

МГМСУ^[1]
Институт
репродуктивных
технологий
АльтраВита,
Москва, Россия^[2]
Институт
им. Роберта Коха,
Берлин, Германия^[3]

Применение иммуномодуляторов в гинекологии: мифы и реальность

Д.м.н. О.А. Мынбаев^[1], к.м.н. М.Ю. Елисеева^[2], д.м.н., профессор

И.Б. Манухин, профессор К.Н. Масихи^[3], д.м.н., профессор В.Н. Царев^[1]

Предлагаем вниманию читателей журнала «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» доклад, завоевавший первое место среди 45 постеров, продемонстрированных на XI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя». Проведенный авторами анализ опубликованных в англо- и русскоязычных источниках 1500 статей по теме применения иммуномодуляторов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, был признан медицинским сообществом самой актуальной работой.

Актуальность проблемы

Научно-технический прогресс и глобализация привели к неактуализации инфекционных болезней. Это произошло в результате стремительного распространения инфекционных возбудителей из эндемических зон или из регионов с локальными вспышками в отдаленные места, а также вследствие мутаций и переkreщивания различных вирусов, которые приводят к формированию новых агрессивных штаммов возбудителей с серьезными последствиями для людей. Под влиянием нарастающих агрессивных факторов внешней среды, ежедневного стресса у наших современников мутации в геноме происходят чаще, чем у наших предков. Это ведет к нарушению гомеостаза, снижению рези-

стентности организма, развитию различных хронических патологических состояний, включая вторичный иммунодефицит, что требует необходимости назначения иммуномодуляторов.

Другой аспект проблемы иммуноотерапии связан с агрессивной маркетинговой технологией фармацевтических компаний. Так, на лекарственном рынке РФ и СНГ циркулируют многочисленные препараты, рекомендуемые для повышения иммунитета, порою сомнительного происхождения и с отсутствием клинически доказанных результатов их эффективности. Это затрудняет практическим врачам выбор оптимального иммуностимулятора для лечения и профилактики вирусных и оппортунистических инфекций у пациентов с на-

рушениями в иммунной системе. Исходя из этого, целью настоящей работы является систематический обзор источников литературы и метаанализ результатов исследований по применению иммуномодуляторов, представленных на фармацевтическом рынке РФ, с точки зрения доказательной медицины.

Материалы и методы

Информационный поиск источников, опубликованных с 1980 по 2010 гг., был проведен с использованием ключевых слов и комбинаций названий иммуномодуляторов и заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса и другими вирусными инфекциями, в электронных англо- и русскоязычных базах данных, включая www.medline.com, www.pubmed.com, www.google.ru, <http://elibrary.ru>, а также в печатных изданиях. Кроме того, некоторые источники были получены от авторов ранее опубликованных работ и взяты с сайтов производителей препаратов. Таким образом, для систематического обзора и метаанализа из 2700 печатных и рукописных работ были выделены более 1500 работ по применению иммуностропных средств у гинекологических больных путем отсортировки общих обзоров и малоинфор-

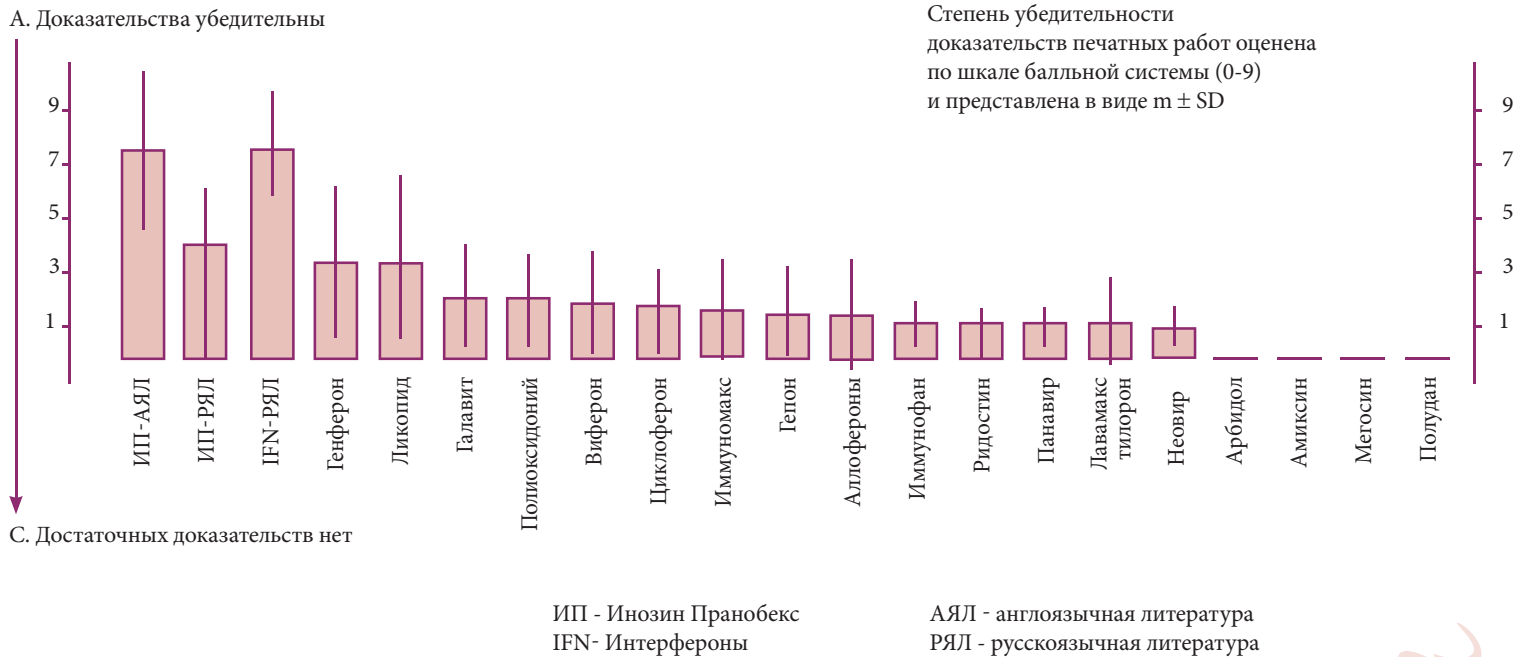


Рис. 1. Степень убедительности доказательств результатов печатных работ по изучению эффективности применения различных иммуномодуляторов при гинекологических заболеваниях

мативных публикаций в русскоязычной и англоязычной литературе.

Для того чтобы показать степень «мифологизации» или описания объективной оценки эффективности клинического применения иммуностропных средств, источники литературы были классифицированы по балльной системе. Когда в публикациях с настойчивыми рекомендациями о применении иммуномодуляторов отсутствовали данные клинических исследований, то доказательства таких публикаций расценивались как 0 баллов. Рукописные материалы или источники, представленные на интернет-сайтах, и репринты без указания первоисточника, а также учебные пособия, методические рекомендации, сборники статей, распространяемые фармацевтическими компаниями, оценивались 1 баллом. Статьи, опубликованные в рубрике журналов «обмен опытом» и в виде сообщений о единичном наблюдении или о серии наблюдений без описания материалов и ме-

тодов исследования, получали 2 балла. Статьи, где исследования выполнены без контроля или когда в качестве контроля применяли другие иммуностропные средства, оценивались в 3 балла. Описание результатов многоцентровых исследований без контроля – в 4 балла. Статьи, где работа представлена в виде клинического отчета без описания дизайна и протокола исследования по сравнительному изучению клинической эффективности препарата и рутинных методов, – в 5 баллов. Статьи, в которых работа представлена в виде клинического рандомизированного исследования, где отсутствует детальное описание протокола рандомизации и дизайна исследования, – в 6 баллов. Систематические обзоры и метаанализы, где представлены дизайн и протокол анализируемых работ, – в 7 баллов. Статьи, где работа соответствует клиническим рандомизированным исследованиям, – в 8 баллов. Результаты рандомизированные плацебо-контролируемых исследований получали 9 баллов.

Результаты и обсуждение Realitas

Систематический анализ данных свидетельствует, что на фармацевтическом рынке РФ активно рекламируются нижеперечисленные иммуномодуляторы: аллофероны (Аллокин-альфа, Алломедин), Амиксин, Арбидол, Галавит, Гепон, Иммуномакс, Иммунофан, Лавомакс, Ликопид, Метгосин, Неовир, Панавир, Полиоксидоний, Ридостин, Циклоферон, а также синтетические аналоги инозина – Инозин Пранобекс (Гроприносин, Изопринозин), интерфероны (IFN) как естественного происхождения (Лейкинферон, Локферон), так и рекомбинантные аналоги IFN, такие как (IFN a-2: Кифферон, Реаферон; IFN a-2a: Генферон, Генферон Лайт, Роферон-А; IFN a-2b: Виферон, Интрон-А, Реальдирон; IFN b-1a: Авонекс; IFN b-1b: Бетаферон).

Публикации по использованию иммуномодуляторов при гинекологических заболеваниях, соответствующие принципам доказательной медицины, в русско-

зычной литературе немногочисленны, включая результаты широкомасштабных постмаркетинговых исследований и систематических обзоров.

Согласно данным метаанализа, степень убедительности результатов применения иммуномодуляторов широко варьирует: начиная с получения данных, подтверждающих эффективность на уровне «относительной убедительности результатов» с точки зрения доказательной медицины в отношении аналогов инозина – Инозин Пранобекс (Гропринозин, Изопринозин), а также рекомбинантных интерферонов (данные в основном англоязычных авторов, АЯЛ), опускаясь до уровня, когда «имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств», к которым относятся большинство иммуномодулирующих препаратов, представленных на российском фармацевтическом рынке (рис.1).

Настойчивые рекомендации к применению ряда препаратов, таких как Арбидол, Амиксин, Мегосин, Полудан и других, циркулируют на страницах многих русскоязычных научно-практических журналов, несмотря на то, что эти препараты вообще не изучались в отношении их приемлемости при гинекологических заболеваниях. Более того, в инструкциях по применению некоторых из них показаниями являются только ОРВИ и грипп. Рекомендации назначения подобных лекарственных средств гинекологическим больным обусловлены тем, что первоисточниками являются «самиздатные» учебные пособия, репринты и другие печатные издания, которые не имеют результатов клинических исследований с точки зрения доказательной медицины. Такое странное положение вещей обусловлено агрессивной маркетинговой технологией фармацевтических компаний.

В некоторых работах попытки изучения иммуномодуляторов доведены до «абсурда» в плане формулировки цели исследования (например, профилактика вну-

триутробной трансмиссии цитомегаловирусной инфекции или предупреждение инфицирования новорожденного вирусом папилломы человека во время родов / рецидивирующего респираторного папилломатоза), а также несуразного дизайна исследования, когда одновременно назначают несколько иммуностимулирующих средств в исследуемой группе или отсутствует контрольная группа и другие подобные «ляпы», которые лишают всякого смысла попытку изучения клинической эффективности иммуномодуляторов в таких работах.

Как правило, во многих проанализированных нами клинических исследованиях не проводились формулировки гипотез, разработки дизайна исследования и отсутствует рандомизация, критерии включения/исключения, placebo контроль и другие атрибуты полноценного клинического исследования. Вместе с недостатками планирования клинического исследования также глубоко страдает оформительская сторона печатных работ, что связано с низкими критериями отбора статей редакциями журналов, отсутствием квалифицированных рецензентов или публикации статей без рецензии, что практикуется во многих печатных так называемых «научно-практических» изданиях. На основании таких исследований или отчетов клинических исследований проводится регистрация препаратов с последующим разрешением их клинического применения. Более того, осуществляются публикации таких отчетов в Интернете или тиражируются их репринты, которые также считаются обоснованием назначения препарата. По крайней мере, представители фармацевтических компаний, ссылаясь на такие источники, рекомендуют врачам применять их препарат.

Mythus

Систематический анализ литературы свидетельствует, что на фармацевтическом рынке России и стран СНГ «мифологизация» иммуностимулирующих средств осущест-

вляется следующим образом. Публикуется «самиздатное» практическое пособие для врачей или сборник научных трудов фармацевтической компании с подробным описанием схем лечения различных гинекологических заболеваний с применением рекламируемого иммуномодулирующего препарата, или публикуется рукописная работа, которая тиражируется в Интернете, или ее репринты распространяются представителями фармацевтических компаний. При этом могут быть единичные результаты клинического исследования по применению рекламируемого препарата или несколько публикаций, но опубликованные одним авторским коллективом, а порою данные клинического исследования могут вообще отсутствовать. Однако авторы таких работ обычно не утруждают себя анализом клинических испытаний и результатов исследований, а переписывают тексты из рекламного буклета и других источников. Далее в других публикациях идет ссылка на этих авторов и таким образом создается «мифический имидж» лекарственного препарата по образцу БАД-ов или других продуктов сетевого маркетинга.

Manuale

Самая главная беда заключается во включении подобных «мифологизированных» препаратов в учебники или справочные пособия, а также в публикации «самиздатных» учебных пособий от имени научно-образовательных учреждений, ассоциированных с производителями лекарственных средств, несмотря на отсутствие доказательной базы эффективности и безвредности предлагаемого им препарата. Следует отметить, что традиционно в учебники включают лекарственные препараты, прошедшие полный цикл клинических испытаний в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинской декларации, стандартом GCP (надлежащая клиническая практика) и действующими нормативными требованиями страны, где про-



водилось испытание. Проводится публикация многочисленных результатов клинических испытаний, выполненных в разных учреждениях. Более того, результаты одной группы исследователей должны быть подтверждены другими.

Вначале публикуются журнальные статьи этапов клинического исследования разного уровня (I–IV фазы). Затем систематические обзоры и метаанализы, и только после этого препарат включается в учебник. При этом от начала клинического испытания до включения препарата проходят годы, порою десятилетия, но препарат попадает в учебник только после получения полного доказательства его эффективности и безопасности.

Dum spiro, spero

Похвально, что ряд иммуотропных средств разработаны российскими учеными, их производство налажено отечественными фармацевтическими компаниями. Однако отсутствие отработанной схемы сотрудничества производителей с врачами в плане проведения клинических испытаний в соответствии с общепринятыми нормативами снижает доверие к нашим препаратам.

Отчасти отечественные производители лекарственных препара-

тов стараются стремительно продвинуть их на фармацевтический рынок средствами информационного маркетинга. Это связано с тем, что многие российские фармацевтические компании созданы после перестройки, и они проходят младенческий этап своего развития с вытекающими из этого последствиями. Надеемся, что по мере развития технологий и научно-технической базы они будут работать по общепринятым нормам.

В последние годы в РФ растет количество клинических испытаний новых лекарственных средств в соответствии с международными стандартами, поэтому мы надеемся, что в будущем иммуотропные препараты также будут проходить клинические испытания надлежащим образом.

Спасение утопающих дело рук самих утопающих

Изъяны печатных работ в русскоязычной литературе главным образом обусловлены отсутствием финансовой поддержки научных исследований и их планирования. Как правило, многие исследования инициируются спонтанно в ходе выполнения диссертационных работ.

Фармацевтические компании не заинтересованы в проведении полноценных клинических ис-

пытаний, что, по-видимому, связано с возможностью регистрации и продажи лекарственных средств в России несмотря на отсутствие клинических исследований, подтверждающих их эффективность с позиции доказательной медицины. Такое положение вещей обусловлено проблемами в нормативно-правовом регулировании данного вопроса и отсутствием финансового обеспечения клинических испытаний, а также «особенностями» правил регистрации и разрешения к применению лекарственных средств в нашей стране (наличием «лазеек» обхода законов). Тем не менее ни отсутствие финансирования, ни «поблажки» фармацевтических компаний не освобождают авторов от ответственности, связанной с морально-этическими и профессиональными сторонами публикации результатов клинического исследования, которые в конечном итоге могут нанести вред пациентам.

Заключение

На фармацевтическом рынке РФ представлен широкий спектр разнообразных иммуномодуляторов, большинство из которых не имеют результатов клинических исследований с точки зрения доказательной медицины. ❧

ЖЕНЕКОЛОГИЯ