

Предпосылки создания изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится, в целом, к фармакологическому лечению у пациентов инфекции, вызванной вирусом гепатита С.

Описание уровня техники

Предполагается, что вирус гепатита С (ВГС) является возможной причиной большинства случаев связанного с переливанием крови приобретенного гепатита. Несмотря на улучшение качества депо донорской крови и совершенствование оценки донорской крови, количество случаев острой инфекции у людей, подвергавшихся переливанию крови, все еще остается значительным. Хронический гепатит развивается по меньшей мере у половины пациентов, страдающих острой формой ВГС (что соответствует примерно 90% пациентов, страдающих вирусным гепатитом ни А, ни В (ВГНАНВ)), а цирроз развивается по меньшей мере у 20% представителей этой группы. Для прекращения или замедления развития связанных с ВГС болезней была произведена оценка большого количества лекарственных средств.

В ряде исследований установлено, что положительные воздействия оказывает α -интерферон (IF α) (см. патент US 5849696). Интерфероны представляют собой семейство встречающихся в естественных условиях небольших протеинов и гликопротеинов, продуцируемых и секретируемых большинством ядросодержащих клеток в ответ на вирусную инфекцию, а также другие антигенные стимулы. Интерфероны придают клеткам устойчивость к вирусной инфекции и оказывают широкое разнообразие воздействий на клетки. Они проявляют свою активность в отношении клеток путем связывания со специфическими мембранными рецепторами на поверхности клеток.

Было установлено, что другой класс полипептидных иммунных модификаторов, происходящих из вилочковой железы (тимуса), так называемые тимозины, участвуют в процессе инициации созревания лимфоцитов, в усилении Т-клеточной функции и ускорении восстановления иммунных дефектов. ТН α_1 представляет собой состоящий из 28 аминокислот полипептид с молекулярной массой 3100 Да, который обладает выраженной иммунологической активностью, включая стимуляцию производства α - и γ -интерферонов, повышение производства фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, индукцию экспрессии Т-клеточных маркеров, рецепторов IL-2 и улучшение клеточной активности Т-клеток-хелперов. Выделение, характеристики и применение ТН α_1 описано, например, в патенте US 4079127.

Лечение тимозинами можно также применять в сочетании с лечением интерферонами, объединяя тем самым потенцирующие воздействия тимозинов на иммунную систему и противовирусные воздействия интерферонов. Указанный подход описан в патенте US 5849696.

В качестве монотерапевтических агентов, применяемых для лечения хронического гепатита С, применяют различные противовирусные агенты, включая ацикловир, видарабин и аденинарабинозид. Лечение с использованием в качестве единственного лекарственного средства указанных противовирусных агентов, как правило, является недостаточно успешным либо из-за высокой токсичности агента, либо из-за того, что он оказывает определенное ингибирующее действие на репликацию вируса только при начале его применения, но не обладает способностью продолжать ингибировать размножение вируса в течение длительного времени (см., например, Alexander G.J.M. и др., American J. Med., 85-2A: 143-146 (1988)).

Таким образом, проблема разработки метода лечения гепатита С, сочетающего высокую эффективность с пониженными побочными воздействиями, а также с модуляцией ответов иммунной системы и со снижением частоты рецидивов, сохраняет свою актуальность.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, предназначенной для лечения гепатита С, представляющей собой фармацевтическую стандартную дозируемую форму, которая содержит по меньшей мере один тимозин или по меньшей мере один фрагмент тимозина в дозе от 500 до 4500 мкг/м² площади поверхности тела пациента, в сочетании с фармацевтической стандартной дозируемой формой, которая содержит по меньшей мере один интерферон в дозе от 1 до 3 МЕД, а также в сочетании с фармацевтической стандартной дозируемой формой, которая содержит рибавирин в дозе от 100 до 2000 мг, а также к способу лечения гепатита С, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, по меньшей мере одного тимозина или по меньшей мере одного фрагмента тимозина в дозе от 500 до 4500 мкг/м² площади поверхности тела пациента в сочетании с по меньшей мере одним интерфероном в дозе от 1 до 3 МЕД, а также в сочетании с рибавирином в дозе от 100 до 2000 мг.

Подробное описание изобретения

Компоненты, входящие в состав фармацевтической композиции для лечения гепатита С, вводятся одновременно или последовательно страдающему гепатитом С пациенту в виде фармацевтических стандартных доз.

Понятия «тимозин α -1» и «Т α 1» относятся к пептидам, имеющим аминокислотную последовательность, приведенную в патенте US 4079137, содержание которого включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Эффективные в отношении вируса количества Т α 1 представляют собой снижающие титр вируса гепатита С количества тимозина α -1 в виде стандартных доз, содержащих примерно 0,5-100 мг тимозина

α -1. Примерами доз являются дозы, составляющие 1,6 и 3,2 мг Т α 1.

Антивирусные агенты, представляющие собой аналоги пиримидинового нуклеозида, включают ddI, ddC, AZT и FIAU (фторйодарабинофуранозилурацил) (см. табл. А, ниже). Антивирусный агент по изобретению представляет собой аналог пуринового нуклеозида рибавирин (см. табл. А, ниже). Механизм действия рибавирина наиболее вероятно состоит во взаимодействии с вирусной мРНК, которое приводит к ингибированию репликации вируса.

Антивирусный агент по настоящему изобретению применяют в виде соответствующей фармацевтической дозируемой формы. Рибавирин согласно настоящему изобретению можно вводить внутривенно или перорально зараженным вирусом гепатита С пациентам в эффективных, обладающих способностью ингибировать репликацию вируса дозах и с соблюдением схем приема лекарственного средства, соответствующих серьезности заболевания и клиническим факторам. Однако при использовании комбинации с тимозином пациенту можно назначать более низкую суточную дозу с учетом клинических параметров и перечисленных ниже тестов. Специалисты в данной области могут без обширных экспериментов определять дозы в зависимости от клинического состояния пациентов и приведенных ниже параметров.

Под «эффективным, обладающим способностью ингибировать репликацию вируса количеством» антивирусного лекарственного средства или агента понимают количество лекарственного средства, которое ингибирует репликацию ВГС, что оценивают по снижению количества вирусной ДНК в крови, которое определяют с помощью ПЦР или другого известного в данной области метода.

Отдельные стандартные дозы Т α 1, интерферона и рибавирина можно вводить пациенту через день, но предпочтительно 1 или 2 раза в неделю. Дозы интерферона и тимозина α 1 можно вводить с помощью подкожной инъекции. Согласно одному из объектов настоящего изобретения стандартную дозируемую форму, содержащую Т α 1, вводят пациенту с помощью общепринятой схемы. Например, стандартную дозу можно вводить 1 раз в день, неделю, месяц и т.д. Стандартную дозу можно вводить 1-7 раз в неделю. Согласно одному из вариантов осуществления Т α 1 вводят 2 раза в неделю в дозе 3,2 мг.

Введение стандартной дозируемой формы, содержащей Т α 1, предусматривает введение в течение периода времени, совпадающего с введением интерферона в количестве, достаточном для снижения или подавления ВГС-инфекции у пациента, и с введением эффективного в отношении ингибирования репликации вируса количества рибавирина.

Для воплощения изобретения на практике пациентам, зараженным вирусом гепатита С, можно вводить предпочтительные конъюгаты интерферона α . Предпочтительно применяют интерферон α -2b.

Количество интерферона, которое необходимо вводить для лечения гепатита С, представляет собой количество, которое при введении в сочетании с Т α 1 достаточно для достижения положительной клинической реакции, поддерживая при этом более низкий уровень побочных воздействий. Согласно предпочтительным вариантам осуществления количество интерферона α -2b, которое можно вводить, составляет от 1 до 3 МЕД.

Введение описанных доз можно осуществлять вплоть до 7 раз в неделю, но предпочтительно 1 или 2 раза в неделю. Введение доз можно осуществлять с помощью подкожной инъекции в сочетании с введением Т α 1 в течение определенного периода времени, предпочтительно в течение 24 недель.

Введение дозы можно осуществлять внутривенно, подкожно, внутримышечно или с помощью любого другого приемлемого пути введения. Рекомендация лечащего врача о количестве вводимого лекарственного средства и схеме лечения, естественно, должна зависеть от возраста, пола и анамнеза пациента, подлежащего лечению, количества нейтрофилов (например, от серьезности нейтропении), серьезности специфического болезненного состояния и переносимости пациентом лечения, что оценивают по местной токсичности и системным побочным действиям. Уровень дозы и частоту введения можно определять путем начальных оценок количества нейтрофилов.

Для любых путей введения можно применять разделенные, однократные или множественные стандартные дозы. Например, с помощью подкожной инъекции можно вводить, например, 3 МЕД интерферона в неделю, осуществляя 2 инъекции по 1,5 МЕД при начале введения (момент времени 0) и через 72 ч.

Например, Т α 1 вводят с помощью подкожной инъекции 2 раза в неделю в виде фармацевтических стандартных доз, содержащих примерно 0,5-4,5 мг, предпочтительно 1,6-2 мг (например, примерно 3,2 мг), в сочетании с введением пациенту примерно 1-3 МЕД интерферона 1 раз в день.

Хотя предпочтительные варианты осуществления предусматривают применение интерферона α , согласно изобретению может оказаться целесообразным применять другие эффективные в отношении ВГС интерфероны, такие как α 2a-, β - и γ -интерфероны.

Стандартные дозы включают такие количества рибавирина, которые в сочетании с введением Т α 1 и интерферона обладают эффективностью в отношении снижения титра вируса гепатита С у пациента, они составляют 100-2000 мг, предпочтительно 400-1800 мг. Еще более предпочтительно рибавирин можно вводить в количестве 800-1200 мг.

Содержащую рибавирин стандартную дозу можно вводить пациенту с помощью общепринятой схемы, например стандартную дозу можно вводить 1 раз в день, более 1 раза в день (например, 2, 3 или более раз в день), 1 раз в неделю, месяц и т.д. Более предпочтительно стандартную дозу вводят 3 раза в

день. Введение стандартной дозы антивирусного агента в сочетании с введением тимозина α_1 и интерферона можно осуществлять в течение определенного периода времени, необходимого для эффективного снижения или устранения ВГС-инфекции у пациента. Предпочтительно такое введение осуществляют в течение по меньшей мере 6 месяцев и наиболее предпочтительно в течение примерно 6-12 месяцев.

Т α_1 вводят с помощью подкожной инъекции 2 раза в неделю в виде фармацевтических стандартных доз, содержащих примерно 0,5-4,5 мг, предпочтительно 1-4 мг (например, примерно 1,6 или примерно 3,2 мг), в сочетании с подкожной инъекцией пациенту примерно 1-3 МЕД интерферона α и 300 мг рибавирина перорально, 3 раза в день.

При этом следует иметь в виду, что фармацевтические стандартные дозы, содержащие Т α_1 , интерферон и рибавирин, можно приготавливать любым приемлемым методом с использованием любого пригодного фармацевтически приемлемого носителя (например, физиологического раствора или воды для инъекции) для введения любым приемлемым путем.

Изобретение относится к нативному (т.е. встречающемуся в естественных условиях) Т α_1 , а также к синтетическому Т α_1 и рекомбинантному Т α_1 , имеющему аминокислотную последовательность нативного Т α_1 , аминокислотные последовательности, практически аналогичные ей, или его укороченные последовательности и их биологически активные аналоги, имеющие замещенные, имеющие делеции, удлиненные или замененные или иным образом модифицированные последовательности, которые по биологической активности практически аналогичны Т α_1 .

Известно, что интерфероны оказывают воздействие на различные клеточные функции, включая репликацию ДНК и РНК и синтез протеинов как в здоровых, так и в зараженных клетках. Тимозин α_1 представляет собой модулятор нервной системы, который может играть существенную роль в активации иммунных механизмов хозяина, при лечении хронического гепатита С. Антивирусный агент рибавирин не являются вирицидными, то есть он не убивает вирусы. Он подавляет репликацию (размножение) вирусов, так что вирусная нагрузка снижается до не поддающихся измерению уровней. Однако вирусы могут не уничтожаться полностью при использовании только нуклеозидного аналога пурина рибавирина. Применение интерферона и рибавирина в сочетании с Т α_1 снижает вероятность того, что ВГС подвергнется мутации, создавая тем самым длительный период низкой вирусной нагрузки, в течение которого действует повышенный иммунологический ответ, обуславливаемый Т α_1 .

Ниже в таблице приведены различные антивирусные агенты, предназначенные для применения согласно изобретению, с приведенными в качестве примера механизмами их действия и примерами доз и путей введения.

Таблица А

Антивирусные агенты

Название	Химический класс	Механизм действия, доп. 1	Типичная доза, доп. 2
Зидовудин (AZT)	Аналог пиримидина	Ингибирует РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратная транскриптаза); терминирует цепь в процессе синтеза ДНК	200 мг, к. 4 ч
Ацикловир	Аналог пурина	Ингибирует синтез ДНК (ДНК-полимеразу); блокирует удлинение цепи	200 мг ро, к. 4ч, 5х/день в течение 10 дней, местно
Ганцикловир	Аналог пурина	Ингибирует синтез ДНК; ингибирует ДНК-полимеразу; препятствует удлинению цепи	IV, 5-10 мг/кг к. 8ч, IV 10 мг/кг в день
Видарабин	Аналог пурина	Ингибирует ДНК-полимеразу; препятствует удлинению цепи	15 мг/кг/день, IV, глазная мазь
Идоксуридин	Аналог пиримидина	Увеличивает способность вирусной ДНК к расщеплению	Глазная мазь
Трифлуридин	Аналог пиримидина	Ингибирует синтез ДНК	Раствор для глаз
Фоскарнет	Неорганический фосфонат	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и обратную транскриптазу	IV, 90-120 мг/кг/день

Амантадин	Трициклический амин	Блокирует сборку вируса гриппа	200 мг/день
Римантадин	Аналогичен амантадину	Аналогичен амантадину	200-300 мг/день
Рибавирин	Аналог пурина	Несколько: ингибирует синтез гуаниновых нуклеотидов; ингибирует вирусную РНК-полимеразу; ингибирует ферменты, участвующие в кэпировании мРНК	Аэрозоль, 1,4 мг/кг/ч 600-1800 мг/день, po 4000 мг/день, IV
Диданосин (ddl)	Аналог пурина	Блокирует удлинение цепи ДНК; конкурентно ингибирует обратную транскриптазу	125-200 мг, bid, po
Залцитабин (ddc)	Аналог пиримидина	Ингибирует синтез вирусной ДНК; блокирует удлинение цепи ДНК; ингибирует обратную транскриптазу	0,75 мг к.8ч, po

FIAU

Доп.1 - Приведенный механизм действия является примером общеизвестного механизма для каждого агента.

Доп.2 - Дозы приведены только в качестве примера.

к. 4 ч - каждые 4 часа

к. 8 ч - каждые 8 ч

po - перорально

IV - внутривенно

Bid - дважды в день

Пример 1. Лечение вызываемой вирусом гепатита С инфекции у людей.

Эффективность лечения гепатита С с использованием Тα1 плюс интерферона и необязательно рибавирина определяют путем оценки биохимического (ALT, аланин-аминотрансфераза), вирусологического (ДНК ВГС), серологического (НСеАg (антиген гепатита С)) и гистологического ответа у иммунологически толерантных взрослых людей, страдающих хроническим гепатитом С.

Параметры эффективности.

Основными окончательными конечными критериями были полные уровни вирусологического ответа, который определяли как процент пациентов, негативных в отношении сывороточной ДНК ВГС (что определяли путем анализа ДНК ВГС (кДНК) с помощью Chiron Quantiplex™ и НСеАg, после 6-месячного периода лечения и в конце последующего 12-месячного периода наблюдения.

Параметры безопасности.

Это исследование позволяет оценить данные о безопасности, включая клинический статус, гематологические параметры и данные о функции печени и почек, в течение 6-месячного периода лечения и 12-месячного периода после последнего введения Тα1 плюс интерферона и необязательно рибавирина.

Оценка популяции.

Критерии для включения.

1. Возраст ≥18 и ≤65 лет.

2. Пол мужской или женский.

3. Документально подтвержденное присутствие НСsАg в сыворотке в течение последних шести (6) месяцев.

4. Концентрация ALT составляет <2,5 величины верхнего предела нормального уровня, что определяют по 2 измерениям, проведенным через 4 недели, или среднее значение ALT, полученное по 3 измерениям во время стадии отбора, составляет <2,5 величины верхнего предела нормального уровня.

5. Концентрация ALT <100 ед./л в течение стадии отбора.

6. Концентрация ДНК ВГС составляет >4000 МЭкв./мл, что определяют по 2 измерениям в течение ≥4 недель. Если при втором измерении концентрация ДНК ВГС ≤4000 МЭкв./мл, то третье определение следует проводить через 4 недели после второго. По данным третьего измерения концентрация ДНК ВГС должна превышать 4000 МЭкв./мл (определяют с помощью анализа с использованием Chiron Quantiplex (кДНК)).

7. Позитивный ответ в отношении присутствия HScAg по 2 измерениям в течение ≥ 4 недель.
8. Биопсия печени, взятая в течение 12 месяцев до момента регистрации, подтверждает наличие хронического гепатита.
9. Наличие компенсированной болезни печени, характеризующейся удлинением протромбинового времени менее чем на 5 с по сравнению с контролем, уровнем сывороточного альбумина ≥ 30 г/л, билирубина ≤ 68 ммоль/л.
10. Гематокритное число $\geq 30\%$, содержание тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л, лейкоцитов (белых кровяных клеток, БКК) $\geq 3,5 \times 10^9$ /л и количество полиморфонуклеарных лейкоцитов $\geq 1,7 \times 10^9$ /л.
11. Адекватная почечная функция: рассчитанный клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин.
12. Если женщина находится в детородном возрасте, то применение адекватного метода контрацепции.

Критерии для исключения.

1. Сопутствующее постоянное применение любого лекарственного средства, для которого известно гепатотоксическое действие.
 2. Сопутствующее постоянное применение любого иммуносупрессорного лекарственного средства.
 3. Наличие ВИЧ-инфекции, диагностированной с помощью позитивной реакции сыворотки на ВИЧ и подтвержденной методом Вестерн-блоттинга.
 4. Наличие сопутствующего или предшествующего злокачественного заболевания, отличного от обработанного в лечебных целях рака кожи или излеченной с помощью хирургического вмешательства *in situ* карциномы шейки матки.
 5. Активный инфекционный процесс, отличный от ВГС, по своей природе не являющийся самоограничивающимся. Туберкулез (ТБ) и СПИД являются примерами инфекционных процессов, которые не являются самоограничивающимися.
 6. Наличие цирроза.
 7. Наличие в анамнезе гепатической энцефалопатии или пищевого варикозного кровотечения.
 8. Беременность, подтвержденная с помощью HCG-теста (тест на человеческий хорионический гонадотропин) мочи на беременность.
 9. Злоупотребление внутривенными наркотиками и алкоголем в течение предыдущих 5 лет.
 10. Пациенты, имеющие риск заболевания медицинским или психиатрическим заболеванием или страдающие любым незлокачественным системным заболеванием, которое, по мнению исследователя, может оказаться нежелательным для включения пациента в протокол.
 11. Одновременное участие в другом опыте по оценке лекарственного средства или участие в любом клиническом испытании, включающем применение экспериментальных лекарственных средств, за 30 дней до начала эксперимента.
 12. Любое свидетельство того, что пациент не может полностью удовлетворять условиям протокола эксперимента.
 13. Предыдущее терапевтическое лечение с использованием интерферона или любого другого типа иммунотерапии в течение 1 года до начала эксперимента или лечение аденокортикоидными стероидами за 6 месяцев до начала эксперимента.
 14. Любое другое заболевание печени, включая гепатит В, гепатит Дельта, вызванное применением алкоголя заболевание печени, вызванное лекарственным средством поражение печени, первичный билиарный цирроз, склеротический холангит, аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина или болезнь Вильсона.
 15. Предыдущее лечение с помощью T α 1.
 16. Предыдущее лечение с помощью интерферона.
 17. Предыдущее лечение с помощью рибавирина.
 18. Пациенты, у которых выявлена гиперчувствительность к тимозину $\alpha 1$.
 19. Пациенты, у которых выявлена гиперчувствительность к интерферону.
 20. Пациенты, у которых выявлена гиперчувствительность к рибавирину.
- Осуществление эксперимента.
- Оценка посредством отбора.
- Все пациенты должны были пройти оценку посредством отбора для определения возможности их участия в эксперименте. Оценку осуществляли в ходе двух или в некоторых случаях трех отдельных отборочных визитов. Все даты отборочных визитов должны быть запротоколированы.
- Первый отборочный визит (отборочный визит 1).
- А. Приемлемость для отбора.
- Для получения возможности участия в отборочном визите 1 пациент должен иметь историю болезни, подтверждающую наличие хронического гепатита, установленного по положительной реакции в отношении HScAg, по меньшей мере в течение 6 месяцев.
- Б. Процедуры отбора.
- Лабораторные отборочные тесты при отборочном визите 1 должны включать анализ наличия анти-

тела к гепатиту В, антитела к гепатиту С, антитела к гепатиту Дельта, ДНК ВГВ и ALT.

Анализируется также полная история болезни, и осуществляется физическая оценка.

Проводится оценка биопсии печени, полученной в период, составляющий не менее 12 месяцев, до начала эксперимента.

Второй отборочный визит (отборочный визит 2).

А. Приемлемость для отбора.

Для получения возможности участвовать в отборочном визите 2 пациент должен иметь положительную реакцию в отношении HCsAg, HSeAg и ДНК ВГС и отрицательную реакцию в отношении анти-тел к вирусам гепатита В и Дельта.

Б. Выбор времени.

Отборочный визит 2 должен быть проведен не менее чем через 4 недели после отборочного визита 1, но не позднее чем через 2 месяца после отборочного визита 1.

В. Процедуры отбора.

При отборочном визите 2 должны быть осуществлены следующие анализы:

общий анализ крови (ОАК), включающий подсчет эритроцитов (ЭА), определение гематокритного числа, гемоглобина, подсчет лейкоцитов (БКТА) и подсчет дифференцированных элементов

количество тромбоцитов

протромбиновое время (ПВ)

химические параметры, включая азот мочевины крови (АМК) и креатинин

ALT

сывороточный альбумин и общий протеин

билирубин

HSeAg

ДНК ВГС

антитела к ВИЧ

ферритин

антинуклеарное антитело

а-фетопроtein

анализ мочи на беременность

Третий отборочный визит (отборочный визит 3).

А. Приемлемость для отбора.

Для участия в третьем отборочном визите единственным требованием является, чтобы уровень ДНК ВГС при отборочном визите 2 составлял ≤ 4000 МЭкв./мл или одна из концентраций ALT при первом или втором отборочном визите была более чем в 2,5 раза выше верхнего предела нормального уровня, а вторая - менее чем в 2,5 раза ниже верхнего предела нормального уровня.

Б. Выбор времени.

Отборочный визит 3, если он требуется, должен быть проведен не менее чем через 4 недели после отборочного визита 2, но не позднее чем через 2 месяца после отборочного визита 2.

В. Процедуры отбора.

При отборочном визите 3 лабораторные анализы должны включать определение ДНК ВГС, HSeAg и ALT.

Начало эксперимента.

После проведения отбора пациентов анализировали с точки зрения соответствия критериям включения и исключения.

После получения согласия пациентов начинали их лечение, которое начинали не позднее ($\leq$) 4 недель, считая с момента завершения стадии отбора.

Фаза лечения.

Лечение пациентов осуществляли с использованием:

Tα1, 3,2 мг, 2 раза в неделю (6 месяцев),

интерферона α, 1-3 МЕД, подкожно (1 раз в день, 6 месяцев),

необязательно рибавирина, 300 мг, po, TID (трижды в день, 6 месяцев).

Все пациенты находились под наблюдением в течение по меньшей мере 12 месяцев после окончания лечения. Во время стадий лечения или наблюдения осуществляли следующие анализы.

В месяцы 0, 1, 3, 6 во время фазы лечения, затем каждые 6 месяцев в течение 12 месяцев:

ДНК ВГС

HSeAg

антитела к HSe (только в случае, если реакция на HSeAg является отрицательной)

HCsAg

поликлональные антитела к HCsAg (только в случае, если при анализе не выявлена отрицательная реакция на моноклональные антитела HCsAg)

антитела к HSe

антитела к HCs (только, если реакция на HcsAg является отрицательной)
ограниченный анализ истории болезни и ограниченный анализ психического состояния
панель химических анализов, включающая: ALT (SGPT, глутамат-пируват аминотрансфераза сыворотки крови), AST (аспартат-аминотрансфераза) (SGOT, глутамат-оксалоацетат аминотрансфераза сыворотки крови), уровни щелочной фосфатазы, общего билирубина, АМК и креатинина

гематология: ЭА, гематокритное число, БКТА, дифференцированные элементы, тромбоциты

протромбиновое время

анализ мочи (удельный вес, содержание глюкозы, протеина, микроскопическое обследование)

В месяц 18:

повторная биопсия печени

Только в неделю 0:

анализ мочи на беременность (только женщины после первой менструации)

Обследование после лечения.

Обследование после лечения должно продолжаться, как указано выше, минимум 12 месяцев, в течение этого срока необходимо регистрировать вышеперечисленные данные.

Определение временных пределов.

Если требуется тестирование каждые 4 недели, то пациентов следует перевести на клиническую схему обследования и тестировать каждую неделю в указанный в протоколе день. Нарушение времени визитов или осуществление визитов более чем за неделю или через неделю после указанного в схеме дня должно рассматриваться как нарушение протокола, но полученные при обследовании этих пациентов данные не должны исключаться из результатов эксперимента. Когда обследование проводят примерно с 3-месячными интервалами, то анализ должен проводиться в пределах 3 недель относительно конкретной даты.

Изучение лекарственной терапии, форм поставки и упаковки лекарственных средств.

Дозы и пути введения.

Доза Т α 1 должна быть стандартной и для всех пациентов должна составлять 3,2 мг на инъекцию.

Интерферон α следует применять в дозе 3 МЕД 1 раз в день. Рибавирин необязательно применяют в дозе 300 мг трижды в день в течение 6 месяцев.

Регулирование доз.

В этом эксперименте не планируется никакое регулирование доз.

Формы поставки и упаковки.

Синтетический Т α 1 в составе композиции в сочетании с маннитом и фосфатом натрия производится фирмой SciClone Pharmaceuticals в виде флаконов, содержащих 1 предназначенную для инъекции дозу. Перед применением содержимое флаконов следует восстанавливать стерильной водой для инъекций. На флаконах должно быть указано название лекарственного средства и доза. Эти данные должны быть открытыми.

Интерферон α должен поставляться в виде общепринятых фармацевтических композиций, пригодных для инъекции, которые содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант, разбавитель, консервант и/или солюбилизатор. На содержащих 1 дозу флаконах должно быть указано название лекарственного средства и доза.

Рибавирин должен поставляться в виде таблеток массой 300 мг.

Все поставляемые лекарственные средства следует хранить в безопасном месте, и их должен распределять фармацевт или другой представитель созданной группы исследователей, утвержденных в качестве участников эксперимента.

Сопутствующая лекарственная терапия и стиль жизни.

Запрещено применение иммуномодуляторов (за исключением Т α 1), глюкокортикоидов (таких, как преднизон), иммунодепрессантов и лекарственных средств, для которых известно гепатотоксическое действие.

Нет ограничения по применению других сопутствующих лекарственных терапий или ограничения стиля жизни пациентов, однако, пациенты должны отказаться от избыточного употребления алкогольных напитков.

Оценка соблюдения режима.

Чувствительность к изучаемой лекарственной терапии оценивают после приема пациентом $\geq 80\%$ запланированного количества лекарственного средства или при ежемесячной оценке лекарственной терапии.

Пациенты должны возвращаться в клинику для каждой инъекции Т α 1, и введение дозы должно быть запrotocolировано осуществляющим это исследователем. По усмотрению исследователя пациенту, который четко соблюдает режим, можно осуществлять введение лекарственного средства на дому, или он может сам делать себе инъекции (аутоинъекция).

При введении лекарственного средства в домашних условиях пациент, и/или родитель(и) пациента, или при необходимости назначенный медико-санитарный работник должен получить инструкции о про-

цессе аутоинъекции, или инъекция должна осуществляться с помощью обученной сиделки. Обученная сиделка продолжает осуществлять введение изучаемого лекарственного средства до тех пор, пока не убедится в способности пациента делать аутоинъекцию или в способности пациента пригласить помощника для осуществления инъекций. Обученная сиделка должна общаться с пациентом или его родителем каждую неделю и фиксировать соблюдение схемы инъекций. Пациент или его родитель должны вести учет действительно сделанных инъекций и любых побочных действий.

Пациенты, делающие инъекции в домашних условиях, должны получить соответствующий контейнер для хранения использованных игл и шприцев и должны быть проинструктированы о соответствующих методах утилизации.

Выведение пациентов из эксперимента.

Критерии для выведения пациентов.

1. Лечение любого пациента, у которого обнаружено побочное действие на обработку, представляющее для него/нее угрозу, должно быть прекращено. Пациент должен быть обследован с целью анализа случая побочного действия и должен продолжать находиться под наблюдением до завершения эксперимента.

2. Любой пациент, у которого доказано наличие выраженного ухудшения его/ее клинического статуса с точки зрения гематологических параметров, или биохимических тестов, и/или функции почек, должен быть обследован исследователями и комитетом по наблюдению за экспериментом. Данные, подтверждающие указанное ухудшение, включают:

а) прогрессивное увеличение уровней ALT или AST в течение 6 месяцев. Следует отметить, что кратковременное увеличение уровней ALT и AST может предшествовать связанной с лечением или случайной ремиссии и не является поводом для выведения пациента из эксперимента;

б) прогрессивное увеличение уровней общего сывороточного билирубина в течение 6 месяцев;

в) субъективное повышение симптоматики, приводящее к невозможности сохранения таких же уровней суточной активности, которые были свойственны пациенту к моменту его включения в эксперимент;

г) гематологические и почечные параметры, выходящие за рамки, перечисленные в описании критериев для включения.

3. Любой пациент, добровольно отказавшийся от участия в эксперименте.

4. Отсутствие у пациента возможности, независимо от причины, подчиняться принятому в эксперименте режиму лекарственной терапии, что позволяет рассматривать его как пациента, получающего <80% рекомендованного количества или исследуемой в эксперименте лекарственной терапии каждый месяц, или отсутствие возможности подчиняться другим требованиям протокола.

5. Отказ от лечения рассматривается исследователем, прежде всего, с точки зрения интересов пациента.

6. Пациент умер в процессе эксперимента.

7. Пациент завершил полный курс комбинированного лечения в течение 6 месяцев и прошел обследование в течение следующего 12-месячного периода.

Процедура регулирования выведения из эксперимента.

Пациенты, выведенные из эксперимента вследствие невозможности соблюдения режима исследуемой лекарственной терапии, рассматриваемые как пациенты, получившие <80% рекомендованного количества лекарственного средства или исследуемой в эксперименте лекарственной терапии каждый месяц, должны быть заменены.

За всеми пациентами, выведенными из эксперимента, должны продолжаться наблюдения, и их клинические данные должны быть включены в конечный отчет.

Побочные действия.

Документальное оформление случаев побочных действий.

Информация о случае побочного действия, обнаруженного в процессе всего 6-месячного курса лечения и последующего 12-месячного периода наблюдения, должна быть документально зафиксирована. Любые случаи побочных действий, сохраняющиеся с момента последнего требуемого визита, должны изучаться до их прекращения или объяснения или до тех пор, пока состояние не стабилизируется и не будет установлен полный клинический исход.

Пациентов необходимо оценивать с позиций серьезных побочных воздействий или аллергических проявлений, которые могут являться результатом лечения. Хотя местные или системные побочные воздействия ранее не были установлены при использовании Tα1, инъекции следует прекратить при появлении системных гиперчувствительных реакций, таких как крапивница или стридор. Пациенты должны знать о симптомах серьезных анафилактических реакций и быть проинформированы о соответствующих контрмерах.

Все пациенты должны сообщать о любых проблемах, возникающих после предыдущего визита. Для того чтобы избежать ошибки, обусловленной субъективным фактором, всех пациентов следует опрашивать с помощью косвенных вопросов о нежелательных явлениях, возникающих в процессе эксперимента. Косвенные вопросы включают: «Возникали ли у Вас какие-либо проблемы с момента последнего визи-

та?» После описания проблем их следует рассмотреть с максимальным количеством деталей. Исследователь должен определить, разумно ли рассматривать случай нежелательного явления в связи с исследуемой лекарственной терапией. Все случаи нежелательных явлений должны быть зарегистрированы, включая дату их возникновения, продолжительность и серьезность.

Оценка серьезности побочных воздействий.

Степень серьезности случаев нежелательных явлений можно обозначать как слабая, средняя или серьезная следующим образом.

Слабая	Отсутствие клинической важности, не требует дополнительной оценки
Средняя	Случай представляет собой проблему, но не оказывает влияния на суточные активности или клинический статус
Серьезная	Случай, приводящий к заметному изменению суточных активностей или клинического статуса

Помимо классификации случаев нежелательных явлений как слабые, средние или серьезные исследователь должен установить, является ли случай тяжелым или нет. Принятая классификация тяжести случаев включает фатальные, опасные для жизни (например, анафилаксия), серьезные случаи, или преждевременную потерю трудоспособности, или инвалидность, или случаи, приводящие к длительной госпитализации пациента, врожденной аномалии, раку, или передозировку лекарственным средством (случайную или преднамеренную).

Оценка причин.

Исследователь должен приложить все усилия для объяснения каждого случая побочного действия и оценить его взаимосвязь, если она существует, с исследуемым терапевтическим лечением. Причину следует оценивать с помощью следующих критериев: не связана, возможно связана, вероятно связана, связана.

Степень уверенности, с которой побочные действия можно считать связанными с лекарственной терапией (или в других случаях, например, с естественной историей, лежащей в основе болезней, сопутствующей терапией и т.д.), следует определять исходя из того, насколько хорошо этот случай можно объяснить в рамках одного или нескольких следующих понятий:

1. известная фармакология лекарственного средства;
2. реакции аналогичной природы ранее выявлены для этого лекарственного средства или класса лекарственных средств;
3. случай часто описывался в литературе для аналогичных лекарственных средств, как связанный с лекарственным средством, например кожная сыпь, патологическое изменение крови;
4. случай по времени связан с приемом лекарственного средства и прекращается после отказа от приема лекарственного средства (отказ от нагрузки) или появляется вновь при возобновлении введения.

Последствие побочных воздействий.

Исследователи должны наблюдать за пациентами, у которых обнаружено побочное воздействие, вплоть до убывания его проявлений (исчезновения) или до тех пор, пока состояние не стабилизируется. Отчеты о последующем состоянии пациентов должны быть приложены к общему отчету о клиническом эксперименте.

Передозировка.

О любом случае передозировки (предполагаемом или подтвержденном) необходимо сообщить исследователю в течение 24 ч и полностью запротokolировать как серьезное опасное нарушение. Детали любых признаков или симптомов и их устранение должны быть зафиксированы, включая подробности о введении любого(ых) антидота(ов).

Беременность.

Лечение пациенток, забеременевших во время эксперимента, немедленно должно быть прекращено.

Пациентки должны быть проинструктированы о том, что они должны уведомлять исследователя, определили ли они беременность после завершения эксперимента, или во время лечения, или через 30 дней после окончания лечения.

Если возможно, то за состоянием беременной следует следить вплоть до родов, любые случаи преждевременного прекращения беременности фиксировать и после родов следить за состоянием матери и ребенка.

Административные требования.

Требования к проверке и подтверждению согласия.

Комитет по проверке соблюдения этических норм.

Спонсор должен предоставить все необходимые данные исследователю для передачи в Комитет по этике (официальный контролирующий орган) при институте исследователя.

Вопросы этики и информированного согласия.

Все пациенты должны подписать формы информированного согласия, утвержденные официальным контролирующим органом лечебного учреждения. Форма должна содержать сведения о сути исследования, типе предполагаемого лечения, природе получаемых образцов и возможных рисках и пользе. Исследователь или его уполномоченный должны получить информированное согласие после того, как они убедились в том, что пациент полностью понял смысл формы согласия. Копия подписанной формы согласия должна быть передана пациенту. В процессе исследования должна быть соблюдена конфиденциальность в отношении пациента, и пациенты должны быть обозначены в отчетах о данном исследовании только под закрепленными за ними в данном эксперименте идентификационными номерами.

Процедуры и возможные сопряженные с ними риски.

Венопункция и флеботомия.

Пациенты должны сдавать примерно 30 мл крови до вступления в эксперимент, такое же количество примерно каждый месяц при начале эксперимента и 1 раз каждые 3 месяца на конечной стадии эксперимента. У пациентов младшего возраста необходимо брать лишь минимальное количество крови, необходимое для перечисленных в протоколе анализов. Потеря крови в результате этих анализов не должна оказывать заметное воздействие на пациентов, которые удовлетворяют критериям для включения в этот эксперимент. Риск от венопункции и флеботомии должен минимизироваться участием в эксперименте опытного персонала, осуществляющего указанные процедуры, и дополнительно минимизироваться использованием методов асептики.

Биопсия печени.

Пациентам должна быть сделана чрескожная биопсия печени до вступления в эксперимент и в конце 12-месячного периода после завершения лечения. Биопсию печени должен осуществлять опытный гепатолог. Осложнения встречаются менее чем в 5% случаев и включают боль в месте проникновения, кровотечение, желчный перитонит, пневмоторакс, пенетрацию органов, находящихся в брюшной полости, и сепсис. Уровень смертности составляет менее 0,1%.

Лабораторные исследования.

Лабораторные исследования следует проводить в сертифицированной лаборатории, выбранной исследователями. Исследователи должны в течение всего эксперимента пользоваться услугами одной и той же лаборатории. Исследователь должен передать спонсору копию действующего сертификата лаборатории, список применяемых методов тестирования и список стандартных диапазонов включенных в протокол анализов. При необходимости, должны быть представлены стандартные значения в зависимости от возраста и пола. Эти данные должны быть представлены перед началом эксперимента и должны использоваться для интерпретации результатов опыта. В случае необходимости замены лабораторий в процессе эксперимента или в случае, когда в лаборатории была заменена методология или стандартные величины, в полученные для пациента данные должна быть внесена дата внесения указанных изменений. По возможности лабораторные методы не должны изменяться в процессе эксперимента.

Для осуществления определенных анализов спонсор может выбрать специализированную конкретную лабораторию. Например, такой анализ может представлять собой определение ДНК ВГС. Это должно быть обсуждено с исследователем.

Данные оценки.

Критерии эффективности.

Основные задачи.

Основные задачи предусматривают полный вирусологический ответ, который определяют в виде процента пациентов с негативной реакцией в отношении ДНК ВГС (определяемой с помощью анализа ДНК ВГС с использованием Chiron Quantiplex™ (кДНК)) и HcAg после 6-месячного периода лечения и в конце последующего 12-месячного периода.

Вторичные задачи.

1. Оценка изменения в процентах от основного уровня концентраций ДНК ВГС после 6-месячного периода лечения и в конце последующего 12-месячного периода наблюдения.

2. Определение доли пациентов, у которых наблюдается понижение концентраций ALT ниже верхнего предела нормального уровня после 6-месячного периода лечения и в конце последующего 12-месячного периода.

3. Определение доли пациентов, у которых снизился титр антигена гепатита С после 6-месячного периода лечения и в конце последующего 12-месячного периода.

4. Определение доли пациентов с улучшенным баллом по шкале Кноделла при гистологической оценке печени.

Оценка безопасности.

Клинические исследования и частый анализ крови должны обеспечить механизм мониторинга пациентов в отношении безопасности лекарственных средств и минимизировать риск неизученных побочных реакций.

Статистическая обработка.

Анализ.

Данные должны быть проанализированы исследователями и представителями фирмы SciClone

Pharmaceuticals или ее консультантами по статистике. Данные должны быть проанализированы с точки зрения нормальности, асимметрии и гетерогенности средних отклонений. При необходимости данные можно превращать с помощью логарифмической функции.

Анализ должен включать:

описание и анализ таких демографических переменных, как возраст и пол, характеристики основного уровня, такие как медицинский анамнез и физические данные.

Все важные анализы необходимо осуществлять с использованием двунаправленных критериев, и статистический уровень значимости должен основываться на альфа-уровне, составляющем 0,05. Для подтверждения анализов и фактического отчета должны быть представлены соответствующие данные, систематизированные таблицы и графики.

Анализ безопасности.

Оценка безопасности должна основываться на анализе обнаруженных клинических, местных или системных симптомов. Все случаи получения любых аномальных лабораторных результатов должны быть зафиксированы. Полученные в лабораторных условиях аномальные результаты для отдельных пациентов должны обобщаться специалистами по медицинскому мониторингу с учетом специфических критериев.

Анализ подгруппы.

Должны быть выделены следующие подгруппы и проанализированы полученные в них результаты. В зависимости от количества пациентов в каждой группе результаты могут не быть статистически значимыми. Например, информацию можно использовать в качестве руководства для дальнейшего изучения:

1. пациенты-мужчины; пациенты-женщины;
2. биопсия печени;
пациенты, у которых обнаружены минимальные изменения,
пациенты, у которых обнаружен хронический стойкий гепатит,
пациенты, у которых обнаружен хронический активный гепатит;
3. известная продолжительность стадии ношения вируса пациентом;
4. возраст пациента.

Как должно быть очевидно специалистам в данной области, в настоящее изобретение могут быть внесены различные модификации и вариации без отклонения от его сущности и объема. Конкретные описанные варианты осуществления даны только в качестве примера, объем изобретения определяется только формулой изобретения, а также полным объемом эквивалентов пунктов формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гепатита С, предусматривающий введение страдающему гепатитом С пациенту по меньшей мере одного тимозина или по меньшей мере одного фрагмента тимозина в дозе от 500 до 4500 мкг/м² площади поверхности тела пациента в сочетании по меньшей мере с одним интерфероном в дозе от 1 до 3 МЕД, а также в сочетании с рибавирином в дозе от 100 до 2000 мг.

2. Способ по п.1, где тимозин выбирают из группы, включающей фракцию 5 тимозина, тимозин $\alpha 1$ и их фрагменты.

3. Способ по п.1, где тимозин представляет собой тимозин $\alpha 1$.

4. Способ по п.3, где тимозин $\alpha 1$ вводят в дозе от примерно 1600 до примерно 3200 мкг/м² площади поверхности тела пациента.

5. Способ по п.1, где интерферон представляет собой интерферон α .

6. Способ по п.5, где интерферон представляет собой интерферон α -2b.

7. Способ по п.1, где интерферон представляет собой интерферон α , интерферон β или интерферон γ .

8. Способ по п.1, где количество рибавирина представляет собой дозу, составляющую от примерно от 400 до 1800 мг.

9. Способ по п.8, где количество рибавирина представляет собой дозу, составляющую от примерно 800 до 1200 мг.

10. Способ по п.1, где тимозин представляет собой тимозин $\alpha 1$, который применяют в дозе 1600-3200 мкг, интерферон представляет собой интерферон α -2b, который применяют в дозе примерно 1-3 МЕД, и рибавирин применяют в дозе 100-2000 мг.

11. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения гепатита С, представляющая собой фармацевтическую стандартную дозируемую форму, которая содержит по меньшей мере один тимозин или по меньшей мере один фрагмент тимозина в дозе от 500 до 4500 мкг/м² площади поверхности тела пациента в сочетании с фармацевтической стандартной дозируемой формой, которая содержит по меньшей мере один интерферон в дозе от 1 до 3 МЕД, а также в сочетании с фармацевтической стандартной дозируемой формой, которая содержит рибавирин в дозе от 100 до 2000 мг.

