапии гепатита С [10]. Целью исследования было изучение эффективности различных схем с последующим сравнительным анализом. В ходе проведенного

исследования все больные прошли полный курс терапии (48 недель). В начале лечения были отмечены некоторые НЯ. Наиболее часто наблюдали астенический синдром, реже – лихорадку и в отдельных случаях – лейкопению и тромбоцитопению.

Целью исследования D. Serra и соавт. было изучение фармакокинетики, безопасности и переносимости альбинтерферона альфа-2b с однократным введением у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на гемодиализе в сравнении с показателями у здоровых добровольцев [11]. Восьми пациентам на диализе и восьми здоровым добровольцам, соответствующим критериям включения, была сделана однократная инъекция исследуемого препарата. На протяжении исследования СНЯ зафиксированы не были. Наблюдаемые НЯ, в основном, соответствовали гриппоподобному синдрому. Тяжесть НЯ была определена, как умеренная, за исключением трех пациентов с выраженным проявлением НЯ. У одного пациента на гемодиализе развилась лейкопения на восьмой день исследования ($1,84 \times 10^9/\text{л}$). В первый день исследования у одного здорового добровольца появился озноб, у другого – гриппоподобный синдром и тошнота. Фармакологическое воздействие применяли только в отношении здоровых добровольцев. В обеих группах была отмечена нейтропения ($3,84 \times 10^9/\text{л}$ у здоровых добровольцев и $4,80 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов).

В 2011 г. был проведен мета-анализ трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований: ACTG 5071, APRICOT и ANRSHCO2-RIBAVIC по применению интерферона и пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином и без него при коинфекции вируса гепатита С и ВИЧ [12]. Первичными точками были НЯ, требующие немедленного прекращения лечения и НЯ, требующие модификации дозы. К первой группе относили: тромбоцитопению (5%), нейтропению (5%), анемию (3%), общие симптомы, включающие лихорадку, слабость, потерю веса (39%), ухудшение психического состояния (24%), снижение активности трансаминаз и лактоацидоз (9%). Ко второй группе относили нейтропению (26%), анемию (17%) и общие симптомы (49%).

В 2012 г. было проведено исследование, целью которого было дать сравнительную характеристику НЯ у больных с хроническим гепатитом С при комбинированной противовирусной терапии пегилированными (ПЭГ-ИФН) и «короткоживущими» формами ИФН альфа в сочетании с рибавирином [13]. Гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, головная боль, артралгии и миалгии) отмечали у 100% пациентов в

обеих сравниваемых группах в начале терапии. Эти явления были обратимы и исчезали обычно через 72 часа после снижения дозы (с 5 до 3 млн МЕ/сут). Наблюдали тромбоцитопению, лейкопению с нейтропенией на ранних сроках. Данные НЯ сохранялись сниженными в течение всего лечения с нормализацией к 6 месяцам после ее окончания.

В 2012 г. было проведено исследование, в котором изучали воздействие комбинированной техники – сестринский уход и смягчение НЯ интерферона бета-1b для улучшения комплаентности пациентов при лечении рассеянного склероза [14]. В нем участвовали 107 пациентов. Все получали по 250 мг ИНФ бета-1b подкожно один раз в два дня. НЯ были отмечены у 73,1% пациентов за весь срок исследования. Наиболее частыми НЯ были: общие симптомы (отмечены у 65,4% пациентов), расстройства нервной системы (46,2%), гриппоподобный синдром (29,8%), слабость (26%), реакция в месте инъекции (21,2%) и головная боль (17,3%). Кроме того у 9,6% зарегистрирована как минимум одна СНЯ, у 1,9% – рецидив рассеянного склероза.

В исследовании, проведенном в 2014 г., изучали эффективность и безопасность применения интерферона бета-1a для подкожного введения у пациентов с дебютом рассеянного склероза [15]. Подсчет долгосрочных эффектов у пациентов исследования, проведенный через 8 лет после старта исследования, показал, что терапия ИФН бета-1a, как правило, хорошо переносима. Безопасность оценивали анкетированием пациентов на тему НЯ, которые возникали во время периода после окончания приема препарата. Наиболее частыми НЯ были местные проявления (44%). Большинство имели среднюю степень тяжести (61,5%). Частота других НЯ была меньшей, например гриппоподобный синдром (11,7%). Нарушения показателей крови были также установлены в исследовании, хотя они встречались редко и имели среднюю степень тяжести. Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) зафиксировано у 8,4% пациентов, получавших ИФН бета-1a, 20% пациентов, получавших другую терапию и 7,6% пациентов, не получавших терапии на протяжении последующего исследования. Такой же уровень безопасности и переносимости установлен и в других исследованиях [16].

В 2014 г. было проведено ретроспективное когортное исследование, целью которого была оценка заболеваемости и приростных затрат, связанных с терапией НЯ у застрахованных пациентов с вирусом гепатита С [17]. Для исследования были отобраны пациенты с гепатитом С, которые перед этим получали ПЭГ-ИФН альфа и рибавирин в

2006–2008 гг. Частота развития НЯ была высокой: у 61,6% пациентов зафиксирована как минимум одна реакция. Анемия развилась у 29,2%, усталость – 16,4%, депрессия – 11,5%, нейтропения – 11%.

В исследовании Markovich и соавт. оценивали эффективность и переносимость препаратов стандартного ИНФ и ПЭГ-ИФН в низких дозах у пациентов на гемодиализе с гепатитом С [18]. В исследовании принимали участие 19 пациентов. 12 получали ПЭГ-ИФН альфа-2a 67,5 мг 1 раз в неделю, 7 получали стандартный ИФН альфа-2b 1500000 МЕ подкожно 3 раза в неделю. Продолжительность исследования составляла 48 недель у пациентов с генотипом 1 и 24 недели с генотипами 2, 3. Переносимость оценивали по индексу выбывших и СНЯ. В первой группе один пациент вышел из исследования по причине клинически значимой лейкопении (8,2%). Во второй группе два пациента вышли из исследования по причине развития НЯ: первый – тошнота (потребовалось прекращение лечения после 4 недель), второй – депрессия (вышел из исследования на 20 неделе; 28,6%). Анемия была обнаружена у 3 из 7 пациентов (42,8%), получавших ИФН и у 7 из 12 пациентов (58,3%), получавших ПЭГ-ИФН. У этих пациентов уровень эритропоэтина также был повышен. По причине развития анемии не было случаев отказа от исследования.

Предметом исследования Р. Мансеау и соавт. было изучение частоты образования нейтрализующих антител, возникающих при терапии интерфероном бета у пациентов с рассеянным склерозом [19]. Из 176 пациентов, отобранных по критериям включения, 131 (4,4%) составляли женщины, 45 (25,6%) – мужчины. Антитела к ИФН бета были обнаружены у 39 пациентов (22,3%). Этих 39 пациентов сравнили с 136 пациентами, у которых не зафиксированы антитела к ИФН. Не обнаружено статистически значимой разницы между двумя группами по типу ИФН: ИФН бета-1a внутримышечно – 25 (18,5%) против 3 (7,9%), ИФН бета-1b – 77 (57%) против 22 (57,9%), ИФН бета-1a подкожно – 33 (24,4%) против 13 (34,2%). По данным других авторов, частота появления нейтрализующих антител против интерферона составляет от 2% до 46% [20–23].

Как видно из представленных в табл. 1 данных, при подкожном применении препаратов интерферона шире спектр и выше тяжесть НЯ (гриппоподобный синдром – от 39 до 52%, средняя степень тяжести), чем при использовании суппозиторий (лихорадка 19%, легкая степень тяжести). Кроме того, сравнивая «короткоживущий» и пегилированный ИФН альфа, заметно, что спектр НЯ первого шире.

Обсуждение полученных данных. Явление интерференции было обнаружено в 30-х годах прошлого столетия в США. В ходе проведения экспериментальных исследований на мышах была выдвинута гипотеза, что «нелетальные дозы» одного вируса могут подготовить организм к «летальным дозам» другого вируса. И действительно, в последующем были выделены белки, активно участвующие в иммунологической компетенции человека, других млекопитающих, птиц и рыб. В настоящее время нам известна защитная функция ИФН, которая складывается прежде всего из двух компонентов: индуцировать антивирусное состояние клетки и, вместе с фактором некроза опухоли (TNF), инициировать апоптоз вирусинфицированных клеток [24]. Изучено противовирусное и иммуномодулирующее действие ИФН [24–26]. Все эти механизмы реализуются на уровне органелл, с активацией клеточной РНК и протеинкиназ, следовательно, при введении ИФН извне в виде ле-

карственных форм, сложно управляемы. Как следствием сложной биологической активности данных средств является спектр их НЯ.

Настоящий обзор литературы ограничен интерферонами системного действия. Прежде всего, так как интерфероны классические биопрепараты, для них важна уникальность производственного процесса, высокая чувствительностью к условиям хранения и высокий риск иммуногенности. Безусловно, образование нейтрализующих антител, частота которых не совсем изучена (слишком широкий диапазон, от 2 до 40%, вызывает сомнение в истинном их значении), является НЯ [20–23]. Нельзя забывать, что к нежелательным эффектам лекарств относят не только клинические или биохимические вредные явления для человека, но и неспособность контролирования основного заболевания. Конечно, врачи, практикующие в области лечения вирусных гепатитов В и С, чаще всего видят гриппоподобный синдром.

Таблица 1. Сводная таблица по нежелательным явлениям интерферонов для системного применения

Интерфероны и пути их введения	Симптоматика НЯ	Тяжесть НЯ	Частота развития НЯ (%)
ИФН альфа (подкожно)	гриппоподобный синдром расстройства пищеварительной системы анемия зуд/сыпь кашель депрессия эректильная дисфункция нарушение сознания слабость аменорея миалгия тромбоцитопения снижение активности трансаминаз	средняя степень тяжести	39 – 52 19 15 – 42,8 7 6 4 – 28,6 1,5 10,2 9,2 7 6,5 5 9
ИФН бета (подкожно)	расстройства нервной системы гриппоподобный синдром слабость местные реакции	средняя степень тяжести	46,2 11,7 – 29,8 26 21,2 – 44
ИФН альфа-2а (ректально)	астения лихорадка	легкая степень тяжести	42,3 19,2
ПЭГ-ИФН альфа (подкожно)	анемия усталость депрессия нейтропения кашель миалгия	средняя степень тяжести	8,9 – 58,3 16,4 – 49 11,5 – 23 8,2 – 26 3,3 – 9,1 33

По данным нашего анализа частота данного явления крайне высокая и достигает 50%, вне зависимости от вида ИФН и пути его введения. Есть теоретическое объяснение, что подъем температуры тела –

один из элементов генерализованной иммунологической реакции, развивающейся в ответ на введение препаратов ИФН только при наличии хронических вирусных инфекций или опухолей (сам по себе ИФН

не является пирогенным). Вторым частым НЯ считают изменения со стороны кроветворной системы (анемия, тромбоцитопения, нейтропения). Вероятность встречаемости может достигать 25%. Скорее всего, это происходит из-за миелосупрессивного действия ИФН на костный мозг, вследствие чего угнетается грануломоноцитопоз. Обращает на себя внимание реакция со стороны ЦНС: нарушение сна, психические расстройства, депрессия. Вероятный механизм – потенцирование экзогенным ИФН активности индоламин-2,3-диоксигеназы и триптофан-диоксигеназы, при этом постепенно возникает дефицит триптофана и гидрокситриптофана (предшественника нейромедиатора серотонина, отвечающего за состояние настроения), с последующим истощением серотониновой системы в лимбических структурах головного мозга и развитием лекарственной депрессии, тревожности, нарушения памяти и внимания. Все эти НЯ приводят зачастую к отмене терапии основного заболевания, ее модификации, лечению самих нежелательных эффектов.

В настоящее время система фармаконадзора обладает инструментами выявления и регистрации НЯ, в том числе и биопрепаратов, к которым относят ИФН. Это, прежде всего сбор спонтанных сообщений и ак-

тивный мониторинг посредством фармакоэпидемиологических исследований и отчетами держателей регистрационного удостоверения. В связи с тем, что ИФН – классические биопрепараты, вероятно для них может быть применена классификация, в основу которой положены иммунологические реакции [27]. Предлагают выделить пять различных типов: тип альфа – клинические реакции, обусловленные высоким уровнем цитокинов; тип бета – гиперчувствительность из-за иммунной реакции против биологических агентов; тип гамма – синдром иммунного и цитокинового дисбаланса; тип дельта – симптомы перекрестной реактивности; тип эпсилон – симптомы, непосредственно не влияющие на иммунную систему.

Выводы. Интерфероны вызывают многочисленные и зачастую серьезные нежелательные явления (депрессия, нейтропения, анемия и др.). Это утверждение справедливо для препаратов со сходной фармакокинетикой (системное действие при внутривенном, подкожном и ректальном введении). Типичные для интерферонов нежелательные явления достаточно изучены и в большинстве случаев предсказуемы. При подготовке настоящего обзора не было обнаружено данных о характерных для других биопрепаратов таких нежелательных явлениях, таких как канцерогенность и онкогенность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fried M. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002; 36(5):237-44.
2. Chevaliez S., Pawlotsky JM. Interferons and their use in persistent viral infections. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; (189):203-41.
3. Gaeta G., Precone D., Felaco F. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002; 16(9): 1633-1639.
4. Withnuff T., Müller K., Wiedmann K. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: the german open safety trial. *J Viral Hepat*. 2007; 14(11): 788-796.
5. Middleton M., Hauschild A., Thomson D. Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon- α 2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage IV melanoma. *Ann. Oncol*. 2007; 18(10): 1691-1697.
6. Anil J., Anjum J., Saad K. Tropical Gastroenterology. 2009; 30(3):175-176.
7. Anil J., Saad K., Emadi S. et al. Polymyositis during pegylated alpha interferon ribavirin therapy in chronic hepatitis. *Indian J Gastroenterol*. 2007; 26:147-8.
8. Cirigliano G., Rossa A., Tavoni A. Polymyositis occurring during alpha interferon treatment for malignant melanoma-a case report. *Rheumatol Int*. 1999; 19:65-7.
9. Dietrich L., Bridges A., Albertini M. Dermatomyositis after interferon alpha treatment. *Med Oncol*. 2000; 14:64-9.
10. Максимов В.А. Виферон против HCV. Опыт использования. // В.А. Максимов; В.А. Неронов; С.Н. Зеленцов; С.Д. Карабаев // Эффективная фармакотерапия. 2010-№1(12)-с.10-15.
11. Serra D., Sun H., Karwowska S. Single-Dose Pharmacokinetics, safety, and tolerability of albuterol in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis compared to those in matched healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(2): 473-477.
12. Bhattacharya D., Umbleja T., Carrat F. Women Experience Higher Rates of Adverse Events During HCV Therapy in HIV Infection: A Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 55(2):170-175.
13. Еналеева Д.Ш. Сравнительная характеристика нежелательных явлений на противовирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С. // Д.Ш. Еналеева; Э.Р. Манапова; С.В. Ткачева; Ю.В. Фазылова // Практическая медицина. 2012-№1(12). с.2-23.

14. Markowitz C., Patel P., Boateng F. Combined effect of nursing support and adverse event mitigation on adherence to interferon beta-1b therapy in early multiple sclerosis. *J MS Care*. 2012; 14(4):198–208.
15. Freedman M. Efficacy and safety of subcutaneous interferon- β -1a in patients with a first demyelinating event and early multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2014; 14: 1207–1214.
16. Comi G., Filippi M., Barkhof F. et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet*. 2001;357:1576–82.
17. Sapra S., Chang E., Broder M. et al. Incidence and cost of treatment-emergent comorbid events in insured patients with chronic hepatitis C virus infection: a retrospective cohort study. *BMC Health Services Research*. 2014; 14:429.
18. Wang K., Xing H., Zhao H. et al. Efficacy and tolerability of low-dose interferon- α in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *WJG*. 2014;20(14):4071–4075.
19. Manceau P., Latache C., Pittion S. et al. Neutralizing antibodies and fatigue as predictors of low response to interferon-beta treatment in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*. 2014; 14:215.
20. Schellekens H., Casadevall N. Neutralizing antibodies falling on treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience falling on the first three years. *Neurology*. 1996; 47(4):889–894.
21. Sorensen P., Ross C., Clemmesen K. Clinical importance of neutralizing antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362 (9391):1184–1191.
22. Malucchi S., Sala A., Gilli F. Neutralizing antibodies reduce the efficacy of IFN beta during treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62(11):2031–2037.
23. Sato D., Nakashima I., Fukazawa T. Neutralizing antibodies are associated with a reduction of interferon- β efficacy during the treatment of Japanese multiple sclerosis patients. *Tokohu J Exp Med*. 2012; 228(2):85–92.
24. Clemens M.J. Interferons and apoptosis. *J Interferon Cytokine Res*. 2003; 23:277–292.
25. Pedersen I.M., Cheng G., Wieland S. et al. Interferon modulation of cellular microRNA as an antiviral mechanism. *Nature*. 2007; 449:919–922.
26. Guidotti L.G., Chisari F.V. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19:65–91.
27. Pichler W.J. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006; 61(8):912–20.

ОБ АВТОРАХ:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7-9.

Колбин Алексей Сергеевич. Заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии, Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д-р мед. наук, профессор.
Топоров Александр Андреевич. Студент 5-го курса лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова

AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6/8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Saint Petersburg State University, 7-9, Universitetskaya nab., Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

Kolbin AS. Head of Department of the Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Professor of Department of Pharmacology of Saint Petersburg State University. Doctor of Medical Sciences, Professor.

Toporov AA. Student 5th year of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Колбин Алексей Сергеевич, alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила 15.01.2015 г.

Принята к печати 22.01.2015 г.