

УДК: 616.36-002+616-022+616-006.6+616-08

# Задаксин, точки приложения

И.Л. Кляритская

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

**Ключевые слова:** хронические вирусные гепатиты, ВИЧ, гепатоцеллюлярная карцинома, противовирусная терапия

**З**адаксин (тимальфазин), представляет собой чистый, синтетический пептид с ацилированной конечной аминокислотой, состоящий из 28 аминокислот (молекулярный вес 3108) (рис.1).

## Двойственный механизм действия тимальфазина:

### Иммуномодулирующий:

- ✓ Увеличивает количество NK, CD4 и CD8 клеток путем стимулирования дифференциации стволовых клеток и снижения апоптоза Т-клеток.
- ✓ Сдвигает иммунный ответ в сторону путем: увеличения уровня Th1-цитокинов (IL-2, IFN) и уменьшения уровня Th2- цитокинов (IL-4, IL-10).

### Прямой антивирусный:

- ✓ Увеличивает экспрессию молекул МНС класса 1 у инфицированных клеток.
- ✓ Непосредственно ингибирует вирусную репликацию.
- ✓ Увеличивает внутриклеточный уровень глутатиона, тем самым,

уменьшая оксидативный стресс.

Тимальфазин подтвердил свою эффективность в многоцентровых исследованиях. В клинических исследованиях участвовало более 4000 пациентов (взрослые, подростки, дети) с вирусными гепатитами В и С, первичными иммунодефицитными заболеваниями, с различным раком, которые подвергались лечению тимальфазин. Задаксин комбинируется с другими лекарственными агентами, такими как интерферон и химиотерапия.

## Хронический гепатит В

От заболеваний печени, вызванных HBV, в мире ежегодно умирает от 1 до 2 миллионов человек. Среди всех причин смерти HBV занимает 9 место. Во всем мире насчитывается около 350млн носителей HBV, 60 млн. из которых погибают от первичного рака печени и 45 млн. – от цирроза. Инфицированность населения некоторых стран достигает 15-30%, наибольший уровень отмечается в Азиатско-Тихоокеанском регио-

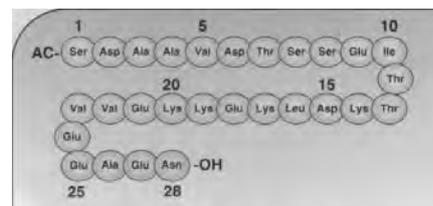


Рис. 1: Строение тимальфазина

не. Самая низкая распространенность HBV-инфекции (меньше 1%) наблюдается в Северной Америке, Западной Европе, Австралии. В Западной Европе ежегодно до 90000 человек становятся хроническими носителями вируса. В США около 1,25 млн. хронически инфицированных HBV и ежегодно более 5 тыс. из них умирает от осложнений HBV-инфекции. Украина относится к странам со средним уровнем пораженности, где частота инфекции составляет 20 - 60%, а носительства - от 2 до 7%.

В Табл. 1 отражены общие результаты 7 рандомизированных исследований, изучающих частоту развития ответа через 12 месяцев после

Табл. 1

Тип исследования	Страна, в которой проводилось исследование	К-во пациентов, принимавших участие
Рандомизированное, плацебо-контролируемое, дважды-слепое (фаза 2)	США	20
Рандомизированное, плацебо-контролируемое, дважды-слепое, проводимое в нескольких центрах (фаза 3)	США	99
Рандомизированное контролируемое открытое, проводимое в нескольких центрах (фаза 3)	Тайвань	158
Рандомизированное контролируемое, проводимое в нескольких центрах (фаза 3)	Италия	33
Мета-анализ	США, Тайвань, Италия	223

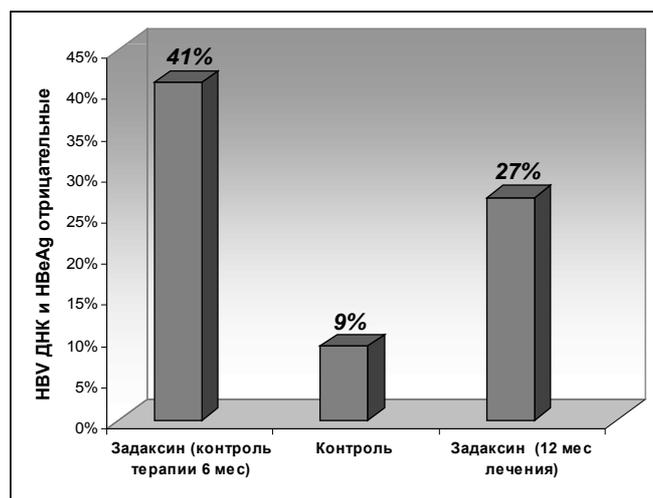


Рис. 2: Результаты исследования лечения гепатита В, проводимого в клинике им. Чен Гуна, Тайвань в течение 18 месяцев

окончания 6-месячной монотерапии с применением тимальфазина у пациентов с HBeAg-положительным и HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В.

### Исследование, проведенное на Тайване.

Данное рандомизированное, открытое, контролируемое исследование, проводилось на протяжении 18 месяцев.

Пациенты и протокол:

- 32 пациента, 6-месячный курс лечения с использованием Задаксина в дозировке 1.6 мг в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю; последующий контрольный период наблюдений составлял 12 месяцев
- 34 пациента, 12-месячный курс лечения с использованием Задаксина в дозировке 1.6 мг в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю; последующий контрольный период наблюдения составлял 6 месяцев
- 32 пациента, 18-месячный период наблюдений без специального лечения

✓ Для контрольной группы полный ответ составил 9%

34 пациента из группы, проходившей 12-месячный курс лечения, снова оценивались через 24 месяца, то есть через 12 месяцев после окончания лечения с применением Задаксина. В группе пациентов, проходивших 6-месячный курс лечения, после окончания наблюдательного периода количество ответов на лечение возросло с 9 (27%) до 13 (38%).

### Фаза 3 исследования, проведенного в Италии

Изучалось действие Задаксина на пациентов, инфицированных трудным для лечения мутантным вирусом гепатита В, Анти-HBe (+) и, имеющих отрицательную реакцию на HBeAg и положительную реакцию на HBV ДНК, по сравнению с действием IFNa-2b.

Пациенты и протокол:

- 33 пациента, страдающих СНВ (наличие HBeAg в сыворотке крови в течение, по меньшей мере, 12 месяцев, реакция на HBV ДНК и антитела HBe - положительная, а уровень ALT >1.5N, по меньшей мере, на протяжении 12 месяцев).

- 16 пациентов принимали IFNa-2b (5 MIU три раза в неделю)
- 17 пациентов принимали Задаксин (0.9 мг/м<sup>2</sup> два раза в неделю)

Результаты:

- ✓ Для группы, проходившей 6-месячный курс лечения, полный ответ на лечение составил 41% (13/32) (P=0.004 по сравнению с контрольной группой)

- ✓ Для группы, проходившей 12-месячный курс лечения, полный ответ на лечение составил 26% (9/34)

Ретроспективная контрольная группа: 15 пациентов, наблюдавшихся в течение 12 месяцев без лечения

- ♦ Лечение на протяжении 6 месяцев
- ♦ Последующий период наблюдения на протяжении 6 месяцев
- ♦ Полный ответ на лечение определялся нормализацией уровня ALT и снижением уровня HBV ДНК через 6 месяцев после окончания контрольного периода наблюдений

Результаты:

Группа пациентов, принимавших Задаксин

1. Полный ответ на лечение составлял 41% (7/17), выше, чем в контрольной группе (P<0.05)
2. Через 6 месяцев контрольного наблюдения у 58% пациентов наблюдалось гистологическое улучшение; состояние 25% пациентов осталось неизменным; у 17% пациентов наблюдалось ухудшение
3. Не наблюдалось возникновения побочных эффектов, связанных с проведением лечения

Группа пациентов, принимавших IFNa-2b

- ♦ Полный ответ на лечение составлял 25% (4/16)
- ♦ Через 6 месяцев контрольного наблюдения у 36% пациентов наблюдалось улучшение гистологических показателей печени; состояние 36% пациентов осталось неизменным; у 27% пациентов наблюдалось ухудшение

Группа пациентов, не проходивших курс лечения - Полный ответ составлял 7% (1/15)

В этом исследовании частота ответов на лечение в группе пациентов, принимавших IFNa-2b, падала с 44% в конце 6-месячного периода лечения до 25% в конце 6-месячного периода последующего наблюдения. При лечении Задаксином ответ на лечение продолжал наблюдаться после окончания лечения (29% в конце 6-месячного периода лечения и 41% в конце 6-месячного периода последующих наблюдений). Этот отсроченный ответ на лечение с применением Задаксина наблюдался и в других исследованиях гепатита В.

Вероятно, что использование Задаксина эффективно при лечении жителей Средиземноморья, Азии и Кавказа, поскольку доступные данные включают все эти популяции, и тенденции, обнаруживаемые во всех

Табл. 2  
Клинические результаты лечения гепатита В («цель - лечение»)

Автор	Кол-во пациентов	Статус HBeAg при включении	Тип исследования
Mutchnick 1991	20	e (+)(-)	МЦ, РКИ, ПК, ДС
Chien 1998	98	e(+)	РКИ
Mutchnick 1999	97	e(+)	МЦ, РКИ, ПК, ДС
You 2001	81	e(+)	МЦ, РИ, ИК
Andreone 1996	33	e(-)	МЦ, РКИ, ИК
Zavaglia 2000	44	e(-)	РКИ, ПК,
Zhuang 2001	48	e(-)	МЦ, РИ,

этих исследованиях, подобны. При использовании Задаксина также был получен хороший процент ответов на лечение пациентов, имеющих как положительную, так и отрицательную реакцию на наличие HBeAg.

### **Проведение комбинированной терапии для лечения хронического гепатита В Задаксином и IFNa.**

#### **Фаза 2 исследования, проведенного в Италии**

Данное открытое исследование изучало совместное применение низких доз лимфобластоидного альфа-интерферона (L-IFN) и Задаксина.

#### **Пациенты и протокол:**

1. 15 пациентов, страдающих СНВ HBeAg (+), HBV ДНК(+), АТЛ 1.5 N
2. 11 пациентов, для которых попытки лечения методом проведения стандартной терапии с использованием IFNa-2b, оказались несостоятельными
3. 4 пациента ранее не проходили курс лечения

#### **Лечение:**

Задаксин (1 мг) - подкожно в течение последовательных 4 дней, L-IFNa (3 MIU) - внутримышечно на четвертый день. Впоследствии: лечение с применением Задаксина и L-IFNa дважды в неделю в течение 26 недель. Период последующих наблюдений на протяжении 12 месяцев. Ответ на лечение определялся через 18 месяцев как отсутствие HBV ДНК и нормализация уровня АТЛ.

#### **Результаты:**

- ♦ Общий продолжительный ответ на лечение составлял 60% (9/15).
- ♦ Ремиссия заболевания наблюдалась у 55% пациентов, ранее несостоятельно лечившихся с использованием IFNa-2b.

После окончания периода наблюдений у всех пациентов, имевших продолжительный ответ на лечение, не наблюдалось реактивации заболевания.

Следует отметить, что в этом исследовании доза L-IFNa (3MIU, два раза в неделю) составляла часть общей стандартной дозы (15-30 MIU), обычно назначаемой в виде 3-6 инъ-

екций в неделю. Эти данные означают, что ответ пациентов на лечение Задаксином в сочетании с IFNa может быть выше, чем ответ, при проведении монотерапии Задаксином, либо - IFNa.

#### **Фаза 2 исследования, проведенного в Турции**

Данное исследование сравнивало результаты, полученные при проведении монотерапии IFNa-2b, и комбинированной терапии Задаксина и IFNa-2b.

#### **Пациенты и протокол:**

- 31 пациент, страдающий СНВ
- проводилось поддерживающее лечение
- антитела HBe (+)
- HBV ДНК (+)

#### **Группа 1(21 пациент)**

- Недели с 1 по 26;1.6 мг Задаксина SC BIW и 10 MIU IFNa-2b SC TIW
- 26-недельный период последующего наблюдения

#### **Группа 2 (10 пациентов)**

- Недели с 1 по 52;10 MIU IFNa-2b SC TIW
- 26-недельный период последующего наблюдения

#### **Конечные точки**

- ♦ Нормализация уровня АТЛ: недели 52 и 78
- ♦ Отрицательная реакция на наличие HBV ДНК
- ♦ Улучшение гистологических показателей печени: неделя 78

#### **Результаты:**

- Ответ на лечение на 52 неделе
- у 87.7% пациентов, принимавших Задаксин и IFNa-2b, наблюдалась отрицательная реакция на наличие HBV ДНК и нормальный уровень АТЛ;
- у 70% пациентов, принимавших IFNa-2b, наблюдалась отрицательная реакция на наличие HBV ДНК и нормальный уровень АТЛ;

#### **Ответ на 78 неделе**

1. у 76.2% пациентов, принимавших Задаксин и IFNa-2b, наблюдался продолжительный ответ на лечение;
2. у 40% пациентов, принимавших

IFNa-2b, наблюдался продолжительный ответ на лечение; P=0.002.

#### **Пилотное исследование, проведенное в Гонконге**

(совместное применение Задаксина и фамцикловира).

Данное исследование проводилось с участием пациентов, у которых уровень АЛТ не позволял развиваться сероконверсии до отрицательной реакции на HBV ДНК и HBeAg.

#### **Пациенты и протокол:**

32 иммуно-толерантных взрослых китайских пациента, страдающих СНВ АЛТ не более 2.5 N.

Высокий уровень HBV ДНК, титр превышает 4000 мэкв/мл (метод количественного определения Chiron Quantiplex bDNA)

#### **6-месячный курс лечения**

1. Задаксин (1.6 мг подкожно два раза в неделю)
2. Фамцикловир (500 мг 3 раза в день)

• 12-месячный период последующего наблюдения

- Полный вирусологический ответ на лечение определялся как исчезновение HBV ДНК и HBeAg
- Значительное улучшение гистологических показателей печени характеризовалось улучшением двух или более показателей, согласно индексу гистологической активности по Knodell

#### **Результаты:**

Была проведена оценка вирусологического и гистологического ответа на лечение.

- ♦ После завершения курса лечения и последующего периода наблюдения у 3 пациентов (9.09%) наблюдался продолжительный полный вирусологический ответ.
- ♦ У 27.3% пациентов были обнаружены значительные улучшения гистологических показателей печени.

Данные результаты являются высокообнадеживающими, поскольку иммунотолерантные пациенты обычно не реагируют на проведение

любой существующей лекарственной терапией.

### Пилотное исследование, проведенное в Гонконге

(совместное использование Задаксина, ламивудина и фамцикловира).

#### Пациенты и протокол:

- 11 китайских пациента, страдающих СНВ
- Высокий уровень HBV ДНК
- 12-месячный курс лечения
- ♦ Задаксин (1.6 мг два раза в неделю на протяжении 6 месяцев)
- ♦ Ламивудин (100 мг/день в течение 12 месяцев)
- ♦ Фамцикловир (500 мг 3 раза в день в течение 12 месяцев)

#### 12-месячный период последующего наблюдения

Полный вирусологический ответ на лечение определялся как исчезновение HBV ДНК и HBeAg

#### Результаты:

- ♦ У 64% пациентов (7/11) был получен полный вирусологический ответ на лечение
- ♦ Уровень ALT нормализовался у всех пациентов
- ♦ У 91% (10/11) пациентов реакция на HBV ДНК была отрицательной

### Пилотное исследование, проведенное в Турции

(совместное использование Задаксина и ламивудина в педиатрии для лечения пациентов, для которых проведение предыдущего лечения оказалось несостоятельным).

#### Пациенты и протокол:

- 10 пациентов детского возраста, страдающие СНВ
- Предшествующее лечение пациентов с использованием IFNa или IFNa совместно с ламивудином оказалось несостоятельным
- 12-месячный курс лечения
- Задаксин (1.6 мг/м<sup>2</sup> два раза в неделю на протяжении 6 месяцев)
- Ламивудин (3 мг/кг/день в течение 12 месяцев)
- 12-месячный период последующего наблюдения

#### Результаты:

- У 70% (7/10) пациентов реакция на HBV ДНК была отрицательной

### Основные выводы:

1. Для лечения HBV проведение монотерапии с использованием Задаксина, по меньшей мере, так же эффективно, как проведение терапии с использованием IFNa, и более успешно для групп пациентов с низким ответом на лечение IFNa, например, для пациентов, страдающих наследственным HBV, и тех, для кого предшествующее лечение с использованием IFNa или IFNa совместно с ламивудином оказалось несостоятельным.
2. У пациентов, прошедших курс лечения Задаксином, наблюдалось меньшее количество рецидивов.
3. Задаксин вызывает больший продолжительный ответ после окончания лечения.
4. У пациентов, прошедших курс монотерапии с применением Задаксина, во время лечения не наблюдалось существенных проявлений токсичности препарата.
5. Проведение комбинированной терапии с использованием Задаксина/IFN высокоэффективно для лечения тех пациентов, для кого предшествующее лечение с использованием IFN оказалось несостоятельным.
6. Проведение комбинированной терапии с использованием Задаксина/ламивудина высокоэффективно для лечения тех пациентов, для кого предшествующее лечение с использованием IFN оказалось несостоятельным.
7. Проведение комбинированной терапии с использованием Задаксина/IFN по эффективности в два раза превышает результаты проведения монотерапии с применением IFN для лечения тех пациентов, для которых проводилось предварительное проведение поддерживающей терапии.
8. Для лечения HBV в высшей степени эффективно совместное использование Задаксина и нуклеозидных аналогов, что приводит к значительным успехам даже при лечении иммунотолерантных пациентов с высоким уровнем HBV ДНК.
9. Проведение комбинированной терапии с использованием Задакси-

на/ламивудина высокоэффективно для лечения тех пациентов, для кого предшествующее лечение с использованием IFN или IFN совместно с ламивудином оказалось несостоятельным.

10. Для увеличения эффективности лечения без увеличения токсичности использование Задаксина может сочетаться с применением других препаратов, таких как IFNa или нуклеозидных аналогов.

11. Применение Задаксина безопасно и эффективно для лечения пациентов детского возраста.

### Хронический гепатит С

#### Эпидемиология

170 миллионов людей, т.е. 3 % мирового населения, инфицированы HCV, сопровождающимся риском развития цирроза или рака печени. У большинства пациентов (85 %) острая инфекция переходит в хроническую форму гепатита С, причем приблизительно у 20 % из этих пациентов естественное течение заболевания приводит к развитию цирроза. Эти пациенты относятся к группе высокого риска развития печеночной недостаточности, декомпенсации печени или гепатоцеллюлярной карциномы.

### Исследования фазы III: США и Европа

Цель: изучить применение сочетания тимальфазина с пэг-интерфероном альфа-2а для лечения пациентов с гепатитом С, которые не отвечают на лечение стандартным интерфероном или его сочетанием с рибавирином.

Вторичными конечными точками были:

- ♦ Улучшение индекса гистологической активности по Knodell
- ♦ Доля пациентов с нормальным уровнем ALT (72неделя);
- ♦ Доля пациентов с нормальным уровнем ALT (48неделя);
- ♦ Доля пациентов с отрицательной реакцией на наличие РНК HCV в конце лечения (неделя 48).

## Проведение комбинированной терапии с применением Задаксина и IFNa для лечения хронического гепатита С

Три исследования изучали терапевтический эффект Задаксина в сочетании с IFN при лечении хронического гепатита С. Это фаза 3 исследования, проведенного в США, и две фазы 2 исследований, проведенных в Италии.

### Исследование в США

Данное рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование проводилось для сравнения результатов комбинированного лечения с применением Задаксина и IFNa-2b с результатами проведения монотерапии с использованием IFNa-2b или плацебо, полученных в нескольких медицинских центрах.

#### Пациенты и протокол:

Участвовало 110 пациентов, отобранных случайным образом для лечения с использованием IFNa-2b-сочетания Задаксина (1.6 мг подкожно два раза в неделю) и IFNa-2b (3 MIU) подкожно три раза в неделю)

- ✓ Плацебо
- ✓ 6-месячный курс лечения
- ✓ Лечение признано не слепым после его завершения

· 6-месячный период последующего контрольного наблюдения пациентов, у которых наблюдался ответ на лечение.

· Пациентам, у которых не наблюдался ответ на лечение при проведении монотерапии или комбинированной терапии, был предложен 6-месячный курс комбинированной терапии с использованием Задаксина и IFNa-2b.

• Основные клинические конечные точки: полный биохимический ответ на лечение определялся как нормализация уровня ALT во время двух последних посещений врача в конце 6-месячного курса лечения.

Проведение комбинированной терапии с использованием Задаксина и IFNa-2b увеличивает продолжи-

тельность ответа после проведения лечения по сравнению с продолжительностью, обычно наблюдаемой при использовании одного IFNa-2b. Этот кумулятивный ответ объясняет наблюдаемые различия между ответами в конце лечения для результатов, полученных при проведении комбинированной терапии с применением Задаксина и IFNa-2b и монотерапии с применением IFNa-2b.

#### Результаты:

- Ответ на проведение комбинированной терапии (42 %), был значительно выше, чем ответ на лечение с применением IFNa-2b (19 %;  $P = 0.04$ )
- Ответ на проведение комбинированной терапии (42 %), был значительно выше, чем ответ на прием плацебо (5 %;  $P < 0.001$ )

Улучшение индекса гистологической активности (HAI) более, чем на 2 пункта наблюдалось у пациентов:

- ✓ группы, принимавшей Задаксин совместно с IFNa-2b: 47 % (16/34)
- ✓ группы, принимавшей IFNa-2b: 36 % (12/33)
- ✓ группы, принимавшей плацебо: 14 % (5/36)

$P = 0.01$  для всех трех групп;

$P = 0.004$  для групп, принимавших Задаксин совместно с IFNa-2b и плацебо

Данные об улучшении HAI и ответа на лечение, основывающиеся на данных об уровне ALT, согласуются между собой для обеих групп

Через 6 месяцев после проведения терапии проводился повторный 6-месячный курс комбинированной терапии с использованием Задаксина и IFNa-2b, в котором принимали участие 11 пациентов, для которых не был получен ответ на лечение с использованием IFNa-2b.

#### Результаты повторного лечения:

- ✓ у 40 % пациентов наблюдалась нормализация уровня ALT
- ✓ у 80 % пациентов наблюдалось, по меньшей мере, 50 % снижение вирусного титра
- ✓ у 30 % пациентов наблюдался полный вирусологический ответ на лечение
- ✓ Через 6 месяцев после начала лечения пациенты наблюдались в течение 6 месяцев для оценки продол-

жительного ответа на лечение. Пациентам, у которых возникли рецидивы, было предложено пройти дополнительный 6-месячный курс повторного лечения: комбинированной терапии с использованием Задаксина совместно с IFNa-2b или монотерапии с использованием IFNa-2b. После прохождения повторного курса лечения пациенты наблюдались на протяжении следующих 6 месяцев для оценки продолжительного ответа на лечение. Анализ включал данные пациентов, прошедших 6-месячный курс лечения и пациентов, которые после наступления рецидивов прошли дополнительный курс лечения, и общий курс лечения для них в итоге составил 12 месяцев.

#### Результаты продолжительного ответа на лечение:

Продолжительный биохимический ответ был получен для:

- 19.2 % пациентов, принимавших Задаксин совместно с IFNa-2b
- 9.4 % пациентов, принимавших IFNa-2b.

### Исследование гепатита С, проведенное в Италии.

Эта фаза 2 открытого исследования использования сочетания Задаксина и лимфобластоидного IFNa (L-IFNa) для лечения пациентов, страдающих СНС.

#### Пациенты и протокол:

В исследовании участвовало 15 пациентов.

4 пациента, для которых предыдущая попытка лечения с использованием IFNa-2b оказалась несостоятельной; 13/15 пациентов с генотипом 1b (минимальный ответ на проведение терапии с применением интерферона); 6 пациентов, страдающих активной формой цирроза.

Начальное лечение в течение 1 недели с помощью предварительной терапии (1 мг Задаксина подкожно с 1 по 4 день; 3 MIU L-IFNa внутримышечно, 4 день)

Поддерживающее лечение на протяжении со 2 по 52 неделю (1 мг Задаксина подкожно, два раза в неделю; 3 MIU L-IFNa внутримышечно, три раза в неделю)

Последующий 6-месячный период наблюдений после завершения 12-

месячного курса лечения (всего 18 месяцев)

Ответ на лечение определялся как отрицательная реакция на наличие HCV РНК, определяемая методом PCR, через 12 месяцев после начала лечения

Продолжительный ответ на лечение определялся как отрицательная реакция на наличие HCV РНК, определяемая методом PCR, через 6 месяцев после начала периода последующих наблюдений.

#### Результаты:

После завершения 12-месячного курса лечения у 73 % (11/15) пациентов наблюдалось снижение уровня HCV РНК в сыворотке крови у 2 (первоначально 4) пациентов попытка лечения с использованием IFNa-2b оказалась несостоятельной;

8 пациентов также отвечали на проведенный курс лечения нормализацией уровня ALT

У 69 % (9/13) пациентов, страдаю-

В данном исследовании комбинированное лечение на протяжении 12 месяцев привело к получению большего процента продолжительного ответа на лечение по сравнению с 6-месячным курсом лечения.

Исследование гепатита С, проведенное в Италии.

Это рандомизированное сравнительное исследования эффективности комбинированной терапии Задаксина и IFNa-2b и монотерапии IFNa-2b.

#### Результаты:

После окончания 6-месячного курса лечения:

- у 71 % (12/17) пациентов, принимавших Задаксин и IFNa-2b, наблюдался полный ответ на лечение;
- у 35 % (6/17) пациентов, принимавших один IFNa-2b, на-

#### Пациенты и протокол:

• 12 пациентов: 8 пациентов проходили курс поддерживающего лечения; для 4 пациентов предыдущее лечение с применением IFN оказалось несостоятельным. HCV- (+) активный хронический гепатит, подтвержденный гистологическими данными.

• Пациенты принимали IFN-2a (3 MIU три раза в неделю) и Задаксин (1.6 мг два раза в неделю) на протяжении 48 недель

#### Результаты:

Через 24 недели вирусологический ответ на лечение наблюдался у 33.3 % пациентов

Через 48 недель:

- полный вирусологический ответ на лечение наблюдался у 45.5% пациентов;
- полный вирусологический ответ на лечение у 80 % пациентов, проходивших ранее лишь курс поддерживающего лечения.

Табл. 3

#### Распространенность гепатита С в мире

Регион, согласно ВОЗ	Население (млн.)	Положительная реакция на HCV	Число инфицированных (млн.)
Африка	602	5,3	31,9
Северная и Южная Америка	785	1,7	13,1
Восточное Средиземноморье	466	4,6	21,3
Европа	858	1,03	8,9
Юго-Восточная Азия	1500	2,15	32,3
Западный Тихоокеанский регион	1600	3,9	62,2
Всего	5811	3,1	169,7

щих HCV типа Ib, наблюдался ответ на проведение терапии;

блюдался полный ответ на лечение (P = 0.04);

6-месячный период последующих наблюдений:

1. у 39 % (5/13) пациентов, страдающих HCV типа Ib, реакция на наличие HCV РНК в сыворотке крови была отрицательной;
2. у 50 % (3/6) пациентов, страдающих активной формой цирроза, наблюдалось снижение уровня HCV РНК;
3. у 33 % (2/6) пациентов, страдающих активной формой цирроза, была отрицательная реакция на наличие HCV РНК;
4. у 40 % (6/15) всех пациентов наблюдался продолжительный ответ на лечение.

У пациентов, у которых наблюдался продолжительный ответ на лечение, после окончания лечения наблюдалось также значительное улучшение ИГА по Knodell (P < 0.05).

После окончания 12-месячного периода последующих наблюдений:

1. у 29 % (5/17) пациентов, принимавших Задаксин и IFNa-2b, наблюдался продолжительный ответ на лечение;
2. у 18 % (3/17) пациентов, принимавших один IFNa-2b, наблюдался продолжительный ответ на лечение.

#### Исследование гепатита С, проводимое в Таиланде:

Это продолжающееся, одностороннее исследование, проводимое в Таиланде с участием пациентов, страдающих хронической инфекцией HCV, изучает эффективность проведения комбинированной терапии с использованием Задаксина и IFNa-2a.

#### Основные выводы:

- Совместное применение Задаксина и IFN более чем в два раза увеличивает процент эффективности лечения по сравнению с использованием одного IFN как в конце лечения, так и при продолжительном ответе на лечение.
- Проведение терапии с использованием Задаксина и IFN эффективно для лечения тех пациентов, для которых предыдущее лечение с применением IFN оказалось несостоятельным, или при возникновении рецидивов после лечения с применением IFN.
- Процент ответов на лечение увеличивается в течение полных 48 недель проведения терапии.
- Проведение комбинированной терапии с использованием Задаксина приводит к высокому проценту ответов на лечение даже у пациентов с генотипом 1.

#### Вирус иммунодефицита человека

Для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов исследовалось применение Задаксина в сочетании с AZT и IFNa.

**Фаза 2 исследования ВИЧ, проведенного в Италии.**

Начальная фаза 2 данного открытого исследования изучала сочетания Задаксина, IFNa и AZT для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, количество CD4 клеток у которых составляло 500 или менее.

**Пациенты и протокол:**

7 пациентов в каждой из 4 групп лечения

1. Задаксин (1.0 мг BIW) плюс IFNa (2 MIU BIW) плюс AZT (500 мг/день)
2. Задаксин (1.0 мг BIW) плюс AZT (500 мг/день)
3. IFN<sub>α</sub> (2 MIU BIW) плюс AZT (500 мг/день)
4. AZT (500 мг/день)

Период лечения составлял от 12 до 18 месяцев

Результаты 12-месячного курса лечения:

В группе Задаксин, IFNa и AZT количество CD4 клеток увеличилось с  $309 \pm 77$  перед проведением лечения до  $496 \pm 230$  ( $P = 0.029$ ).

Добавление Задаксина стимулировало цитотоксическую активность лимфоцитов по отношению к NK-чувствительным клеткам-мишеням по сравнению с другими группами лечения.

**Фаза 3 исследования ВИЧ, проведенного в Италии.**

**Пациенты и протокол:**

92 ВИЧ-инфицированных пациента;

Количество CD4 клеток составляло от 200 до 500/мм<sup>3</sup>;

Предшествующее лечение: не более 1 месяца с использованием AZT, 3 группы лечения

- ♦ AZT (500 мг/день)
- ♦ AZT плюс IFNa (3 MIU IM BIW)
- ♦ AZT плюс IFNa плюс Задаксин (2 мг SC BIW)

Период лечения составлял 1 год

**Результаты:**

Продолжительное увеличение количества CD4 клеток в группе, прошедшей курс комбинированного лечения с использованием AZT, IFNa и Задаксина;

Уменьшение количества CD4 клеток в других группах лечения.

Медианное количество CD4 клеток по отношению к базовой линии после 12 месяцев лечения

- ♦ Группа, принимавшая AZT, IFNa и Задаксин: + 69 клеток/мм<sup>3</sup>
- ♦ Группа, принимавшая AZT и IFNa: - 52 клетки/мм<sup>3</sup>
- ♦ Группа, принимавшая AZT: - 65.5 клеток/мм<sup>3</sup>

Максимальный эффект по отношению к количеству CD4 клеток

AZT: - 71 клетка/мм<sup>3</sup>

В данном исследовании результаты об уровне ВИЧ РНК и p24 антигена в плазме также подтверждали преимущество проведения тройной комбинированной терапии.

**Изменение уровня ВИЧ РНК в плазме:**

Среднее изменение по отношению к базовой линии через 5 месяцев:

- ♦ Группа, принимавшая AZT, IFNa и Задаксин: уменьшение на 16000 ед/мл
- ♦ Группа, принимавшая AZT: уменьшение на 5000 ед/мл

Среднее изменение по отношению к базовой линии через 12 месяцев:

- ♦ Группа, принимавшая AZT, IFNa и Задаксин: уменьшение на 15000 ед/мл
- ♦ Группа, принимавшая AZT: увеличение на 5000 ед/мл по отношению к базовой линии

**Результаты определения уровня p24 антигена через 12 месяцев:**

- ♦ Группа, принимавшая AZT, IFNa и Задаксин: максимальное изменение по отношению к базовой линии составило - 232 пг/л
- ♦ Группа, принимавшая AZT и IFNa: увеличение по отношению к базовой линии на + 1.6 пг/л
- ♦ Группа, принимавшая AZT: увеличение по отношению к базовой линии на + 33 пг/л

**Основные выводы:**

1. Лечение с использованием Задаксина, IFNa и AZT приводит к продолжительному увеличению количества CD4 клеток.
2. Проведение комбинированной терапии с использованием Задаксина, IFNa и AZT в три раза уменьшает количество ВИЧ РНК по сравнению с проведением монотерапии с использованием AZT.
3. Превосходный профиль безопасности Задаксина делает его идеально пригодным для лечения специальных групп пациентов, включая иммуно-депрессированных пациентов.
4. Задаксин, в отличие от IFNa или AZT, не вызывает возникновения побочных эффектов.

**Безопасность использования препарата для человека**

Начиная с 1979 года, Задаксин исследовался с участием более чем 3000 пациентов в более 70 клинических исследованиях. Прием препарата проводился в размере суточных доз,

Табл. 4

Исходные характеристики пациентов

	Тимальфазин и TACE (n=14)	Только TACE (n=11)	Величина P
Средний возраст	62	60	0.721
Пол	10 (71.4%) 4 (28.6%)	9 (81.8%) 2 (18.2)	0.660
АФП	7	9	0.340
Средний Нормы	7150.36 9.20 – 35545.4	10325.8 5.70 – 74818.0	
Статус Okuda	14	11	0.836
Средний Нормы	1.36 0.00 – 3.00	1.36 1.00 – 2.00	
АЛТ	9	10	0.326
Средний Нормы	102.22 35.00 – 202.00	75.06 20.00-139.00	
АСТ	9	10	0.153
Средний Нормы	115.33 68.00 – 208.00	86.80 45.00 – 150.00	

у пациентов, для которых базовая линия количества CD4 клеток составляла менее 350 клеток/мм<sup>3</sup>

- ♦ Группа, принимавшая AZT, IFNa и Задаксин: + 115 клеток/мм<sup>3</sup>
- ♦ Группа, принимавшая AZT и IFNa: -18 клеток/мм<sup>3</sup>
- ♦ Группа, принимавшая

составляющих от 0.6 до 9.6 мг/м<sup>2</sup> и от 1 до 16 мг, преимущественно в виде подкожных инъекций, назначаемых два раза в неделю с периодом лечения, составляющим от 1 дня до 18 месяцев. Не было обнаружено возникновения никаких серьезных побочных эффектов. Задаксин хорошо переносится даже пациентами с плохими клиническими показателями, включая пациентов, страдающих печеночной недостаточностью, заболеваниями почек, требующими проведения гемодиализа, лиц с первичным иммунодефицитом и пожилых пациентов возрастом до 101 года.

**Комбинированное лечение Тимальфазином и трансартериальной химиоэмболизацией (ТАСЕ) взрослых пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой (III фаза клинических испытаний) (Р. Гиш, В. Рустжи, Д. Нельсен, А. Рудольф, 2006).**

Для пациентов с прогрессирующей ГЦК надежным паллиативным методом лечения является трансартериальная химиоэмболизация (ТАСЕ), однако прогноз оставляет желать лучшего. Дополнение и сочетание данного метода с противораковой иммунотерапией может улучшить исход для данной группы пациентов. Тимальфазин обладает прямыми противоопухолевыми свойствами, что может быть эффективным в комбинированном лечении с ТАСЕ (табл. 4).

**Цель исследования**

- сравнение эффективности и безопасности терапии тимальфазина и ТАСЕ в сравнении с изолированной ТАСЕ у 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 тимальфазина 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 2-х лет. Параметры эффективности лечения включали в себя:

- ответ опухоли по критериям RECIST (критерии оценки эффек-

тивности лечения солидных опухолей в онкологии: выживаемость, изменение уровня альфа-фетопротеина (АФП) и общих показателей, а также качества жизни).

**Результаты:**

Среди пациентов, получавших комбинированное лечение тимальфазином и ТАСЕ, средний период выживаемости составил 994 дня, тогда как среди пациентов, получавших только ТАСЕ, этот показатель составил 399 дней (P=0,44).

Таким образом, появилась надежда и для такой сложной группы пациентов.

**Литература**

1. Gerin, J., et al. (1992) A preliminary report of a controlled study of thymosin alpha 1 in the woodchuck model of hepadnavirus infection. *Advances in Experimental Medical Biology* 312: p. 121-123.
2. Tennant, B., et al. (1993) Treatment of chronic woodchuck hepatitis virus infection with thymosin alpha 1. *Antiviral Research* 20, Supplement 1, Abstract 224.
3. Colledge D., et al. (1997) Antiviral effect of thymosin alpha 1 versus leucocytic interferon in primary cultures of duck hepatocytes persistently infected with duck HBV in vitro. *Second International Conference on Therapies for Viral Hepatitis, Abstract 015.*
4. Gramenzi, et al. (2005) In vitro effect of thymosin alpha 1 and interferon alpha on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology AASLD Abstract 66609.*
5. Mutchnick, M., et al. (1991) Thymosin treatment of chronic hepatitis B: a placebocontrolled pilot trial. *Hepatology* 14: 409-415.
6. Rezakovic, I., et al. (1992) Thymosin alpha 1 versus alpha 2 interferon treatment of HBsAg, HBeAb, HBV-DNA positive chronic active hepatitis. *Hepatology* 16: 67A.
7. Mutchnick, M. et al. (1992) Thymosin: an innovative approach to the treatment of chronic hepatitis B, in, *Combination Therapies*. Goldstein, AL and Goldstein, E, editors. Plenum Publishing Corp: New York, 149-156.
8. Mutchnick, M., et al. (1993) Sustained response to thymosin therapy in patients with chronic active hepatitis B. *Combination Therapies* 2: 217-223.
9. Mutchnick, M., et al. (1994) Prospectives on the treatment of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C with thymic peptides and antiviral agents. *Antiviral Research* 24: 245-257.
10. Hassamien, T., et al. (1994) Thymosin a1 treatment before liver transplantation in a patient with chronic HBV. *Hepatology, AASLD Abstract 1036.*
11. Mutchnick, M., et al. (1995) Thymosin alpha 1 treatment of chronic hepatitis B: A multicenter, randomized, placebo-controlled double blind study. *Gastroenterology* 108: 1127.
12. Fung, J. and Rakela, J. (1995) The evaluation of the safety and efficacy of thymosin a1 (thymalfasin) in the cirrhotic decompensated chronic hepatitis b patient. *Hepatology and Liver Transplantation Confer-*

*ence at University of Pittsburg Medical Center.*

13. Andreone, P., et al. (1996). A randomized controlled trial of thymosin alpha 1 versus interferon alpha treatment in patients with hepatitis B e antigen antibody - and hepatitis B virus DNA-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 24: 774-777.
14. Rasi, G., et al. (1996) Combination low-dose lymphoblastoid interferon and thymosin alpha 1 therapy in the treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis* 3: 191-196.
15. Naylor, P.H., et al. (1996) Comparison of two HBV-DNA hybridization assays of sera from patients completing a clinical trial of thymosin alpha 1 in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 110.
16. Lu, Z. M., et al. (1997) A comparative trial of thymosin alone and thymosin plus alpha interferon in the treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 26, AASLD abstract 1192.
17. Fang, B.F., et al. (1997) A pilot trial of thymosin alpha 1 for the treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 26, AASLD abstract 1503.
18. Min, Z.L. and Bin, G. (1997) Serum levels hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B treated with thymosin alpha 1. *Hepatology* 26, AASLD abstract 1733.
19. Wang, B.E., et al. (1997) Treatment of chronic hepatitis B with thymosin alpha 1: experience in China. *Hepatology* 26, AASLD abstract 1990.
20. Tang, J-H., et al. (1998) Emergence of an S gene mutant during thymosin alpha 1 therapy in a patient with chronic hepatitis B. *Journal of Infectious Diseases* 178: 866-869.
21. Chien, R., et al. (1998) Efficacy of thymosin a1 in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 27: 1383-1387.
22. Leung, Y.K. and So, T. (1998) Treatment of chronic hepatitis B using thymosin alpha 1 and a combination of two nucleoside analogs, lamivudine and famciclovir. *Hepatology, AASLD Abstract 215.*
23. Lau, G.K.K., et al. (1998) A twenty-six weeks trial of thymosin a1 plus famciclovir in the treatment of Chinese immune tolerant adult patients with chronic hepatitis. *Hepatology, AASLD Abstract 216.*
24. Gao, T., et al. (1998) Thymosin Alpha 1 treatment for severe chronic hepatitis (SCH). *Hepatology, AASLD Abstract 687.*
25. Zhou, X.Q. and Xu, P. (1998) Thymosin a-1 (TA-1) in the treatment of fulminant hepatitis (FH)-a report of 27 cases. *Hepatology, AASLD Abstract 690.*
26. Lau, G.K.K., et al. (1998) Mutations in "B domain" of polymerase gene during combination therapy of thymosin a1 and famciclovir in immunotolerant Chinese chronic HBV carriers. *Hepatology, AASLD Abstract 1670.*
27. Chow, W.C., et al. (1998) The interim results of thymosin alpha 1 in a randomized controlled study in the treatment of chronic hepatitis B patients: Singapore experience. *Hepatology, AASLD Abstract 1696.*
28. Gao, T., et al. (1998). Safety and efficacy of thymosin alpha 1 monotherapy in chinese patients with chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology, AASLD Abstract 2249.*
29. Zavaglia, C., et al. (1998). A randomized controlled trial of thymosin-a1 therapy for anti-HBe-HBV-DNA-positive chronic hepatitis B. *Hepatology, AASLD Abstract 2252.*
30. Fan, X.L., et al. (1999) Thymosin alpha 1 for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Hepatology, AASLD Abstract 1943.*
31. Mutchnick, M.G. et al. (1999) Thymosin alpha 1 treatment of chronic hepatitis B: results of a phase

- III multicentre, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Journal of Viral Hepatitis* 6: 397-403.
32. Lau, G.K.K. et al. (1999) Use of immunomodulatory therapy (non-interferon) for the treatment of hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology/APASL: Asian Pacific Consensus for Diagnosis and Treatment of Hepatitis B and C*.
33. Lau, G.K.K. et al. (1999) Treatment of chronic hepatitis B virus infection: an Asia-Pacific perspective. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 14: 3-12.
34. Zavaglia, C. et al. (2000) A randomized, controlled study of thymosin alpha 1 therapy in patients with anti-Hbe, HBV-DNA-positive chronic hepatitis B. *Digestive Diseases and Sciences* 45: 690-696.
35. Lee, S.G. et al. (2000) An increase in T cell activation and T cell cytotoxic subsets are discriminators of response to treatment with interferon/thymosin in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology AASLD Abstract* 1169.
36. Chan, R.M.T. (2000) Treatment of HbeAg negative HbeAb positive patients with thymosin alpha 1 and lamivudine. *Millennium National Ziadaxin meeting on Viral Hepatitis*: 5.
37. Lau, G.K.K. (2000) Management of chronic hepatitis B. Use of immunomodulatory therapy (other than interferon) for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15: E46-E52.
38. Saruc, M. et al. (2001) Comparison of interferon a2b monotherapy with the combination of thymosin alpha 1 and interferon a2b in the treatment of anti-Hbe positive chronic hepatitis B in turkey. *Digestive Disease Week, Atlanta, Georgia, Abstract* 1949.
39. Chan, H.L. et al. (2001) Thymosin alpha 1 for the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *Digestive Disease Week, Atlanta, Georgia, Abstract* 2910.
40. Souglu, OD, et al. (2001) Timosin alpha and lamivudine combination therapy in pediatric patients with chronic hepatitis B infection unresponsive to previous treatments: a pilot study. *Gut* 49 (Suppl III): 1639.
41. Lau, GK et al. (2001) Thymosin alpha 1 and famciclovir combination therapy activates T cell response in patients with chronic HBV infection in immune tolerant phase. *Hepatology AASLD Abstract* 610.
42. Lau, GKK et al. (2001) Hepatitis B infection in China. *Clinics in Liver Disease* 5 (2).
43. Chan, HLY et al. (2001) The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacology and Therapeutics* 15: 1899-1905.
44. Zhuang, L et al. (2001) Preliminary results of thymosin alpha 1 versus interferon alpha treatment in patients with HbeAg negative and serum HBV DNA positive chronic hepatitis B. *World J. Gastroenterology* 7: 407-410.
45. You, J et al. (2001) A randomized controlled clinical trial on the treatment of thymosin alpha 1 versus interferon alpha in patients with hepatitis B. *World J. Gastroenterology* 7: 411-414.
46. Sugahara, S et al. (2002) Thymosin alpha 1 increases intrahepatic natural killer T cells and cytotoxic T lymphocytes in the patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 17: A100.
47. Saruc, M et al. (2002) Does thymosin solve the relapse problem in patients with AntiHBe positive chronic hepatitis B; prevalent type in Turkey? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 17: A101.
48. Lau, GKK et al. (2002) Thymosin alpha 1 and famciclovir combination therapy activates T-cell response in patients with chronic hepatitis B virus infection in immune-tolerant phase. *Journal of Viral Hepatitis* 9: 280-287.
49. Amarapurkar, D et al. (2002) Thymosin alpha in the treatment of chronic hepatitis B: an uncontrolled open-label trial. *Indian Society of Gastroenterology* 21: 59-61.
50. Saruc, M et al. (2002) Combination thymosin alpha 1 and interferon alpha 2b in the treatment of anti-Hbe-positive chronic hepatitis B in turkey. *Hepato-Gastroenterology* 49: 798-802.
51. Sugahara, S, et al. (2002) Thymosin alpha 1 increases intrahepatic NK T cells and CTLs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology Research* 24: 346-354.
52. Chow, W-C., et al. (2002) A randomized controlled study of thymosin alpha-1 for treatment of chronic hepatitis B in Singapore. *Hepatology* 36: 1910.
53. Saruc, M., et al. (2003) Long-term outcomes of thymosin-1 and interferon -2b combination therapy in patients with hepatitis B e antigen (HBeAg) negative chronic hepatitis B. *Journal of Pharmaceutical science* 92: 1386-1395.
54. Chow, W-C., et al. (2003) A randomized controlled, cross-over study of thymosin alpha-1 for treatment of hepatitis B (CHB) in Singapore. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18: 187.
55. Arase, Y., et al. (2003) A pilot study of thymosin alpha 1 therapy for chronic hepatitis B patients. *Internal Medicine* 42: 941-946.
56. Chien, R-N. et al. (2004) Thymalfasin for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Reviews in Anti-Infective Therapies* 2: 9-16.
57. Liaw, Y-F. (2004) Thymalfasin (thymosin alpha 1) therapy in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19: S73-S75.
58. Iino, S. (2005) The efficacy and safety of thymosin alpha 1 in Japanese patients with chronic hepatitis B; results from a randomized clinical trial. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 300-306.
59. Chien, R. et al. (2005) Hepatitis B genotype B is associated with better response to thymosin alpha 1 therapy than genotype C. *Hepatology AASLD Abstract* 62282.
60. Chen, et al. (2005) Role of Antiviral therapy in Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Chronic Hepatitis B Infection. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology* P330-333.
61. Seng, et al. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of thymosin-al and lymphoblastoid interferon for HBe-Ag-positive chronic hepatitis B. *International Medical Press* 1359-6535.
62. Andreone, P, et al. (2001) In vitro effect of thymosin alpha 1 and interferon alpha on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatology* 8: 194-201.
63. Di Virgilio, D. et al. (1992) Treatment of chronic viral hepatitis C with thymosin alpha 1 and interferon alpha: preliminary results. *Second International Symposium on Combination Therapies. Sicily, Italy*.
64. Režaković, I., et al. (1993) A pilot study of thymosin alpha 1 therapy in chronic active hepatitis C. *Hepatology* 18, AASLD abstract 781.
65. Sherman, K.E., et al. (1993) Thymosin alpha 1 and circulating T-cell subsets in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 18: 85A.
66. Mutchnick, M., et al. (1994) Prospectives on the treatment of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C with thymic peptides and antiviral agents. *Antiviral Research* 24: 245-257.
67. Sherman, K.E., et al. (1994) Hepatitis C RNA response to combined therapy with thymosin alpha 1 and interferon. *Hepatology* 20: 207A.
68. Rasi, G. et al. (1995) Thymosin alpha 1 as a single drug therapy for chronic hepatitis C in patients unable to undergo IFN treatment. *First International Conference on Therapies for Viral Hepatitis*.
69. Rasi, G., et al. (1995) Combination Thymosin alpha 1 and lymphoblastoid interferon (L-IFN) therapy in chronic hepatitis C (CHC). *Gastroenterology* 108.
70. Rasi, G., et al. (1996) Combination thymosin alpha 1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C. *Gut* 39: 679-683.
71. Andreone, P., et al. (1996) A double-blind, placebo-controlled, pilot trial of thymosin alpha 1 for the treatment of chronic hepatitis C. *Liver* 16:207-210.
72. Sherman, K., et al. (1996) Thymosin alpha 1 + interferon combination therapy for chronic hepatitis C: results of a randomized controlled trial. *Hepatology, AASLD abstract* 1103.
73. Sherman, K., et al. (1996) Treatment of hepatitis C interferon failures with a combination of interferon and thymosin alpha 1. *IX Triennial International Symposium, Viral Hepatitis and Liver Disease. Rome, Italy*.
74. Moscarella, S., et al. (1997) Treatment with interferon-alpha and thymosin alpha 1 of naive patients affected by chronic hepatitis C. *4th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses*.
75. Sherman, K. (1997) Pooled analysis of interferon plus thymosin alpha-1 efficacy for the treatment of chronic hepatitis C. *Second International Conference on Therapies for Viral Hepatitis, Abstract* 043.
76. Xu, D.Z., et al. (1997) Re-treatment of chronic HCV infection with alpha interferon and thymosin alpha 1 therapy. *Hepatology* 26, AASLD abstract 2007.
77. Sherman, K. (1998) Combination therapy with thymosin a1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebo-controlled doubleblind trial. *Hepatology* 27: 1128-1135.
78. Sherman, K.E. and Sherman, S.N. (1998) Interferon plus thymosin alpha 1 treatment of chronic hepatitis C infection: a meta-analysis, in *Therapies for Viral Hepatitis*.
79. Schinazi, RF, Sommadossi, J-P, and Thomas, HC, editors. *International Medical Press*, 379-383.
80. Kullavanijaya, P, et al. (2001) The combined treatment of interferon alpha-2a and thymosin alpha 1 for chronic hepatitis C: the 48 weeks end of treatment results. *Journal of the Medical Association of Thailand* 84: S462-S467.
81. Iftikar, R., et al. (2002) HCV RNA and immunological responses to thymalfasin in combination with PEGinterferon alpha-2a in HCV non-responders: a 12-week kinetic study. *AASLD* #790
82. Rasi, G., et al. (2003) Combination therapy in the treatment of chronic viral hepatitis and prevention of hepatocellular carcinoma. *International Immunopharmacology* 3: 1169-1176.
83. Dadasheva, A.E., et al. (2003) Thymosin alpha-1 (Zadaxin) and peginterferon-alpha-2a (Pegasys) in the treatment of chronic viral hepatitis C patients. From "Liver Diseases: Advances in Treatment and Prevention," Germany, Oct 17 - 19, 2003, #52.
84. Mamedov, M.K., et al. (2003) Interferon-alpha and thymosin-alpha-1 combination in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C. From "Liver Diseases: Advances in Treatment and Prevention," Germany, Oct 17 - 19, 2003, #65.
85. Poo, J.I. (2003) A pilot trial of thymalfasin (thymosin alpha-1) in combination with peginterferon alpha-2a (Peg-IFN2a) and ribavirin in HCV non-responders: 12 week interim results. *Hepatology* 38: 338.

86. Tsai, S-L. et al. (2003) Activation of Th1 immunity is a common immune mechanism for the successful treatment of hepatitis B and C: tetramer assay and therapeutic implications. *Journal of Biomedical Science* 10: 120-135.
87. Andreone, P. et al. (2004) Thymosin alpha 1 plus interferon alpha for naïve patients with chronic hepatitis C: results of a randomized controlled pilot trial. *Journal of Viral Hepatitis* 11: 69-73.
88. Poo, J.L. et al. (2004) Triple combination of thymalfasin, peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior interferon and ribavirin treatment: 24-week interim results of a pilot study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19: S79-S81.
89. Rustgi, V. (2004) Combination therapy of thymalfasin (thymosin alpha 1) and peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C virus infection who are nonresponders to standard treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19: S76-S78.
90. Sjogren, M.H. (2004) Thymalfasin: an immune system enhancer for the treatment of liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19: S69-S72.
91. Abbas, Z., et al. (2004) Thymosin alpha 1 in combination with interferon alpha and ribavirin in chronic hepatitis C patients who are non-responders or relapsers to interferon alpha plus ribavirin. *Journal of the Pakistan Medical Association* 54: 571-574.
92. Rudolph, A. et al. (2005) Advances in the treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus nonresponders. *Gastroenterology and Hepatology* 2 (1; S1): 3 – 13.
93. Garcia-Contreras, F. et al. (2006) Cost-effectiveness of Chronic Hepatitis C Treatment with Thymosin Alpha-1. *Archives of Medical Research* 37: 663-673

## Задаксин, точки додатку

I.L. Кляритська

Стаття присвячена актуальним питанням протівірусної терапії задаксином (тімальфазіном) хронічних вірусних гепатитів В і С, ВІЧ, нерезектабельної гепатоцелюлярної карциноми. Представлені останні багаточентрові контрольовані рандомізовані дослідження, присвячені цій проблемі.

## Zadaksin, points of application

I.L. Klyaritskaya

The article is devoted the relevant questions of antiviral therapy of zadaksinom (timal'fazinom) of chronic viral hepatitis In and With, HIV, non-resectabile gepatotsellular carcinoma. . The last multicentral controlled randomized researches, devoted this problem, are presented.