

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ
КОМПЛЕКС «ЦИТОМЕД»**

**ПРИМЕНЕНИЕ ТИМОГЕНА
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТИТА С У ВЗРОСЛЫХ.**

Санкт-Петербург
2006

Авторский коллектив

Главный инфекционист Калининского
района г. Санкт-Петербурга
кандидат медицинских наук

М.И. Дмитриева

Главный инфекционист Комитета
по здравоохранению администрации
Санкт-Петербурга
доктор медицинских наук профессор

А.Г. Рахманова

Ведущий научный сотрудник
кафедры военно-полевой терапии
Военно-медицинской академии
доктор медицинских наук профессор

В.С. Смирнов.

Мировая статистика показывает, что эпидемическая ситуация по вирусному гепатиту С имеет устойчивую тенденцию к ухудшению. В настоящее время уместно говорить о пандемии вирусного гепатита С, представляющей серьезную угрозу населению планеты. Высока вероятность перехода заболевания в хроническую форму. Чаще всего формирование хронического вирусного гепатита С (ХВГС) происходит исподволь, с неярко выраженной клинической симптоматикой, однако последствия присутствия в организме вируса могут быть катастрофическими: цирроз, рак печени.

Большую роль при ХВГС играет иммунная система. Тяжесть проявления, течение и исход зависят не только от количественного содержания вируса в организме, но и от характера иммунологического реагирования. Лечение больных ХГС с помощью противовирусных препаратов и этиотропных средств далеко не всегда приводит к полному успеху. Нередко возникают проблемы побочных эффектов, таких как, гепатотоксичность, иммуносупрессия и т.д. Актуальным становится вопрос повышения активности иммунной системы, восстановления нарушенных функций, возможности ингибировать развитие вируса в инфицированных клетках.

Научные исследования и клинические наблюдения, проведенные на базе инфекционного отделения городской поликлиника № 112 Калининского района г. Санкт-Петербурга, при участии специалистов иммунологической лаборатории кафедры военно-полевой терапии ВМедА и сотрудников Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед» доказали реальную целесообразность активного использования пептидного иммуномодулятора Тимоген в практике лечения хронического вирусного гепатита С.

Возбудитель гепатита С (HCV) относится к группе РНК-содержащих флавивирусов. Геном вируса содержит ядерный участок р22, участки E1 и E2, кодирующие гликопротеиды оболочки и неструктурированные участки (NS2, NS3, NS4, NS5), кодирующие ферменты, необходимые для репликации вируса. Вирус гепатита С существует в виде 6 основных генотипов: 1, 2, 3, 4, 5, 6 и более сотни субтипов, обозначаемых строчными буквами: 1a, 1b, 2a и т.д. В России наиболее распространен генотип 1b (до 80%), менее значимы в эпидемическом отношении генотипы 1a, 2 и 3. Другие генотипы для России менее характерны и встречаются редко. Определение генотипа позволяет прогнозировать течение и исход заболевания, а также эффективность противовирусной терапии. Так, вирус, имеющий генотип 1b, обладает наибольшей резистентностью к интерферону, чаще приводит к циррозу, в то время как гепатоцеллюлярная карцинома более характерна для генотипа 1a. Кроме того, гепатит 1b чаще связан с гемотрансфузионным путем передачи инфекции.

Особенностью вируса гепатита С является высокая вариабельность генома. В организме вирус быстро мутирует, в результате возникают так называемые квазивиды, имеющие небольшие различия в геноме, не превышающие 1-2%. Однако эти минорные различия позволяют вирусу «ускользнуть» из-под иммунного контроля, что представляет собой основной механизм хронизации инфекционного процесса. Эти же особенности препятствуют созданию сколько-нибудь эффективной вакцины против HCV, а также снижают эффективность стандартной противовирусной терапии.

Эпидемиологическая характеристика

Вирусный гепатит С – типичный антропоноз - источником инфекции может быть только больной человек с острой или хронической формой течения заболевания. Механизм передачи вируса – парентеральный. Основная масса больных – лица, употребляющие парентеральные наркотики, а также больные, получающие гемотрансфузии. По данным ВОЗ, на его долю трансфузионного пути передачи приходится до 70 % всех случаев заболевания. Возможно инфицирование реципиентов при трансплантации органов от HCV позитивных доноров. К группе риска относятся также медицинские работники, имеющие контакт с кровью больных. Вероятность заражения среди медицинских работников через случайные уколы иглами, инфицированными вирусом, составляет от 4 до 10 %. HCV является главной причиной посттрансфузионного гепатита; по данным ВОЗ, на его долю приходилось до 70 % всех случаев заболевания. Менее вероятен сексуальный и перинатальный пути передачи. Вероятность такого пути заражения, по разным данным, не превышает 1-5%. В последнее время участились случаи заражения HCV при пирсинге и нанесении татуировок.

Известные пути передачи вируса гепатита С В.Г. Радченко и соавторы (2004) разделили на основные и дополнительные. К основным отнесены:

- внутривенное введение наркотиков;
- трансфузии крови и ее препаратов;
- трансплантация органов и тканей;
- парентеральные вмешательства, в том числе хирургические операции;
- стоматологические процедуры;
- вертикальный путь передачи;
- половой путь передачи.

К дополнительным путям передачи, по мнению авторов, относятся:

- ритуальные обряды (скарификация, обрезание);
- методы народной медицины (кровопускания);
- косметические процедуры (татуировка, пирсинг и др.).

Следует оговориться, что в 20-30% случаев установить путь заражения не удается. Это может быть обусловлено, с одной стороны, медленным развитием инфекции, затрудняющим точный эпидемиологический анализ источника заражения, а с другой — все большее число специалистов считает, что существуют какие-то иные еще не установленные пути передачи вируса.

К HCV восприимчивы все лица, в том числе и переболевшие данной инфекцией. Животные, за исключением высших приматов, не чувствительны к возбудителю, что существенно затрудняет возможности его изучения в лабораторных условиях. Считается, что инкубационный период при заражении HCV в среднем составляет 49-50 дней, но может колебаться от 21 до 140 дней. Однако острое начало заболевания наблюдается только при попадании в организм массивных доз вируса. Значительно чаще заболевание развивается исподволь без каких-либо клинических проявлений и выявляется случайно уже на этапе сформировавшегося хронического заболевания при обследовании по поводу какой-либо иной патологии. Подобное практически латентное течение может, тем не менее, иметь катастрофические последствия. Не случайно за вирусом гепатита С закрепилось зловещее звание «ласкового убийцы».

Общая характеристика заболевания

Как уже говорилось, для вирусного гепатита С характерно латентное или малосимптомное течение. Нередко больной продолжительное время не обращает внимания на микросимптоматику, и заболевание остается не распознанным. По разным данным, до 70% всех случаев вирусного гепатита С протекает субклинически или бессимптомно. Желтуха возникает у 10-30% больных. Наиболее отчетливый признак клинического течения — уровень трансаминаз в ряде случаев сохраняется на уровне среднестатистической нормы. Острое течение заболевания, заканчивающееся полным выздоровлением, наблюдается у 20 – 50% больных. В остальных случаях развивается хроническая форма заболевания. Критерием хронизации является длительная (более 6 мес.) вирусемия, которая в большинстве случаев сопровождается слабым поражением печени. Заболевание при этом имеет сравнительно благоприятный прогноз и требует минимальной фармакологической поддержки. В 10- 30% больных ХВГС приобретает агрессивный характер и в течение 10 – 15 лет заканчивается циррозом. Примерно у 20 – 30% больных с прогрессирующим течением инфекционного процесса развивается гепатоцеллюлярный рак.

Патогенез заболевания

Важнейшим звеном, определяющим течение и прогноз ХВГС, является иммунная система. В настоящее время уже не вызывает сомнения, что исход большинства случаев HCV-инфекции зависит от динамики репликации вируса с одной стороны и особенностей иммунного ответа хозяина — с другой. Сильный полиспецифический CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточный ответ в сыворотке и печени, как правило, сопровождается элиминацией вируса. Недостаточность этого ответа или его несостоятельность в течение длительного промежутка времени приводит к возникновению вирусных мутаций, приводящих к персистенции вируса, уходу из-под иммунного надзора, и как следствие — развитию хронической формы инфекции.

Можно считать установленным, что поражение гепатоцитов (клеток-мишеней для HCV) и развитие воспалительного процесса в печени обусловлено не прямым цитопатогенным действием вируса, а опосредованным — через изменения в структурно-функциональной организации иммунокомпетентных клеток. Эти изменения могут проявляться в виде ослабления иммунного надзора вследствие угнетения функциональной активности иммунокомпетентных клеток, а также нарушения баланса провоспалитель-

ных и противовоспалительных цитокинов. Установлено, что HCV обладает способностью индуцировать пептиды, которые являются функциональными антагонистами Т-лимфоцитарных рецепторов, а также способны подавлять продукцию эндогенного интерферона. Формирующаяся в результате Т-клеточная анергия приводит к блокаде функциональной активности Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов, что является одним из пусковых механизмов хронизации инфекции.

В результате подавления иммунных реакций вирус беспрепятственно проникает в гепатоциты, где и происходит его репликация. При этом HCV не интегрируется в геном клетки-хозяина. Гибель инфицированных клеток происходит вследствие прямого цитопатического действия, которое, однако, не приводит к быстрой санации печени от вирусных частиц, что обусловлено, с одной стороны, слабой иммуногенностью возбудителя, а с другой – гипервариабельностью самого вируса, приводящей к формированию огромного количества квазивидов, способных «ускользнуть» из-под иммунного надзора.

Названные механизмы позволяют вирусу неопределенно долго персистировать в организме хозяина, приводя к развитию цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, а также различным внепеченочным поражениям.

Клиническая картина

Заболевание чаще всего начинается исподволь и длительное время остается нераспознанным, при этом оно постепенно прогрессирует и с исходом в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному. При инфицировании наиболее распространенным в России вирусом с генотипом 1b инфекция прогрессирует быстрее. В течении вирусного гепатита С различают 3 последовательных фазы: острую, латентную и реактивации.

Острая фаза заболевания, как правило, остается нераспознанной, если не сопровождается желтухой. Иногда при случайном или целенаправленном обследовании выявляется умеренная гепатомегалия, в редких случаях сопровождающаяся явлениями спленомегалии. Первый пик повышения трансаминаз, в частности АлАТ, свидетельствующий об окончании фазы инкубации, наблюдается на 7-9 неделях после заражения. Сероконверсия формируется значительно позднее. Специфические иммуноглобулины — антитела к ядерному антигену вируса — появляются через 4 – 5 мес. РНК вируса удается выявить уже на 14 – 16 дни после заражения. Такой разрыв в сроках появления РНК и специфических антител является объективным подтверждением HCV-инфекции.

Если заболевание не завершилось самопроизвольным излечением, оно переходит в латентную фазу, развивающуюся через 6 мес. после заражения. Хронизация инфекции происходит в 80% случаев. В этой фазе продолжается вирусемия при полном или почти полном отсутствии каких-либо клинических проявлений и может продолжаться до 20 лет. При обследовании у больных выявляется умеренное увеличение печени. Эпизоды повышения АлАТ сменяются более или менее продолжительными периодами в течение которых содержание фермента не выходит за пределы статистической нормы.

Латентная фаза в любой момент может смениться фазой реактивации для которой характерна выраженная клиническая картина высокая стабильная вирусемия. Фаза реактивации чаще всего завершается формированием цирроза печени.

Клиническая картина хронического вирусного гепатита С складывается из трех основных синдромов: астеновегетативного, диспептического и гепатолиенально-геморрагического. Астено-вегетативный и диспептический синдромы проявляются оющей слабостью, недомоганием, снижением трудоспособности, тяжестью в правом подреберье, подташниванием, ухудшением аппетита, умеренными болями в брюшной

области, расстройствами стула. Для гепатолиенального и геморрагического синдромов характерны гепатомегалия, спленомегалия, холестаза, сопровождающийся кожным зудом, кровоподтеки, «сосудистые звездочки», пальмарная эритема, полиартралгия и др.

При биохимическом исследовании крови наиболее частыми находками являются гипертрансаминаземия (чаще повышение уровня АлАТ), повышение тимоловой пробы, диспротеинемия с повышением содержания гаммаглобулинов. При ультразвуковом исследовании наблюдается повышение эхогенности, диффузная неоднородность паренхимы, признаки портальной гипертензии, увеличение размеров печени и селезенки.

Иммуномодулирующая терапия хронического вирусного гепатита С

Терапия ХВГС остается одной из наиболее сложных задач. К настоящему времени имеется множество различных средств и методов лечения заболевания. Одни из них прошли клиническую апробацию и внедрены в практику, другие находятся на различных этапах исследования.

Считается, что оптимальной схемой терапии HCV-инфекции является сочетание препаратов рекомбинантного интерферона, особенно его пегилированной формы, и аномального нуклеозида – рибавирина. В Европе и США эта схема принята в качестве терапевтического стандарта. К сожалению, этот, так называемый «золотой стандарт» явно не соответствует подобному критерию. По самым оптимистичным подсчетам эффективность этой схемы не превышает 50%, и в то же время у большинства больных, получающих интерферон-рибавириновую терапию, отмечаются серьезные побочные явления.

Следует также отметить, что эпидемическая и, особенно, экономическая ситуация в России не позволяет в полной мере использовать этот терапевтический стандарт. Как уже было отмечено, для России характерно доминирование вируса с генотипом 1b, наиболее резистентного к препаратам экзогенного интерферона. По разным данным до 60% больных имеют более или менее выраженную резистентность к экзогенному интерферону-альфа. Попытки повысить эффективность рекомбинантного интерферона увеличением дозы наталкиваются на существенные побочные эффекты, среди которых наиболее значимыми являются нарушения гемопоэза (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), дисфункции центральной нервной системы (от депрессии до острых психозов), нарушения функции эндокринных органов и т.д. Кроме того, при продолжительном применении интерферонов возможна выработка соответствующих антител, снижающих эффективность терапии.

Что касается рибавирина, то у этого препарата в настоящее время выявлены две критические позиции: 1) монотерапия рибавирином не эффективна в плане подавления репликации вируса, 2) гемолитическая анемия, сопровождающая применение рибавирина, ограничивает величину терапевтической дозы.

Таким образом, существенные недостатки стандартной противовирусной терапии заставляют разрабатывать новые средства и методы лечения вирусного гепатита С. Одним из таких подходов является иммуномодулирующая терапия пептидным тимомиметиком Тимогеном. Исследования последних лет показали, что Тимоген активизирует экспрессию CD3+, CD4+, CD25+ рецепторов Т-лимфоцитов и, по-видимому, восстанавливает Th1-иммунный ответ. Об этом свидетельствует активация синтеза фактора некроза опухолей альфа, интерферонов альфа и гамма, интерлейкина-2 и др. Иначе говоря, Тимоген может активировать сильный полиспецифический иммунный ответ, который является предпосылкой для ограничения развития инфекционного процесса. С учетом этих данных была разработана методика применения Тимогена для лечения ХВГС.

Тимоген представляет собой моносодиевую соль глутамил-триптофана. Препарат обладает свойствами пептидов тимуса, поэтому он отнесен к классу тимомиметиков – синтетических аналогов природных пептидов тимуса. Тимоген выпускается в двух лекарственных формах: 0,01% раствор для инъекций в ампулах объемом 1,0 мл и 0,025% раствор в виде спрея. в ампулах по 10 мл, оснащенных дозирующим распыляющим устройством.

Эффективность использования Тимогена.

В сравнительное клиническое исследование эффективности различных форм введения пептидного иммуномодулятора Тимоген было включено 135 пациентов с ХВГС (69 мужчин и 66 женщин)

Больные методом случайной выборки были разделены на 3 группы. Больные 1-й группы (52 человека) получали Тимоген внутримышечно 1 раз в день. Больные, отнесенные ко 2-й группе (32 человека), получали Тимоген интраназально по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день. Больные, включенные в 3-ю группу (контроль), получали симптоматическое лечение (51 человек). Средний возраст больных в сравниваемых группах составлял 47 (20 ÷ 74) лет

Длительность терапии определяли в соответствии с современными рекомендациями по лечению больных ХВГС. Учитывалось: наличие раннего вирусологического ответа, наличие раннего клинико-биохимического ответа у пациента, наличие положительного терапевтического эффекта. Во всех группах больные были сопоставимы по полу, исходному уровню аланинаминотрансферазы (АлАТ), вирусной нагрузке.

Методы обследования: всем больным проводили вирусологические (определение РНК HCV методом ПЦР в сыворотке крови); серологические: (маркеры вирусов гепатита А, В, С методом ИФА) исследования. Определяли основные клинико-лабораторные показатели, среди которых особое внимание уделяли биохимическим маркерам ХВГС: содержанию в сыворотке крови АлАТ и аспартатаминотрансферазы (АсАТ)

Инструментальное обследование предусматривало ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, селезенки. Отметим, что у всех наблюдаемых пациентов, на основании клинического и ультразвукового исследований, признаков цирроза печени не выявлено.

Диагноз ХВГС установлен на основании комплекса эпидемиологических, анамнестических и клинических данных и подтвержден обнаружением анти-HCV антител.

Общая характеристика частоты клинических проявлений ХВГС у больных сравниваемых групп до начала лечения приведены в табл. 1

Таблица 1.
Частота основных клинических проявлений (%) у больных хроническим вирусным гепатитом С до начала лечения

Симптомы	Контроль	Тимоген	
		1-я группа парентерально	2-я группа интраназально
Общая слабость	100	97,8	98,6
Тяжесть в правом подреберье	100	95	97
Потемнение мочи	15	30	25
Гепатомегалия	88	100	97
Спленомегалия	7	12	12,5
Повышение температуры выше 37,0 °С	47,5	54	65
Повышение АлАТ более, чем в 1,5 раза	77,5	79,7	87,5

Из табл. 1 видно, что по клиническим проявлениям больные были сопоставимы между собой. После проведенного обследования больные контрольной группы получали стандартную симптоматическую терапию, включавшую гепатопротекторы, желчегонные, витамины, антиоксиданты, при необходимости трихопол или метронидазол. Больные 1-й группы получали Тимоген по 100 мкг внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 21 дня. Больные 2-й группы получали Тимоген интраназально по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 21 дня. В процессе наблюдения структуру клинических проявлений фиксировали на 14 сутки лечения и через 7 дней после окончания курса Тимогена (30 сутки наблюдения). Результаты приведены в табл. 2 .

Таблица 2
Частота основных клинических проявлений (%) у больных хроническим вирусным гепатитом С на 14-е и 30-е сут. с начала лечения

Симптомы	14-е сутки			30-е сутки		
	Контроль	Опыт		Контроль	Опыт	
		1 группа	2 группа		1 группа	2 группа
Общая слабость	97,8	12,5	12,0	92,5	2,5	2,0
Тяжесть в правом подреберье	92,5	17,5	18,1	85,0	0	0
Потемнение мочи	17,5	4,0	3,0	5,0	0	0
Гепатомегалия	85,0	37,5	32,3	70,0	20,0	15,0
Спленомегалия	12,5	5,0	6,0	5,0	2,5	0
Повышение температуры выше 37,0 °С	60,0	0	0	42,5	0	0
Повышение АЛАТ более, чем в 1,5 раза	87,5	7,5	5,4	72,5	0	0

Как следует из представленных данных, симптоматическая терапия не сопровождалась достоверными изменениями основных клинических проявлений заболевания в течение 30 суток наблюдения. Совершенно иная динамика наблюдалась у больных, получавших монотерапию Тимогеном. Так, уже к 14 суткам лечения частота наиболее общих симптомов интоксикации слабости и ощущения тяжести в правом подреберье уменьшилась в среднем в 7-8 раз. Более чем в 2 раза реже отмечались явления гепато- и спленомегалии и самое важное – более чем в 11 раз реже наблюдалось повышение АЛАТ. Еще более четкие результаты наблюдались на 30 сутки. Только явления гепатомегалии сохранялись в среднем у 15-20% больных, в то же время остальные симптомы у больных практически отсутствовали. Сравнительный анализ результатов лечения парентеральной и интраназальной формами Тимогена свидетельствует о равной терапевтической эффективности этих лекарственных форм препарата и способов их применения. В правомерности данного вывода убеждают и результаты количественного анализа содержания АЛАТ и АсАТ в крови больных, получавших Тимоген парентерально и интраназально (рис. 1). Как следует из этих результатов, на фоне введения Тимогена у всех больных отмечается быстрое снижение содержания трансфераз в сыворотке крови. Если считать уровень 40 мкмоль/мл за среднестатистическую норму трансфераз, то на фоне лечения Тимогеном ее удается достичь на 15 – 20 сутки. Важно отметить, что нормальный уровень трансфераз у большинства больных, получавших Тимоген, сохранялся по крайней мере в течение 6 мес. В последующем в исходе 9 мес отмечается некоторое повышение уровня АЛАТ и АсАТ до верхней границы статистической нормы. Еще один важный вывод, следующий из представленных данных – заключается в том, что сравнивавшиеся способы применения Тимогена давали практически идентичный клинический результат. Кривые динамики трансфераз у больных, получавших препарат

парентерально и интраназально, оказались по существу одинаковыми. Полученные результаты вполне объяснимы, если учесть, что слизистая оболочка носа обладает высокой всасывающей способностью. В то же время интраназальная форма имеет совершенно очевидные эпидемиологические преимущества, поскольку исключает парентеральное вмешательство.

Следует также отметить, что на фоне проводившейся симптоматической терапии наблюдалась некоторая тенденция в снижению уровня трансаминаз, однако она не достигала уровня среднестатистической нормы.

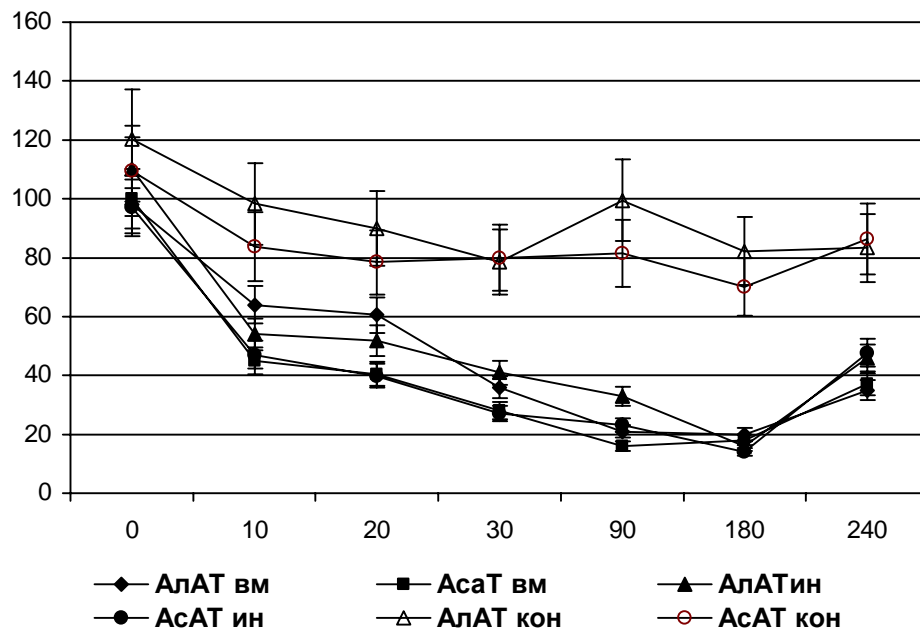


Рис. 1. Динамика трансаминаз в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне лечения Тимогеном.

По оси абсцисс: Время после начала терапии Тимогеном (сут); по оси ординат – содержание трансаминаз, мкмоль/л. Обозначения кривых: АлАТ в м, АсАТ в м – содержание АлАТ и АсАТ при внутримышечном введении Тимогена; АлАТ ин, АсАТ ин – содержание АлАТ и АсАТ при интраназальном введении; АлАТ кон, АсАТ кон – содержание АлАТ и АсАТ в группе, получавшей симптоматическое лечение.

Проведенное открытое сравнительное исследование доказало эффективность применения отечественного иммуномодулятора Тимогена у больных ХВГС. Пептидный иммуномодулятор Тимоген позволяет достигать клинической и биохимической стабилизации процесса по крайней мере в течение 6-9 мес. после однократного курса, продолжительностью 21 день. Следует отметить, что в данном исследовании Тимоген применяли в виде монотерапии. Представляется, что сочетание Тимогена с другими лекарственными средствами противовирусного и гепатопротективного действия позволит получать еще более прочный результат. В пользу этого положения свидетельствуют успешные результаты лечения ХВГС противовирусными средствами в комбинации тимозином-альфа 1.

Клиническими исследованиями доказано, что пептидный иммуномодулятор Тимоген эффективное лекарственное средство для лечения больных ХВГС. Терапия Тимогеном особенно уместна у пожилых больных с хроническим гепатитом С, у этой категории больных стандартная терапия зачастую не эффективна или противопоказана по

тем или иным причинам. Тимоген можно применять и беременным женщинам, страдающим ХВГС, поскольку стандартная терапия этим лицам противопоказана.

В заключение следует отметить в абсолютную безвредность Тимогена. Опыт клинического применения препарата при разных заболеваниях и патологических состояниях на протяжении почти 20 лет не выявил ни одного случая осложнений или каких-либо побочных эффектов. Более того, Тимоген в ряде случаев позволяет уменьшить проявления аутоиммунных процессов, которые нередко наблюдаются у больных ХВГС, получающих массивные дозы интерферонов.

Методика применения Тимогена для лечения хронического вирусного гепатита С у взрослых в амбулаторных условиях

1. Показания для назначения Тимогена:

- наличие у больного ранее установленного хронического вирусного гепатита С, выявленного методом ПЦР с наличием РНК HCV с положительной сероконверсией, рецидивом заболевания;

- наличие фиброза или воспалительной активности, выявленной путем пункционной биопсии печени при наличии серопозитивности к HCV;

- превышение биохимической активности АлАТ и АсАТ более чем в 1-1,5 раза;

- противопоказания к применению интерферона и рибавирина.

Препарат может оказаться единственной альтернативой при лечении беременных женщин и больных старше 60 лет, поскольку им не показаны интерферон с рибавирином.

2. Противопоказания:

общепринятые (стандартные) к условиям назначения препаратов иммунокорригирующего и иммуномодулирующего действия. С осторожностью следует применять Тимоген при декомпенсированном циррозе печени.

3. Рекомендуемый (минимальный) объем исследований необходимый для назначения лечения Тимогеном:

3.1. Перед началом лечения:

- определение суммарных антител к HCV в иммуноферментном анализе (ИФА);

- определение наличия РНК вируса в крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР);

- биохимический анализ крови с определением АлАТ и АсАТ, билирубина (общего), холестерина;

- полный клинический анализ крови;

- ультразвуковое исследование брюшной полости.

3.2 В процессе лечения (через 10, 20 дней, 30, 60, 90 дней):

- клинический анализ крови;

- биохимический анализ крови;

- количественное или полуколичественное определение РНК HCV в ПЦР;

3.3. При последующем наблюдении (каждые 6 мес.):

по стандартным схемам диспансеризации больных ХВГС.

4. Длительность и основные критерии качества проводимой терапии:

Независимо от лекарственной формы Тимогена, общая продолжительность курса лечения составляет 30 дней. Основным критерий качества проводимой терапии: наличие раннего положительного терапевтического эффекта, снижение активности трансаминаз, особенно АлАТ, снижение темпов репликации вируса (по ПЦР). Повторные курсы Тимогена назначаются при увеличении содержания трансаминаз в 2 раза выше нормы и более, появлении типичной клиники реактивации заболевания, увеличение печени, повышение температуры тела, появление диффузной неоднородности паренхимы при УЗИ. Повторный курс по продолжительности и дозам такой же, как и первичный. Схема контроля качества лечения такая же, как и при первичном назначении препарата.

5. Рекомендуемые схемы лечения:

1-я схема лечения: Тимоген 0.01% раствор по 1.0 мл внутримышечно 1 раз день в течение 30 дней;

2-я схема лечения 0,025% раствор для интраназального применения, по 1 дозе в каждый носовой ход 3 раза в день в течение 30 дней.

Выбор лекарственной формы и способа введения Тимогена определяется индивидуальным желанием пациента и его приверженностью к лечению. В ходе клинических испытаний доказана одинаковая эффективность внутримышечной и интраназальной форм введения Тимогена в процессе лечения хронического гепатита С. По эпидемиологическим показателям интраназальная форма введения более значимая и целесообразная. Дозирующее устройство-распылитель для интраназального применения особенно удобно при использовании в амбулаторных условиях.

На фоне применения Тимогена, независимо от способа введения (интраназально или внутримышечно), по показаниям могут быть назначены специфические противовирусные препараты, а также симптоматические средства такие, как альфа-липоевая кислота, препараты расторопши (легалон, карсил), другие гепатопротекторы, антиоксиданты (витамин Е, селен, янтарная и аскорбиновая кислоты и др.) и витамины группы В. Симптоматические средства обязательно назначаются при повторном проведении курса Тимогена.