

УДК 616.36-002.2-085.281.8

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЗАДАКСИНА ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Проф. М. К. МАМЕДОВ, канд. мед. наук А. Э. ДАДАШЕВА*

*Национальный центр онкологии,
* НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б. Эйвазова, Баку,
Азербайджанская Республика*

Проанализированы литературные данные, отражающие возможности применения задаксина (тимозина-альфа1) для совершенствования лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС), а также приведены обобщенные результаты собственных наблюдений, в ходе которых задаксин применялся как компонент программ противовирусной терапии для лечения больных ХГС, имевших противопоказания к назначению препаратов интерферона и рибавирина.

Ключевые слова: хронический гепатит С, задаксин, терапия, интерферон, рибавирин.

Согласно принятым за последние годы международным консенсусным документам оптимальным методом лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) сегодня считается рациональное применение комбинированной противовирусной терапии (КПВТ), основанной на длительном (в течение 24 или 48 нед) введении пациентам одного из препаратов альфа-интерферона (ИФН) в комбинации с пероральным приемом рибавирина (РВ) [1, 2].

Однако внедрение в клиническую практику КПВТ смогло лишь частично решить проблему лечения больных ХГС, некоторые вопросы до сих пор остаются нерешенными.

Так, проведение КПВТ, даже включающей пегилированные ИФН, не гарантирует излечения всех пациентов и прежде всего больных, у которых ХГС вызван вирусом гепатита С (ВГС) генотипа 1. Кроме того, успех лечения в немалой степени зависит и от наличия у пациентов достаточного числа

так называемых «предикторов хорошего ответа» (ПХО) на лечение [3]. В силу этих обстоятельств вопрос о необходимости дальнейшего повышения эффективности КПВТ больных ХГС все еще не снят с повестки дня.

К тому же используемые для КПВТ рекомбинантные и пегилированные ИФН, как и РВ, при многомесячном применении могут оказывать на организм определенное побочное токсическое действие [4].

Вероятность реализации такого действия ИФН и РВ наиболее высока у пациентов с рядом сопутствующих заболеваний или особых преморбидных (в отношении ХГС) состояний. Поэтому их наличие у больных ХГС выступает в роли отягощающих, а порой и абсолютных противопоказаний к назначению ИФН или РВ и тем самым ограничивает клиническое применение этих препаратов.

Надо особо отметить, что такие противопоказания наиболее часто выявляются у лиц, относящихся к группам с высоким риском парентерального инфицирования ВГС, которые чаще других категорий населения заражаются этим вирусом и потому составляют значительную часть всех больных ХГС [5].

К примеру, препараты ИФН противопоказаны пациентам с лейкоцитопениями и тромбоцитопениями, а также с признаками иммунодефицита и активации иммунопатологических процессов. Между тем, такие состояния часто выявляются у пациентов групп риска. Эти же препараты из-за их сродства к рецепторам эндорфинов не рекомендуется назначать потребителям инъекционных наркотиков. В то же время больным с хронической почечной недостаточностью, у которых может быть нарушена выработка эритропоэтинов, а также больным с анемиями и гемоглобинопатиями противопоказано назначение РВ [3].

В подобных ситуациях приходится решать весьма не простую задачу по применению традиционных средств лечения, поскольку однозначный ответ на вопрос о том, как и чем лечить больных ХГС, имеющих противопоказания к препаратам ИФН и РВ, пока не получен.

Изложенное показывает, что противовирусная терапия больных ХГС по-прежнему нуждается в совершенствовании. При этом предстоит не только повысить ее эффективность, но и расширить возможности ее применения у пациентов, имеющих противопоказания к ее компонентам.

В этой связи необходимо отметить, что, судя по имеющимся в литературе данным, уже сегодня решению этих задач может способствовать применение для лечения больных ХГС такого лекарственного препарата, как задаксин (ЗД) (SciClone, США) [6].

В настоящем сообщении представлен материал, демонстрирующий перспективность применения ЗД для лечения больных ХГС и показаны преимущества, благодаря которым использование этого препарата позволяет обеспечить противовирусным лечением тех больных ХГС, которые имеют противопоказания к компонентам стандартных программ КПВТ.

Основу ЗД составляет химически синтезированный из аминокислот полный структурный аналог пептида из группы тимических гормонов, известный как тимозин-альфа 1 ($T\alpha_1$). Заметим, что $T\alpha_1$ был в чистом виде выделен из тимуса теленка А. Голдстейном в США еще в 1975 г.

Согласно современным представлениям, $T\alpha_1$ представляет собой пептид с молекулярной массой 3,1 кДа, состоящий из 28 аминокислот, и обнаруживается в крови человека в диапазоне концентраций от 0,1 до 1,0 нг/мл. $T\alpha_1$ характеризуется выраженной плейотропной иммуномодифицирующей и высокой противовирусной активностью, реализуемой против широкого спектра как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов, в том числе против ВГС. При этом показано, что противовирусная

активность $T\alpha_1$ в присутствии ИФН и ряда других противовирусных препаратов заметно усиливается [7].

Считается, что антивирусная активность $T\alpha_1$, по выраженности сопоставимая с таковой у ИФН, опосредуется 2 группами механизмов.

Механизмы первой группы связаны со способностью $T\alpha_1$ стимулировать активность Th_1 -лимфоцитов и естественных киллерных лимфоцитов в отношении вирус-инфицированных клеток [8].

Вторая группа включает 3 механизма: 1) в отличие от ИФН, $T\alpha_1$ прямо подавляет репродукцию вирусов на посттранскрипционном этапе; 2) усиливая экспрессию антигенов гистосовместимости, $T\alpha_1$ повышает эффективность иммунологического распознавания вирусных антигенов, что также способствует эффективности иммунологического надзора; 3) $T\alpha_1$ повышает уровень глутатиона в клетках и снижает содержание в них свободных радикалов, это приводит к подавлению в клетках интенсивности развития «оксидативного стресса».

Привлекательность ЗД в отношении его применения для лечения больных ХГС предопределяется двумя важнейшими фармакологическими особенностями этого препарата.

Во-первых, уже в первых клинических наблюдениях, осуществленных еще в конце 90-х гг. XX в., было показано, что, хотя использование ЗД при ХГС в режиме монотерапии оказалось недостаточно эффективным, его введение больным ХГС в комбинации с препаратами натурального или рекомбинантного ИФН по терапевтической эффективности заметно превосходило монотерапию препаратами ИФН и не уступало КПВТ, проводимой препаратами ИФН и РВ [9–12].

Во-вторых, ЗД полностью лишен реактогенности и не вызывает в организме каких-либо обнаруживаемых побочных токсических эффектов. Судя по сообщениям в литературе, в наблюдениях за несколькими тысячами человек, получавших инъекции ЗД, не было отмечено каких-либо неблагоприятных симптомов побочного действия препарата, даже в случаях его применения у ослабленных лиц, включая пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, хронической почечной недостаточностью и лиц с врожденными и приобретенными иммунодефицитами [6, 13]. Это свойство ЗД предопределяет его существенное преимущество перед препаратами ИФН (в том числе пегилированными) и РВ.

Наличие таких свойств ЗД позволило нам предположить, что применение ЗД может не только повысить эффективность КПВТ (при его использовании в сочетании с препаратами ИФН и РВ), но и даст возможность проводить лечение тем больным ХГС, которые имеют противопоказания к назначению препаратов ИФН и РВ.

Именно это предположение еще в 2001 г. побудило нас начать целенаправленное изучение возможностей применения ЗД в лечении больных

ХГС. Ниже мы кратко охарактеризуем результаты проведенных с этой целью клинико-лабораторных наблюдений.

Представляя эти результаты без описания детальной характеристики пациентов и характера течения ХГС, отметим лишь то, что во всех случаях развитие терапевтического эффекта в процессе лечения динамически мониторировалось с помощью биохимических и молекулярных методов. Вместе с тем, конечную эффективность лечения оценивали по частоте регистрации «устойчивого вирусологического ответа» (УВО), определявшегося по отсутствию в крови пациентов РНК ВГС по истечении 12 мес после завершения лечения.

Первоначально была оценена эффективность программы лечения, включавшей введение роферона-А в дозе 6 млн МЕ в режиме 3 инъекций в нед, пероральный прием РВ в суточной дозе 800–1200 мг в зависимости от массы тела пациентов и введение 3Д в дозе 1,6 мг в режиме 2 инъекций в нед. Лечение продолжалось 48 нед у больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1 или 24 нед у больных ХГС, вызванным вирусами других генотипов. Лечение по этой программе получили 24 пациента, из которых у 15 ХГС был вызван ВГС генотипа 1.

Частоты УВО, отмеченные у этих больных, сравнивались с аналогичными показателями, отмеченными в группе 237 больных ХГС (у 138 из них ХГС был вызван ВГС генотипа 1), которые получили лечение по программе роферон-А + РВ и были включены в исследование на первом этапе в качестве контрольной группы [14].

Сравнение показало, что использование 3Д третьим компонентом программы КПВТ действительно повысило величину УВО по сравнению с контрольной группой в среднем на 14% в группе больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1 и на 19% в группе больных ХГС, вызванным ВГС других генотипов [15]. И хотя статистически устойчивое различие между этими показателями сохранялось лишь при $p < 0,1$, мы пришли к выводу, что полученный результат нуждается в дальнейшем исследовании.

Программы КПВТ больных хроническим гепатитом С, включавшие задаксин

Программа	Препарат	Доза	Режим введения
I	Пегасис	180 мкг	Еженедельно Ежедневно Дважды в неделю
	Рибаверин	0,8–1,2 г	
	Задаксин	1,6 мг	
II	Пегасис	180 мкг	Еженедельно Дважды в неделю
	Задаксин	1,6 мг	
III	Рибаверин	0,8–1,2 г	Ежедневно Трижды в неделю
	Задаксин	1,6 мг	

Поскольку начиная с 2001 г. для лечения больных ХГС в основном использовались пегилированные препараты ИФН, на следующих этапах исследования 3Д применяли в комбинации с пегасисом или РВ.

Для лечения различных категорий больных ХГС было использовано 3 основных программы КПВТ, которые включали введение 3Д (таблица).

Частоты УВО, зарегистрированные у больных ХГС, получивших лечение по этим программам, сравнили с аналогичными показателями, отмеченными в группе 562 больных ХГС, которые за этот же 8-летний период получили лечение по стандартной программе КПВТ [16]. Наличие в составе этой группы больных ХГС, вызванным ВГС как генотипа 1 ($n = 359$), так и ВГС других генотипов ($n = 203$), позволило осуществлять их сравнение с соответствующими группами наблюдения.

Программа 1 была использована нами для лечения двух категорий первичных (ранее не получивших противовирусного лечения) больных ХГС, у которых вероятность достижения стабильного терапевтического эффекта наиболее низка. Было проведено два наблюдения.

Первое из них включало 36 больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1. Лечение осуществлялось на протяжении 48 нед. В этой группе больных частота УВО устойчиво превосходила частоту УВО в контрольной группе при $p < 0,5$, что указывало на эффективность применения 3Д в качестве третьего компонента КПВТ в лечении больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1.

Во второе наблюдение было вовлечено 30 больных ХГС менее чем с 3 ПХО, из которых у 23 ХГС был вызван ВГС генотипа 3, а у остальных 7 – ВГС генотипа 2. Лечение осуществлялось на протяжении 24 нед. Сравнение частоты регистрации УВО у этой группы больных с частотой УВО в контрольной группе показало, что и в этом случае первая величина при $p < 0,05$ устойчиво превосходила последнюю, это доказывает большую эффективность программы 1, чем стандартной КПВТ [17].

Итак, применение 3Д в качестве третьего компонента КПВТ позволило повысить эффективность лечения по крайней мере двух контингентов больных ХГС, у которых стандартная КПВТ, как правило, недостаточно результативна.

Лечение по программе 2 было проведено 34 больным ХГС, имевшим противопоказания к назначению РВ. Среди них были больные хронической почечной недостаточностью, находившиеся на гемодиализе, больные талассемией, у которых имелась выраженная анемия, а также ВИЧ-инфицированные лица со сниженным числом эритроцитов в крови. Лечение продолжалось 48 нед (у 26 больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1) или 24 нед (у 8 больных ХГС, вызванным вирусами других генотипов).

Частоты регистрации УВО у больных ХГС, вызванным ВГС как генотипа 1, так и ВГС других

генотипов, получивших лечение по программе 2, не имели устойчивых отличий ($p < 0,05$) от частот УВО, отмеченных у больных соответствующих подгрупп из контрольной группы, получивших лечение по стандартной программе КПВТ [18].

Это позволило сделать вывод о том, что программа лечения ХГС, в которой вместо пегасиса был использован ЗД, по эффективности не уступала стандартной программе КПВТ.

И, наконец, лечение по программе 3 было проведено 26 больным ХГС, имевшим противопоказания к назначению препаратов ИФН, в том числе потребителям инъекционных наркотиков, пациентам с рецидивирующим судорожным синдромом и ВИЧ-инфицированным лицам с умеренно выраженными лейкопенией и тромбоцитопенией. Лечение продолжалось 48 нед (у 20 больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1) или 24 нед (у 6 больных ХГС, вызванным другими генотипами ВГС).

Сравнение результатов лечения больных ХГС по программе 3 и по стандартной программе КПВТ показало, что частоты УВО, отмеченные у больных ХГС, не имели статистически достоверных отличий от аналогичных показателей в соответствующих подгруппах больных из контрольной группы [19]. Это означало, что программа лечения ХГС, в которой вместо РВ использовался ЗД, по эффективности также не уступала стандартной программе КПВТ.

Таким образом, на основании приведенных результатов можно дать ряд рекомендаций по целесообразности применения ЗД для лечения первичных больных ХГС [20] в следующих случаях.

Для лечения больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1, может применяться программа 1, которая продолжается 48 нед, а для лечения ХГС,

вызванного ВГС других генотипов у больных, имеющих менее 3 ПХО, рекомендуется применение программы 1 на протяжении 24 нед. Заметим, что эта же программа, возможно, окажется эффективной и при лечении больных ХГС с рецидивами после прохождения ими стандартной программы КПВТ.

При лечении больных ХГС, имеющих противопоказания к назначению РВ, может быть использована программа 2, которая продолжается 48 нед у больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1, или 24 нед у больных ХГС, вызванным вирусом других генотипов.

Для лечения больных ХГС, имеющих противопоказания к назначению препаратов ИФН, может использоваться программа 3, которая проводится либо в течении 48 нед (при ХГС, вызванном ВГС генотипа 1), либо 24 нед (при ХГС, вызванном ВГС других генотипов).

Программы 2 и 3 могут использоваться для продолжения противовирусной терапии и у больных ХГС, в процессе лечения которых по стандартной программе КПВТ развились выраженные побочные эффекты, обусловленные тем или иным компонентом КПВТ, что вынудило прекратить лечение.

Считаем необходимым подчеркнуть — приведенные выше рекомендации носят лишь предварительный характер, поскольку их обоснованность должна найти подтверждение в более представительных рандомизированных наблюдениях.

Вместе с тем, применение ЗД для лечения больных ХГС уже сегодня позволяет ставить и решать клинические задачи, связанные с обеспечением противовирусной терапии как минимум для тех больных, назначение которым традиционной КПВТ сопряжено с теми или иными трудностями.

Литература

1. *Dias A., Foster G.* Treatment of chronic hepatitis C infection // *Hepatitis C virus / Eds. P. Karayiannis, J. Main, H. Thomas.*— London: International medical press, 2009.— P. 101–109.
2. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология: 2006–2007 / Под ред. В. Т. Ивашкина.— М.: Геотар-Медицина, 2006.— С. 99–122.
3. *Арутюнов А. Т., Иванников И. О., Сюткин В. Е.* Диагностика и лечение хронических заболеваний печени.— М.: Принт-Ателье, 2005.— 303 с.
4. *Мамедов М. К., Кадырова А. А.* Интерфероны и их применение в клинической медицине.— М.: Кристалл, 2005.— 288 с.
5. *Дадашева А. Э., Михайлов М. И., Мамедов М. К.* Лица из групп высокого риска, парентерально инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый контингент пациентов // *В мире вирусных гепатитов.*— 2011.— № 2.— С. 10–14.
6. *Zadaxin (thymosin-alpha1).* Summary of non-clinical and clinical information (Monograph).— San Mateo: SciClone Pharmaceuticals Inc., 2000.— 72 p.
7. *Кребс Р.* Биология и иммунофармакология тимозина-альфа1 // *Биомедицина.*— 2003.— № 2.— С. 9–13.
8. *Мамедов М. К., Кадырова А. А.* Задаксин — новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний // *Биомедицина.*— 2004.— № 2.— С. 3–10.
9. Combination therapy with thymosin-alpha1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C / *G. Raci, D. DiVirgilio, M. Mutchinick et al.* // *Gut.*— 1996.— Vol. 39.— P. 670–683.
10. Combination therapy with thymosin-alpha1 and interferon for treatment of chronic hepatitis C infection / *K. Sherman, M. Sjogren, R. Creager et al.* // *Hepatology.*— 1998.— Vol. 27.— P. 1128–1135.
11. The combined treatment of interferon alpha-2a and thymosin-alpha1 for chronic hepatitis C treatment results / *P. Kullavanya, S. Treprasertsuk, D. Thong-Ngam et al.* // *J. Med. Assoc. Thailand.*— 2001.— Vol. 84.— P. 462–468.
12. *Раши Г.* Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитах // *Рос. журн. гастроэнтерологии,*

- гепатологии, колопроктологии.— 2003.— № 5.— С. 58–65.
13. Pharmacokinetics of thymosin-alpha1 after subcutaneous injection of three different formulations in healthy volunteers / K. Rost, W. Wierich, F. Masayuki et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 1999.— Vol. 37.— P. 51–57.
 14. Мамедов М. К., Ахмедбейли Х. Ф., Дадашева А. Э. О результатах применения препаратов рекомбинантного интерферона-альфа для лечения больных хроническим гепатитом С // *Биомедицина.*— 2010.— № 3.— С. 20–22.
 15. Mamedov M., Dadasheva A., Akmedbeili K. Interferon-alpha and thymosin-alpha1 combination in the treatment of chronic hepatitis C // *Liver diseases: advanced in treatment and prevention. 12-th Falk Liver week.— Freiburg, 2003.— № 137.— P. 65.*
 16. Отдаленные результаты лечения больных хроническим гепатитом С пегилированным альфа-2а интерфероном в сочетании с рибавирином / Х. Ф. Ахмедбейли, А. Э. Дадашева, М. К. Мамедов, С. М. Сафарова // *Биомедицина.*— 2010.— № 4.— С. 23–25.
 17. Результаты применения комбинации тимозина-альфа1, пегасиса и рибавирина для лечения больных хроническим гепатитом С / М. К. Мамедов, Х. Ф. Ахмедбейли, А. Э. Дадашева, А. А. Кадырова // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.*— 2005.— № 1.— С. 20.
 18. Мамедов М. К., Дадашева А. Э., Ахмедбейли Х. Ф. Опыт применения задаксина в лечении больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к компонентам комбинированной противовирусной терапии // *Вирусные гепатиты: матер. 7-й Рос. научно-практ. конференции.*— М., 2007.— С. 217–218.
 19. Dadasheva A., Mamedov M., Kadyrova A. Alpha-interferon and thymosin-alpha1 in therapy of chronic hepatitis C at special groups of patients // *Hepatology International (Kyoto).*— 2007.— № 1.— P. 155.
 20. Дадашева А. Э. Задаксин в терапии больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к назначению рибавирина или интерферонов // *Биомедицина.*— 2010.— № 4.— С. 25–27.

МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАДАКСИНУ ДЛЯ ВДОСКОНАЛЕННЯ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

М. К. МАМЕДОВ, А. Е. ДАДАШЕВА

Проаналізовано літературні дані, що відображають можливості застосування задаксину (тимозину-альфа1) для вдосконалення лікування хворих на хронічний гепатит С (ХГС), а також наведено узагальнені результати власних спостережень, під час яких задаксин застосовувався як компонент програм противірусної терапії для лікування хворих на ХГС, що мали протипоказання до препаратів інтерферону і рибавірину.

Ключові слова: хронічний гепатит С, задаксин, терапія, інтерферон, рибавірин.

CAPABILITIES OF ZADAXIN IN IMPROVEMENT OF ANTVIRAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

M. K. MAMEDOV, A. E. DADASHEVA

The literature data reflecting the capabilities of Zadaxin (thymosine-alpha1) in improvement of treatment for chronic hepatitis C (CHC) are analyzed. Generalized findings of the original research, during which Zadaxin was used as a component of antiviral therapy programs for treatment of the patients with CHC with contraindications to interferon and Ribavirin, are presented.

Key words: chronic hepatitis C, Zadaxin, therapy, interferon, Ribavirin.

Поступила 21.03.2011