

1/2009

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

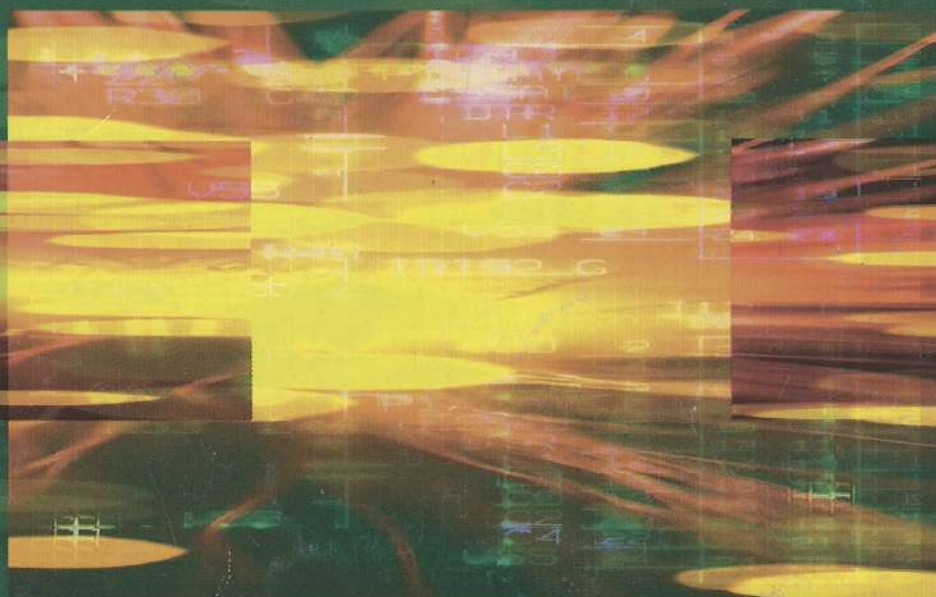
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.36-002-036:615-001.36

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЗАДАКСИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

М.Ч. КОРЧИНСЬКИЙ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ключові слова:

хронічні вірусні гепатити, гепатит С, лікування, Задаксин, імунна відповідь, інтерферон, рибавірин

Проблема лікування хворих на хронічні вірусні гепатити (ХВГ) ще дуже далека від вирішення. Останні десятиріччя значно зросла актуальність діагностики та лікування інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С (НСV). Важливість вивчення патогенезу, клінічних форм, діагностики та лікування НСV — інфекції обумовлена насамперед зростанням її поширеності у світі, значною кількістю тяжких наслідків цієї хвороби. Відповідно до даних ВОЗ, у світі НСV інфіковано близько 170 мільйонів людей. Переважна більшість із них при обстеженні мають ознаки хронічних захворювань печінки, від наслідків яких щорічно гинуть від 2 до 10 мільйонів хворих. Якщо не вжити и невідкладних заходів, то через 10 — 20 років летальність від НСV-інфекції та її наслідків збільшиться втричі і стане більшою, ніж при ВІЛ-інфекції [2, 6, 9]. В Європі збудником гепатиту С інфіковано 20 мільйонів людей, анти-НСV виявляють у 0,23-4% осіб [4, 6, 8]. У 2004 році Європарламент прийняв декларацію, що закликає, в свою чергу, Раду Європи прийняти рекомендації щодо своєчасної діагностики хронічного гепатиту С (ХГС) і розширення можливостей для його лікування. При цьому противірусна терапія цієї інфекції має бути максимально доступною для пересічної людини [6, 8, 15].

Вирішення проблеми діагностики і лікування ХГС у нашій країні суттєво ускладнене відсутністю офіційної реєстрації хронічних форм НСV-інфекції (з 2003 року МОЗ реєструє лише гострий ГС), обов'язкового обстеження осіб з категорій підвищеного ризику інфікування (насамперед медиків), недосконалістю дослідження донорської крові на специфічні маркери. Це обумовлює подальше поширення хвороби в умовах сучасної України з одночасним зростанням кількості її негативних наслідків [2, 4, 6]. Обстеження окремих контингентів населення України з застосуванням найпростіших методів (ІФА 1 — 2 поколінь) засвідчили, що маркери НСV-інфекції є в 1-1,4% донорів, у 2,5% вагітних жінок, у 2,5-4% окремих категорій медичних працівників, що лише незначно менше, ніж серед ін'єкційних наркоманів та повій [4, 6]. Тому в нашій країні ГС найближчим часом, можливо, стане найбільш поширеною інфекцією серед так званих гемоконтактних гепатитів. Цей факт певною мірою підтверджують матеріали етіологічної розшифровки хронічної патології печінки у 568 дорослих, ВІЛ-негативних хворих, що не вживали наркотичні речовини і спостерігались у клініці інфекційних хвороб НМУ протягом 1996 — 2008 років (рис. 1).

У всіх хворих за допомогою ІФА 2-3 поколінь визначали маркери НСV (anti НСV cor

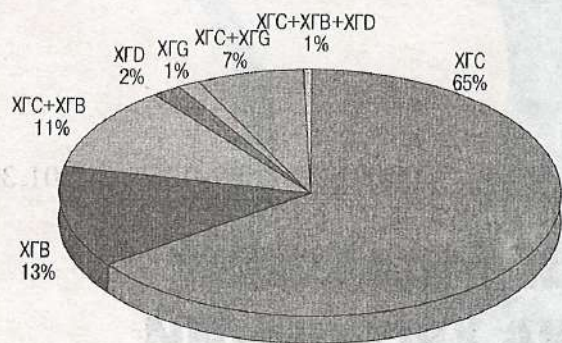


Рис. 1. Розподіл дорослих хворих на ХГ залежно від етіології (n=569)

Ag IgM, IgG/ загальні), HBV (HBsAg, HBeAg, anti HBe Ig G, anti HBcor Ig M і Ig G /загальні), HDV (anti HDV Ig G), HGV (anti HGV Ig G) — інфекцій та за допомогою ПАР - RNA HCV (з подальшим визначенням ступеня вірусемії та генотипу збудника у випадках позитивних аналізів), DNA HBV, RNA HDV, RNA HGV. ВІЛ-інфекція була виключена у всіх обстежених за допомогою стандартних методів щонайменше при 2-х дослідженнях на anti HIV 1/2 з інтервалом не менше 3-х місяців між ними. Підбір хворих був цілком випадковим (рис. 2), тому що обстежувались як хворі на вперше виявлену хронічну патологію печінки, що госпіталізувались з іншими діагнозами в інфекційні відділення нашої клініки (108 чоловік) або звертались на консультацію з приводу збільшення печінки чи підвищення активності АлАТ, АсАТ (104), випадкового виявлення одного з маркерів ВГ (195), так і хворі (143) з інших регіонів України, лікування ХВГ у яких було невдалим. При обсте-



Рис. 2. Розподіл хворих залежно від шляхів встановлення діагнозу ХВГ і категорій обстежених пацієнтів (n=569)

женні 300 хворих (ХТІ, ангіни тощо) без клініко-лабораторних ознак ураження печінки маркери ХВГ виявили у 8 осіб. Ще 76 хворих обстежені на перелічені маркери ХВГ через тривалий субфебрилітет, алергічні і аутоімунні прояви незрозумілої етіології. Маркери HCV-інфекції виявлені у 6 з них, HBV — у 2-х, HGV — у 3-х (рис. 2).

Матеріали рис. 2 свідчать, що етіологічний розподіл хворих на ХВГ у нашому дослідженні може бути певною мірою закономірним для України в цілому, й підкреслюють труднощі своєчасної діагностики хронічних уражень печінки вірусної етіології. Враховуючи значне переважання ХГС (84% у цілому) серед усіх ХВГ, зрозумілим є переважання уваги до лікування саме цієї інфекції. Наявність значної кількості "складних" хворих на ХГС вже видно з того, що до 19% складають його поєднання з іншими збудниками ХВГ (рис. 1), до 34% хворих (рис. 2) можуть мати значну тривалість хвороби (маркери HCV виявляли у них при випадковому обстеженні, нерідко вже на стадії цирозу печінки), до 25% хворих до обстеження у нашій клініці вже отримували невіддале противірусне лікування в інших містах України, у тому числі 15% — стандартну противірусну терапію (ПВТ) у вигляді сполучення тих чи інших препаратів інтерферону і рибавіріну. Ще більшим числом "проблемних" для лікування хворих на ХГС робить значне переважання 1а генотипів збудника (у 83% хворих!) (рис. 3).

Ще одним важливим фактором, що робить лікування ХГС складним та потребує нестандартного підходу до противірусної терапії, є високий рівень вірусемії (понад

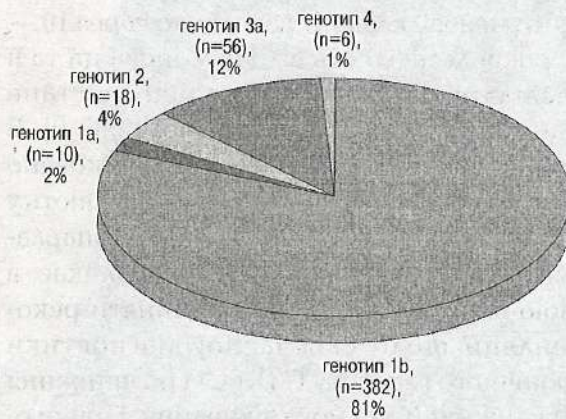


Рис. 3. Розподіл субтипів HCV у дорослих хворих на ХГС (згідно з даними клініки інфекційних хвороб НМУ, 1996-2008 рр.)

800 000 МО/мл). Такий рівень спостерігався у 248 (52%) хворих на ХГС. Серед 392 хворих з 1b /а генотипами він був виявлений у 243 (63%). Відома давність хвороби (більша за 5 років) була у 249 хворих на ХГС (53%), у тому числі з 1a/b генотипами — у 211 (54%). Поєднання не менше двох з перелічених несприятливих для успішної стандартної ПВТ факторів ("предикторів неуспіху") спостерігалось у 248 (52%!) хворих на ХГС. Слід зауважити, що навряд такий розподіл є характерним для України в цілому, тому що 132 з цих хворих цілеспрямовано звернулись у нашу клініку у зв'язку з невдалою попередньою терапією ХГС. Такі предиктори успішної стандартної ПВТ хворих на ХГС, як непідвищені рівні заліза у сироватці крові, відсутність значних рівнів фіброзу та стеатозу, ми вважали менш важливими, ніж відсутність мікст-інфекцій, 1a/b генотипів вірусу, високої вірусемії, значної тривалості хвороби, що збігається і з іншими дослідженнями [1, 4–6, 15]. Але у всіх обстежених хворих на ХГС визначали ступінь стеатозу та фіброзу за даними гістоморфологічного дослідження біоптатів печінки (74 хворих, переважно з гепатитами-мікст), УЗО проводили з використанням доплерівського дослідження судин печінки і селезінки у сполученні з радіоізотопною скінтиграфією цих органів з Tc₉₉ або з Фібротестом. Якщо врахувати ще й вік хворих (старше 50 років був 141 хворий, або 29,7%), то з додаванням цих додаткових "предикторів неуспіху" не менше як 60% наших пацієнтів були "проблемними".

Більшість досліджень свідчить про стійку вірусологічну відповідь (СВВ) менше ніж у 40-30% таких хворих навіть при застосуванні пегільованих інтерферонів (ПЕГ ІФН) у сполученні з максимальними (15 мг/кг маси тіла на добу) дозами препаратів рибавіріну (РБВ) [1, 8, 9, 15]. Повторне лікування таких хворих або з подвійною початковою дозою ПЕГ ІФН, або з застосуванням іншого ПЕГ ІФН, або з продовженням тривалості лікування до 72-96 тижнів більшою мірою збільшує відсоток тяжких побічних явищ ПВТ, ніж відсоток СВВ (від 6 до 13%). Повторна "потрійна" ПВТ з застосуванням амантадину (досить токсичного самого по собі), швидше, створює додаткові проблеми, ніж вирішує проблему "невідповіді" на стандартну ПВТ [5, 8, 15].

У цьому сенсі цікавими є повідомлення [1, 3, 5, 8, 10, 13] про успішне застосування у "потрійній" ПВТ, крім препаратів ІФН і РБВ, α_1 -тимозину (Задаксину), що до цього досить успішно зарекомендував себе у лікуванні хворих на ХГВ та деякі пухлини як препарат подвійної — противірусної та імуотропної дії [3, 7, 11, 12]. При цьому токсичність препарату вкрай незначна, збільшення відсотку побічних явищ порівняно з плацебо при додаванні до препаратів ІФН і РБВ менше ніж 1% [3, 13, 14]. Досить демонстративні і переконливі дані щодо порівняння токсичності Задаксину та препаратів ІФН, РБВ (табл. 1)

Таким чином, показники безпечності Задаксину дуже високі порівняно з препаратами ІФН і РБВ [13], що значною мірою обумовило наш вибір для повторної терапії хворих на ХГС, які не відповіли на стандартну ПВТ або дали рецидив після неї, а також у пацієнтів з великою кількістю негативних предикторів успіху. Значну роль у виборі саме ЗАДАКСИНУ зіграли пілотні дослідження [7, 10–12, 14], деякі з них [13, 14] показали також залежність противірусної та імуностимулюючої дії препарату від його дози без збільшення побічних явищ (табл. 2).

Матеріали табл. 2, враховуючи деякі інші відомості [3, 6, 13, 14], можуть свідчити на користь збільшення безпосередньої противірусної дії Задаксину при збільшенні його дози, тоді як зростання імуотропної дії є менш значним й у подальшому може навіть дещо зменшитись. Це обумовило наш вибір Задаксину саме як противірусного препарату, що є особливо важливим у хворих з автоімунними проявами та ускладненнями на тлі лікування хворих на ХГС препаратами ІФН та РБВ, коли застосування інших імуотропних засобів може бути потенційно небезпечним [6].

Механізм противірусної та імуностимулюючої дії Задаксину досить широко висвітлений [1, 3, 7, 13]. Імуномодельючий ефект Задаксину обумовлений стимуляцією проліферації та диференціації стовбурових клітин кісткового мозку зі збільшенням кількості та функціональної активності НК-клітин, CD4+, CD8+, CD45R0+, що мають важливе значення для пригнічення реплікації й усунення вірусу. Препарат стимулює також синтез гамма-інтерферону, який має безпосередню противірусну дію в

Таблиця 1

Безпечність терапії вірусного гепатиту С (Rustgi V.K., 2005)

Тималфазин (Задаксин) 1%	Тималфазин (Задаксин) 1%	ІФН+Рибавірин 98%
Незначні побічні ефекти: Втома – < 1% Головний біль – < 1% Депресія – < 1% Нудота – < 1%	Незначні побічні ефекти: Втома – < 1% Головний біль – < 1% Депресія – < 1% Нудота – < 1%	Звичайні побічні ефекти: Втома – 70% Головний біль – 66% Депресія – 36% Нудота – 46%

тканинах і крові, пригнічує апоптоз Т-лімфоцитів. З останнім пов'язують імунодефіцит, що виникає при тривалій персистенції HCV [1, 3, 4, 7, 14]. Отже, Задаксин має унікальний подвійний механізм дії:

- Стимулює відповідь імунної системи хворих на ХГС шляхом:
 - збільшення кількості CD4, CD8 і NK-клітин;
 - підвищує кількість та активність Th1 Т-лімфоцитів;
 - пригнічує апоптоз Т-лімфоцитів;
 - стимулює продукцію IL-2 і IFN- γ ;
 - пригнічує продукцію IL-4 і IL-10;
 - збільшує експресію MHC Class 1.

• Пригнічує ріст ракових клітин і розмноження клітин, уражених вірусом.

• Має антиоксидантну дію

Задаксин має наступні очевидні переваги перед іншими "кандидатами" (амантадин, інгібітори протеази і полімерази, препарати гамма-ІФН) до "потрійної" терапії проблемних хворих на ХГС у сполученні зі звичайними чи ПЕГ ІФН та рибавірином:

- стійка вірусологічна відповідь у проблемних хворих до 37 – 39%;
- безпечність і покращення якості життя;
- фактична відсутність побічних ефектів (відмічено їх < 1%);
- побічні ефекти були переважно слабкими й проявлялись переважно місцево: рідко еритема, свербіж шкіри, набряк, поліартралгія;
- не посилює кількість ускладнень та побічної дії препаратів ІФН і РБВ;

- при збільшенні дози зростає протівірусна дія препарату без збільшення побічних небажаних явищ комбінованої терапії;
- препарат зручний у використанні, достатньо його підшкірного введення лише двічі на тиждень;
- клінічно застосований більше як у 3000 хворих;
- використаний при різноманітній патології (ХГВ, ХГС, лікування пухлин);
- препарат може використовуватись у всіх вікових групах.

Єдиним, на наш погляд, недоліком препарату є його достатньо висока вартість, що обмежує його застосування в умовах сучасної України і потребує відповідних державних довгострокових програм обстеження і лікування хворих на ХВГ, аналогічних запровадженим у більшості країн Європи.

У нашій клініці ми застосовували Задаксин у комплексній "потрійній" терапії 23 хворих на ХГС у комбінації з препаратами ПЕГ ІФН і рибавірину. Для вивчення ефективності Задаксину у комплексній терапії проблемних хворих на ХГС з 1в генотипом методом рандомізації підбрали групу з 23 таких же хворих, що не відрізнялась за віком, статтю, попереднім лікуванням, рівнем вірусемії, ступенем фіброзу печінки та наявністю інших гепатотропних вірусів. Вживання алкоголю, наркотиків хворими та ВІЛ-інфекція були виключені.

Характеристика обстежених груп наведена у табл. 3.

Таким чином, як свідчать матеріали, наведені у табл. 3, хворі обох груп були цілком

Таблиця 2

Ефективність Тималфазину (Задаксину) і ПЕГ ІФН- α 2а для лікування 1-го генотипу, високої вірусемії і пацієнтів, що не відповідають на традиційну (стандартну) ПВТ(за Rustgi V.K., 2005)

Група лікування	Середнє зниження вмісту РНК HCV (log)	Кінцева вірусологічна відповідь (СВВ), %	Зміни вмісту CD 3+	Зміни вмісту CD 4+
0,8 мг Задаксину (Тималфазину) + ПЕГ ІФН- α 2а (n=10)	0,57	20%	0%	-0,2%
1,6 мг Задаксину (Тималфазину) + ПЕГ ІФН- α 2а (n=10)	0,97*	30%	+8,3%	+14,8%
3,2 мг Задаксину (Тималфазину) + ПЕГ ІФН- α 2а (n=11)	1,09*	36%	+7,5%	+8,8%

порівняні за головними показниками, які зазвичай аналізуються у подібних дослідженнях. Незначна різниця у кількості хворих, що отримували Пегасис чи Пегінтрон, на наш погляд, не мала суттєвого значення, адже зазначені препарати у хворих з високою вірусемією і 1 генотипом вірусу дають однакові кінцеві результати [1, 10]. Крім вищенаведених обстежень, усім 46 хворим за допомогою загальновідомих звичайних методів також визначали у сироватках крові активність АсАТ, ЛФ, КФК, γ ГТП, альфа-амілази, ліпази, вміст загального білка, глюкози, заліза, кальцію, креатиніну, сечової кислоти, показники тимолової проби, вміст ревматоїдного фактора, антинуклеарних антитіл (ANA), антитіл до мікросом печінки-нирок (LKM₁), антимітохондріальних антитіл (AMA), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), тиреотропного гормону (ТТГ). Більшість досліджень виконували перед лікуванням, через 4, 12, 24, 36 та 48 тижнів від його початку, а також через 12, 24 та 48 тижнів після закінчення протівірусної терапії. Методом проточної цитофлуориметрії (лабораторія "Діла") визначали також на початку, через 12, 24 та 48 тижнів лікування абсолютну та відносну

кількість CD3, CD4, CD8, CD22, NK-клітин, показники фагоцитозу та вміст загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Вірогідних відмінностей за цими показниками до початку лікування не виявлено, за винятком вмісту загальних ЦІК: $85,5 \pm 12,5$ у першій групі проти $60,5 \pm 8,5$ оптичних ОД у хворих другої групи ($p < 0,05$).

Лікування 23 хворих першої групи проводили Задаксином по 1,6 – 3,2 мг підшкірно (у плече) двічі на тиждень (у дні, коли не вводили ПЕГ ІФН) + п/к ПЕГ ІФН (Пегасис 180 мкг 1 раз на тиждень або Пегінтрон у дозі 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень підшкірно (біля пупка) + рибавірин (Копегус або Ребетол) по 15 мг/кг маси тіла на добу внутрішньо в 2 або 3 прийоми). Тривалість лікування – 48 тижнів. 23 хворих другої групи отримували таке саме лікування, але без Задаксину.

Аналізували частоту виникнення побічних явищ від протівірусної терапії у хворих обох груп. Результати наведені у табл. 4.

Як свідчать матеріали табл. 4, лікування Задаксином не збільшувало вірогідно кількість побічних дій препаратів ПЕГ ІФН і РБВ. Але не можна стверджувати, що при лікуванні Задаксином деяких побічних явищ

Таблиця 3

Характеристика груп хворих при вивченні ефективності Задаксину

Головні характеристики	1 група : Лікування Задаксином, ПЕГ ІФН і РБВ (n=23)	2 група: Лікування тільки ПЕГ ІФН і РБВ (n=23)
Середній вік, років	46,4 \pm 6, 8	42,9 \pm 8, 2
Жінок	6	7
Чоловіків	17	16
Середня відома тривалість ХГС, років	6,4 \pm 3, 3	8,2 \pm 4, 2
Попередня невдала терапія:		
- простими ІФН і РБВ	2	4
- ПЕГ ІФН і РБВ	6	4
Кількість хворих, що раніше не отримували ПВТ	15	15
Кількість хворих, що отримували Пегасис + Копегус	17	14
Кількість хворих, що лікували Пегінтроном + Ребетолом	6	9
Кількість хворих з високою вірусемією	18	17
Середній початковий рівень вірусемії, МО/мл	$2,8 \times 10^6 \pm 5,5 \times 10^5$	$1,9 \times 10^6 \pm 8,5 \times 10^5$
Кількість хворих (METAVIR) з фіброзом печінки $> F_2$	21	20
Наявність ХГВ (HBsAg-, HBV DNA-, anti HBs Ig G-, anti HBcor Ig G+), occult hepatitis B	5	3
Наявність ВГГ (RNA HGV +)	2	3
Середній початковий рівень активності АЛАТ, U/ml	86,3 \pm 12, 5	102,1 \pm 24, 3
Середній вміст альбуміну, г/л	23,3 \pm 3, 5	22,6 \pm 4, 2
Середній вміст холестерину, г/л	4,3 \pm 1, 5	4,5 \pm 1, 8
Протромбіновий індекс, %	66,8 \pm 12, 2	72,2 \pm 8, 4

Таблиця 4

Порівняння частоти побічних явищ при лікуванні препаратами ПЕГ ІФН і РБВ у сполученні з Задаксином і без нього

Побічні явища	Частота, ПЕГ ІФН + РБВ + Задаксин (n=23)	Частота, тільки ПЕГ ІФН + РБВ (n=23)
Грипоподібний синдром	58%*	74%
Головний біль	72%	78%
Слабкість	68%*	75%
Міалгії, артралгії	65%	69%
Гарячка, озноб	67%*	74%
Нудота	12%	16%
Анорексія	11%*	17%
Діарея	3%	4%
Депресія	14%	18%
Безсоння	11%	14%
Алопеція	3%	5%
Місцеві реакції	11%	6%
Лейкопенія	78%	74%
Критична лейкопенія, < 1000 КЛ/ММ ³	12%	8%
Нейтропенія	71%	75%
Критична нейтропенія < 500 КЛ/ММ ³	8%	10%
Тромбоцитопенія	23%	28%
Критична тромбоцитопенія < 50 000 КЛ/ММ ³	6%	8%
Анемія	21%	19%
Тиреоїдит	3%	6%
Індукція аутоімунних захворювань	4%	7%
Рибавіриновий дерматит та міозит	2%	4%

* Позначена вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками у хворих другої групи

було вірогідно менше, ніж при застосуванні одних ПЕГ ІФН і РБВ. Дійсно, у хворих першої групи була вірогідно ($p < 0,05$) меншою частота виникнення гарячки, грипоподібного синдрому, астеничних проявів. Але це цілком можна пояснити більшою кількістю осіб, що отримували у цій групі Пегінтрон, який, як відомо, дає більшу кількість саме таких побічних явищ порівняно з Пегасисом. Останній краще переноситься хворими, але може давати дещо більшу кількість гематологічних ускладнень [10], що цілком пояснює отримані відмінності між відповідними даними у хворих першої та другої груп. Через серйозні побічні явища лікування було припинене лише в 1 хворого першої групи і у 3-х хворих другої групи (критична анемія, тромбоцитопенія, аутоімунні прояви). В 1 хворого другої групи лікування було припинене через декомпенсації ЦП, чого не спостерігали у хворих, які отримували Задаксин. У 2-х із цих хворих через 24 і 32 тижні від початку "потрійного" лікування вимушено зовсім відмінили РБВ через тяжкий рибавіриновий дерматит і міозит. Далі лікування продовжили до 48 тижнів Пегасисом і Задаксином у попередніх дозах в одного хворого, в іншого (що мав ще й некоригуючу нейтропенію, анемію) — Задаксином у дозі 3,2 мг

двічі на тиждень (збільшення дози препарату вдвічі) й Альфафероном по 3 МО п/ш через день також до 48 тижнів. На час відміни РБВ в обох хворих були негативні результати дослідження на RNA HCV у плазмі крові (Real Time PCR, чутливість 10 МО/мл), які збереглися на кінець лікування та через 24 тижні після його закінчення (СВВ). Загалом вимушене зменшення дози РБВ або його відміна були у 5 хворих першої групи (27,8%) й у 6 хворих (26,1%) другої групи. Таким чином, додавання Задаксину вірогідно не впливало на найбільш тяжкі побічні ефекти РБВ. Це добре висвітлюють матеріали, де зображено порівняння загальної кількості ускладнень протягом усього лікування й через 24, 48 тижнів після нього (довготривалі негативні наслідки!) в обох групах (рис. 4). Дещо меншу кількість побічних явищ, яку ми отримали у нашому дослідженні, не слід вважати вірогідною, але подальші дослідження у цьому напрямку досить перспективні.

На рис. 4. наведені дані щодо загальної частоти ускладнень у хворих першої та другої груп у процесі лікування й через 24, 48 тижнів після нього.

Як демонструють матеріали рис. 4, комбіноване лікування з включенням Задаксину давало у всі терміни вірогідно не більшу (а на

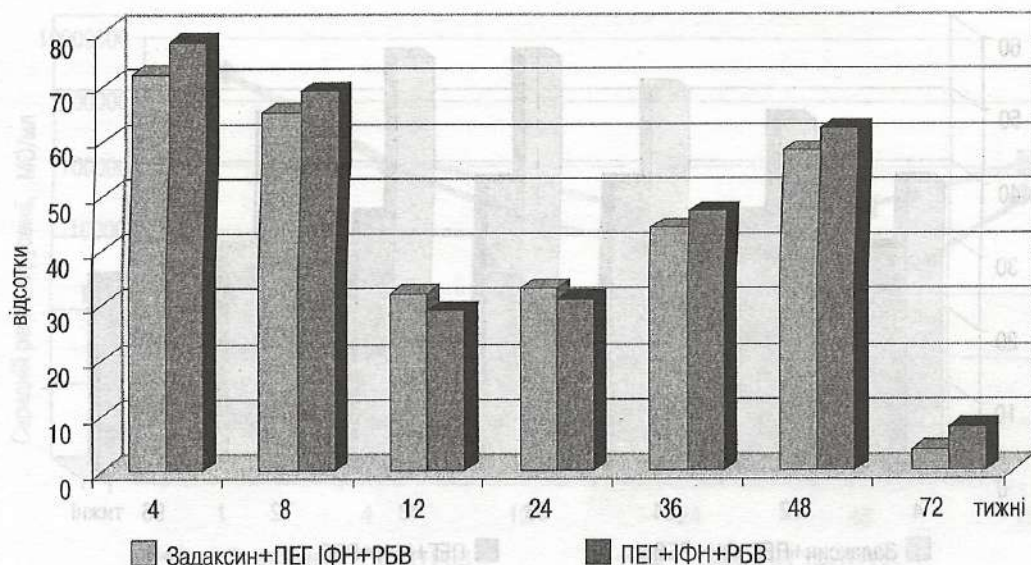


Рис. 4. Порівняння загальної частоти ускладнень залежно від характеру протівірусної терапії у процесі лікування та після нього

4 й 48 тижнях навіть несуттєво меншу) загальну частоту ускладнень, ніж застосування препаратів ПЕГ ІФН та РБВ у таких самих дозах.

На рис. 5 наведені дані щодо частоти нейтропенії у хворих першої групи в процесі лікування Задаксином порівняно з такими ж даними у хворих на ХГС, що його не отримували.

Як свідчать наведені матеріали, вірогідної різниці між частотою нейтропенії в обох групах не було до 36 тижнів включно, але через 48 і 72 тижні від початку лікування така відмінність з'явилась ($p < 0,05$). Це можна пояснити вірогідно більшою у ці терміни кількістю осіб з вірусологічною відповіддю на лікування Задаксином порівняно з лікуван-

ням тільки ПЕГ ІФН і РБВ, адже у хворих, що не відповіли на лікування або дали рецидив, кількість нейтрофілів була вірогідно меншою, ніж у пролікованих успішно. Клінічні прояви надмірної (критичної) нейтропенії у хворих обох груп вірогідно не відрізнялись і зустрічались рідко (до 6%), досить швидко коригувались Нейпогеном. Але якщо у хворих, які отримували Задаксин, корекція нейтропенії вимагала від 6 до 12 ін'єкцій Нейпогену і лише в 1 хворого була вимушена заміна Пегасису на Альфаферон (без рецидиву через 24 тижні), то у хворих другої групи була необхідність у 12-16 введеннях Нейпогену з вимушеними замінами Пегасису або Пегінтрону в 3-х випадках (рецидиви у всіх випадках).

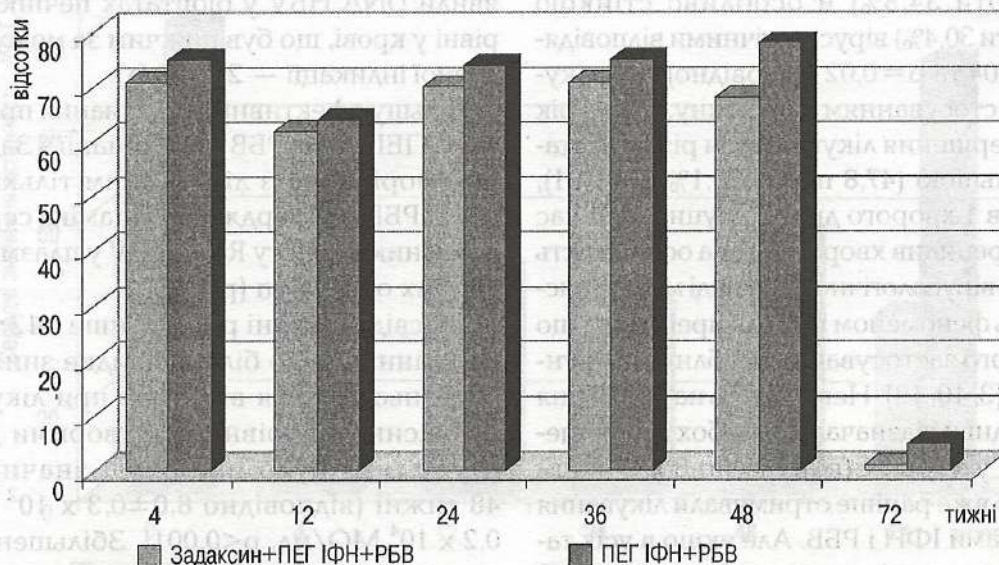


Рис. 5. Порівняння частоти нейтропенії у хворих на ХГС залежно від характеру протівірусної терапії

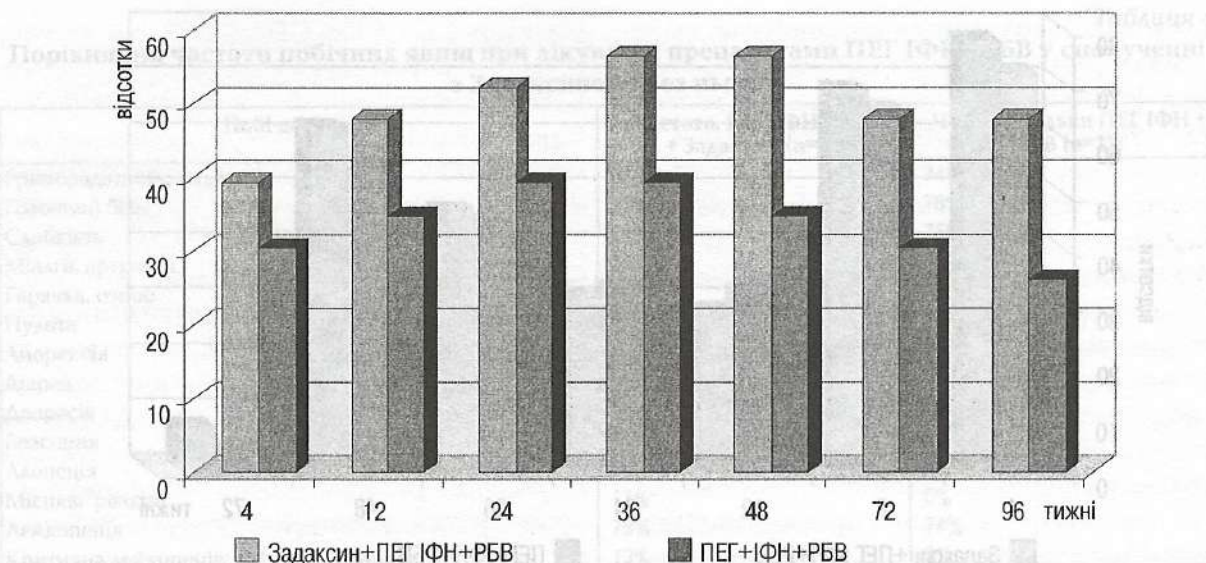


Рис. 6. Порівняння кількості хворих з ШВВ, РВВ, БВВ, СВВ у хворих при лікуванні ПЕГ ІФН і РБВ у сполученні з Задаксином і без нього

На рис. 6. наведені дані щодо кількості хворих із швидкою (ШВВ, 4 тижні), ранньою (РВВ, 12 тижнів), безпосередньою (БВВ, 48 тижнів) та стійкою (24 тижні після закінчення ПВТ) вірусологічною відповіддю у хворих першої та другої груп.

Як свідчать наведені на рис. 6 матеріали, комбіноване лікування Задаксином, препаратами ПЕГ ІФН і РБВ порівняно з лікуванням тільки одними препаратами ПЕГ ІФН і рибавіріну в таких же дозуваннях не призвело до вірогідного збільшення кількості хворих з ШВВ і РВВ (відповідно у 39,1 проти 30,4% та у 47,8 проти 34,8% хворих, $p=0,06$ та $p=0,05$ відповідно). Але вірогідно більшою була кількість хворих з безпосередньою (56,5 проти 34,8%) й особливо стійкою (47,9 проти 30,4%) вірусологічними відповідями ($p=0,04$ та $p=0,02$ відповідно) при лікуванні з застосуванням Задаксину. Через рік після завершення лікування ця різниця стала ще більшою (47,8 проти 26,1%, $p=0,01$), тому що в 1 хворого другої групи у цей час відбувся рецидив хвороби. Така особливість динаміки вірусологічної відповіді може пояснюватись феноменом післядії препарату, що робить його застосування особливо обґрунтованим [3, 10, 13]. Невідповідь на лікування або рецидиви відзначалися в обох групах переважно у хворих (їх було по 8 у кожній групі), що вже раніше отримували лікування препаратами ІФН і РБВ. Але якщо в усіх таких хворих другої групи не була досягнута навіть БВВ, то при лікуванні Задаксином її вдалося досягнути у 4 хворих, 3 з яких дали

і СВВ. Не було в них рецидиву й через рік після закінчення ПВТ. Слід зазначити, що у всіх таких хворих повторне лікування Задаксином, ПЕГ ІФН і РБВ було розпочате не раніше ніж через рік після первинної невдалої ПВТ. Остання проводилась ПЕГ ІФН- $\alpha 2b$, тому повторно призначали ПЕГ ІФН- $\alpha 2a$ і більшу (15 мг/кг маси на добу) дозу РБВ. Але заміну ПЕГ ІФН іншим аналогом провели й у хворих, які потім не відповіли на повторну ПВТ (їх було більше у групі, що не отримувала Задаксин). Наявність чи відсутність ХГГ, як і прихованого ХГВ (occult hepatitis B), а також ХГ не вплинула на кінцеві результати лікування, хоча до його початку у всіх 8 хворих (5 — у першій і 3 — у другій групі) виявили DNA HBV у біоптатах печінки (при рівні у крові, що був нижчим за межу позитивної індикації — 20 МО/л).

Більшу ефективність лікування препаратами ПЕГ ІФН і РБВ у комбінації з Задаксином порівняно з лікуванням тільки ПЕГ ІФН і РБВ підтверджує і динаміка середніх показників вмісту RNA HCV у плазмі крові хворих обох груп (рис. 7).

Як свідчать дані рис. 7, лише з 12 тижня лікування видно більш швидке зниження середнього рівня вірусемії при лікуванні Задаксином порівняно з хворими другої групи, яке було найбільш значним на 48 тижні (відповідно $8,0 \pm 0,3 \times 10^2$ і $2,4 \pm 0,2 \times 10^4$ МО/мл, $p < 0,001$). Збільшення середніх рівнів вірусемії через 24 тижні після припинення лікування зрозуміле, тому що у хворих обох груп без БВВ відбувалось зро-

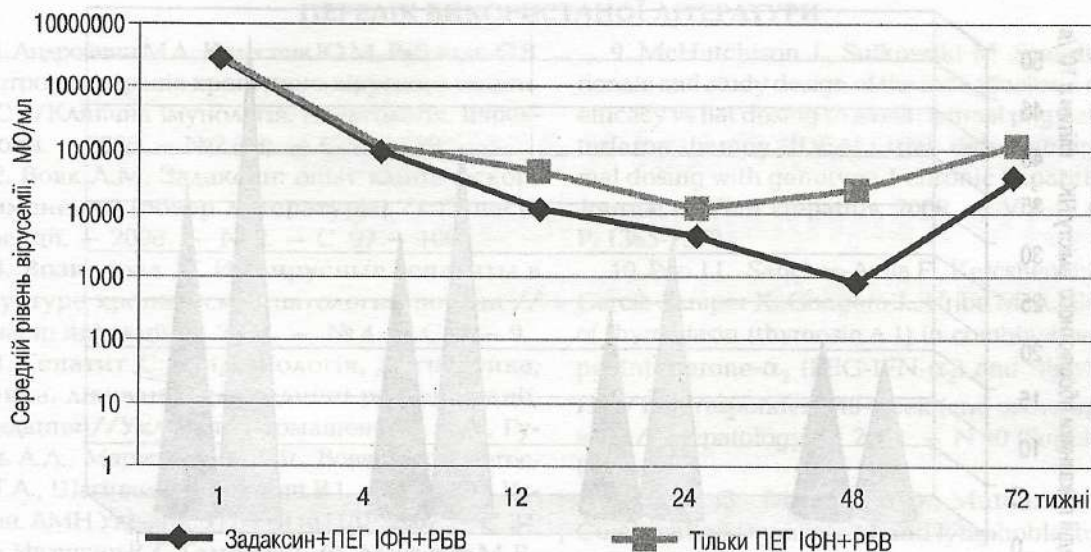


Рис. 7. Динаміка вірусемії у хворих на ХГС, що отримували лікування препаратами ПЕГ ІФН і РБВ у комбінації з Задаксином порівняно з лікуванням тільки ПЕГ ІФН і РБВ

стання вірусемії. Але у хворих другої групи воно розпочалось раніше (ще з 24 тижня) і сягнуло на 72 тижні вірогідно ($p < 0,01$) більших значень, ніж при лікуванні Задаксином (відповідно $1,2 \pm 0,2 \times 10^5$ проти $3,5 \pm 0,4 \times 10^4$ мо/мл). Крім того, слід мати на увазі й відому післядію препарату [3, 13].

На рис. 8 наведено динаміку середніх значень активності АлАТ у сироватках крові хворих на ХГС, які отримували лікування ПЕГ ІФН, РБВ і Задаксином порівняно з відповідними показниками при лікуванні без Задаксину. Вірогідно більше

зменшення активності АлАТ у хворих, які отримували Задаксин, порівняно з хворими другої групи, відмічено вже через 4 тижні (відповідно $45,2 \pm 8,6$ МО/л і $68,4 \pm 11,3$ МО/л, $p < 0,05$) і зберігалось на 24, 48 тижнях. Значно менше активність АлАТ порівняно з такою у хворих другої групи зросла на 72 тижні (через 24 тижні після припинення ПВТ (відповідно $39,2 \pm 16,4$ МО/л і $94,8 \pm 12,6$ МО/л, $p = 0,02$)). Це можна пояснити феноменом післядії Задаксину, тим більше, що подібним чином у цьому періоді вела себе і вірусемія (рис. 7).

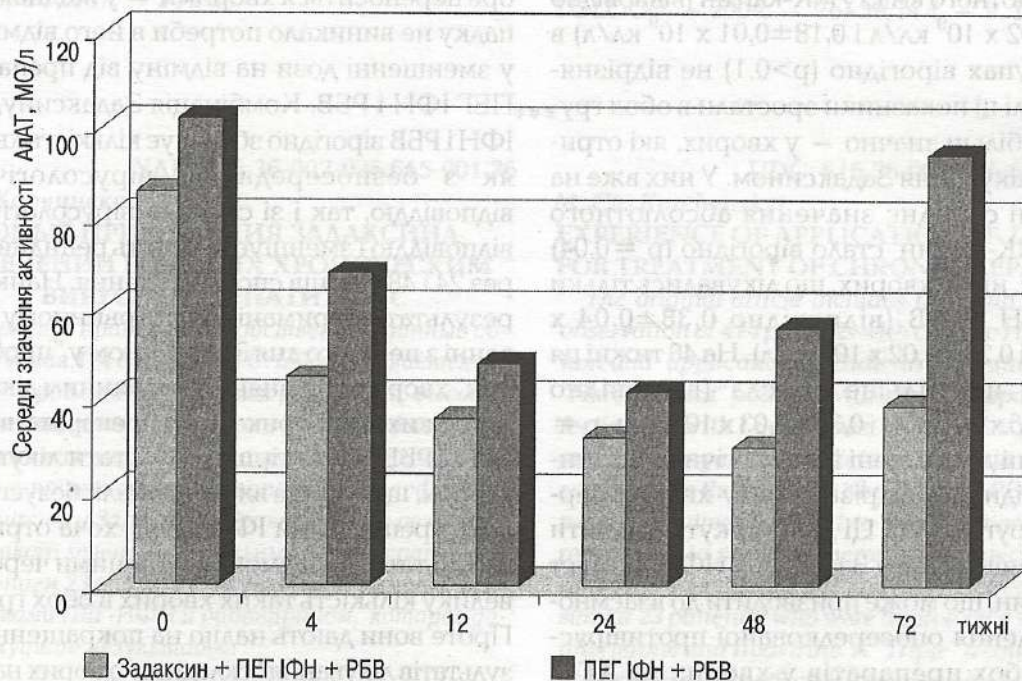


Рис. 8. Динаміка середніх значень активності АлАТ у сироватках крові хворих на ХГС, які отримували лікування Задаксином, ПЕГ ІФН і РБВ порівняно з лікуванням без Задаксину

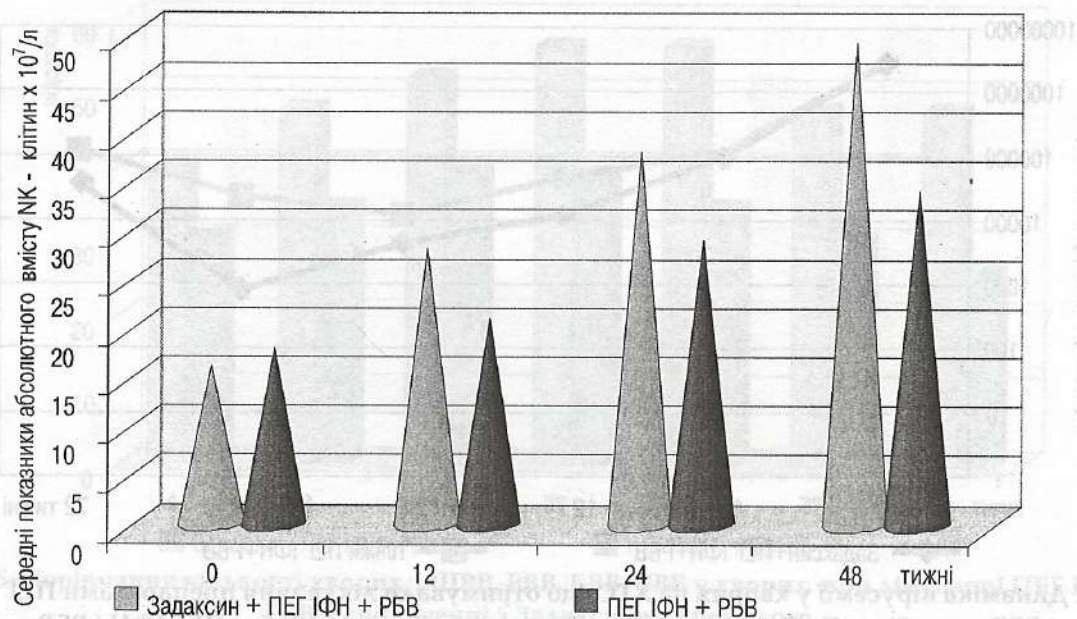


Рис. 9. Динаміка середнього вмісту абсолютної кількості НК-клітин у плазмі хворих на ХГС, що отримували лікування препаратами ПЕГ ІФН і РБВ у комбінації з Задаксином порівняно з лікуванням тільки ПЕГ ІФН і РБВ

Слід врахувати, що при лікуванні Задаксином кількість хворих з БВВ і СВВ була вірогідно більшою, ніж при лікуванні тільки ПЕГ ІФН і РБВ (рис.8).

На рис. 9 наведена динаміка вмісту абсолютної кількості НК-клітин у плазмі хворих на ХГС, що отримували лікування препаратами ПЕГ ІФН і РБВ у комбінації з Задаксином порівняно з лікуванням тільки ПЕГ ІФН і РБВ. На початку лікування середні значення абсолютного вмісту НК-клітин (відповідно $0,16 \pm 0,02 \times 10^9$ кл/л і $0,18 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л) в обох групах вірогідно ($p > 0,1$) не відрізнялись. Далі ці показники зростали в обох групах, але більш значно — у хворих, які отримували лікування Задаксином. У них вже на 24 тижні середнє значення абсолютного вмісту НК-клітин стало вірогідно ($p = 0,04$) більшим, ніж у хворих, що лікувались тільки ПЕГ ІФН і РБВ (відповідно $0,38 \pm 0,04 \times 10^9$ кл/л і $0,29 \pm 0,02 \times 10^9$ кл/л). На 48 тижні ця різниця ще більше зростає (відповідно $0,49 \pm 0,05 \times 10^9$ кл/л і $0,34 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л, $p = 0,02$). Інші досліджені імунологічні показники вірогідно не відрізнялись у хворих першої та другої груп. Ці дані можуть свідчити про сумарний вплив Задаксину і ІФН на вміст НК-клітин, що може призводити до взаємного посилення опосередкованої противірусної дії обох препаратів у хворих на ХГС. Відсутність вірогідних відмінностей у зростанні інших досліджених нами імунологічних

показників у хворих обох груп може свідчити про переважно противірусну дію Задаксину порівняно з його імуностимулюючою дією і потребує подальшого вивчення.

Таким чином, комбінована терапія "складних" хворих на ХГС вірогідно не збільшує частоти побічної дії препаратів ПЕГ ІФН і РБВ. Можливо, що при лікуванні Задаксином легше коригувати Нейпогеном нейтропенію, спричинену препаратами ІФН. Задаксин добре переноситься хворими — у жодному випадку не виникало потреби в його відміні чи у зменшенні дози на відміну від препаратів ПЕГ ІФН і РБВ. Комбінація Задаксину, ПЕГ ІФН і РБВ вірогідно збільшує кількість хворих як з безпосередньою вірусологічною відповіддю, так і зі стійкою вірусологічною відповіддю і зменшує кількість рецидивів через 24 і 48 тижнів спостереження. Найкращі результати отримані при первинному лікуванні з першого дня Задаксином у "проблемних" хворих порівняно з первинним лікуванням таких же хворих тільки препаратами ПЕГ ІФН і РБВ, дещо гірші результати лікування хворих, що раніше вже отримали безуспішну ПВТ препаратами ІФН і РБВ, хоча отримані результати не є демонстративними через невелику кількість таких хворих в обох групах. Проте вони дають надію на покращення результатів лікування "складних" хворих на ХГС і вимагають продовження клінічних досліджень у цьому напрямку.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М.А., Колесник Ю.М., Рябоконт О.В. Етіотропна терапія хронічного вірусного гепатиту С //Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — №2 (03). — С. 24 — 28.
2. Вовк Л.М. Задаксин: опыт клинического применения (обзор литературы) // Сучасні інфекції. — 2008. — № 2. — С. 97 — 106.
3. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени // Сучасні інфекції. — 2007. — № 4. — С. 4 — 9.
4. Гепатит С: Епідеміологія, діагностика, клініка, лікування (методичні рекомендації, 2 видання)//Укладачі: Громашевська Л.Л., Гураль А.А., Марієвський В.Ф., Вовк А.Д., Сергеева Т.А., Шагінян В.Р., Матяш В.І. — К.: МОЗ України, АМН України, УЦНМІ та ПЛР, 2007. — С. 34.
5. Ивашкин В.Т., Галимова С.Ф., Маевская М.В., Буеверов А.О. Задаксин в лечении больных хроническим гепатитом В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — №4. — С. 54 — 61.
6. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая). — К., 2005. — С. 292.
7. 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.
8. Camerini R, Ciancio A, DE Rosa A, Rizzetto M. Studies of therapy with thymosin alpha 1 in combination with pegylated interferon alpha2a and ribavirin in nonresponder patients with chronic hepatitis C. Ann N Y Acad Sci. 2007 Sep;1112:368 — 374. Epub 2007. — Jun 28.
9. McHutchison J., Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to asses optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing with genotype 1 chronic hepatitis C // Journal of Viral Hepatitis, 2008. — Vol 42 (1). — P. 1365-1372.
10. Poo J.L., Sanches-Avila F., Kercshenobich D., Garcia-Samper X., Gongora J., Uribe M. A pilot trial of thymalfasin (thymosin a 1) in combination with peginterferone- α_2 (PEG-IFN- α_2) and ribavirin in HCV non-responders: 48-week (end of therapy) results // Hepatology. — 2004. — N 40 (Suppl.1). — P.91A.
11. 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.
12. 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.
13. Rustgi V.K. Thymalfasin in treatment for chronic hepatitis C //Expert.Rev. Anti Infect. Ther. — 2005. — Vol. 3(6). — P. 885-892.
14. Sherman KE., Sjoqren 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.
15. Strader Doris B., Wrigh Teresa, Thomas David L., Seeff Leonard B. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C // HEPATOLOGY. — 2004. — Vol.39, N 4. — P. 1147-1171.

УДК: 616.36-002-036:615-001.36

Н.С. Корчинский

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЗАДАКСИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

В статье приводятся собственные данные обследования 474 больных ХГС. Обосновывается лечение "проблемных" больных (1 генотип, высокая вирусемия, давность болезни (большая 5 лет), наличие микст-инфекций, значительный фиброз печени) с применением препаратов интерферона, рибавирина и Задаксина. Сравняются результаты такого лечения у 23 больных ХГС по сравнению с лечением 23 аналогичных пациентов только препаратами ПЕГ-ИФН и рибавирином, которое дало худшие результаты.

UDC: 616.36-002-036:615-001.36

M. Ch. Korchynskyi

EXPERIENCE OF APPLICATION OF ZADAXIN FOR TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

The original article includes the main results of observation of 474 patients with chronic HCV infection and application of Zadaxin in treatment of 23 "Hard-to-treat" patients with chronic hepatitis C infection (All with 1 genotypes, high level of viremia and other negatives predictors). Zadaxin is used in combination therapy with ribavirin and PEG-interferones in treatment of "hard-to-theat" patients or non-responders to previous therapy with interferon and ribavirin. Results are compared with treatment of similar 23 patients, who were treated only with PEG-interferone and ribavirine. A "Triple" treatment with Zadaxin was more effective, than combination therapy using only Pegylated interferones and ribavirine.