

Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепэгинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином

(Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования)

М. В. Маевская¹, О. О. Знойко², Е. А. Климова², С. Л. Максимов², С. Н. Кижло³, Н. А. Петроченкова⁴, Ф. И. Нагимова⁵, Ю. Н. Линькова⁶

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ

³Государственное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

⁴Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

⁵Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

Министерства здравоохранения Республики Татарстан

⁶ЗАО «БИОКАД», Россия

Treatment of chronic hepatitis C by cpeginterferon alpha-2b in combination to ribavirin

(Final results of randomized comparative clinical study)

M.V. Mayevskaya¹, O.O. Znoyko², Ye.A. Klimova², S.L. Maximov², S.N. Kizhlo³, N.A. Petrochenkova⁴, F.I. Nagimova⁵, Yu.N. Linkova⁶

¹ State educational government-financed institution of higher professional education

«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

³ Saint Petersburg Federal budget healthcare institution « National Center for AIDS and infectious diseases prevention and control», Saint Petersburg, Russia

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education «Smolensk state medical academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁵ State autonomic healthcare institution « National Center for AIDS and infectious diseases prevention and control», Ministry of healthcare of Tatarstan republic

⁶ CJSC «BIOKAD», Russia

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: liver.org@mail.ru; 119991, Москва, Трубевская ул., д. 8, стр. 2

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: liver.org@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld. 2

Знойко Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», врач-инфекционист ГУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1». Контактная информация: OlgaZnoyko@yandex.ru; 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

Znojko Olga O. — MD, PhD, professor of chair of infectious diseases and epidemiology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, infectious disease physician of health department of Moscow «Infectious disease clinical hospital N 1», Contact information: OlgaZnoyko@yandex.ru; 125367, Moscow, Volokolamskoye highway, 63

Цель исследования. Сравнительное изучение эффективности и безопасности применения препарата Альгерон в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг и препарата ПегИнtron в сочетании с рибавирином в рамках комбинированной терапии больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) с последующим определением терапевтической дозы Альгерона.

Материал и методы. В открытое рандомизированное типа «non-inferiority» клиническое исследование II–III фазы включено 150 ранее не лечившихся препаратами интерферона взрослых больных ХГС (генотипы 1, 2, 3), рандомизированных в три лечебные группы: Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг, Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг и группа активного контроля — ПегИнtron в дозе 1,5 мкг/кг. Все пациенты получали также рибавирин 800–1400 мг/сут в течение 24–48 нед в зависимости от генотипа. В качестве первичной конечной точки эффективности использовалась частота достижения *раннего вирусологического ответа* (РВО). Для оценки полученных результатов применялся intent-to-treat анализ.

Результаты. Сравнительный анализ показал, что РВО к 12-й неделе в группе Альгерона 1,5 мкг/кг наблюдался у 100% пациентов с генотипами 2/3 и у 88,5% больных с генотипом 1. В группе Альгерон 2,0 мкг/кг он зарегистрирован соответственно у 95,7 и 92,6% пациентов, в группе контроля — у 95,5 и 82,1% ($p > 0,05$ при сравнении всех показателей между группами).

На основании отсутствия различий в эффективности Альгерона при более благоприятном профиле безопасности низкой дозы исследуемого препарата была выбрана терапевтическая доза 1,5 мкг/кг/нед. По прошествии первых 12 нед терапии все пациенты 1-й и 2-й групп получали Альгерон в выбранной дозе 1,5 мкг/кг до окончания курса лечения. Поэтому ответ на момент завершения терапии (*непосредственный вирусологический ответ*, НВО) и *устойчивый вирусологический ответ* (УВО) оценивались у больных 1-й и 2-й групп совместно ($n=100$).

Среди пациентов, инфицированных 2/3 генотипами HCV, получавших Альгерон, НВО наблюдался у 93,6%, в группе контроля — у 81,8%, среди больных с 1-м генотипом вируса — соответственно в 83 и 71,4% случаев ($p > 0,05$ при сравнении всех показателей между группами).

У инфицированных 2/3 генотипами HCV, использовавших Альгерон, УВО констатирован в 83% случаев, в группе ПегИнtrона — в 81,8%. Среди пациентов с 1-м генотипом вируса он наблюдался в 67,9 и 57,1% соответственно ($p > 0,05$).

Нежелательные явления во время лечения Альгероном имели дозозависимый характер, однако их частота не превышала таковую у пациентов, получавших стандартные дозы ПегИнtrона.

Aim of investigation. Comparative study of efficacy and safety of Algeron in doses of 1,5 and 2,0 mkg/kg and PegIntron in combination to ribavirin within combined mode of treatment of patients with *chronic hepatitis C* (CHC) with subsequent assessment of therapeutic doze of Algeron.

Material and methods. In open randomized «non-inferiority» clinical study of II–III phase 150 previously untreated by interferon adult CHC patients (genotypes 1, 2, 3) were randomized in three medical groups: Algeron 1,5 mkg/kg, Algeron 2,0 mkg/kg and active control group — PegIntron 1,5 mkg/kg. All patients received ribavirin 800-1400 mg/day for 24-48 wks in relation to genotype. Early virologic response (EVR) rate was used as a primary endpoint of efficacy. Intent-to-treat the analysis was applied at rating of obtained results.

Results. The comparative analysis has demonstrated, that EVR at the 12-th week in group of Algeron 1,5 mkg/kg was observed in 100 % of patients with genotypes 2/3 and in 88,5% of patients with genotype 1. In Algeron 2,0 mkg/kg group it was registered at 95,7 and 92,6 % of patients respectively, in control group — in 95,5 and 82,1% ($p > 0,05$ in comparison of all scores between groups).

As no distinctions in Algeron efficacy were revealed, at more favorable safety profile of low doze, the therapeutic doze of 1,5 mkg /kg/wk has been chosen. After the first 12 wks of treatment all patients of the 1-st and 2-nd groups received Algeron in the chosen doze of 1,5 mkg/kg up to termination of the treatment course. Therefore the response at the end of treatment (direct virologic response, DVR) and sustained virologic response (SVR) were estimated for patients of the 1-st and 2-nd groups in common ($n=100$).

Among patients with HCV 2/3 genotypes, receiving Algeron, DVR was observed in 93,6%, in control group — in 81,8%, in patients with the 1-st virus genotype — in 83 and 71,4 % of cases respectively ($p > 0,05$ at comparison of all scores between groups).

In patients with 2/3 genotypes HCV, at Algeron therapy, SVR was reached in 83 % of cases, in PegIntron group — in 81,8 %. In patients with the 1-st virus genotype it was observed in 67,9 and 57,1 % respectively ($p > 0,05$).

The adverse events were registered during treatment by Algeron, in dose-dependent manner, however their frequency had did not exceed that in patients receiving standard PegIntron dozes.

Conclusions. Study results prove high efficacy and safety of Algeron in suppression of hepatitis C virus replication and allow to recommend its application at previously untreated patients with CHC in a doze of 1,5 mkg/kg/wk for 24-48 wks in relation to genotype HCV.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, cepeginterferon alpha-2b, Algeron.

Климова Елена Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», врач-инфекционист ГУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1».

Контактная информация: elena_klimova@mail.ru; 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

Klimova Elena A. — MD, PhD, professor, chair of infectious diseases and epidemiology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, infectious disease physician of health department of Moscow « Infectious disease clinical hospital #1», Contact information: elena_klimova@mail.ru; 125367, Moscow, Volokolamskoye highway, 63

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Альгерона в подавлении репродукции вируса гепатита С и позволяют рекомендовать его использование у ранее не леченных пациентов с ХГС в дозе 1,5 мкг/кг/нед в течение 24–48 нед в зависимости от генотипа HCV.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, пегинтерферон альфа-2b, Альгерон.

С момента открытия *вируса гепатита С* (HCV) прошло уже более двадцати лет, и накопленные знания о молекулярной биологии вируса, клинических особенностях протекания инфекции и ее исходах делают очевидными серьезность отдаленных последствий HCV-инфицирования и актуальность данной проблемы для общественного здравоохранения. Представляют эпидемиологическую опасность больные *хроническим гепатитом С* (ХГС), являющиеся резервуаром инфекции, доля которых, по экспертным оценкам, составляет 3% от общей популяции людей в мире [12, 14]. Остроту проблемы гепатита С усугубляют специфика протекания инфекционного процесса — преобладание субклинических форм, маскирующих как переход патологического процесса из острого в хронический, так и длительное существование некрвоспалительного процесса в печени. Такое прогредиентное течение HCV-инфекции нередко приводит к клинической манифестации лишь на поздних стадиях заболевания, трансформирующихся в тяжелый фиброз и *цирроз печени* (ЦП), которые, в свою очередь, имеют четкую ассоциацию с гепатоцеллюлярным раком [2]. Пациенты, у которых диагностирован цирроз HCV-этиологии, имеют вероятность смертельного исхода в течение первого года примерно в 33% случаев [6, 16]. Риск возникновения *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) у больных ХГС в 17 раз превышает таковой в общей популяции [8, 9, 18].

Учитывая значительный риск развития декомпенсированных форм заболевания печени, современные российские и международные рекомендации по лечению ХГС определяют всех пациентов с хронической HCV-инфекцией как потенциальных кандидатов для проведения этиологического лечения независимо от исходной биохимической активности [2, 5, 10]. Согласно общепризнанным стандартам, терапией первой линии является использование пегилированного интерферона альфа в сочетании с рибавирином. У пациентов с 1-м генотипом HCV, особенно при сочетании с неблагоприятными предикторными факторами, одобренным является применение ингибиторов протеазы, но и они назначаются в настоящее время только на фоне приема пегинтерферона и рибавирина [11, 13].

Достижение конечной цели *противовирусной терапии* (ПВТ) в виде *устойчивого вирусологического ответа* (УВО), который констатируется как отрицательный результат исследования на РНК HCV через 24 нед после проведенного курса ПВТ, позволяет остановить прогрессирование заболевания до стадии ЦП и ГЦК, увеличивая таким образом продолжительность и качество жизни пациентов [1, 10, 17].

До недавнего времени клинической практике были доступны только два препарата пегилированного интерферона — пегинтерферон альфа-2b (ПегИнтрон) и пегинтерферон альфа-2a (Пегасис). Значительным лимитирующим фактором их использования является довольно высокая стоимость, что ведет к ограниченной доступности этих препаратов для российских пациентов. Высокая востребованность в пегилированных интерферонах альфа для лечения ХГС послужила предпосылкой для создания следующего в этом классе препарата. Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработана оригинальная молекула пегинтерферона альфа, физико-химические свойства которой, как предполагалось, должны обеспечивать, как минимум, эквивалентную терапевтическую эффективность, а также по возможности нести некоторые преимущества.

Отличительной особенностью разработанного препарата является содержание всего 1 позиционного изомера в отличие от пегинтерферона альфа-2b, представляющего смесь из 13 изомеров, и пегинтерферона альфа-2a, содержащего 6 изомеров. Стоит сказать, что каждый из изомеров имеет различную противовирусную активность. Наличие же в составе препарата одного изомера позволяет говорить о стабильной прогнозируемой противовирусной активности за счет отсутствия гетерогенности биологических свойств множества изомеров, как это имеется у других препаратов пегинтерферона альфа. Кроме того, новый препарат пегинтерферона имеет устойчивую пептидную связь между *полиэтиленгликолем* (ПЭГ) и интерфероном альфа, что определяет стабильность препарата в водных растворах (в отличие от пегинтерферона альфа-2b) и отсутствие необходимости разведения лекарственного вещества перед инъекцией. Данные особенности, наряду с использованием ПЭГ с молекулярной массой

20 кДа, определяющего особенности фармакокинетики и обеспечивающего длительную циркуляцию интерферона альфа в крови, позволили экспертам ВОЗ присвоить новое *международное непатентованное наименование* (МНН) препарату — *цепэгинтерферон альфа-2b* (серегинтерферон alfa-2b) [15]. Торговое название лекарственного средства — Альгерон.

Следует отметить, что поскольку в процессе синтеза молекулы цепэгинтерферона, входящего в состав препарата Альгерон, пегилирование интерферона альфа происходит по аминокислоте N-концевого метионина, в препарате отсутствуют молекулы белка, содержащие C-концевой метионин, что соответствует международным требованиям.

Альгерон прошел полный спектр исследований, необходимых для разработки оригинального биотехнологического препарата. Комплекс доклинических испытаний позволил продемонстрировать выраженное иммуностропное и противовирусное действие Альгерона в отсутствие значимой токсичности. В процессе проведения I фазы клинического исследования на здоровых добровольцах определен диапазон предполагаемых терапевтических доз препарата, а также изучены *фармакокинетические* (ФК) и *фармакодинамические* (ФД) свойства, профиль безопасности Альгерона [3, 4, 7]. С учетом полученных результатов представилось возможным приступить к изучению эффективности и безопасности Альгерона в условиях клинического исследования II–III фазы с применением стандартной схемы терапии ХГС.

Материал и методы исследования

В рамках многоцентрового открытого рандомизированного проспективного сравнительного исследования в параллельные группы включено 150 взрослых (в возрасте 18–70 лет) больных ХГС, ранее не леченных препаратами интерферонов, в том числе пациентов с компенсированным ЦП (класс А по Чайлду–Пью). Участники исследования рандомизированы в три группы терапии в соотношении 1:1:1, без ослепления. В двух основных группах больные получали Альгерон в дозе 1,5 мг/кг/нед или 2,0 мг/кг/нед в сочетании с рибавирином 800–1400 мг/сут, в группе активного контроля — ПегИнtron в дозе 1,5 мг/кг/нед в комбинации с рибавирином 800–1400 мг/сут. Пациенты были равномерно распределены по основным предикторным факторам между группами, поскольку выполнялась стратификация участников по четырем признакам — возрасту, полу, генотипу HCV и вирусной нагрузке.

После 12 нед лечения проводилась оценка эффективности терапии: частота достижения *быстрого* (после 4 нед) и *раннего* (после 12 нед)

вирусологических ответов (БВО и РВО) по данным *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) сыворотки крови на РНК HCV (чувствительность 15 МЕ/мл). У больных с отсутствием вирусологического ответа после 12 нед ПВТ отменялась, и они выбывали из исследования; пациенты, достигшие вирусологического ответа, продолжали получать терапию в течение еще 12 или 36 нед в зависимости от генотипа HCV. Общая продолжительность ПВТ стандартная: для пациентов с 1-м генотипом HCV — 48 нед, со 2-м или 3-м генотипом — 24 нед.

По прошествии всеми участниками исследования 12-недельного периода терапии был выполнен анализ эффективности и безопасности препарата, а также его сравнительных ФК- и ФД-параметров. Как было предусмотрено дизайном исследования, на основании полученных данных в течение первых 12 нед лечения производился выбор терапевтической дозы Альгерона, отвечающей оптимальному балансу соотношения «риск — польза». После проведенного анализа все пациенты 1-й и 2-й основных групп получали Альгерон в выбранной дозе независимо от того, сколько инъекций препарата необходимо было сделать для завершения полного курса терапии. Дозирование ПегИнтрона на протяжении всего исследования не изменялось. На этих сроках также выполнялось ПЦР-исследование на РНК HCV с целью оценки ответа на момент окончания терапии — *непосредственного вирусологического ответа* (НВО). По прошествии 24 нед после последнего приема препаратов оценивался *устойчивый вирусологический ответ* (УВО).

Для определения эффективности лечения использовали *модифицированный ИТТ (intent-to-treat) анализ* (mITT), который включал показатели всех пациентов, которые были отнесены к какой-либо группе лечения (рандомизированы), получили хотя бы 1 дозу изучавшихся препаратов и не были исключены в начале исследования из-за серьезных нарушений правил и критериев включения/невключения протокола.

Статистическая обработка полученных результатов включала определение типа имеющихся данных и вида их распределения с применением критериев Шапиро–Уилка и Лиллефорса. В случае нормального распределения значений и равенства дисперсий (тест Левена) для оценки достоверности различий использовали классический критерий Стьюдента. В случае если распределение признаков являлось отличным от нормального, использовались непараметрические критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Вилкоксона для количественных или порядковых анализируемых признаков. *Точный критерий Фишера* (ТКФ) применялся для любых двумерных таблиц в том случае, если хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот значение было меньше или

равно 5. Критерий хи-квадрат (χ^2) использовался, если частоты во всех ячейках таблицы ожидаемых частот были больше или равны 5 (с поправкой Йетса). Для оценки бинарных признаков применялся показатель соотношения шансов (*Odds Ratio*, OR) и рассчитывались 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

В mITT-анализ вошли данные 150 пациентов, рандомизированных в три группы терапии по 50 человек в каждой. Средний возраст больных на момент включения в исследование составил 35 [30–41] лет. Использование возрастной градации (≤ 40 лет и > 40 лет) в качестве одного из параметров стратифицирования на этапе нормализации позволило равномерно распределить участников между группами по возрастному признаку, являющемуся, как известно, одним из предикторов успешности ПВТ. Отмечено преобладание пациентов мужского пола, которые составляли около $\frac{2}{3}$ из всей выборки пациентов. Соотношение лиц мужского и женского пола в исследуемых группах

(в том числе в подгруппах в зависимости от генотипа вируса) не имело статистически значимых различий (табл. 1).

У 52–56% больных в каждой группе диагностирован 1-й генотип вируса гепатита С. Стратифицирование по уровню вирусемии позволило равномерно распределить в исследуемые группы пациентов с высокой ($> 8 \times 10^5$ МЕ/мл) вирусной нагрузкой – около $\frac{1}{3}$ больных и низким уровнем вирусемии ($\leq 8 \times 10^5$ МЕ/мл) – примерно $\frac{2}{3}$ обследованных. Средняя масса тела пациентов на скрининге составила в группе 1 (Альгерон 1,5 мг/кг) 79,5 (68–85) кг, в группе 2 (Альгерон 2,0 мг/кг) – 85 (67–90) кг, в группе 3 (ПегИнtron) – 74,5 (63–80) кг ($p > 0,05$). Анализ средних значений массы тела внутри групп в зависимости от генотипа вируса также не выявил статистически значимых различий в сформированных выборках больных.

Фармакогенетический анализ совокупностей аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 в гене *интерлейкина 28В* (IL-28В) показал, что среди участников 1-й группы генотип rs12979860 Т/Т обнаружен у 7 человек (14% от количества пациентов в группе), С/Т

Таблица 1.

Исходные демографические и вирусологические характеристики пациентов, включенных в исследование, абс. число (%)

Параметр	Альгерон 1,5 мг/кг (n=50)	Альгерон 2,0 мг/кг (n=50)	ПегИнtron 1,5 мг/кг (n=50)
НСV генотип 1	26 (52)	27 (54)	28 (56)
НСV генотипы 2/3	24 (48)	23 (46)	22 (44)
Мужчины	37 (74)	34 (68)	35 (70)
Женщины	13 (26)	16 (32)	15 (30)
Возраст ≤ 40 лет	40 (80)	35 (70)	36 (72)
Масса тела ≤ 70 кг	16 (32)	15 (30)	21 (42)
Вирусная нагрузка, МЕ/мл:			
высокая ($> 8 \times 10^5$)	17 (34)	16 (32)	14 (28)
низкая ($\leq 8 \times 10^5$)	33 (66)	34 (68)	36 (72)

Таблица 2.

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от типа полиморфизма rs12979860 (С>Т) и rs8099917 (Т>G) гена IL-28В, абс. число (%)

Тип нуклеотидных замен в регионе IL-28В	Тип полиморфизма IL-28В	Альгерон 1,5 мг/кг (n=50)	Альгерон 2,0 мг/кг (n=50)	ПегИнtron 1,5 мг/кг (n=50)
rs12979860 (С>Т)	С/С	19 (38)	17 (34)	13 (26)
	С/Т	24 (48)	26 (52)	26 (52)
	Т/Т	7 (14)	7 (14)	11 (22)
rs8099917 (Т>G)	Т/Т	25 (50)	28 (56)	20 (40)
	G/Т	22 (44)	20 (40)	24 (48)
	G/G	3 (6)	2 (4)	6 (12)

генотип – у 24 (48%), С/С – у 19 (38%). Во 2-й группе в число носителей гена Т/Т вошло 7 (14%) человек, Т/С – 26 (52%) и С/С – 17 (34%). В группе сравнения соответственно 11 (22%), 26 (52%) и 13 (26%) – табл. 2.

Распределение пациентов в группах в зависимости от полиморфизма rs809917 (Т>G) было следующим. В группе 1 Т/Т генотип обнаружен у 25 (50%) пациентов, G/T – у 22 (44%), G/G – у 3 (6%). Среди лиц, получавших Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг/нед, Т/Т генотип наблюдался у 28 (56%) человек, G/T – у 20 (40%), G/G – у 2 (4%). В группе ПегИнтрона распределение генотипов составило 20 (40%), 24 (48%) и 6 (12%) соответственно.

Оценка частоты достижения быстрого вирусологического ответа

Сравнительный анализ частоты достижения БВО после 4 нед терапии, который диагностировался как снижение вирусной нагрузки ниже предела детекции (15 МЕ/мл), не выявил статистически достоверных различий между исследуемыми группами. Среди пациентов с 1-м генотипом вируса БВО достигнут в 1-й группе в 42,3% случаев, во 2-й – в 22,2%, в 3-й – в 42,9% ($\chi^2 = 0,8$ при сравнении частоты в 1-й и 3-й группах; $\chi^2 = 0,18$ при сопоставлении 2-й и 3-й групп). У пациентов с генотипом, отличным от 1-го, БВО зарегистрирован в 1-й группе в 87,5%, во 2-й – в 95,7%, в группе сравнения – в 95,5%. Двусторонний ТКФ составил 0,6 и 1 при сопоставлении групп 1 и 3 и групп 2 и 3 соответственно.

Оценка частоты достижения раннего вирусологического ответа

РВО констатировался при наличии отрицательного результата ПЦР на РНК HCV (ниже предела детекции 15 МЕ/мл) либо при снижении вирусемии в ≥ 100 раз ($2\log_{10}$) после 12 нед лечения. У обследованных 1-й группы, которым был назначен Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг, ранний ответ наблюдался у 100% лиц с 2/3 генотипами HCV, а в подгруппе с 1-м генотипом не отмечался лишь у 3 больных, в остальных 88,5% случаев был достигнут (рис. 1). В группе 2 (Альгерон 2,0 мкг/кг) РВО зарегистрирован у 92,6% инфицированных 1-м генотипом HCV и в 95,7% случаев среди пациентов с 2/3 генотипами вируса (см. рис. 1). В группе ПегИнтрона частота РВО в популяции больных, имевших 1-й генотип вируса, составила 82,1%. Среди пациентов со 2/3 генотипами РВО достигнут в 95,5% (см. рис. 1).

Анализ полученных результатов показал отсутствие статистически значимых различий между группами, получавшими Альгерон в разных дозах, и группой больных, применявших препарат сравнения, в том числе в зависимости от генотипа.

Выбор терапевтической дозы Альгерона

После того как все пациенты прошли 12-недельный курс терапии, был проведен анализ эффективности и безопасности исследуемых режимов лечения, на основании которого выбрана оптимальная терапевтическая доза Альгерона. Основными критериями для выбора, позволяющими прогнозировать высокую вероятность получения положительного эффекта и достаточно низкую вероятность появления нежелательных побочных и токсических эффектов, являлись:

- ♦ сравнительные результаты эффективности Альгерона в двух различных дозах в течение первых 12 нед,
- ♦ сравнительный анализ ФК- и ФД-параметров препарата в двух различных дозах (увеличение концентрации интерферона- α по сравнению с исходными показателями и степень максимального прироста интерферон-индуцированного биомаркера – неоптерина),
- ♦ профиль безопасности и переносимости двух различных дозировок Альгерона в первые 12 нед лечения.

Оценка частоты достижения БВО и РВО показала отсутствие статистически значимой разницы между группами пациентов, применявших Альгерон в различных дозах. С учетом результатов исследования ФК Альгерона отмечалось статистически значимое увеличение концентрации интерферона- α по сравнению с исходными показателями во всех группах. В то же время продемонстрировано отсутствие различий между двумя дозировками Альгерона в динамике концентраций интерферона- α . Изучение ФД-эффектов препарата в группах пациентов, применявших его в дозе 1,5 мкг/кг и 2,0 мкг/кг, показало достоверное в равной степени увеличение концентрации неопте-

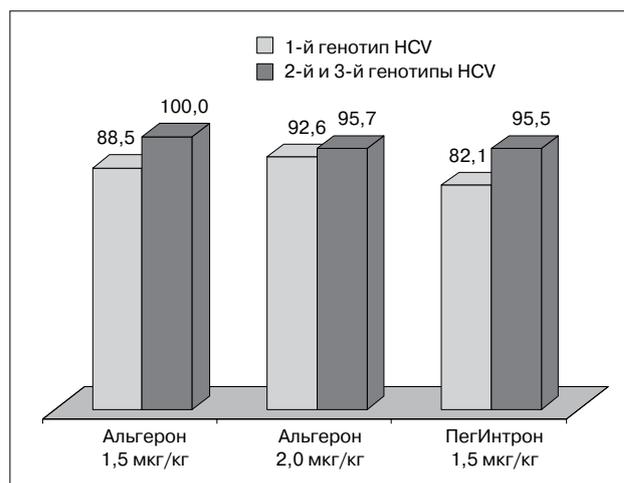


Рис. 1. Частота достижения РВО в исследуемых группах в мИТТ-анализе в зависимости от генотипа HCV, %

рина, являющегося маркером биологической активности интерферона, в обеих исследуемых группах.

Профиль безопасности в течение первых 12 нед использования Альгерона в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг являлся, в целом, аналогичным таковому у ПегИнтрона. Однако при использовании 2,0 мкг/кг чаще требовалось контролировать вводимые дозы из-за нежелательных явлений, а также использовать филграстим для коррекции нейтропении.

На основании полученных результатов, свидетельствующих об отсутствии разницы в эффективности (достижении БВО и РВО), ФК- и ФД-параметрах, а также с учетом более благоприятного профиля безопасности меньшей дозы исследуемого препарата выбрана терапевтическая доза Альгерона 1,5 мкг/кг.

Оценка частоты достижения вирусологического ответа на момент окончания терапии

Частота достижения вирусологического ответа на момент окончания терапии (непосредственный вирусологический ответ) оценивалась у пациентов с 2/3 генотипами HCV через 24 нед, у инфицированных 1-м генотипом — спустя 48 нед в соответствии со стандартным режимом лечения ХГС в зависимости от генотипа вируса. Достижение НВО констатировалось в случае отрицательного результата при проведении ПЦР на РНК HCV (менее 15 МЕ/мл) в указанные сроки.

Согласно дизайну исследования, все пациенты, получавшие Альгерон, должны были в дальнейшем получать выбранную в качестве терапевтической дозу препарата независимо от того, сколько инъекций необходимо было сделать до окончания полного курса терапии. Поэтому после анализа первых 12 нед лечения пациенты 1-й и 2-й групп получали Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг. Соответственно сравнительный анализ вирусологических ответов (непосредственного и устойчивого) проводился между пациентами, получавшими Альгерон, независимо от того, какая доза препарата изначально была назначена, и между аналогичными показателями в группе сравнения (ПегИнтрон).

Среди инфицированных 1-м генотипом HCV пациентов, получавших Альгерон, НВО наблюдался у 83% (у 44 человек из 53), среди аналогичных пациентов, применявших ПегИнтрон, — у 71,4% (у 20 из 28); OR=1,96, 95% ДИ 0,66–5,8 (табл. 3). У больных с 2/3 генотипами ответ на момент окончания терапии зафиксирован в 93,6% случаев среди пациентов группы Альгерона (у 44 из 47 пациентов) и в 81,8% случаев в группе сравнения — у 18 из 22 человек (OR=3,3, 95% ДИ 0,66–16,10).

Таким образом, можно констатировать, что НВО отмечался с одинаковой частотой как в группах получавших Альгерон, так и в группе активного контроля, участники которой применяли ПегИнтрон. Статистически значимых различий

в частоте достижения НВО не отмечено и при анализе полученных данных в подгруппах больных, стратифицированных по генотипу HCV.

Оценка частоты достижения УВО

Частота достижения УВО оценивалась как доля рандомизированных пациентов в каждой группе с достижением отрицательного результата ПЦР на РНК HCV (<15 МЕ/мл) через 24 нед после окончания лечения.

У лиц, имевших 1-й генотип, УВО отмечен у 36 (67,9%) из 53 участников, получавших Альгерон, и у 16 (57,1%) из 28 применявших ПегИнтрон (mITT-анализ) — см. табл. 3. Статистически значимой разницы представленных данных не получено (OR=1,59, 95% ДИ 0,60–4,10).

Пациенты, инфицированные 2/3 генотипами HCV, достигли УВО в 83% случаев (39 из 47) в группе Альгерона и в 81,8% случаев (18 из 22) в группе ПегИнтрона (OR=1,1, 95% ДИ 0,29–4,07) — см. табл. 3.

Полученные результаты позволяют заключить, что частота достижения конечной цели терапии хронического гепатита С — устойчивого вирусологического ответа при использовании препарата Альгерон не имеет статистически значимых различий по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, применявших в качестве препарата сравнения ПегИнтрон, включенный в стандарт комбинированной ПВТ хронической HCV-инфекции.

Дополнительно для оценки частоты УВО использовался per-protocol analysis, который включал данные всех пациентов, прошедших запланированный курс терапии (см. табл. 3).

Среди пациентов с 1-м генотипом, применявших Альгерон, полный 48-недельный курс лечения прошли 44 из 53 пациентов. У данных участников УВО регистрировался в 81,8% случаев (см. табл. 3). Причинами досрочного окончания терапии являлись: отсутствие РВО ($n=4$), нежелательные явления ($n=3$), определяемая вирусная нагрузка на 24-й неделе терапии ($n=1$), отзыв согласия ($n=1$).

Среди пациентов с 2/3 генотипами запланированный 24-недельный курс терапии Альгероном прошли 44 из 47 больных. Из этих 44 пациентов УВО достигли 88,6%. Причинами досрочного выбытия из исследования в 2 случаях послужило отсутствие приверженности лечению и несоблюдение процедур протокола участниками, в 1 случае — добровольный отзыв согласия на участие в исследовании.

В группе активного контроля полный 48-недельный курс выполнен у 20 из 28 пациентов с 1-м генотипом HCV. УВО у данных пациентов достигнут в 80% случаев. Причинами досрочного выбытия из исследования и отмены проводимого лечения являлись: отсутствие РВО ($n=4$), нежелательные явления ($n=4$).

Таблица 3

Частота достижения НВО и УВО в исследуемых группах, абс. число (%)

Результат	Альгерон + рибавирин (n=100)			ПегИнтрон + рибавирин (n=50)		
	Все генотипы (n=100)	1-й генотип HCV (n=53)	2/3-й генотипы HCV (n=47)	Все генотипы (n=50)	1-й генотип HCV (n=28)	2/3-й генотипы HCV (n=22)
Непосредственный вирусологический ответ (mITT-анализ)	88 из 100 (88,0)	44 из 53 (83,0)	44 из 47 (93,6)	38 из 50 (76,0)	20 из 28 (71,4)	18 из 22 (81,8)
Устойчивый вирусологический ответ (mITT-анализ)	75 из 100 (75,0)	36 из 53 (67,9)	39 из 47 (83,0)	34 из 50 (68,0)	16 из 28 (57,1)	18 из 22 (81,8)
Per protocol-анализ	Альгерон 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин (n=88)			ПегИнтрон 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин (n=38)		
	Все генотипы (n=88)	1-й генотип HCV (n=44)	2/3-й генотипы HCV (n=44)	Все генотипы (n=38)	1-й генотип HCV (n=20)	2/3-й генотипы HCV (n=18)
Устойчивый вирусологический ответ	75 из 88 (85,2)	36 из 44 (81,8)	39 из 44 (88,6)	34 из 38 (89,5)	16 из 20 (80,0)	18 из 18 (100,0)

Примечание. $p > 0,05$ при сравнении всех соответствующих показателей между группами и подгруппами в зависимости от генотипа HCV.

Пациенты, имеющие 2/3 генотипы вируса, прошли полный курс терапии ПегИнтроном в течение 24 нед в 18 случаях из 22. В этой подгруппе УВО зарегистрирован у всех больных. Досрочное выбывание из исследования в 3 случаях было связано с развитием нежелательных явлений, в 1 случае — с нарушением приверженности терапии и несоблюдением процедур исследования.

Полученные результаты о частоте достижения НВО и УВО в исследуемых группах, рассчитанной на основании mITT-принципа, а также о частоте достижения УВО в подгруппе пациентов, прошедших полный курс предписанного лечения (per protocol), суммированы в табл. 3.

Представляет интерес разделение больных, не достигших УВО, на подгруппы в зависимости от типа ответа на терапию. В группе пациентов, не имевших УВО вследствие вирусологической неудачи, которые получали Альгерон, доля участников с нулевым ответом (Null Response) составила 22,2% (4 из 18), с частичным ответом (Partial Response) — 5,6% (1 из 18), с рецидивами (Relapse) — 72,2% (13 из 18). В группе контроля среди лиц, не достигших УВО вследствие вирусологической неудачи, доля участников с Null Response составила 57,1% (4 из 7), с Relapse — 42,9% (3 из 7) — рис. 2.

Оценка частоты достижения биохимического ответа

В настоящем исследовании было предусмотрено проведение биохимического анализа крови на каждом плановом визите — в первый месяц лечения 2 раза, далее — 1 раз в месяц (при нали-

чии значимых отклонений чаще) с целью оценки эффективности лечения и выявления возможного токсического действия проводимой терапии на функцию печени и почек для последующей модификации дозы препаратов.

На основании сывороточной концентрации аланинаминотрансферазы (АлАТ), отражающей степень цитолитических процессов в печени, оценивалась частота достижения биохимического ответа, которая рассчитывалась как доля больных (%) с зарегистрированным уровнем АлАТ ≤ 40 Ед/л для мужчин и ≤ 31 Ед/л для женщин (согласно референсным значениям центральной лаборатории) после 12, 24 и 48 нед терапии (для пациентов с 1-м генотипом) и через 24 нед после окончания лечения.

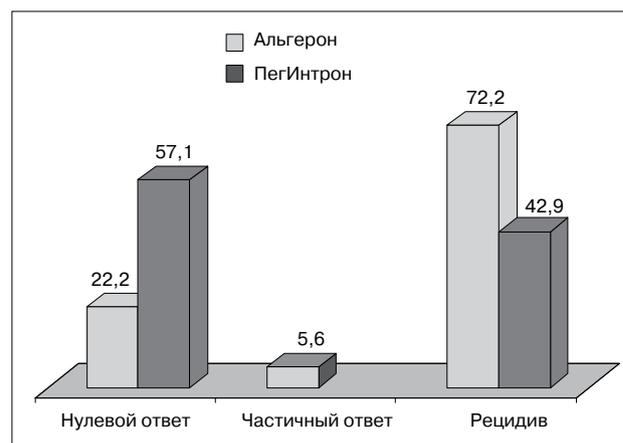


Рис. 2. Распределение пациентов в исследуемых группах, не достигших УВО вследствие вирусологической неудачи, по типу ответа на терапию, %

Таблица 4

Частота основных нежелательных явлений в исследуемых группах, абс.число (%)

Нежелательное явление	Альгерон (n=101)	ПегИнтрон (n=50)	Значение p (двусторонний ТКФ) при сравне- нии групп
Гриппоподобный синдром	86 (85,15)	49 (98)	p=0,02
Астения (слабость, вялость, усталость)	63 (62,38)	22 (44)	p=0,04
Снижение массы тела:			
1-й степени	25 (24,75)	12 (24)	p=1
2-й степени	11 (10,9)	8 (16)	p=0,44
3-й степени	1 (0,99)	—	—
Гипотиреоз	3 (2,97)	1 (2)	p=1
Тиретоксикоз	1 (0,99)	—	—
Хронический тиреоидит	1 (0,99)	—	—
Головная боль	52 (51,48)	32 (64)	p=0,17
Головокружение	12 (11,89)	5 (10)	p=0,79
Депрессия	13 (12,87)	3 (6)	p=0,27
Тревожность, беспокойство	2 (1,98)	—	—
Раздражительность, эмоциональная лабильность	15 (14,85)	4 (8)	p=0,3
Нарушения сна	9 (8,91)	4 (8)	p=1
Тошнота	14 (13,86)	7 (14)	p=1
Рвота	6 (5,94)	3 (6)	p=1
Боли в животе	9 (8,91)	3 (6)	p=0,75
Изжога	5 (4,95)	1 (2)	p=0,66
Снижение аппетита	10 (9,90)	10 (20)	p=0,12
Диарея	17 (16,83)	4 (8)	p=0,21
Сухой кашель	16 (15,84)	5 (10)	p=0,45
Меноррагия	—	1 (2)	
Дисменорея	4 (3,96)	2 (4)	p=1
Миалгии	30 (29,70)	24 (48)	p=0,03
Артралгии	33 (32,67)	16 (32)	p=1
Оссалгии	5 (4,95)	1 (2)	p=0,66
Алопеция	27 (26,73)	12 (24)	p=0,84
Кожный зуд	21 (20,79)	7 (14)	p=0,38
Сыпь	14 (13,86)	6 (12)	p=0,81
Сухость, шелушение кожи	23 (22,77)	7 (14)	p=0,28
Лейкопения:			
1-й степени	29 (28,71)	13 (26)	p=0,85
2-й степени	45 (44,55)	23 (46)	p=1
3-й степени	20 (19,80)	11 (22)	p=0,83
Нейтропения:			
1-й степени	11 (10,90)	10 (20)	p=0,14
2-й степени	36 (35,64)	14 (28)	p=0,37
3-й степени	29 (28,71)	13 (26)	p=0,85
4-й степени	2 (1,98)	1 (2)	p=1
Лимфопения:			
1-й степени	8 (7,92)	9 (18)	p=0,098

Продолжение табл. 4 на с. 62

Окончание табл. 4

2-й степени	—	2 (4)	—
3-й степени	—	1 (2)	—
Тромбоцитопения:			
1-й степени	47 (46,53)	23 (56)	p=1
2-й степени	6 (5,94)	2 (4)	p=0,72
3-й степени	2 (1,98)	3 (6)	p=0,33
Анемия:			
1-й степени	73 (72,28)	33 (66)	p= 0,45
2-й степени	12 (11,88)	8 (16)	p=0,61
Гипергликемия	15 (14,85)	5 (10)	p=0,46
Гипогликемия	17 (16,83)	8 (16)	p=1
Повышение уровня тиреотропного гормона	12 (11,88)	3 (6)	p=0,39
Снижение уровня тиреотропного гормона	6 (5,94)	5 (10)	p=0,51

У большинства пациентов как в группе Альгерона, так и в группе ПегИнтрона нормализация уровня АЛАТ происходила к 12-й неделе терапии независимо от генотипа вируса. Не отмечено статистически значимых различий между группами по частоте достижения биохимического ответа в контрольные временные точки.

Оценка безопасности

При анализе безопасности оценивались любые отклонения в самочувствии и лабораторных показателях пациентов, получивших хотя бы одну дозу препаратов в рамках клинического исследования. В анализ включены данные 101 больного, получившего хотя бы одну дозу Альгерона (с учетом пациента, выбывшего на ранних стадиях исследования по причине нарушения правил протокола — выраженная депрессия по шкале Бека до проведения одной инъекции, который был исключен из mITT-анализа), и 50 пациентов, получивших хотя бы одну дозу ПегИнтрона.

В целом, все зарегистрированные нежелательные явления (табл. 4) были типичными для терапии препаратами интерферонов и рибавирина. Наиболее частой нежелательной реакцией являлось появление гриппоподобного синдрома, имевшего четкую временную связь с инъекцией пэгинтерферона альфа. Гриппоподобный синдром характеризовался лихорадкой, головной болью, ломотой в теле, возникающими в течение нескольких часов после введения интерферона и сохраняющимися, как правило, не более 2–3 сут. Выраженность данной симптоматики регрессировала по мере увеличения длительности терапии. Гриппоподобный синдром наблюдался у 86 (85,15%) пациентов, получавших Альгерон, и у 49 (98%) больных группы сравнения (см. табл. 4). Различия между группами оказались статистически значимыми (двусторонний ТКФ=0,02), что, по всей видимости, связано с некоторыми фарма-

кокинетическими отличиями данных препаратов, в частности с меньшим объемом распределения Альгерона.

Для группы Альгерона более характерным было возникновение астенического синдрома (слабость, вялость, усталость) без лихорадки в первые сутки после выполнения очередной инъекции препарата (обнаружены статистически значимые различия между группами по частоте регистрации астении).

К часто встречающимся нежелательным явлениям относились головная боль, а также различные изменения со стороны психики (в основном в виде раздражительности, эмоциональной лабильности, депрессии). Связь указанных побочных реакций с проводимой терапией расценивалась исследователями как определенная. Достоверных различий по частоте данных нежелательных явлений в группах изучаемого препарата и препарата сравнения не найдено.

Характерные для применения интерферонов и рибавирина гематологические отклонения наблюдались в обеих группах пациентов. Наиболее часто отмечалась лейкопения, зарегистрированная у 94 больных, получавших Альгерон (93%) и у 47 пациентов, получавших ПегИнтрон (94%). При этом клинически значимая лейкопения (2-й и 3-й степени) зарегистрирована у 65 (64,4%) больных группы Альгерона и у 34 (68%) пациентов группы сравнения (p>0,05). Характерными сдвигами лейкоцитарной формулы являлись нейтропения, лимфопения, лимфоцитоз. Также констатированы: тромбоцитопения — у 55 (54%) больных, получавших Альгерон, и у 28 (56%) пациентов группы сравнения, и анемия — у 85 (84%) больных группы Альгерона и у 41 (82%) пациента группы сравнения. Статистически значимых различий между группами при анализе показателей в зависимости от степени выявляемых отклонений не обнаружено.

Необходимость в снижении дозы препаратов, применявшихся в рамках данного клинического исследования (Альгерон, ПегИнtron, Ребетол), и назначения сопутствующей терапии для коррекции гематологических нарушений возникла у 46 (44,5%) человек в группе Альгерона и у 20 (40%) в группе ПегИнтрона. При этом введение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов проводилось у 30,7% пациентов, получавших исследуемый препарат, и у 26%, применявших препарат сравнения. Это различие не является статистически достоверным ($p=0,56$) и связано с тем, что в начальном периоде исследования 50% больных из группы Альгерона получали большую дозу интерферона альфа-2b (2,0 мкг/кг/нед), что привело к увеличению частоты потребности в использовании филграстима. Необходимость в коррекции дозы или отмене ИФН в связи с развитием лейко-, нейтро- и тромбоцитопении возникла у 8 (7,92%) пациентов в группе Альгерона и у 5 (10%) в группе ПегИнтрона. Потребность в коррекции дозы или отмене Ребетола вследствие анемии отмечалась у 7 (6,93%) человек в группе Альгерона и у 8 (16%) в группе сравнения.

В целом можно сказать, что частота встречаемости большинства нежелательных явлений в группах Альгерона и ПегИнтрона не имеет статистически достоверного различия. Таким образом, в проведенном исследовании продемонстрированы схожие профили безопасности для данных препаратов.

Заключение

В настоящем исследовании гипотеза состояла в том, что терапевтическая эффективность Альгерона, а также профиль безопасности препарата, как минимум, не будут уступать аналогичным параметрам у разрешенного к медицинскому применению препарата ПегИнtron. Для определения оптимальной дозы Альгерона, позволяющей достичь наибольшей эффективности и безопасности в терапии ХГС, были сформированы две группы больных, получавших Альгерон в двух дозах из предполагаемого терапевтического диапазона (1,5 и 2,0 мкг/кг).

Сравнительный анализ частоты достижения вирусологических ответов, оцениваемых в стандартные сроки (через 4, 12 нед, на момент окончания терапии и спустя 24 нед после завершения лечения), продемонстрировал отсутствие различий между группами пациентов, получавших терапию Альгероном и ПегИнтроном, в том числе при анализе полученных данных в подгруппах больных в зависимости от генотипа вируса гепатита С.

Проведенный анализ частоты развития нежелательных явлений при применении исследуемых режимов ПВТ, в целом, показал наличие схожих профилей безопасности как в группах Альгерона, так и в группе сравнения. Побочные реакции, регистрирующиеся у участников исследования, являлись характерными для терапии препаратами пегилированных интерферонов и рибавирина.

Отсутствие различий в эффективности, ФК- и ФД-параметрах при использовании Альгерона в дозе 1,5 мкг/кг по сравнению с 2,0 мкг/кг, а также обнаружение тенденции дозозависимого характера в возникновении ряда нежелательных явлений при применении Альгерона позволили сделать вывод об оптимальной терапевтической дозе указанного препарата, равной 1,5 мкг/кг/нед.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что препарат пегилированного интерферона альфа-2b Альгерон является эффективным и безопасным средством терапии хронической HCV-инфекции, не уступая по этим параметрам зарегистрированному препарату ПегИнtron, признанному стандартом в лечении гепатита С.

Выводы

Применение препарата Альгерон в комбинации с рибавирином в дозе 800–1400 мг/сут в рамках терапии ХГС у ранее не леченных больных характеризуется высокой эффективностью, позволяя достичь устойчивого вирусологического ответа у 83% пациентов, инфицированных 2/3 генотипами HCV, и у 67,9% больных с 1-м генотипом HCV. Статистически значимых различий с препаратом сравнения ПегИнtron не обнаружено.

Использование Альгерона в лечении больных ХГС характеризуется приемлемым профилем безопасности с наличием побочных реакций, характерных для всех вводимых парентерально препаратов интерферона. В общей сложности статистически значимых различий с препаратом сравнения ПегИнtron по частоте и выраженности нежелательных явлений не выявлено.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение Альгерона в терапии ХГС у ранее не леченных пациентов по следующей схеме:

– при инфицировании 1-м или 4-м генотипом HCV Альгерон 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут в течение 48 нед.

– при инфицировании 2-м или 3-м генотипом вируса Альгерон 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут в течение 24 нед.

Список литературы

1. *Моисеев С.В.* Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований. *Инфекционные болезни* 2010; 3 (8): 52–7.
1. *Moiseyev C.B.* Treatment of chronic hepatitis C: results of randomized controlled study. *Infectious diseases* 2010; 3 (8):52-7.
2. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Под ред. экспертной группы РФ по вопросам вирусных гепатитов; 2013.
2. Guidelines on diagnostics and treatment of hepatitis C in adults. ed.: Russian Federation viral hepatitis expert group; 2013.
3. *Тукач А.И., Фитилев С.Б., Шкробнева И.И.*, и др. Динамика уровня неоптерина в крови после однократно введения нарастающих доз препарата Альгерон у здоровых добровольцев. XX Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство» 13–15 апреля 2013 г.: Сборник материалов конгресса, с. 444–5.
3. *Tukach A.I., Fitilev S.B., Shkrebneva I.I.*, et al., Dynamics of blood neopterin level after single injection of increasing Algeron doses at healthy volunteers. XX Russian nat. congress «Man and drug» April, 13-15, 2013: Syllabus of proceedings of the congress, p. 444-5.
4. *Фитилев С.Б., Тукач А.И., Шкробнева И.И.*, и др. Определение терапевтической дозы Альгерона в комбинации его с рибавирином. XX Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство» 13–15 апреля 2013 г.: Сборник материалов конгресса, с. 453.
4. *Fitilev S.B., Tukach A.I., Shkrebneva I.I.*, et al. Assessment of therapeutic doze of Algeron in combination with ribavirin. XX Russian nat. congress «Man and drug» April, 13-15, 2013: Syllabus of proceedings of the congress, p. 453.
5. AASLD Practice guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An Update. *Hepatology*, April 2009; 1335–74.
6. *Bartosch B., Thimme R., Blum H.E, Zoulim F.* Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009; 51:810–20.
7. *Chernoskaya T., Rudenko E., Fitilev S.*, et al. New pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus: Development, characterization and results of phase I study with dose escalation in healthy volunteers. *Cytokine*. Vol. 59, Issue 3, September 2012.
8. *Coverdale S.A., Khan M.H., Byth K., Lin R., Weltman M., George J.*, et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:636–44.
9. *Donato F., Boffetta P., Puoti M.* A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75:347–54.
10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2011; (55):245–64.
11. *Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B.* An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 54:1433–44.
12. *Lavanchy D.* The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29 (Suppl 1):74–81.
13. *Sarrazin C., Christophe Hezode Ch., Zeuzem S., Jean-Michel Pawlotsky J.M.* Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2012; 88–100.
14. *Sheppard C.W., Finelli L., Alter M.J.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect. Dis* 2005; 5:558–67.
15. WHO Drug Information, 2012. 26 (1). International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN). Recommended INN: List 67. <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/RL67.pdf>
16. *Yang J.D., Roberts L.R.* Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:448–58.
17. *Yu M.L., Lin S.M., Chuang W.L.* et al. A sustained virological response to interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicenter study in Taiwan. *Antivir Ther* 2006; 11:985–94.
18. *Zein N.N.* The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Cleveland Clin J Med* 2003; 70 (Suppl 4):S2–6.