Клиническое применение тилорона дигидрохлорида: возможности и перспективы

Е.И. КАСИХИНА[1]

ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

The clinical application of tilorone hydrochloride: potentialities and prospects

E.I. KASIKHINA

State educational institution of higher professional education «Russian Medical Academy of Postrgraduate Education», Moscow

Ключевые слова: Лавомакс (тилорона гидрохлорид), индуктор интерферона.

Key words: Lavomax (tilorone hydrochloride), interferon-inducing agent.

Лечение и профилактика хронических инфекций — задача, над решением которой работает не одно поколение ученых. Любое снижение эффективности иммунного ответа (неблагоприятное влияние факторов окружающей среды, интоксикация, длительное применение антибактериальных препаратов, генетические факторы, возраст и др.) может привести к рецидиву или развитию хронического процесса. Поиск и внедрение препаратов, сочетающих противовирусную и антибактериальную активность с иммуномодулирующими свойствами, в этой связи приобретают особую актуальность. В нашей стране эту нишу прочно заняла группа индукторов интерферона (ИФН). История изучения индукторов ИФН насчитывает более 40 лет. Идея «включения» синтеза собственного (эндогенного) ИФН в организме, получившая название «эндогенной интерферонизации», возникла после того, как было доказано присутствие генов ИФН практически во всех клетках организма (Steinebring, Youngner, 1964). Например, в ответ на попадание вирусов (что происходит постоянно) здоровый организм отвечает образованием ИФН, тем самым предупреждая последующее развитие инфекционного процесса. Применение индукторов ИФН лишено недостатков рекомбинантных ИФН (в первую очередь, антигенности) и в ряде случаев является их полноценной заменой. К преимуществам индукторов ИФН относятся физиологичный для организма синтез собственного (эндогенного) ИФН, пролонгированная продукция ИФН даже при однократном введении индуктора, противовирусное действие [1].

Выделяют два основных класса индукторов ИФН — природные и синтетические, подразделяющиеся в свою очередь на высокомолекулярные (аллокин-α, инозин пранобекс, иммуномакс, полудан и др.), и низкомолекулярные (*Лавомакс*, циклоферон). В результате многолетнего целенаправленного скрининга среди соединений разной природы (производные флуоренонов, аналоги госсипола, синтетические полинуклеотиды, природные двуспиральные РНК и др.) были выделены перспективные индукторы ИФН, имеющие достаточно высокий химиотерапевтический индекс, которые могут быть использованы для лечения и профилактики широкого спектра вирусных инфекций и ряда инфекционных заболеваний, сопровождающихся ИФН-дефицитными состояниями.

Каждый из индукторов ИФН обладает спектром терапевтической активности и вместе с тем имеет свои «точки приложения» в иммунной системе. Например, циклоферон вызывает быструю продукцию α-ИФН лейкоцитами периферической крови (лейкоцитарный механизм), в то время как *Лавомакс* медленно индуцирует выработку γ-ИФН Т-лимфоцитами в процессе активации – при взаимодействии с антигенпрезентирующим макрофагом (иммунный механизм) [2]. Заметно отличаются индукторы и по способности «включать» синтез ИФН в разных органах (мозге, легких, печени, селезенке и др.). Зна-

© Е.И. Касихина, 2012

Klin Dermatol Venerol 2012;2:66

e-mail: kasprof@bk.ru

ние особенностей механизма действия отдельных индукторов ИФН важно для практического врача, так как это, несомненно, влияет на тактику их использования при разных вариантах органной патологии. В связи с этим нами предпринята попытка обобщить данные научных исследований и клинический опыт по использованию перорального индуктора ИФН тилорона (*Лавомакса*) как в России, так и за рубежом.

Лавомакс (тилоро́н) — ароматический углеводород синтетического происхождения (флуоренон), который отличается сравнительной простотой строения, обладающий противовирусными свойствами и способностью индуцировать ИФН при пероральном введении. Являясь низкомолекулярным соединением (молекулярная масса 483,47), тилорон отличается отсутствием антигенной активности, что важно при использовании в комплексной терапии пациентов с эндокринной патологией.

Тилорон зарегистрирован в России (*Лавомакс*, Амиксин) и на Украине (Тилаксин) в качестве противовирусного и иммуномодулирующего лекарственного препарата. Тилорон также производится в Италии (Erregierre S.p.A.) и Китае (Тилорон), где зарегистрирован как противовирусный препарат для лечения опухолей. В лекарственных формах в России и за рубежом используется соединение тилорона в виде дигидрохлорида. Распоряжением правительства РФ №2135 от 30.12.09 г. тилорон был включен в перечень жизненно важных лекарственных средств с учетом его изученности и безопасности.

Первое упоминание о 2,7-бис-[2-(диэтиламино) этокси]флуореноне-9 встречается в заявке на патент США №788,038 от 30 декабря 1968 г. (патент США №3,592,819), где описывается процесс синтеза (в числе других соединений, впоследствии получивших общее название «аналоги тилорона» — Tilorone Analogs) и его противовирусные свойства. Впервые статьи, посвященные тилорону как пероральному противовирусному средству, были опубликованы в 1970 г. G. Mayer и R. Krueger в журнале «Science» — одном из наиболее авторитетных научных изданий США [3, 4]. В 1973 г. в журнале «Антибиотики» была опубликована статья G. Mayer и R. Krueger в журнале «Science» З.В. Ермольевой и соавт. [5], посвященная интерфероногенным свойствам тилорона. Эта статья пробудила интерес советских ученых к тилорону. В 1975 г. в Физико-химическом институте АН УССР (Одесса) Л.А. Литвинова и соавт. [6] впервые в СССР синтезировала тилорон. D. Stringfellow, посвятивший изучению тилорона много лет, определил его как неполинуклеотидный индуктор ИФН, обладающий широким спектром фармакологической активности — противоопухолевой, противовирусной, иммуномодулирующей и способностью к индукции эндогенного ИФН [7, 8]. Столь необычное в то время сочетание свойств тилорона привело к многолетним научным и клиническим исследованиям во многих странах мира [9—11].

В результате многочисленных исследований были выявлены и подробно описаны иммунологические свойства тилорона *in vitro* и в организме человека. Воздействие препарата направлено на коррекцию нарушений как врожденного (неспецифического), так и адаптивного иммунитета. Являясь поликлональным стимулятором, тилорон включает быстродействующее звено естественного иммунитета — систему ИФН (синтез α-, β- и γ-ИФН в энтероцитах, гепатоцитах, Т-лимфоцитах, нейтрофилах, гранулоцитах и в других клетках) и первичный иммунный ответ, активизирует клеточные механизмы, которые в совокупности прерывают размножение вирусов и других внутриклеточных агентов (хламидий) в инфицированных клетках, вызывают их гибель и способствуют элиминации возбудителей.

Первой мишенью контакта и воздействия тилорона является желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В работах G. Grass [12], R. Owen [13] показано, что более 25% поверхности тонкого кишечника занимают участки лимфоидной ткани, называемые пейеровыми бляшками, которые являются прекрасным местом для непосредственной абсорбции любых антигенов. Пейеровы бляшки — лимфоидные образования, ассоциированные с кишечником (GALT — gut associated lymphoid tissue), были описаны A. Besredska (1927 г.), T. Tomasi и J. Bienenstock (1968 г.). Они способны вырабатывать локальный иммунный ответ и производить определенные антитела для перорально назначаемых антигенов. Эпителий пейеровых бляшек содержит микроскладчатые клетки (М-клетки). М-клетки распознают иммуноактивные вещества и вводят их в контакт с первыми клеточными элементами иммунной системы, а именно АПК, Т-клетками и В-клетками. В результате вырабатываются секреторные антитела, в частности sIgA, часть которых возвращается в эпителий и выделяется в просвет кишки. Секреторные sIgA также синтезируются мембранами слизистой оболочки ЖКТ, урогенитального и дыхательного трактов, а также слюнными и слезными железами. Именно поэтому в результате иммунизации в слизистой оболочке ЖКТ антитела к определенному антигену (антиген-специфичные антитела) могут появиться в тканях слизистой оболочки всего организма. Тилорон является пероральным иммуностимулирующим препаратом, который активирует механизм адаптивного иммунного ответа через лимфоидную ткань слизистых оболочек не только ЖКТ, но и легочного, урогенитального трактов (MALT, GALT и UALT) и поддерживает активность врожденных иммунных механизмов на высоком уровне.

Тилорон является первым пероральным эффективным низкомолекулярным индуктором ИФН [4,

7]. У людей пик продукции ИФН в крови определяется через 20—24 ч после приема препарата. По количеству индуцированного в крови эндогенного ИФН однократный прием тилорона в дозе 125 мг сопоставим с внутримышечным введением экзогенного человеческого рекомбинантного α_2-ИФН (реаферона) в дозе 3×10^6 МЕ, содержание которого в результате протеолиза прогрессивно снижается через 6—8 ч. Максимальная продукция ИФН в крови достигает в среднем 64—128 ЕД/мл после 4-кратного приема тилорона, который сохраняется до 8-й недели включительно [14].

Лавомакс проникает через гематоэнцефалический барьер и индуцирует образование ИФН в клетках нейроглии и нейронах мозга [15]. Опубликованы данные о влиянии низкомолекулярного тилорона и его аналогов на активацию специфического нейропептида (Фактор-1, индуцирующий гипоксию), который обеспечивает профилактику инсульта и сосудистых повреждений в спинном мозге [16, 17].

Показано, что тилорон приводит к заметному и достоверному увеличению титров ИФН у лиц с низкими фоновыми его значениями [18]. Наличие противоречивых результатов индукции эндогенного ИФН у экспериментальных животных, полученных в разных странах в разное время, отчасти объясняется различием применяемых дозировок и путей введения [19—21]. Так, продемонстрировано, что при пероральном введении мышам в дозах 50 и 125 мг/кг тилорон обеспечивал 80—90% защиту животных от 10—100 LD50 вируса лихорадки долины Рифт при 100% смертности животных в контроле. Титры индуцируемого ИФН при этом достигали 640 ЕД/мл. Вместе с тем при внутримышечном введении тилорона выживаемость животных составляла всего 20%, а титры ИФН мало отличались от таковых в контроле [22]. В другом исследовании доза тилорона, при которой у крыс наблюдалось увеличение продукции ИФН, составляла не менее 150 мг/кг массы тела в сутки [23].

Тилорону, как и другим индукторам ИФН, свойственно явление гипореактивности — снижение уровня синтеза ИФН в ответ на повторное введение индуктора через короткий интервал [24]. Выход из гипореактивности происходит на 6—7-е сутки после последнего введения тилорона. При прменении препарата 2 раза в неделю синтез ИФН усиливается — повышается чувствительность клеток-мишеней к собственным интерферонам. Противовирусное состояние в фазе гипореактивности сохраняется [23]. Гипореактивность преодолевается введением простагландинов, в частности E_2 [25]. Предполагается, что эффективность тилорона как интерфероногена может зависеть и снижаться при одновременном применении препаратов, уменьшающих выработку простагландинов (например, нестероидных противовоспалительных препаратов).

Иммуномодулирующий эффект тилорона заключается в его воздействии на адаптивный иммунитет: индукция $CD8^+$ как Т-цитотоксических клеток (лизис инфицированных клеток), так и ТН1, имеющих на своей поверхности $CD4^+$-рецепторы (активизация макрофагов, устраняющих антигены с помощью фагоцитоза и естественных цитотоксических лимфоцитов — NK-клеток) [26, 27]. Влияние тилорона на выработку цитокинов и включение ТН1 противовирусного иммунитета, обеспечивающих антипролиферативный эффект препарата, нашло практическое применение в комплексном лечении гиперпластических процессов гортани и голосовых связок [28]. При хроническом гиперпластическом ларингите и контактных гранулемах в 70–77% случаев в соскобах обнаруживается ДНК вируса Эпштейна—Барр или других герпесвирусов (HSV, CMV). В 2001 г. был показан антипролиферативный эффект препарата при лечении папилломатоза гортани [29]. Это послужило поводом для дальнейшего исследования эффективности *Лавомакса* при лечении папилломавирусной инфекции других локализаций [30–32]. По данным Е.А. Снисаренко и соавт. [31], применение *Лавомакса* в комплексной терапии папилломавирусной инфекции шейки матки привело к клинико-лабораторному выздоровлению 91,4% женщин. Е.И. Касихиной [32] продемонстрировано успешное лечение *Лавомаксом* рецидивирующих вульгарных бородавок при отсутствии эффекта на фоне традиционной терапии.

Лавомакс оказывает стимулирующий эффект на неспецифические иммунные реакции. Активирующее влияние тилорона на макрофаги характеризуется не только повышением поглотительной способности фагоцитов, но и выработкой этими клетками активных форм кислорода, нитрилов, хлорноватой кислоты, оказывающих бактерицидное действие [33, 34]. Это свойство препарата клиницисты используют в комплексной коррекции дисбиотических состояний урогенитального тракта и при локальных вагинальных инфекциях. Изменения параметров клеточного иммунитета и фагоцитоза предрасполагают к рецидивирующему течению генитального кандидоза [35, 36]. Известно, что способность вагинальной среды селективно поддерживать рост резидентных микроорганизмов и ингибировать рост патогенов непосредственно зависит от активности нейтрофилов [37]. Частая смена антимикотических средств и применение препаратов без учета видовой чувствительности могут способствовать хронизации и рецидивированию кандидозной инфекции именно за счет влияния на функцию нейтрофилов. Снижение функциональной активности Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, подавление фагоцитарных и антимикробных свойств моноци-

тов и гранулоцитов происходит при гормональных нарушениях (гипергликемии, патологии щитовидной железы, гормонозависимых гинекологических заболеваниях) [36, 38]. Испанскими учеными была показана корреляция между снижением функции NK-клеток и резистентностью к терапии при остром системном кандидозе у экспериментальных животных. При использовании тилорона усиливались фагоцитарная активность макрофагов селезенки (через активацию NK-клеток), экспрессия рецепторов комплекса гистосовместимости (MHC) класса II и выработка ими провоспалительных цитокинов — интерлейкина 6 (ИЛ-6), ИЛ-12 и фактора некроза опухоли α (ФНО-α)[39]. ФНО-α является основным медиатором воспалительного ответа и септического шока, продукция которого моноцитами в ответ на присутствие инфицирующих микроорганизмов и других цитокинов значительно варьирует среди индивидов и находится под генетическим контролем. При этом ФНО-α является модулятором в вагинальной микросреде, связывающим изменения вагинальной микрофлоры и воспалительный ответ. Эти данные послужили основанием для определения клинического эффекта *Лавомакса* при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе, бактериальном вагинозе [40, 46]. Включение препарата *Лавомакс* в комплексную терапию хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в исследовании Е.И. Касихиной (2010 г.) было обосновано многоочаговостью процесса, снижением функциональной активности нейтрофилов у всех обследованных пациенток, выявлением латентных форм герпес-вирусных заболеваний у 10,3% женщин. Эффективность комплексной терапии, включающей иммуномодулятор *Лавомакс* и интравагинальный антимикотик Ливарол, составила при 6-месячном наблюдении 97,4% [40]. В другом исследовании грибы *Candida* не обнаруживались в течение 3—4 мес последующего наблюдения [41].

Экспериментально и на основании клинических исследований показано, что тилорон (*Лавомакс*) опосредованно подавляя рост условно-патогенных микроорганизмов за счет усиления продукции эндогенных ИФН, влияет на состояние микробиоценоза генитального и кишечного биотопов, способствует восстановлению их колонизационной резистентности [34, 42—44]. У пациенток с неспецифическими кольпитами и цервицитами, получавших в комплексном лечении *Лавомакс*, быстрее купировались воспалительные явления, снижались титры условно-патогенных микроорганизмов, при культуральном исследовании преобладали лактобациллы, отмечалось улучшение общего состояния [45]. О.И. Летяева, О.А. Гизингер провели открытое рандомизированное клиническое исследование влияния препарата *Лавомакс* на факторы противоинфекционной защиты и микробиоценоз нижнего отдела репродуктивного тракта женщин с хламидийной инфекцией, осложненной бактериальным вагинозом. Эффективность комплексной терапии с включением *Лавомакса* доказана клиническим выздоровлением, высокой частотой эрадикации *C. trachomatis*, нормализацией индикаторов мукозального иммунитета (ФНО-α, ИЛ-1α, ИЛ-8, ИФН-γ, IgA) и восстановлением нормальной резидентной влагалищной флоры [46].

Иммунные реакции — важнейшее звено патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза, во многом определяющее индивидуальные особенности течения и исход заболевания. При этом происходит перестройка иммунного гомеостаза, затрагивающая практически все этапы дифференцировки и пролиферации иммунокомпетентных клеток, в результате чего появляются многочисленные функционально неполноценные популяции, лишенные фагоцитарной активности вне зависимости от вида возбудителя [47]. *Лавомакс*, помимо нормализации работы макрофагального звена, обладает противовоспалительной активностью, усиливая действие антибактериальных средств. По данным отечественных ученых, применение препарата *Лавомакс* в комплексной терапии приводило к более быстрому и выраженному клиническому эффекту, чем монотерапия антибиотиками. В связи с этими свойствами *Лавомакс* находит широкое применение в венерологической и гинекологической практике в составе комплексной терапии пациентов с осложненным течением инфекций, передающихся половым путем, лечении воспалительных заболеваний придатков матки, эндометриоза [41, 48—50].

В комплексном лечении урогенитальных заболеваний, ассоциированных с хламидийной, микоплазменной, грибковой и бактериальной инфекциями, а также их сочетаниями *Лавомакс* применяют по следующей схеме: 0,125 г/сут в течение первых двух дней, затем через 48 ч (на курс 1,25—2,5 г). Клинико-экспериментальные данные применения *Лавомакса* при разной урогенитальной патологии стали теоретической предпосылкой для усовершенствования методики ИФН-терапии при урогенитальном хламидиозе [51, 52]. Результаты сравнительного рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препарата *Лавомакс*, проведенного ФГУ НИИ урологии Росздрава, свидетельствуют о том, что его применение способствует статистически достоверной, более эффективной элиминации *Chlamydia trachomatis* [51]. И.Г. Леонтьев [53] успешно применял *Лавомакс* при амбулаторной терапии урогенитального хламидиоза у мужчин. Этиологическое излечение пациентов основной группы, получавших *Лавомакс*, составило 97,05%, в контроле — 86,6% ($p<0,01$). Можно использовать препарат в комплексном лечении хронического бактериального простатита [54]. В рандоми-

зированном исследовании, проведенном коллективом авторов Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, показана достоверная эффективность *Лавомакса* в комплексном лечении негонококковых уретритов [55].

Универсальной широтой действия характеризуется и противовирусная активность флуоренонов [56]. Отличительной особенностью тилорона является способность вызывать длительную циркуляцию в крови терапевтических доз ИФН, которые предотвращают инфицирование незараженных клеток и создают барьерное антивирусное состояние, подавляют синтез вирус-специфических белков и внутриклеточное размножение вирусов. A. Arena и соавт. [57] изучали противовирусную и иммуномодулирующую активности разных соединений тилорона. В эксперименте показано увеличение активности мононуклеаров периферической крови и усиление цитотоксичности в отношении ВПГ 2-го типа за счет продукции ИФН-α и ФНО-α. Следует отметить, что в исследованиях, проведенных в 70—80-е годы XX века, доказана способность тилорона предотвращать гибель экспериментальных животных при заражении ВПГ 2-го типа, вирусами везикулярного стоматита, энцефаломиокардита, гриппа А2 [58—60]. Установлено, что *Лавомакс* (тилорон) обладает способностью прочно связываться с ДНК- и РНК-рибонуклеопротеидами, подавляя процессы синтеза вирусных нуклеиновых кислот, ингибируя процессы репликации вирусов, и тем самым проявляет прямую противовирусную активность в отношении широкого спектра вирусов (гриппа, гепатита, группы герпесвирусов, папилломавирусов, аденовирусов и др.). Фармакологическое противовирусное действие тилорона обусловлено ингибированием обратной транскриптазы РНК-содержащих вирусов, в результате чего подавляется их репродукция. Сочетанное применение противовирусных химиопрепаратов и тилорона обеспечивает аддитивный или синергидный эффект, позволяет воздействовать на патогенетическую основу рецидивирования герпетической инфекции (ВПГ-1, ВПГ-2, цитомегаловирусная инфекция) и обеспечить снижение дозы противовирусного химиопрепарата, уменьшает вероятность возникновения устойчивых штаммов вирусов [11]. Результаты многочисленных работ и сравнительных исследований свидетельствуют о высокой эффективности применения препарата при лечении герпетической инфекции разной локализации [61—64]. Противорецидивный 2-месячный курс *Лавомакса* был эффективнее аналогичного курса ацикловира у пациенток с часто рецидивирующим генитальным герпесом в сочетании с бесплодием или привычным невынашиванием беременности [65].

Представляют научный интерес противоопухолевые и противовоспалительные свойства тилорона. R. Adamson (1971 г.) показал, что тилорон (30—60 мг/кг, i.p. ежедневно, оптимальная доза — 30 мг/кг) в 8 раз увеличивал среднюю продолжительность жизни животных с привитой асцитной карциносаркомой 256 (ascitic Walker 256 carcinosarcoma). Рифампицин (10—100 мг/кг, оптимальная доза — 100 мг/кг) и polyI-polyC (индуктор ИФН; 5—20 мг/кг, оптимальная доза — 10 мг/кг) обеспечивали только 2,25- и 2-кратное увеличение средней продолжительности жизни животных соответственно [66].

Испанские и британские исследователи неоднократно показывали противоопухолевую активность перорального тилорона и ингибицию метастазирования при экспериментально индуцированной фибросаркоме и В-16 меланоме у мышей. В экспериментах отмечалось увеличение активности NK-клеток селезенки [67—69]. Тем не менее имеется селективность противоопухолевого действия тилорона. Зарегистрировано рандомизированное исследование с применением тилорона, выполненное в 1981 г., посвященное изучению ряда лекарственных средств для лечения рака молочной железы с метастазами. В этом исследовании при применении тилорона показатели выживаемости были наименьшими по сравнению с другими использованными лекарственными средствами [70].

Предполагается, что тилорон обладает противовоспалительной активностью, не связанной со стимуляцией выработки ИФН [71, 72]. Противовоспалительная активность тилорона может быть опосредована холинергическим противовоспалительным каскадом (ХПК), поскольку показано, что тилорон является избирательным частичным агонистом α7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов [72—74]. Как индуктор ХПК, тилорон способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов, играющих определяющую роль в развитии пневмонии (вследствие некроза, массового повреждения альвеол и геморрагии) у лиц, инфицированных свиным гриппом (H1N1)[75, 76].

Вместе с тем тилорон подавляет реакции клеточного иммунитета туберкулинового типа. С этой способностью связывают его эффективность при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите и ревматоидном артрите [77]. З.Ш. Гараева [78] успешно использовала *Лавомакс* у больных тяжелыми формами псориаза, в том числе псориатическим артритом. Считается, что снижение интенсивности иммунного ответа, протекающего как реакция гиперчувствительности замедленного типа, обусловлено активацией Т-лимфоцитов супрессоров. Тилорон не влияет на генерацию клеток-эффекторов реакции гиперчувствительности замедленного типа, но изменяет их свойства, в частности способность к циркуляции.

Данные по фармакокинетике и лекарственному взаимодействию тилорона с другими средствами на-

чали появляться в литературе с 1977 г. [79]. После приема внутрь препарат быстро абсорбируется в ЖКТ, его биодоступность составляет 60%, связывание с белками плазмы — около 80%. Тилорон не подвергается биотрансформации и не кумулирует в организме, выводится в неизмененном виде с калом и мочой. Данные свойства подтверждены испытаниями безопасности тилорона и индукции ИФН на добровольцах в 1971 г. [80]. В небольшом исследовании, включавшем 14 пациентов, которым назначали тилорон, у 2 человек (полученные дозы составили 152 и 189 г, что соответствует 1216 и 1512 таблеткам по 125 мг, при рекомендованных 80—100 таблетках в год) препарат вызвал ретинопатию и кератопатию, причем острота зрения не уменьшилась, а эти эффекты оказались постепенно обратимыми после прекращения лечения [81, 82]. Период полувыведения составляет 48 ч. В связи с расширением клинических показаний для назначения тилорона, особенно в онкологии, необходим контроль концентрации в биологических жидкостях организма. Для количественного определения препарата в крови и моче был разработан метод жидкостной хроматографии тандем-масс-спектрометрии. Данные контрольных исследований, проведенных с участием здоровых добровольцев, опубликованы в 2008 и 2010 г. [83, 84].

Индукторы ИФН, в том числе тилорон, способны снижать активность ферментной системы – цитохрома Р-450. Предполагается, что этот эффект обусловлен самим индуцируемым ИФН, поскольку показано аналогичное снижение активности ряда изоформ CYP при непосредственном введении ИФН [85, 86]. Таким образом, при назначении тилорона следует учитывать возможность снижения скорости цитохром Р-450 опосредованного метаболизма других лекарственных препаратов и, возможно, соответствующим образом корректировать их дозировку и/или режимы введения.

Установлено, что тилорон имеет в своей структуре одновременно катионные и липофильные группы. Следовательно, объяснимо усиление эффекта при одновременном назначении лекарственных препаратов с таким же химическим строением, например, амиодарона, азитромицина, гентамицина, бромгексина, эритромицина [87].

Совместное применение тилорона и метронидазола позволило существенно снизить частоту и силу проявления побочных эффектов, связанных с гепатотоксичностью метронидазола. Этим же механизмом, вероятно, обусловлены антимутагенная и антиканцерогенная активности тилорона [88—90].

Многие препараты метаболизируются и инактивируются в организме путем ацетилирования. Скорость ацетилирования определена во многом генетически, а также может варьировать под воздействием других препаратов. Поскольку тилорон проходит процессинг в эндоплазматическом ретикулуме, где присутствует ацетилтрансфераза, то не исключено его влияние на ацетилирование.

Экспериментально (на крысах) изучали возможную связь между применением тилорона и процессом ацетилирования модельного вещества прокаинамида на крысах [91]. Предварительное применение тилорона приводило к увеличению на $^1/_3$ скорости ацетилирования, что может потребовать дополнительной коррекции доз препаратов, которые потенциально подвержены ацетилированию, таких как сульфаниламидные препараты, противотуберкулезные (фтизопирам, изониазид) и другие. R. Drobitch и соавт. [92] через 48 ч после назначения крысам тилорона в дозе 50 мг/кг оценивали процессы ацетилирования прокаинамида (с учетом периода полувыведения препарата). Ацетилирующая активность крови и почек не была нарушена. Активность N-ацетилтрансферазы сохранялась. Содержание печеночного ацетилкоэнзима А было полностью восстановлено.

Заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что получен большой опыт клинического применения *Лавомакса,* изучены его основные биологические и фармакологические эффекты, разработаны показания и схемы применения. Опыт применения *Лавомакса* подтверждает его эффективность при урогенитальном хламидиозе, герпесвирусных инфекциях, ВПЧ, хроническом простатите, дисбиотических нарушениях урогенитального тракта. В то же время продолжаются исследования, связанные с изучением антифиброзирующего свойства тилорона. Это перспективное направление ориентировано на применение препарата в онкологии (при фибросаркоме и других опухолях), пульмонологии (для лечения фиброза при силикозе легких).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М: ГЕОТАР-Медиа 2005; 356.
2. *Ершов Ф.И.* Антивирусные препараты. М: ГЕОТАР-Медиа 2006; 174—176.
3. *Krueger R.F., Mayer G.D.* Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent. Science 1970; 169: 3951: 1213—1214.
4. *Mayer G.D., Krueger R.F.* Tilorone hydrochloride: mode of action. Science 1970; 169: 3951: 1214—1215.

5. *Ermol'eva Z.V., Korneeva L.E., Balezina G.I. et al.* Tilorone as an interferon inducer. Antibiotiki 1973; 18: 6: 517—520.
6. *Литвинова Л.А., Богатский А.В., Грень А.И., Лемпарт Г.В.* О синтезе 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуоренона-9. Докл АН УАССР 1976; 7: 610—612.
7. *Stringfellow D.A., Glasgow L.A.* Tilorone hydrochloride: an oral interferon-inducing agent. Antimicrob Agents Chemother 1972; 2: 2: 73—78.
8. *Stringfellow D.A.* Nonpolynucleotide Inducers of Interferon. Interferons and application 1985; 371—383.
9. *Kavetskii R.E., Balitskii K.P., Veksler I.G. et al.* Tilorone, synthetic immunostimulator possessing antitumor activity. Vopr Oncol 1977; 23: 11: 88—93.
10. *Andrews E.R., Flemin R.W., Grisa J.M. et al.* Bis-basic-substituted polycyclic aromatic compounds. A new class of antiviral agents. 2. Tilorone and related bis-basic ethers of fluorenone, fluorenol, and fluorene. J Med Chem 1974; 17: 8: 882—886.
11. *Skrots'ka O.I., Zholobak N.M., Antonenko S.V. et al.* Antiherpetic effect of RNA-tilorone molecular complex in cell culture. Microbiol Z 2007; 69: 3: 62—68.
12. *Grass G.M., Sweetana S.A.* In vitro measurement of gastrointestinal tissue permeability using a new diffusion cell. Pharm Res 1988; 5: 6: 372—376.
13. *Owen R.L., Ermak T.H.* Structural specializations for antigen uptake and processing in digestive tract. Springer Semin Immunopathol 1990; 12: 2—3: 139—152.
14. *Григорян С.С., Иванова А.М., Ходжаев Ш.Х., Ершов Ф.И.* Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус людей. Вопр вирусол 1990; 1: 61—64.
15. *Fitzwilliam J.F., Griffith J.F.* Experimental encephalitis caused by herpes simplex virus: comparison of treatment with tilorone hydrochloride and phosphonoacetic acid. J Infect Dis 1976; 133: Suppl: A221—A225.
16. *Ratan R.R., Siddiq A., Aminova L. et al.* Small molecule activation of adaptive gene expression: tilorone or its analogs are novel potent activators of hypoxia inducible factor-1 that provide prophylaxis against stroke and spinal cord injury. Ann NY Acad Sci 2008; 1147: 383—394.
17. *Lamanna J.C.* Brain vascular and metabolic adaptation to hypoxia. NIH Re PORTER 2009; 07 01.
18. *Sel'kova E.P., Semenenko T.A., Nosik N.N. et al.* Effect of amyxin — a domestic analog of tilorone — on characteristics of interferon and immune status of man. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2001; 4: 31—35.
19. *Григорян С.С., Иванова А.М., Ершов Ф.И.* Противовирусная активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус при гепатите мышей. Вопр вирусол 1990; 2: 138—140.
20. *Collins F.M.* Mechanism of cellular suppression induced by oral tilorone treatment of mice. Infect Immun 1980; 30: 1: 289—296.
21. *Zinkovsky V.G., Zhuk O.V., Sumriy S.K.* Pharmacokinetics of a synthetic interferon inducer amixin in mice. Pharmacol Rep 2007; 59: 6: 739—751.
22. *Litvinova L.A., Lyakhov S.A., Andronati S.A. et al.* Biological activity of the liposomal form of amixin. Pharmaceutical Chem J 2000; 34: 12: 663—665.
23. *Giron D.J., Schmidt J.P., Pindak F.F.* Tilorone hydrochloride: lack of correlation between interferon induction and viral protection. Antimicrob Agents Chemother 1972; 1: 1: 78—79.
24. *Stringfellow D.A.* Induction of interferon with low molecular weight compounds: fluorenone esters, ethers (tilorone), and pyrimidinones. Methods Enzymol 1981; 78: Pt A: 262—284.
25. *Stringfellow D.A.* Antiviral and interferon-inducing properties of interferon inducers administered with prostaglandins. Antimicrob Agents Chemother 1980; 17: 3: 455—460.
26. *Levine S., Sowinski R., Albrecht W.L.* T-Lymphocyte depletion induced in rats by analogs of tilorone hydrochlorid. Toxicol Appl Pharmacol 1977; 40: 1: 137—145.
27. *Vahlne G., Becker S., Brodin P., Johansson M.N.* IFN-gamma production and degranulation are differentially regulated in response to stimulation in murine natural killer cell. Scand J Immunol 2008; 67: 1: 1—11.
28. *Григорян С.С., Иванченко Г.Ф., Демченко Е.В.* Способ лечения хронического гиперпластического ларингита. Пат. на изобрет. РФ №2214249, 2000.
29. *Григорян С.С., Ершов Ф.И., Иванченко Г.Ф., Каримова Ф.С.* Способ лечения папилломатоза гортани. Пат. на изобрет. РФ №2147841, 2000.
30. *Вершинина О.В.* Опыт применения Лавомакса и Йодоксида при лечении поражений шейки матки вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска. В сб.: Лавомакс в клинической практике. М: МДВ 2007; 89—91.
31. *Снисаренко Е.А., Коваленко И.А.* Опыт применения Лавомакса в комплексном лечении папилломавирусной инфекции. В сб.: Лавомакс в клинической практике. М: МДВ 2007; 92—103.
32. *Касихина Е.И.* Рецидивирующие бородавки и латентная генитальная папилломавирусная инфекция у женщин: факторы риска, клиника и лечение. Клин дерматол и венерол 2011; 1: 49—54.
33. *Чижов Н.П., Смольская Т.Т., Байченко П.И. и др.* Клинические исследования переносимости и интерферониндуцирующей активности амиксина. Вопр вирусол 1990; 5: 411—414.
34. *Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшина Т.А. и др.* Возможность иммунокоррекции воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами у женщин репродуктивного возраста. Вестн дерматол и венерол 2011; 2: 85—91.
35. *Киселева Е.П.* Иммунитет при микозах. Ч. 1. Роль врожденного иммунитета: Пособие для врачей. СПб 2009; 24.
36. *Шабашова Н.В., Фролова Е.В.* Особенности иммунитета слизистых оболочек полости рта и женской половой сферы при кандидозе. Пробл мед микол 2005; 7: 2: 70—74.
37. *Valore E.V., Park C.H., Igreti S.L., Ganz T.* Antimicrobial components of vaginal fluid. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 3: 561—568.
38. *Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н.* Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. Учебное пособие. СПб: СпбМАПО 2009; 58.
39. *Gaforio J.J., Ortega E., Algarra I. et al.* NK cell mediate increase of phagocytic activity but not of proinflammatory cytokine (interleukin-6[IL-6], tumor necrosis factor alpha, and IL-12) production elicieted in splenic macrophages by tilorone treatment of mice during acute systemic candidiasis. Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9: 6: 1282—1294.
40. *Касихина Е.И.* Иммуномодулирующая терапия хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Вопр гинекол акуш перинатол 2010; 6: 9: 11—15.
41. *Антонова Л.В., Ершов Ф.И., Григорян С.С. и др.* Интерфероновый статус женщин с гинекологическими заболеваниями, осложненными вирусной, хламидийной и грибковой инфекцией. Вестн рос асс акуш-гинекол 1996; 2: 80—83.
42. *Sozinov A.S., Pozdeev O.K., Lapshina G.N. et al.* Intestinal microflora in rats under the conditions of a chronic toxic lesion of the liver. Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol 2002; 3: 60—63.
43. *Munacata K., Yamamoto M., Anjiki N. et al.* Importance of the interferon alpha system in murine large intestine indicated by microarray analysis of commensal bacteria-induced immunological changes. BMC Genomics 2008; 9: 192.
44. *Летяева О.И., Гизингер О.А.* Состояние микробиоценоза после применения иммуномодулятора лавомакс у женщин с микоплазменной инфекцией. Всероссийский конгресс дерматовенерологов, 3-й: Тезисы. Казань 2009; 87.
45. *Медянникова И.В.* Эффективность иммунокорригирующей терапии Лавомаксом при кольпитах и цервицитах. В сб.: Лавомакс в клинической практике. М: МДВ 2007; 51—64.
46. *Летяева О.И., Гизингер О.А.* Иммуномодулирующая терапия как способ коррекции иммуномикробиологических нарушений урогенитального тракта при хламидийной инфекции, осложненной бактериальным вагинозом. Гинекология 2011; 13: 1: 40—45.
47. *Стрижаков А.Н., Кагарманова Ж.А., Давыдов А.И.* Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии больных острым воспалением придатков матки. Вопр гинекол акуш перинатол 2005; 4: 2: 34—37.
48. *Аракелян Б.В., Рухляда Н.Н., Мельников А.С., Санина М.А.* Возможности иммунокорригирующей терапии хронических заболеваний органов малого таза. Вопр гинекол акуш перинатол 2010; 9: 6: 21—24.
49. *Кондранина Т.Г.* Опыт применения Лавомакса в гинекологической практике. В сб.: Лавомакс в клинической практике. М: МДВ 2007; 81—88.
50. *Енькова Е.В., Минаев Н.Н.* Применение Лавомакса в терапии генитального эндометриоза. В сб.: Лавомакс в клинической практике. М: МДВ 2007; 75—80.
51. *Дорофеев С.Д., Камалов А.А., Ефремов Е.А. и др.* Применение препарата Лавомакс в комплексном лечении хронического урогенитального хламидиоза у мужчин. Эффективность фармакотерапии в урологии 2006; 2: 36—38.
52. *Якубович А.И., Корепанов А.Р., Чуприн А.Е.* Использование Лавомакса в лечении осложненного урогенитального хламидиоза. В сб.: Лавомакс в клинической практике. М: МДВ 2007; 7—18.
53. *Leont'ev I.G.* Lavomax in outpatient treatment of urogenital chlamidiasis in males. Urologiia 2007; 58: 5: 60—63.
54. *Шафранов Д.В., Махнева С.А., Мариупольский А.А., Прилепова А.А.* Целесообразность применения Лавомакса в комплексной терапии хронического бактериального простатита. В сб.: Лавомакс в клинической практике. М: МДВ 2007; 65—74.

55. *Kungurov N.V., Gerasimova N.M., Skidan N.I. et al.* Open population comparative randomized clinical trial of lavomax efficacy and safety in combined treatment of non-gonococcal urethritis. Urologiia 2010; 5: 46—52.
56. *Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г.* Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии. Пособие для врачей. СПб 2005; 80.
57. *Arena A., Arena N., Ciurleo R. et al.* 2/4-Substituted-9-fluorenones and their O-glucosides as potential immunomodulators and anti-herpes simplex virus-2 agents. Part 5. Eur J Med Chem 2008; 43: 12: 2656—2664.
58. *Tocumaru T.* The mode of inhibition of herpes simplex and vesicular stomatitis ocular viral infection in the rabbit and hamster by an interferon inducer tilorone dihydrochloride. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1975; 11: 2: 289—301.
59. *Stringfellow D.A., Kern E.R., Kesley D.K., Glasgow L.A.* Supressed response to interferon induction in mice infected with encephalomyocarditis virus, Semliki forest virus, influenza A2 virus, Herpesvirus hominis type 2, or murine cytomegalovirus. J Infect Dis 1977; 135: 4: 540—551.
60. *Smejkal F., Zelena D., Krepelka J., Vancurova I.* Derivatives of benzo(c)fluorene. VI. Antiviral and interferon-inducing activities of three benzo(c)fluorenone derivatives in mice. Acta Virol 1985; 29: 1: 11—18.
61. *Уджуху В.Ю.* Опыт комплексного лечения генитального герпеса у женщин. Акуш и гинекол 2011; 8: 95—97.
62. *Moshetova L.K., Chernakova G.M., Abaeva M.R.* The antirelapse effectiveness of amyxin used in combination with antiherpetic vaccine in patients with herpetic keratitis. Vestn Oftalmol 2004; 120: 3: 22—24.
63. *Моисеева Н.Б.* Лавомакс в лечении герпесвирусных инфекций, вызванных вирусом герпеса 1-го и 2-го типов. В сб.: Лавомакс в клинической практике. М: МДВ 2007; 126—137.
64. *Касихина Е.И.* Применение Лавомакса в терапии генитального герпеса. В сб.: Лавомакс в клинической практике. М: МДВ 2007; 156—167.
65. *Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузнецова Ю.Н., Фарленкова Е.Ю.* Лечение и профилактика рецидивирующей генитальной герпетической инфекции у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Вопр гинекол акуш перинатол 2010; 9: 3: 30—36.
66. *Adamson R.H.* Antitumour activity of two antiviral drugs — rifampicin and tilorone. Lancet 1971; 297: 7695: 398.
67. *Algarra I., Perez M., Höglund P. et al.* Generation and control of metastasis in experimental tumor systems; inhibition of experimental metastases by a tilorone analogue. Int J Cancer 1993; 54: 3: 518—523.
68. *Algara I., Gonzalez A., Perez M. et al.* Effect of in vivo activation of natural killer (NK) cell by a tilorone analogue on the survival of mice injected intravenously with different experimental murine tumours. Clin Exp Immunol 1996; 103: 3: 499—505.
69. *Turner E.V., Wallace J.H.* Tilorone-mediated protection against murine B16 melanoma. Proc Soc Exp Biol Med 1981; 167: 4: 536—541.
70. *Cummings F.J., Gelman R., Skeel R.T. et al.* Phase II trials of Baker's antifol, bleomycin, CCNU, streptozotocin, tilorone, and 5-fluorodeoxyuridine plus arabinosyl cytosine in metastatic breast cancer. Cancer 1981; 48: 3: 681—685.
71. *Türck M., Schultz J.E.* Immunostimulation. Pharm Unserer Zeit 1981; 10: 2: 33—40.
72. *Bernik T.R., Friedman S.G., Ochani M. et al.* Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. J Exp Med 2002; 195: 6: 781—788.
73. *Briggs C.A., Schrimpf M.R., Anderson D.J. et al.* Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist properties of tilorone and related tricyclic analogues. Br J Pharmacol 2008; 153: 5: 1054—1061.
74. *Faghih R., Gfesser G.A., Gopalakrishnan M.* Advances in the discovery of novel positive allosteric modulators of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. Recent Pat CNS Drug Discov 2007; 2: 2: 99—106.
75. *Gallowitsch-Puerta M., Pavlov V.A.* Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway. Life Sci 2007; 80: 24—25: 2325—2329.
76. *Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D. et al.* Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1: 72—79.
77. *Chang Y.H.* Adjuvant polyarthritis. II. Suppression by tilorone. J Pharmacol Ther 1977; 203: 1: 156—161.
78. *Гараева З.Ш.* Применение Лавомакса: современный подход к терапии осложненных форм псориаза. Фарматека 2008; 9: 53—57.
79. *Chandra P., Wright G.J.* Tilorone hydrochloride: the drug profile. Top Curr Chem 1977; 72: 125—148.
80. *Kaufman H.E., Centifanto Y.M., Ellison E.D., Brown D.C.* Tilorone hydrochloride: human toxicity and interferon stimulation. Proc Soc Exp Biol Med 1971; 137: 1: 357—360.
81. *Weiss J.N., Ochs A.L., Abedi S., Selhorst J.B.* Retinopathy after tilorone hydrochloride. Am J Ophthalmol 1980; 90: 6: 846—853.
82. *Weiss J.N., Weinberg R.S., Regelson W.* Keratopathy after oral administration of tilorone hydrochloride. Am J Ophthalmol 1980; 89: 1: 45—46.
83. *Zhang X., Yang L., Zhai S., Duan J.* Simultaneous quantification of tiloronoxim and tilorone in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2008; 875: 2: 349—357.
84. *Zhang X., Duan J., Zhai S. et al.* Performance of tiloronoxim and tilorone determination in human blood by HPLC-MS/MS: metod validation, uncertainty assessment and its application to pharmacokinetic study. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2010; 878: 3—4: 492—496.
85. *Singh G., Renton K.W., Stebbing N.* Homogeneous interferon from E. coli depresses hepatic cytochrome P-450 and drug biotransformation. Biochem Biophys Res Commun 1982; 106: 4: 1256—1261.
86. *Renton K.W., Mannering G.J.* Depression of hepatic cytochrome P-450-dependent monooxygenase systems with administered interferon inducing agents. Biochem Biophys Res Commun 1976; 73: 2: 343—348.
87. *Reasor M.J., Hastings K.L., Ulrich R.G.* Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. Exp Opin Drug Saf 2006; 5: 4: 567—583.
88. *Логинова Т.С., Кинзирский А.С., Паршина О.В. и др.* Влияние индукторов интерферона на химически индуцированный мутагенез и канцерогенез. Вестн РАМН 1996; 3: 28—33.
89. *Butsenko L.N., Zholobak N.M.* Effect of amyxine, loramyxine and their composites with yeast RNA on spontaneous and induced mutagenesis in Salmonella typhymurium. Microbiol Z 2010; 72: 2: 44—49.
90. *Золотарева Г.Н., Кинзирский А.С., Логинова Н.С. и др.* Антиканцерогенная и антиметастатическая активность индукторов интерферона натурального и синтетического происхождения с выраженными антимутагенными свойствами. Докл АН СССР 1991; 317: 4: 992—996.
91. *Svensson C.K., Knowlton P.W.* Effect of the immunomodulator tilorone on the in vivo acetylation of procainamide in the rat. Pharm Res 1989; 6: 6: 477—480.
92. *Drobitch R.K., Tomilo M., Svensson C.K.* Immunomodulation and drug acetylation: influence of the immunomodulator tilorone on hepatic, renal and blood N-acetyltransferase activity and on hepatic cytosolic acetyl coenzyme A content. Biochem Pharmacol 1992; 43: 7: 1643—1648.