

2/2008

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

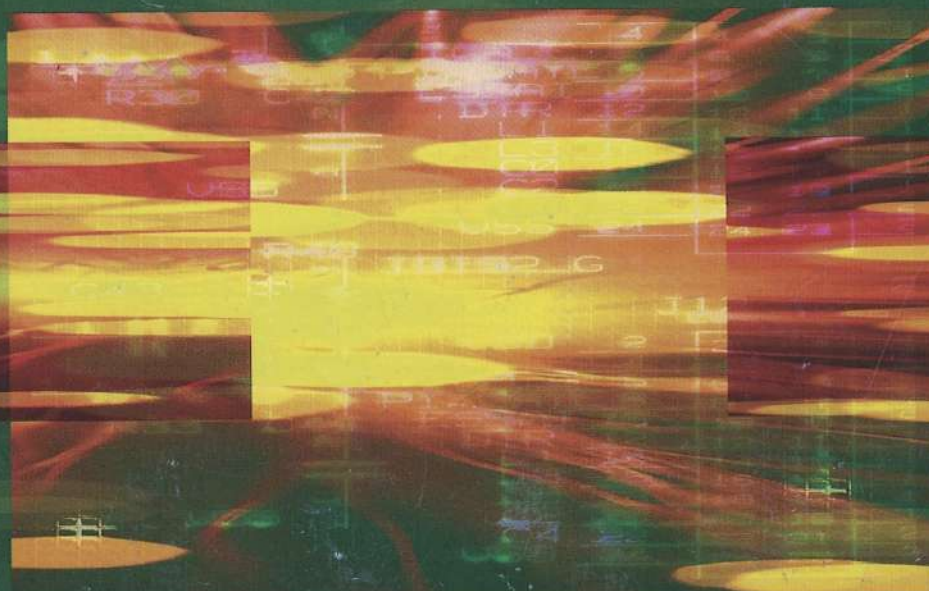
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.36-002-036:615-001.36

ЗАДАКСИН: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.М. BOBK

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, г.Киев,
кафедра инфекционных болезней

ключевые слова:

вирусные гепатиты, лечение, задаксин, гепатокарцинома, иммунный ответ,
интерферон, ламивудин, хронический гепатит В, хронический гепатит С

На сегодняшний день лечение хронических гепатитов В и С (ХГВ и ХГС), основных причин развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), к сожалению, составляет много проблем, связанных с решением вопросов по назначению терапии, ведению пациентов с побочными эффектами такой терапии, лечению "неотвечиков" и рецидивов после проведенной терапии. Рекомендуемыми препаратами для терапии ХГВ являются интерферон и ламивудин, тем не менее они недостаточно эффективны у HBeAg-негативных больных; кроме того, ламивудин вызывает мутации гена ДНК-полимеразы, что делает часть больных резистентными к лечению этим препаратом [24]. Использование новых рекомендаций по ведению пациентов с ХГВ, появившихся в 2007 году, не всегда выполнимо отечественными специалистами не только по вышеизложенным причинам, но и в связи с отсутствием официально зарегистрированных рекомендуемых препаратов на рынке Украины [16]. Интерферон и рибавирин представляют собой стандартные средства для лечения ХГС, но их эффективность ограничена, а потенциальные побочные действия не позволяют использовать их более чем у половины инфицированных лиц. Ни один из новых препаратов

пока не обладает достаточным потенциалом для изменения этой ситуации.

Расшифровка механизмов иммунного ответа, играющих определяющую роль в процессах повреждения печени и элиминации вирусов, вероятно, позволит приблизиться к решению проблемы лечения вирусных гепатитов. Логично предположить, что совместное применение противовирусного и иммуномодулирующего препаратов может стать эффективнее терапии только противовирусными препаратами [1-3, 5].

Согласно современным представлениям, схема иммунного ответа при вирусной инфекции может быть представлена следующим образом. Ответом макроорганизма на внедрение вирусов является активация факторов неспецифического (система комплемента, макрофаги, NK-клетки) и специфического (клеточные и гуморальные реакции) иммунитета [3, 5].

Цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ) распознают находящиеся на поверхности гепатоцитов антигены вируса, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) 1-го класса (рис. 1).

Этот процесс сопровождается пролиферацией специфических клонов ЦТЛ, разрушающих клетки, которые экспрессируют определенные антигены вируса [3, 5].

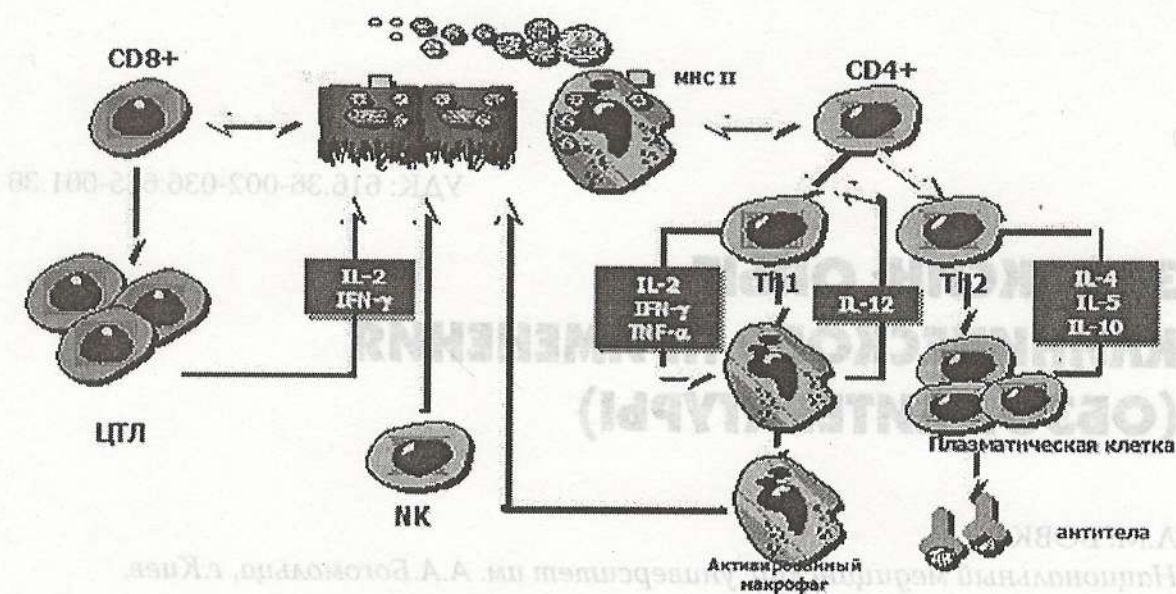


Рис. 1.

Т-хелперы (Th) распознают антиген вируса на поверхности антиген-представляющих клеток (АПК) вместе с молекулами ГКГ 2-го класса. Рецепторное взаимодействие Th с антигеном и цитокинами, продуцируемыми АПК, служит пусковым сигналом для начала пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов в Th I-го и II-го типов (Th1 и Th2), которые продуцируют определенные наборы цитокинов. Th1 активируют ЦТЛ и макрофаги, что проявляется в усилении фагоцитоза и разрушении инфицированных клеток. Th2 способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие вируснейтрализующие антитела [3, 5]. Таким образом, в элиминации вирусной инфекции принимают участие факторы и клеточного, и гуморального иммунитета. Однако ведущую роль в элиминации вирусов играют реакции клеточного иммунитета (Th и ЦТЛ).

Установлено, что при ХГВ преобладают реакции гуморального иммунного ответа, которые проявляются уменьшением ЦТЛ с относительным функциональным "перевесом" в сторону Th2 [7, 9, 11]. Хроническая HCV-инфекция сопровождается реакциями клеточного и гуморального ответа, что, однако, не приводит к элиминации вируса [7, 9].

В настоящее время отсутствует единая концепция персистенции HBV и HCV. В качестве ее возможных причин рассматривают дисбаланс продукции цитокинов, синтезируемых Th1 и Th2, нарушение пре-

зентации антигенов вируса АПК и др. [3, 5, 7, 9]. Поэтому поиск препаратов для возможной коррекции нарушений этой системы более чем актуален.

В последние годы внимание исследователей привлекает препарат тимозин α -1 (thymalfasin), зарегистрированный американской фармацевтической компанией "SciClone" (США) под торговым названием "Задаксин". Тимозин (α -1), в естественном виде первоначально выделенный из тканей тимуса, представляет собой чистый синтетический пептид, состоящий из 28 аминокислот с ацилированной конечной аминогруппой (рис. 2). Лекарственный препарат Задаксин (ZDX) синтезируется химическим методом и представляет собой очищенный стерильный лиофилизат, который перед проведением инъекции разводится в 1 мл стерильной воды для инъекций и вводится подкожно.

Эндогенный α -1 может быть обнаружен в сыворотке крови, причем его содержание у здоровых взрослых добровольцев, определенное методом иммунологического анализа, находится в пределах от 0,1 до 1 нг/мл [4-7]. Концентрация циркулирующего α -1 стремится к снижению у заболевших лиц и повышению во время беременности. Возможно, α -1 имеет внутриклеточные рецепторы, так как в органических растворителях он может сворачиваться в структурированную спираль и таким образом самостоятельно пересекать клеточную мембрану [2].

Предполагаемый механизм действия ZDX включает прямые антивирусные эффекты и воздействие на процессы, участвующие в формировании иммунного ответа (рис. 3). Антивирусная активность ZDX реализуется посредством увеличения экспрессии молекул ГКГ 1-го класса на инфицированные клетки, посредством повышения способности иммунокомпетентных клеток распознавать дефектные клетки и подавлять репликацию вируса [2].

Другое важное свойство ZDX — воздействие на механизмы, участвующие в формировании иммунного ответа. Во-первых, ZDX стимулирует пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток костного мозга и увеличивает количество NK клеток, Th и ЦТЛ, играющих основную роль в элиминации вируса. Кроме того, на фоне применения ZDX отмечается повышение уровня цитокинов, продуцируемых Th1, IFN- γ и интерлейкин-2 (IL-2), а также снижение уровня цитокинов, синтезируемых Th2, IL-4, IL-10, то есть применение ZDX приводит к относительному функциональному "перевесу" иммунного ответа в сторону клеточного звена [1, 2, 9, 15, 18]. Во-вторых, на фоне лечения ZDX происходит уменьшение апоптоза Т-лимфоцитов. Механизм антиапоптотического действия, предположительно, заключается в ослаблении влияния проапоптотических протеинов (bax, bad, fas) и стимуляции антиапоптотического белка bcl-2 [2, 6, 10].

В последние годы появилось множество публикаций отечественных и зарубежных авторов, сообщающих об опыте применения ZDX в различных схемах для лечения заболеваний печени, обусловленных вирусами гепатитов В и С. Это и результаты клинических исследований с использованием различных схем, и случаи собственных наблюдений клиницистов.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании К.Е. Sherman и соавт. (США) проводили оценку эффективности комбинированной терапии у 109 пациентов ХГС, рандомизированных в три группы, с применением стандартного интерферона α и T α -1 у больных ХГС в течение 26 недель [23, 24]. Применяли следующие режимы терапии: 1-я группа — T α -1 в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю под кожу

+ интерферон α 2b в дозе 3 000 000 ЕД 3 раза в неделю под кожу; вторая группа — интерферон α 2b в дозе 3 000 000 ЕД 3 раза в неделю под кожу + плацебо T α -1; 3-я группа — плацебо обоих препаратов.

Согласно результатам исследования, биохимический ответ установлен у 37,1% пациентов первой группы и был достоверно выше аналогичного показателя в двух других группах (16,2% — во второй, 2,7% — в третьей). Оценка биохимического ответа отдельно у пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, и у лиц, инфицированных HCV других генотипов, явилась достоверной (30,8% пациентов с HCV 1-го генотипа I группы и 7,4% больных II группы). У пациентов с HCV не первого типа биохимический ответ составил 55,5% на фоне комбинированной терапии и 40% при проведении монотерапии интерфероном α . Различия между этими показателями недостоверны.

Вирусологический ответ получен у 37,1% больных I группы и 18,9% пациентов II группы. Аналогичный показатель в группе больных, получавших плацебо, составил 2,7%. Уменьшение индекса гистологической активности (ИГА) на фоне комбинированного лечения отмечено у 50% пациентов, в то время как в группе больных, которым проводили монотерапию, — у 36,3%, в группе пациентов, получавших плацебо, — у 13,9%. Изменений степени выраженности фиброза печени не наблюдалось. При анализе побочных эффектов существенных различий между группами не установлено.

Результаты описанного выше исследования, а также двух других исследований были объединены в мета-анализе [2, 20, 22, 23], который позволил установить биохимический ответ к моменту окончания лечения у 44,7% пациентов, которым проводили комбинированную терапию, и у 22,2%,

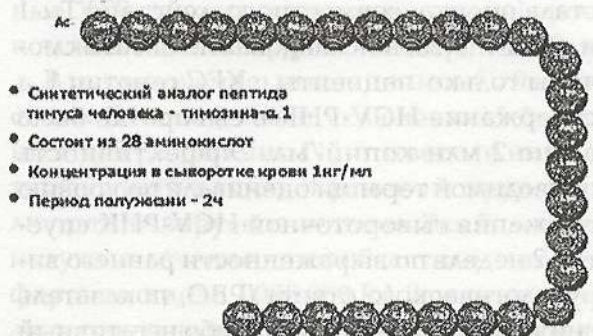


Рис. 2.

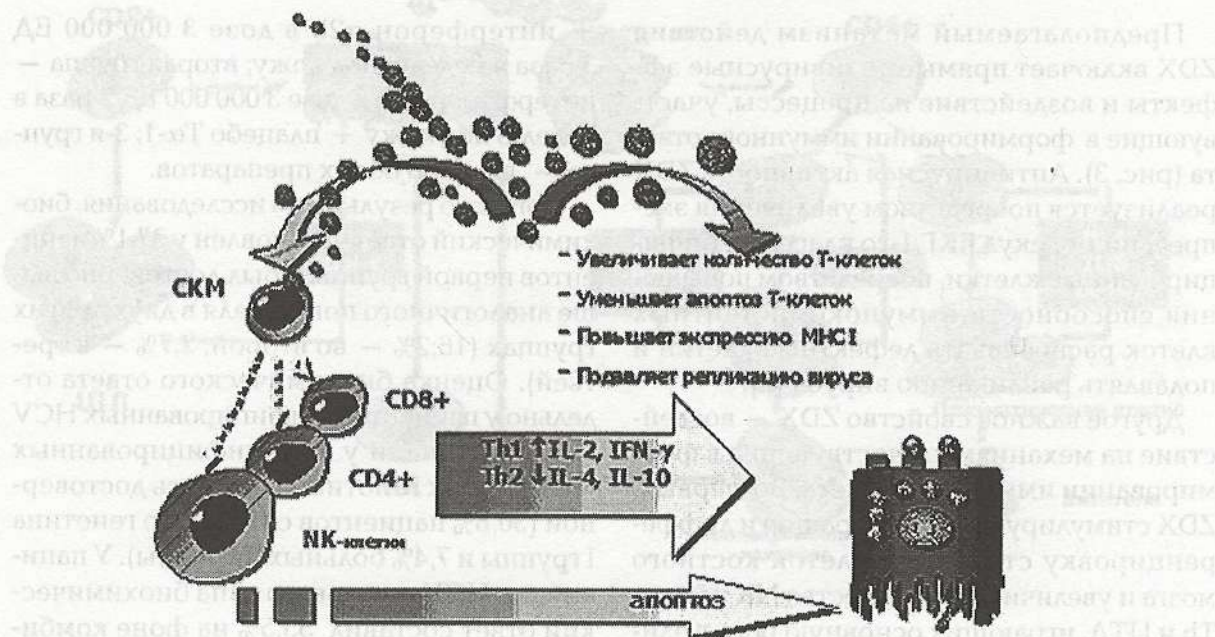


Рис. 3.

получавших монотерапию интерфероном α ($p < 0,05$). Стойкий биохимический ответ наблюдался у 9,26% больных на фоне интерферонотерапии. Аналогичный показатель в группе пациентов, которым проводили комбинированную терапию, был недостоверно выше — 22,3%.

Adrian Di Bisceglie на сателлитном симпозиуме EASL (Женева, июль 2003 года) представил результаты 12-недельного кинетического исследования "HCV-RНК и иммунологический ответ на комбинированную терапию α -1 и Пег-Интерфероном альфа-2а (PEG-IFN2a) у пациентов нереспондентов с ХГС". Больные ХГС, резистентные к проводимой ранее противовирусной терапии, были случайным образом распределены на три группы и получали PEG-IFN2a в дозе 180 мкг/неделя + α -1 (подкожные инъекции 2 раза в неделю) (Группа 1: 0,8 мг, Группа 2: 1,6 мг; Группа 3: 3,2 мг). Поскольку одной из задач работы стала оценка совместного действия α -1 и PEG-IFN2a, в исследование были включены только пациенты с ХГС генотип 1, а содержание HCV-RНК в сыворотке было выше 2 млн копий/мл. Эффективность проводимой терапии оценивали по уровню снижения сывороточной HCV-RНК спустя 12 недель по выраженности раннего вирусологического ответа (РВО, показатель снижения более чем 2 log либо негативный результат при определении HCV-RНК мето-

дом Roche Amplicor), а также по динамике изменения содержания периферических CD-3 и CD-4 лимфоцитов в сравнении с исходными показателями (при помощи метода проточной цитометрии). Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия α -1 и PEG-IFN2a у пациентов нереспондентов с ХГС (генотип 1) с высокими показателями содержания HCV-RНК в сыворотке приводила к дозозависимому ответу — ранний вирусологический ответ был зарегистрирован у 20, 30 и 36% обследованных пациентов в соответствующих группах. Кроме того, α -1 вызывает увеличение количества CD3 и CD4 + Т-клеток [7].

Rasi G., Pierimarchi P., изучая комбинированную терапию хронических вирусных гепатитов и профилактику гепатоцеллюлярной карциномы, предложили возможные альтернативные схемы для лечения ХГВ для интерферон-резистентных больных (α -1 + Интерферон α ; α -1 + Ламивудин + Интерферон α ; α -1 + Фамцикловир + Интерферон α), для больных с непереносимостью интерферона (α -1 + Ламивудин; α -1 + Фамцикловир; α -1 + Ламивудин + Фамцикловир). Авторы предложили будущие стратегии в лечении ХГС для интерферон-резистентных пациентов (α -1 + пегилированный ИФН; α -1 + рибавирин + ИФН) и для пациентов с непереносимостью интерферонов (α -1 + рибавирин; α -1 +

амантадин + рибавирин) [22]. Сопоставимые результаты были получены Leung Y., So T. [13].

В одно из рандомизированных контролируемых исследований (Тайвань), были включены 98 HBeAg-позитивных больных ХГВ [1]. Методом рандомизации они были разделены на три группы: больные I группы получали ZDX в дозе 1,6 мг под кожу 2 раза в неделю в течение 6 месяцев, II группы — ZDX в дозе 1,6 мг под кожу 2 раза в неделю в течение 12 месяцев, за больными, входившими в III (контрольную) группу, лишь проводили наблюдение в течение 18 месяцев.

Полный вирусологический ответ (клиренс HBV-ДНК + HBeAg-сероконверсия) через 18 месяцев от начала лечения достигнут у 40,6; 26,5 и 9,4% больных соответственно. В I и II группах вирусологический ответ был достоверно выше, чем в контрольной группе. Проведенное через 1 год повторное обследование больных, получавших ZDX в течение 12 месяцев, позволило установить стойкий вирусологический ответ у 40% пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о возможности повышения частоты вирусологического ответа после прекращения лечения ZDX. Анализ гистологического ответа в данном исследовании показал выраженное уменьшение ИГА в группах больных, которые получали ZDX.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в рамках III фазы клинических испытаний (США), также проводили оценку эффективности монотерапии ZDX у больных ХГВ [19]. Общее количество пациентов составило 98, из них 49 получали ZDX в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю. Пациентам контрольной группы (48) назначали плацебо. Продолжительность периода наблюдения после завершения лечения составляла 6 месяцев. Стойкий вирусологический ответ (клиренс HBV-ДНК + HBeAg-сероконверсия) отмечен у 25% пациентов, получавших ZDX, и у 13% больных контрольной группы. В данном исследовании различия между показателями были недостоверными. Принимая во внимание результаты предыдущих исследований, свидетельствующие о том, что при лечении **вирусологический ответ ZDX может возникать**

в более поздние сроки, вероятно, следует считать, что 6 мес для наблюдения недостаточно.

В исследовании, проведенном Р. Andreone и соавт., оценивали эффективность монотерапии ZDX у больных ХГВ, инфицированных рге-соге-мутантным штаммом HBV [6]. В исследование были включены 33 пациента, из них 17 получали лечение ZDX в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю, 16 пациентов — интерферонотерапию: интерферон в дозе 5 000 000 ЕД 3 раза в неделю под кожу. Длительность лечения в обеих группах составила 6 месяцев. На момент окончания лечения полный ответ (нормализация уровня АлАт + клиренс HBV-ДНК) наблюдался у 29,4% пациентов, получавших лечение ZDX, и 43,8% больных, которым проводили интерферонотерапию. Стойкий ответ (через 6 месяцев после завершения лечения) установлен у 41,2 и 25% пациентов соответственно. Результаты описанных выше исследований свидетельствуют **о высокой эффективности ZDX при лечении больных ХГВ. В отличие от терапии интерфероном и ламивудином оценку вирусологического ответа на фоне лечения ZDX целесообразно проводить через 1 год после завершения лечения.**

Несмотря на эффективность и безопасность монотерапии ZDX, более перспективным представляется комбинированное лечение больных ХГВ. К настоящему времени выполнен ряд исследований, в которых была проведена оценка эффективности ZDX в комбинации с одним из противовирусных препаратов — интерфероном, ламивудином или фамцикловиrom при лечении больных ХГВ. Большинство в этих исследованиях составили пациенты, с трудом поддающиеся лечению, инфицированные рге-соге-мутантным штаммом HBV, и больные ХГВ, у которых терапия интерфероном оказалась неэффективной [2, 12, 18].

В исследование, выполненное G. Rasi и соавт. (Италия), были включены 15 больных ХГВ [20], из них 11 не ответили на интерферонотерапию, 4 ранее не проводили противовирусное лечение. Все больные получали лечение лимфобластным интерфероном в дозе 3 000 000 ЕД 2 раза в неделю в сочетании с ZDX в дозе 1,6 мг под кожу 2 раза в неделю в течение 6 месяцев.

Период наблюдения после окончания лечения составил 12 месяцев. Критериями эффективности лечения были нормализация уровня АлАТ и клиренс HBV-ДНК. Согласно указанным критериям, на момент окончания лечения ответ наблюдался у 55% пациентов, через 12 мес после завершения терапии — у 60% пациентов общей группы и 57% больных, не ответивших на интерферонотерапию.

S. Lino, J. Toyota, H. Kumada et al. сообщают результаты рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности и безопасности Т α -1 при лечении больных ХГВ в Японии. Цель исследования заключалась в оценке дозозависимой эффективности, проявляющейся в течение длительного времени, а также клинической безопасности терапии Т α -1 при лечении больных ХГВ с положительным HBV-ДНК и патологически высокими уровнями аланин-аминотрансферазы (АЛТ). В общей сложности 316 больных методом рандомизации были распределены по группам, в которых применялись дозы 0,8 или 1,6 мг монотерапии Т α -1 в течение 24 недель. В конце 72-недельного периода наблюдений (через 12 месяцев после окончания терапии) у 36,4% в группе больных, применявших дозу Т α -1 1,6 мг, отмечалась нормализация уровней АЛТ. У 30% отмечался клиренс HBV-ДНК при использовании метода разветвленной ДНК по сравнению с 15%, зафиксированными при помощи метода транскрипционной амплификации, 22,8% удалось достичь сероконверсии HBe-антигена. В группе больных, применявших дозу Т α -1 0,8 мг, отмечались примерно такие же уровни эффективности. Однако следует отметить, что у больных с продвинутой стадией фиброза наблюдался значительно более высокий уровень ответа при использовании дозы 1,6 мг монотерапии Т α -1 по сравнению с 0,8 мг (данные получены при проведении межгруппового анализа; стратификации по результатам биопсии печени не проводилось). Все побочные эффекты на препарат протекали в мягкой форме, большинство из них было связано с колебаниями уровней ферментов печени, что было, по всей вероятности, вызвано положительными иммунными эффектами в ответ на терапию Т α -1. Частота побочных прояв-

лений была примерно одинаковой в терапевтических группах, применявших дозу Т α -1 0,8 и 1,6 мг. Авторы констатируют, что в ходе исследований продемонстрированы долговременная эффективность и высокий уровень безопасности терапии Т α -1 в дозах 0,8 мг и 1,6 мг при лечении гепатита В [14].

В исследовании, выполненном M. Saruc и соавт. (Турция), проводили сравнение эффективности монотерапии интерфероном α 2b и комбинированной терапии ZDX и интерфероном α 2b у больных ХГВ, негативных по HBeAg [1]. Методом рандомизации пациенты были разделены на две группы: больным первой группы (10) проводили монотерапию интерфероном α 2b в дозе 10 000 000 ЕД, 3 раза в неделю длительностью 12 месяцев, больные второй группы (21) получали лечение интерфероном α 2b в дозе 10 000 000 ЕД, 3 раза в неделю в течение 12 месяцев в комбинации с ZDX в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев. Критериями эффективности были нормализация уровня АлАТ и клиренс HBV-ДНК. Оценку стойкого ответа проводили через 6 и 12 месяцев после завершения лечения. На момент окончания лечения ответ был выше в группе больных, получавших комбинированную терапию. Через 1 год наблюдения стойкий ответ наблюдался у 70% пациентов, получавших комбинированное лечение, и лишь у 10% больных на фоне монотерапии интерфероном.

В пилотном исследовании, выполненном в Гонконге, проводилась оценка эффективности комбинированной терапии с применением ZDX и одного из аналогов нуклеозидов ламивудина или фамцикловира у пациентов, плохо поддающихся лечению (перинатальный путь инфицирования + высокая вирусная нагрузка) [2]. Одиннадцать пациентов были разделены на две группы: больным первой группы проводили лечение ламивудином в дозе 100-150 мг в сутки в течение 12 месяцев + ZDX по 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев, во второй группе больные получали фамцикловир в дозе 500 мг в течение 1 года + ZDX по 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев. Период наблюдения после завершения лечения ламивудином или фамцикловиром составил 12 мес. Критерием эффективности лечения был клиренс HBV-ДНК и HBeAg.

Клинические результаты лечения гепатита ХГВ

Тип исследования	Страна, в которой проводилось исследование	Количество пациентов, принимавших участие	Клинический результат*	
Рандомизированное плацебо-контролируемое дважды слепое (фаза 2)	США	20	ZDX: Плацебо: $p < 0.04$	83% 25%
Рандомизированное, плацебо-контролируемое дважды слепое, проводимое в нескольких центрах (фаза 3)	США	99	ZDX: Плацебо: $p < 0.11$	24% 12%
Рандомизированное контролируемое открытое, проводимое в нескольких центрах (фаза 3)	Тайвань	158	ZDX (6 мес.): ZDX (12 мес.): Контроль: ZDX (6 мес.): ZDX (12 мес.): Контроль: $p < 0.004$ ZDX (6 мес.)/контроль	36% 27% 25% 41% 38% 9%
		98**		
Рандомизированное контролируемое, проводимое в нескольких центрах (фаза 3)	Италия	33	ZDX: IFN α -2b: Контроль***: $p = 0.025$ ZDX /контроль	41% 25% 7%
Мета-анализ****	США, Тайвань, Италия	223	ZDX (6 мес.): Контроль: $p = 0.04$	36% 19%

* — В конце наблюдательного или продленного наблюдательного периода.

** — Данные, полученные в клинике им. Чен Гуна — крупнейшем медицинском исследовательском центре на Тайване. Двенадцать месяцев лечения и двенадцать месяцев последующего наблюдательного периода.

*** — Контроль (ретроспективный) по историям болезни, подобранным согласно возрасту, полу, биохимическим, гистологическим и серологическим параметрам.

**** — Мета-анализ проведен фирмой MetaWorks, Inc. (Бостон, Массачусетс); включает данные всех пациентов, участвовавших в 4 исследованиях.

На момент окончания наблюдения более 60% пациентов были негативными по HBeAg, приблизительно у 100% больных был достигнут клиренс HBV-ДНК. Сводные данные по клиническим результатам лечения ХГВ с использованием ZDX приведены в таблице.

Марио Риззетто на ежегодном заседании Европейской ассоциации по исследованию заболеваний печени 11-15 апреля 2007 года (Барселона, Испания) сообщил об использовании терапии пегилированным интерфероном, рибавирином и T α -1 при лечении больных гепатитом С, не отвечающих на стандартное лечение [4]. На основании полученных в ходе данного исследования данных разработали дизайн и начали два клинических исследования фазы III. Первое исследование проводилось в США и в нем приняли участие 1000 пациентов. Это исследование включало нереспондентов (неответчиков) на предыдущую комбинированную терапию интерфероном и ри-

бавирином или комбинированную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. Для осуществления программы исследования были две группы пациентов по 500 человек. В одну группу вошли пациенты без цирроза или с циррозом на ранней стадии развития, а во вторую — с мостовидным фиброзом и циррозом. Пациентов лечили на протяжении 48 недель пегинтерфероном альфа-2а в комбинации с T α -1 либо пегинтерфероном альфа-2а и плацебо. Ни одной группе не давали рибавирина.

Второе клиническое исследование (фаза III) на данный момент проводится в Европе. В исследовании участвуют 550 больных, являющихся нереспондентами на предыдущую терапию пегилированным интерфероном альфа и рибавирином. Пациенты проходят лечение либо по схеме тройной терапии, длящейся 48 недель, пегинтерфероном альфа-2а + T α -1 + рибавирином либо пегинтерфероном альфа-2а + плацебо + рибавирином. В отличие от

клинического исследования (фаза III), проводимого в США, в обеих группах используется стандартная доза рибавирина.

Jorge Luis Poo и соавт. на ежегодном заседании Европейской ассоциации по исследованию заболеваний печени 11-15 апреля 2007 года (Барселона, Испания) сообщает об исследовании, посвященном тройной терапии нереспондентов на предыдущее лечение. Это исследование изучает эффект α -1 в комбинации с ПЕГ-ИФН α -2а и рибавирином в лечении пациентов, которые продемонстрировали отсутствие реакции на предыдущее 6 месячное лечение интерфероном и рибавирином. В исследовании принимали участие пациенты с ХГС, не ответившие на предыдущее лечение ИФН- α и рибавирином, принимаемыми на протяжении 6 месяцев. В этом открытом исследовании каждому пациенту было назначено лечение α -1 (1,6 мг дважды в неделю), ПЕГ-ИФН α -2а (180 мкг раз в неделю) и рибавирин (800-1000 мг в день) на протяжении 48 недель. У всех пациентов был положительный анализ HCV-RНК, повышенный уровень АЛТ, компенсированная стадия заболевания печени. Отрицательный результат HCV-RНК или уменьшение на более чем 2 log по сравнению с первичной вирусной нагрузкой рассматривалось как ранний вирусологический ответ (12 неделя). Под конец лечения (48 неделя) или завершения периода наблюдения (72 неделя) вирусологический ответ определялся как необнаруживаемая вирусная нагрузка (< 600 МЕ/мл). В исследование были включены 30 пациентов из Мексики (9 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 27 до 64 лет. У всех была положительная вирусная нагрузка, у 19 чел. $> 500\,000$ МЕ/мл, 11 пациентов были инфицированы генотипом 1а, 15 — генотипом 1b, а 4 — генотипом 2. 28 пациентов завершили 48-недельный курс терапии и 2 пациента прекратили лечение на 24 неделе в связи с побочными эффектами. Среди 56,6% пациентов наблюдали ранний вирусологический ответ на 12-й неделе, а среди 50% — на 24-й. На 48-й неделе эффективное лечение продемонстрировали 50%, а 21,4% достигли стойкого вирусологического ответа на 72-й неделе. Среди пациентов с генотипом 1 у 25% наблюдался стойкий вирусологический ответ на 72-й неделе. Двое пациентов прекратили лечение на 24-й неделе после того, как был выявлен

положительный результат HCV-RНК. Все 4 пациента с генотипом 2 продемонстрировали положительный статус на 72-й неделе. Нормализация уровней АЛТ наблюдалась у 27,5% пациентов на 12-й неделе, у 27,5% — на 24-й, у 53,2% — на 48-й и у 25% — на 72-й. В 32,1% случаев пришлось уменьшить дозу ПЕГ-ИФН α -2а на 48-й неделе, а 25% уменьшили дозу рибавирина. α -1 хорошо переносился больными, побочных эффектов не отмечалось и его дозу не приходилось уменьшать. Для пациентов с вирусом гепатита С, которые сложно реагируют на лечение, тройная терапия α -1, ПЕГ-ИФН α -2а и рибавирином предлагает преимущества в повторном лечении пациентов, которые ранее не прореагировали на терапию ИФН- α в комбинации с рибавирином [4].

В литературе есть сообщения о применении α -1 при других вирусных инфекциях и при онкологических заболеваниях. Возможность воздействия на иммунную систему, особенно в сочетании с применением антивирусных агентов, вызвало значительный интерес к ZDX как потенциальному средству для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с ко-инфекцией хронических вирусных гепатитов В и С или без нее. Как предклинические, так и клинические исследования показали высокую степень иммунного восстановления при проведении комбинированного лечения с применением ZDX и интерферона- α . Вторая и третья фазы клинических исследований показали высокую эффективность для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с применением ZDX в сочетании с AZT и интерфероном- α [2, 15].

Процесс иммунного старения, являющийся нормальным процессом старения, связывался с постепенным ухудшением функций тимуса и выработкой тимусом гормонов. Недостаток гормонов тимуса может способствовать ухудшению иммунных функций, особенно факторов Т-клеток. Количественный и качественный анализ ответа специфических антител на проведение вакцинации показал, что пожилые лица проявляют недостаточный ответ по сравнению с молодыми субъектами. Пониженный ответ антител на антигены, зависящие от Т-клеток, может быть лишь одним фактором, который отвечает за недостаточную

эффективность проведения определенных программ вакцинации (например, против гриппа). Пониженный ответ антител наблюдался также у пациентов с заключительной стадией заболеваний почек. Факт повреждения клеточного иммунитета у пациентов после проведения гемодиализа приписывается недостаточности иммунного ответа, опосредованного Т-клетками. Недостаточный ответ антител на вакцинацию против гепатита В наблюдался у пациентов после проведения гемодиализа в нескольких исследованиях. Так как ZDX может увеличивать выработку специфических антител, зависящую от Т-клеток, следует ожидать эффективных результатов от применения ZDX совместно с программой вакцинации лицами с ослабленным иммунитетом. У прошедших вакцинацию пожилых лиц синтез антител гриппа *in vitro* при добавлении ZDX увеличивается. При введении ZDX *in vivo* старым мышам или мышам, иммуносупрессированным с помощью кокаина, также наблюдалось увеличение специфического ответа антител на анатоксин столбняка и красные кровяные клетки овцы. Эти экспериментальные данные подтверждают тот факт, что ZDX при соответствующем приеме с вакциной может усиливать иммунную функцию и увеличивать ответ антител у лиц с ослабленной иммунной системой [2, 26].

Было проведено шесть клинических исследований, оценивающих эффективность использования ZDX для усиления действия противовирусных вакцин против гриппа и гепатита В у лиц, иммунитет которых ослаблен из-за возраста или проведения гемодиализа. По сравнению с результатами, полученными при использовании вакцины и плацебо, прием ZDX совместно с вакциной увеличивал и продлевал специфический ответ антител, увеличивал защиту от болезни и преодолевал предшествующий недостаток специфического ответа антител и связанное с возрастом снижение специфического ответа. Исследования также показали, что ZDX является безопасным препаратом для приема иммуносупрессированными лицами, поскольку во всех этих исследованиях не наблюдалось возникновения каких-либо серьезных побочных эффектов [2, 10]. Появились сообщения об эффективности применения ZDX для лечения острого пан-

креатита, сепсиса, вызванного карбопенем-резистентным возбудителем [25, 26].

Пригодность ZDX для использования в терапевтических целях оценивалась на нескольких видах онкологической патологии. ZDX проявил эффективность в нескольких моделях рака у животных и, как было показано в этих моделях, улучшал иммунную функцию. В литературе есть сообщения об эффективности применения препарата в комплексной терапии злокачественной меланомы, ГЦК, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточной карциномы [2, 17].

На ранних стадиях ГЦК можно лечить с помощью хирургической резекции или трансплантации печени. Однако часто заболевание не подлежит хирургическому лечению из-за размеров опухоли или недостаточной функции печени. Использование комбинированной терапии (хирургический + транскатетерная артериальная химиоэмболизация) дает обнадеживающие результаты, а включение в эту терапию иммунных препаратов, по заключениям исследователей, повышает успех лечения. Так, Р. Гиш и соавт. представили на Международном конгрессе по вопросам заболеваний печени (Шанхай, Гонконг, 2006 г.) результаты III фазы клинических испытаний комбинированного лечения T α -1 и трансартериальной химиоэмболизацией (ТАСЕ) взрослых пациентов с нерезектабельной ГЦК. Это рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование включало 25 пациентов с нерезектабельной ГЦК из разных регионов США. На протяжении 24 недель пациенты одной контрольной группы получали 1,6 мг T α -1 5 раз в неделю в комбинации с ТАСЕ. Пациенты другой контрольной группы получали только ТАСЕ. После окончания лечения за пациентами велось регулярное наблюдение в течение двух лет. Параметры эффективности лечения включали в себя ответ опухоли по критериям RECIST (критерии оценки эффективности лечения солидных опухолей в онкологии: выживаемость, изменения уровня альфа-фетопротейна (АФП) и общих показателей, а также качество жизни). Среди пациентов, получавших комбинированное лечение T α -1 и ТАСЕ, средний период выживаемости составил 994 дня, тогда как среди пациентов, получавших только ТАСЕ, этот

показатель составил 399 дней ($p=0,44$). Не было выявлено ни одного негативного проявления, связанного с приемом Т α -1. Но у девятинадцати пациентов зарегистрировано 37 случаев серьезных побочных эффектов, не связанных с приемом Т α -1, включая 6 летальных исходов. Таким образом, среди пациентов с ГЦК, которые получали комбинированное лечение Т α -1 и ТАСЕ, наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности жизни, что дало обоснование к проведению крупномасштабного исследования III фазы испытаний для дальнейшей оценки уровня выживаемости и ответа опухоли по критериям RECIST при применении данной схемы лечения.

Ченг Шуквун и соавт. (Восточный НИИ гепатобилиарной хирургии, Восточный госпиталь гепатобилиарной хирургии, Второй военный медицинский университет, Шанхай, КНР) проводили исследование по применению комбинированной терапии ТАСЕ и Т α -1 для предупреждения ГЦК. В период с января 2000 года по декабрь 2002 года 57 пациентов с ГЦК были случайным образом распределены по трем группам: группе А ($n=18$) была проведена гепатэктомия и послеоперационно вели ТАСЕ в комбинации с Т α -1, группе В ($n=23$) была проведена гепатэктомия и послеоперационно ТАСЕ, а группе С ($n=16$) была проведена только гепатэктомия. Фиксировались частота рецидивирования, время до наступления реци-

дивов и средний период выживаемости для трех групп. Частота рецидивирования за год в группах А, В, С составляла соответственно 83,3, 87,0 и 87,5% ($p=0,926$). Время наступления рецидива составило 7,0, 5,0 и 4,0 месяца ($p=0,039$) соответственно, средний период выживаемости составлял 10,0, 7,0 и 8,0 месяцев ($p=0,002$) соответственно. Таким образом, послеоперационная комбинированная терапия с использованием ТАСЕ и Т α -1 не способна снизить частоту рецидивов, но может отсрочить время наступления рецидива и продлить период выживаемости пациентов с ГЦК после перенесенной гепатэктомии.

Изложенная выше информация о применении ZDX для лечения сложных случаев течения хронических вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфицированных пациентов, ГЦК и других онкологических заболеваний в составе комбинированной терапии **позволяет считать ZDX перспективным препаратом** в лечении названных патологий. **Наиболее успешным является применение ZDX в комплексном лечении хронических вирусных гепатитов В и С в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю на протяжении всего курса противовирусной терапии (от 48 до 72 недель)**. Учитывая его воздействие на иммунную систему человека, исследователям предстоит еще найти и усовершенствовать схемы его применения и при других заболеваниях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивашкин В.Т., Галимова С.Ф., Маевская М.В., Буверов А.О. Задаксин в лечении больных хроническим гепатитом В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — №4. — С.54-61.
2. Задаксин (тимальфазин). Клинические данные: Методические рекомендации.
3. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. — СПб: Гишпокраг, 1998. — 154 с.
4. Материалы 42-го ежегодное заседание Европейской ассоциации по исследованию заболеваний печени 11-15 апреля 2007 года, Барселона, Испания // Новые виды терапии в лечении рака печени и гепатита.
5. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М., Медицина, 1999. — 602 с.
6. Andreone P., Cursaro C., Gramenzi A. *In vitro* effect of thymosin alpha 1 and interferon alpha on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with chronic hepatitis C. J. Viral. Hepatol. — 2001. — N 8. — P.194-201.
7. Di Bisceglie AM. 2002. Combination therapy for hepatitis B. Gut 50:443-445.
8. Camerini R, Ciancio A, DE Rosa A, Rizzetto M. Studies of therapy with thymosin alpha1 in combination with pegylated interferon alpha2a and ribavirin in nonresponder patients with chronic hepatitis C. Ann NY Acad Sci. 2007 Sep;1112:368-74. Epub 2007. — Jun 28.
9. Chien R.N., Liaw Y.F., Chen T.C., Efficacy of thymosin a1 in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial // Hepatology. — 1998. — N 27. — P. 1387-1393.
10. Chizari F. V., Ferrari C. Hepatitis B virus Immunopathogenesis Ann. Rev. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 13, N 4. — P. 29-60.

10. Ershler W.B., Gravenstein S., Geloo Z.S. Thymosin alpha 1 as an adjunct to influenza vaccination in the elderly: rationale and trial summaries// Ann NY Acad Sci. — 2007 Sep;1112:375-84. Epub 2007 Jun 28.
11. Koziel M.J. Cytokines in Viral Hepatitis Sem. Liv. Dis. — 1999. — Vol. 19, N 2. — P. 157-169.
12. Lee H.W., Lee J.I., Um S.H., Ahn S.H., Chang H.Y., Park Y.K., Hong S.P., Moon Y.M., Han K.H. Combination therapy of thymosin alpha-1 and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B: A prospective randomized, comparative pilot study//J Gastroenterol Hepatol. — 2008. — May;23(5). — 729-35.
13. Leung Y., So T. Treatment of chronic hepatitis B using thymosin alpha 1 and a combination of two nucleoside analogues, lamivudine and famciclovir // Hepatology. — 1998. — N 28. — P. 216A.
14. Lino S., Toyota J., Kumada H. The efficacy and safety of thymosin alpha-1 in Japanese patients with chronic hepatitis B; results from a randomized clinical trial. — J Viral Hepat. — 2005. — May;12(3). — 300-6.
15. Locarnini S., Birch C. Antiviral chemotherapy for chronic hepatitis B infection: lessons learned from treating HIV infected patients // Hepatol. — 1999. — N 30. — P. 536-550.
16. Lok A.S.F., McMahon B.J. AASLD practice Guidelines on Chronic Hepatitis B // Hepatology. — 2007. — 45:507-539.
17. Moody T.W. Thymosin alpha1 as a chemopreventive agent in lung and breast cancer. Ann NY Acad Sci. — 2007 Sep. — 1112:297-304. Epub. — 2007. — Jun 13.
18. Mutchnick M.G., Ehrinpreis M.N., Kinzie J.L., Peleman R.R. 1994. Prospectives on the treatment of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C with thymic peptides and antiviral agents // Antiviral Res 24:245-257.
19. Mutchnick M.G., Lindsay K.L., Schiff E.R. Thymosin a1 treatment of chronic hepatitis B: results of phase III multi-centre, randomized, double blind and placebo-controlled study J. Viral // Hepatol. — 1999. — N 6. — P. 397-403.
20. Rasi G., Di Virgilio D., Mutchnick M.G. Combination thymosin a1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C // Gut. — 1996. — Vol. 39. — P. 679-683.
21. Rasi G., Mutchnick M. G., Di Virgilio D. Combination of low dose lymphoblastoid interferon and thymosin alpha 1 therapy in the treatment of chronic hepatitis B J. Viral // Hepatitis. — 1996. — N 3. — P. 191-196.
22. Rasi G., Pierimarchi P., Sinibaldi Vallebona P., Colella F., Garaci E. Combination therapy in the treatment of chronic viral hepatitis and prevention of hepatocellular carcinoma //Int Immunopharmacol. — 2003. — Aug;3(8):1169-76.
23. Sherman K.E., Sherman S. Interferon plus thymosin a1 treatment of chronic hepatitis C infection: a meta-analysis Therap. Viral // Hepatitis. 1998. — Chapter 41. — P. 379-383.
24. Sherman K.E., Sjogren M., Creager R. Combination therapy with thymosin a1 and interferon for treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebo controlled double-blind trial // Hepatology. — 1998. — Vol. 27, N 4. — P. 1128-1135.
25. Valla D.-S. EASL international consensus conference on hepatitis B. Consensus statement // Journal of hepatology. — 38(2003): 533-540.
26. Yao W., Zhu Q., Yuan Y., Qiao M., Zhang Y., Zhai Z. Thymosin alpha 1 improves severe acute pancreatitis in rats via regulation of peripheral T cell number and cytokine serum level. J Gastroenterol // Hepatol. — 2007 Nov;22(11):1866-71.
27. Zhang Y., Chen H., Li Y.M., Zheng S.S., Chen Y.G., Li L.J., Zhou L., Xie H.Y., Praseedom R.K. Thymosin alpha(1) — and Ulinastatin-Based Immunomodulatory Strategy for Sepsis Arising from Intra-Abdominal Infection Due to Carbapenem-Resistant Bacteria// J Infect Dis. — 2008. — Jul 9.

УДК: 616.36-002-036:615-001.36

UDC: 616.36-002-036:615-001.36

Л.М.Вовк

L.M.Vovk

ЗАДАКСИН: ДОСВІД КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ZADAXIN: EXPERIENCE OF CLINICAL APPLI- CATION (THE REVIEW OF THE LITERATURE)

В огляді розглянуті механізми дії тимозину α -1 (thymalfasin) на організм людини, результати клінічних досліджень і власних спостережень авторів з використання Задаксину для лікування хронічних вірусних гепатитів, гепатоцелюлярної карциноми, інших онкологічних захворювань.

In the review mechanisms of action Zadaxin on an organism of the person, results of clinical researches and own supervision of authors on use Zadaxin for treatment of a chronic virus hepatitis, hepatocarcinoma, other oncological diseases are considered.