

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.339

## Эффективность применения препарата пегилированного интерферона альфа-2b «Альгерон» в лечении хронического гепатита С

М.В. Маевская<sup>1</sup>, О.О. Знойко<sup>2</sup>, Е.А. Климова<sup>2</sup>,  
С.Л. Максимов<sup>2</sup>, С.Н. Кижло<sup>3</sup>, Н.А. Петроченкова<sup>4</sup>,  
Ф.И. Нагимова<sup>5</sup>, Р.А. Иванов<sup>6</sup>, Ю.Н. Линькова<sup>6</sup>,  
Т.В. Черновская<sup>6</sup>

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

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

<sup>3</sup> Санкт-Петербургское ГУЗ «Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

<sup>5</sup> ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» Минздрава Республики Татарстан

<sup>6</sup> ЗАО «БИОКАД», РФ

### Efficacy of pegylated interferon alfa-2b «Algeron» in the treatment of chronic hepatitis C

M.V. Maevskaya<sup>1</sup>, O.O. Znoyko<sup>2</sup>, E.A. Klimova<sup>2</sup>, S.L. Maximov<sup>2</sup>,  
S.N. Kizhlo<sup>3</sup>, N.A. Petrochenkova<sup>4</sup>, F.I. Nagimova<sup>5</sup>, R.A. Ivanov<sup>6</sup>,  
Yu.N. Linkova<sup>6</sup>, T.V. Chernovskaya<sup>6</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

<sup>3</sup> Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg

<sup>4</sup> Smolensk State Medical Academy

<sup>5</sup> Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the Tatarstan Republic

<sup>6</sup> The Closed Joint-Stock Company «BIOCAD», Russia

**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 хронического гепатита С (ХГС) с последующим определением терапевтической дозы Альгерона.

**Aim of the study.** To compare efficacy and safety of Algeron 1.5 and 2.0 µg/kg with PegIntron in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C and to determine therapeutic dose of Algeron.

**Materials and Methods.** 150 adult treatment-naive patients with HCV (all genotypes) were randomized into 3 groups. In the two main groups the patients received

**Маевская Марина Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова

**Maevskaya Marina V.** – MD, PhD, professor of the chair of the internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Street, 1 bld. 1.

**Материал и методы.** В исследование включено 150 ранее не лечившихся взрослых больных ХГС (все генотипы), рандомизированных в 3 группы. В двух основных группах участники получали Альгерон в дозе 1,5 или 2,0 мкг/кг 1 раз в неделю в комбинации с рибавирином, в группе активного контроля – ПегИнтрон 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в комбинации с рибавирином. В качестве первичной конечной точки эффективности использовали частоту достижения *быстро* и *раннего вирусологических ответов* (БВО и РВО).

**Результаты.** Сравнительный анализ частоты достижения вирусологических ответов после 4-й и 12-й недель терапии, биохимического ответа не выявил статистически достоверных различий между группами. БВО зарегистрирован в 64 и 56% случаев в группах пациентов, получавших соответственно 1,5 и 2,0 мкг/кг Альгерона, в группе ПегИнтрона – в 66% (mITT-анализ,  $p>0,05$ ). Частота достижения РВО к 12-й неделе в группах Альгерона (независимо от назначенной дозы) составила 94%, в группе сравнения (ПегИнтрон) – 88% ( $p>0,05$ ). Анализ частоты наличия БВО, РВО в зависимости от генотипа *вируса гепатита С* (HCV) также не выявил статистических отличий между группами. Профиль безопасности использования Альгерона был аналогичен таковому у ПегИнтрона. Комплексная оценка показателей эффективности и безопасности позволила сделать вывод об оптимальной терапевтической дозе Альгерона, равной 1,5 мкг/кг/нед.

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Альгерона в подавлении репродукции HCV и позволяют рекомендовать использование препарата 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, цепагинтерферон альфа-2b, Альгерон.

Algeron in the dosage of 1.5 or 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ , in the active control group – PegIntron 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  in combination with ribavirin. Primary efficacy endpoints were *rapid* and *early virologic response* (RVR and EVR).

**Results.** Comparative analysis of virologic response rate after 4<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> weeks of the therapy and biochemical response did not show any statistically significant differences between the groups. RVR was observed in 64% and 56% of patients receiving Algeron 1.5 and 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , respectively, in the PegIntron group – in 66% (mITT analysis,  $p>0,05$ ). The frequency of EVR in Algeron groups after 12 weeks of treatment (regardless of a dose – 1.5 or 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) was 94%, in the reference group (PegIntron) – 88% ( $p>0,05$ ). RVR and EVR rate analysis according to HCV genotype also did not show statistically significant differences between the groups. Safety profiles of Algeron and PegIntron were similar. The complex assessment of the efficacy and safety allowed to make the conclusion about the optimal therapeutic dose of Algeron, equal to 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ .

**Conclusions.** Results of the study provide evidence of the high efficacy and safety of Algeron for suppression of HCV replication and make it possible to recommend Algeron 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  weekly in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naïve patients for 24–48 weeks depending on the HCV genotype.

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

Центральной проблемой современной гепатологии является инфицирование вирусом гепатита С (HCV), которое затрагивает более 170 млн человек в мире [5]. Высокий потенциал хронизации HCV-инфекции (до 80%) определяет наибольший удельный вес *хронического гепатита С* (ХГС) в общей структуре хронических гепатитов. Актуальность данной инфекции для практического здравоохранения, помимо высокой распространенности, обусловлена поражением наиболее социально активных групп населения, отсутствием специфической вакцинации против данного заболевания, а также высокой стоимостью лечения, что определяет недоступность использования большинством пациентов стандартных методов терапии [1, 5, 8].

Эрадикация вируса гепатита С посредством использования комбинированной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином позво-

ляет достичь главной цели противовирусного лечения – увеличения продолжительности жизни за счет снижения прогрессирования заболевания печени до стадии цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [2, 9]. Согласно общепризнанным стандартам, терапией первой линии при ХГС является использование пегилированного интерферона альфа в сочетании с рибавирином. Пегилирование молекулы интерферона – одно из направлений повышения эффективности проводимой терапии, позволившее увеличить время полувыведения препарата, снизить колебания его концентраций в крови, уменьшить иммуногенность и токсичность при одновременном повышении активности *in vivo* за счет более высокой физической стабильности и устойчивости к протеолитической деградации [3].

В настоящее время российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан инновационный препарат пегилированного интерферона

альфа «Альгерон», имеющий оригинальную структуру молекулы, которому в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ присвоено *международное непатентованное наименование* (МНН) *цепэгинтерферон альфа-2b* (серегинтерферон alfa-2b).

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 Альгерона, а также изучены его фармакокинетические и фармакодинамические свойства, профиль безопасности. С учетом полученных результатов представилась возможность приступить к изучению эффективности и безопасности препарата в условиях клинического исследования II–III фазы с применением стандартной схемы терапии ХГС.

Как показали многочисленные исследования, предиктором успешности лечения больных ХГС является снижение вирусной нагрузки в течение первых 12 нед комбинированной терапии, что позволяет оценить целесообразность дальнейшего продолжения лечения и диктует необходимость обязательного изучения вирусной кинетики в эти сроки [4, 6, 7]. Принимая во внимание данные факты, разработан дизайн настоящего клинического исследования, направленного на оценку эффективности и безопасности применения Альгерона в сравнении с ПегИнтроном в рамках комбинированной терапии ХГС (ClinicalTrials.gov number NCT01740089).

## Материал и методы исследования

В исследование было включено 150 взрослых (в возрасте 18–70 лет) ранее не леченных препаратами интерферонов больных ХГС, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлду–Пью). Пациенты распределялись в три группы в соотношении 1:1:1 без «ослепления». Стратификация выполнялась по четырем признакам – возрасту, полу, генотипу HCV и вирусной нагрузке.

В первую основную группу ( $n=50$ ) вошли пациенты, которые получали Альгерон в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю, подкожно, в комбинации с ежедневным приемом рибавирина (Ребетол) перорально, в суточной дозе 800–1400 мг.

Во вторую основную группу ( $n=50$ ) включались больные, которые получали Альгерон в дозе 2,0 мг/кг 1 раз в неделю, подкожно, в комбинации с ежедневным приемом рибавирина (Ребетол) перорально в той же дозе.

Третья группа (контроль) состояла из пациентов ( $n=50$ ), которые получали препарат сравнения – ПегИнтрон в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю, подкожно, также в комбинации, указанной выше.

После 12 нед лечения проводилась оценка эффективности терапии – частота достижения быстрого (после 4 нед) и раннего (после 12 нед) вирусологических ответов по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) сыворотки крови на РНК HCV (чувствительность 15 МЕ/мл). У больных с отсутствием вирусологического ответа после 12 нед *противовирусная терапия* (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 противовирусного лечения стандартная: для пациентов с 1-м генотипом HCV – 48 нед, со 2-м или 3-м генотипом – 24 нед.

Гипотеза настоящего исследования состояла в том, что исследуемое лекарственное средство (Альгерон) не менее эффективно, чем препарат сравнения (ПегИнтрон) в достижении первичных конечных точек. Высокая предиктивная ценность быстрого (БВО) и раннего (РВО) вирусологического ответа, выбранных в качестве первичных конечных точек, в достижении устойчивого ответа на терапию позволяет экстраполировать результаты первых 12 нед лечения на эффективность препаратов в целом.

БВО констатировался при наличии отрицательного результата ПЦР на РНК HCV ( $< 15$  МЕ/мл) после 4 нед терапии. РВО расценивался при отрицательном результате ПЦР на РНК HCV (полный РВО) либо при снижении вирусемии в  $\geq 100$  раз (частичный РВО) после 12 нед лечения. Визиты пациентов в исследовательские центры осуществлялись в течение первого месяца терапии один раз в две недели, далее – один раз в месяц, в ходе визитов участникам исследования выполнялись стандартные клинико-лабораторные обследования, направленные на контроль эффективности и безопасности проводимого лечения.

Для оценки эффективности терапии использовался модифицированный ИТТ (intent-to-treat) анализ (mITT), который включал данные всех пациентов, которые были отнесены к какой-либо группе лечения (рандомизированы), получили хотя бы 1 дозу исследуемых препаратов и не были исключены в начале исследования вследствие серьезных нарушений критериев 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. Если распределение признаков отли-

чалось от нормального, применялись непараметрические критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Вилкоксона для количественных или порядковых анализируемых признаков. Точный критерий Фишера (ТКФ) использовался 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 ( $\chi^2$ ) применялся, когда частоты во всех ячейках таблицы ожидаемых частот были больше или равны 5 (с поправкой Йетса). Для оценки бинарных признаков использовалось соотношение шансов (OddsRatio, OR) и рассчитывались 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

### Результаты исследования и их обсуждение

В mITT-анализ вошли данные 150 пациентов, рандомизированных в три группы по 50 человек в каждой. Использование в качестве параметров стратифицирования основных предикторов, влияющих на успешность терапии, позволило равномерно распределить больных между группами по возрастному, половому признакам, генотипам HCV и уровню исходной вирусной нагрузки.

Средний возраст всех пациентов на момент включения в исследование составил 35 лет (30–41). Отмечено преобладание лиц мужского пола, которые составляли около 2/3 из всей выборки больных. В каждой группе у 52–56% пациентов диагностирован 1-й генотип вируса гепатита С; высокий уровень виремии ( $>8 \cdot 10^5$  МЕ/мл) в сформированных группах наблюдался в 28–34% случаев.

Фармакогенетическое исследование показало отсутствие различий между группами в отношении основных детерминант ответа на лечение ХГС при анализе полиморфизма как однонуклеотидных замен rs12979860 (C>T), так и rs8099917 (T>G) гена IL28B.

**Быстрый вирусологический ответ.** Сравнительный анализ частоты достижения БВО не выявил статистически достоверных различий между группами, в том числе при анализе в подгруппах в зависимости от генотипа HCV.

Изучение вирусной кинетики после первых 4 нед терапии в группе пациентов, получающих Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг, продемонстрировало снижение вирусной нагрузки ниже порога детекции (15 МЕ/мл) у 32 (64%) из 50 больных (рис. 1). У 17 (34%) человек данной группы этот показатель превышал пороговые значения, однако у 13 из них он снизился более чем на  $2 \log_{10}$  и только у 4 (все пациенты с 1-м генотипом HCV) – менее чем в 100 раз. Вирусная нагрузка относительно исходной у пациентов с определяемым уровнем вируса в крови после 4-недельного периода лечения снизилась в среднем в 12449,4 раза.

В группе получавших Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг вирусная нагрузка через 4 нед снизилась до уровня менее 15 МЕ/мл у 28 (56%) из 50 больных (см. рис. 1). Из них у 22 (44%) методом ПЦР в крови найден вирус гепатита С (у 21 с 1-м генотипом и только у одного с 3-м генотипом вируса), однако у всех этих пациентов отмечалась положительная динамика – вирусная нагрузка уменьшалась в среднем в 8114,5 раза. Лишь в 6 случаях у пациентов с 1-м генотипом вируса снижение было менее чем на  $2 \log_{10}$ .

В третьей группе (ПегИнtron) авиремия после 4 нед зафиксирована у 33 (66%) из 50 пациентов (см. рис. 1). У 17 из 50 человек (34%), получавших ПегИнtron, отмечалась остаточная виремия (у 16 пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, и у одного больного с 3-м генотипом вируса). Вирусная нагрузка у данных пациентов в среднем снизилась в 750,1 раза. У 7 пациентов, не достигших БВО, снижение было менее чем на  $2 \log_{10}$ .

**Ранний вирусологический ответ.** Частота достижения РВО в группах Альгерона (независимо от назначенной дозы – 1,5 или 2,0 мкг/кг) составила 94%, в группе ПегИнтрона – 88% (mITT-анализ, двусторонний ТКФ = 0,5 при сравнении 1-й и 3-й групп и 2-й и 3-й групп). Полный РВО (снижение вирусной нагрузки ниже предела детекции 15 МЕ/мл) зарегистрирован в 88% и 84% в группах пациентов, получавших соответственно 1,5 и 2,0 мкг/кг Альгерона, в группе – ПегИнтрона – в 84%, что не имело статистически значимой разницы между всеми исследуемыми группами (см. таблицу).

Анализ частоты РВО в зависимости от генотипа HCV также не выявил статистических отличий между группами. У участников исследования 1-й группы, которым был назначен Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг, РВО наблюдался у 100% лиц с 2-м или 3-м генотипом вируса. В подгруппе с 1-м генотипом лишь у 3 больных не отмечалось РВО, в остальных 88,5% случаев ответ был достигнут

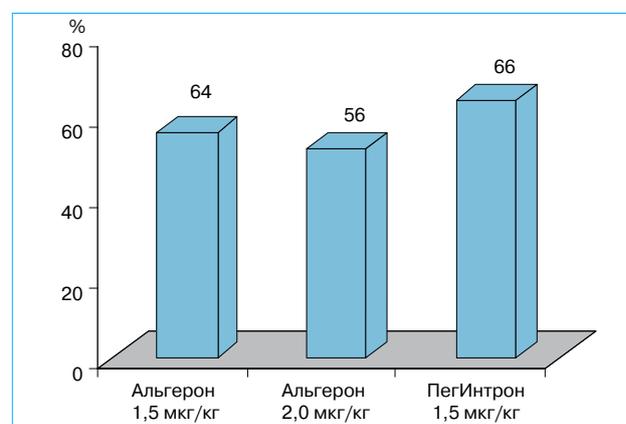


Рис. 1. Частота достижения БВО в исследуемых группах

## Частота достижения РВО в исследуемых группах, %

Тип РВО	Альгерон 1,5 мкг/кг (n=50)	Альгерон 2,0 мкг/кг (n=50)	ПегИнtron 1,5 мкг/кг (n=50)
Полный (вирусная нагрузка ниже предела детекции 15 МЕ/мл)	88	84	84
Частичный (снижение исходной вирусной нагрузки $\geq 2 \log_{10}$ )	6	10	4
Общее количество пациентов, достигших РВО	94	94	88

(рис. 2). Во второй группе (Альгерон 2,0 мкг/кг) РВО зафиксирован в 95,7% среди инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса и в 92,6% – среди пациентов с 1-м генотипом. В группе сравнения, пациенты которой получали ПегИнtron, частота РВО зарегистрирована в 95,5% случаев в популяции больных, имевших 2-й или 3-й генотип вируса, и в 82,1% среди пациентов с 1-м генотипом (см. рис. 2).

Анализ первичной конечной точки эффективности исследуемого препарата базировался на гипотезе о том, что частота достижения РВО при использовании Альгерона является не меньшей, чем при применении ПегИнtrона с рассматриваемыми клинически незначимыми отличиями, составляющими менее 20% (non-inferiority margin,  $\delta = -0,2$  или  $-20\%$ ). Для доказательства не меньшей эффективности нижняя граница 95% ДИ для OR (соотношения шансов) между разницей в частоте достижения РВО при использовании Альгерона и ПегИнtrона должна превышать non-inferiority margin ( $-20\%$ ).

Поскольку частота достижения РВО при проведении mITT-анализа в группах Альгерона с различными дозовыми режимами (1,5 и 2,0 мкг/кг) была одинаковой (94%), результаты при оценке OR между первой группой (Альгерон 1,5 мкг/кг) и третьей группой (ПегИнtron), а также между

второй (Альгерон 2,0 мкг/кг) и третьей группами оказались аналогичными.

Значение OR при сопоставлении частоты РВО между исследуемыми группами составило 2,14 (95% ДИ 0,5–9,1). Это позволяет констатировать, что исследуемый препарат Альгерон в дозах 1,5 мкг/кг или 2,0 мкг/кг не менее эффективен, чем препарат сравнения ПегИнtron в достижении РВО после 12 нед терапии.

Дополнительно проанализированы значения OR при сравнении частоты БВО между первой и третьей группами – OR=1,1 (95% ДИ 0,5–2,5), а также между группой 2 и группой 3 – OR=1,5 (95% ДИ 0,7–3,4), что также свидетельствует о сопоставимости исследуемых препаратов в частоте достижения авиремии к 4-й неделе лечения.

Таким образом, на основании отсутствия статистически достоверных отличий в регистрации БВО и РВО среди пациентов, получавших Альгерон в различных дозах (1,5 и 2,0 мкг/кг) и препарат сравнения ПегИнtron, можно считать установленным, что первичные конечные точки в настоящем исследовании достигнуты.

**Биохимический ответ.** Вторичной конечной точкой в данном исследовании являлось доказательство отсутствия различий между группами в частоте достижения биохимического ответа к 12-й неделе терапии, который оценивался как доля больных (%) с зарегистрированным уровнем АлАТ  $\leq$  верхней границы нормы к указанному сроку.

В общей сложности в группах пациентов, получавших Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг или 2,0 мкг/кг, уровень АлАТ в пределах референсных значений после 12 нед отмечен у 35 (70%) из 50 человек, в группе ПегИнtrона – у 40 (80%) из 50:  $\chi^2$  с поправкой Йетса при сравнении первой и третьей групп, а также групп 2 и 3 составил 0,35. При анализе частоты достижения биохимического ответа в подгруппах в зависимости от генотипа HCV также не выявлено статистически значимых отличий.

**Оценка безопасности.** В целом все обнаруженные нежелательные явления были характерными для терапии препаратами интерферонов и рибавирина. Наиболее часто отмечался гриппоподобный синдром, имевший четкую временную связь с инъекцией пегилированного интерферона и проявлявшийся лихорадкой, головной болью, миалгией, артралгией, возникающими в течение

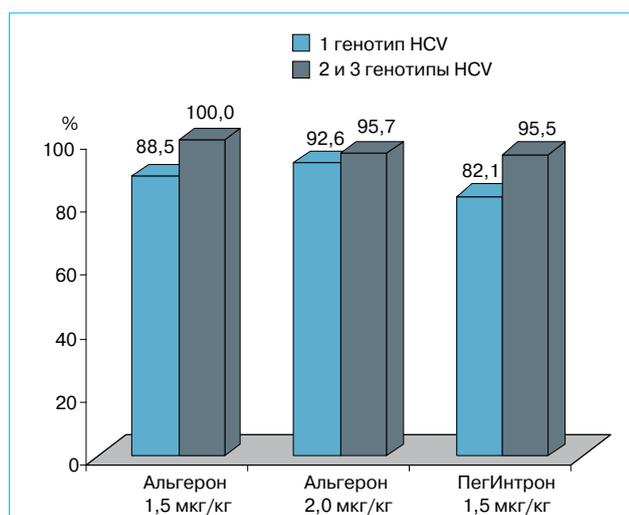


Рис. 2. Частота достижения РВО в исследуемых группах в зависимости от генотипа HCV

нескольких часов после введения интерферона и сохраняющимися, как правило, не более 2–3 сут. Профиль безопасности использования Альгерона в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг, в целом, являлся схожим и был аналогичным таковому у ПегИнтрона. Отмечена менее низкая частота регистрации гриппоподобного синдрома в группе Альгерона 1,5 мкг/кг по сравнению с группой Пегинтрона – 82 и 98% соответственно (двусторонний ТКФ=0,02). Кроме того, наблюдались различия между этими группами по частоте необходимости применения нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования симптомов в рамках гриппоподобного синдрома ( $\chi^2=0,02$ ).

Не найдено статистически значимых различий в частоте развития лейко- и нейтропении между всеми тремя исследуемыми группами. Однако при использовании большей дозы Альгерона чаще требовалось корректировать вводимые дозы вследствие нежелательных явлений, а также применять филграстим для коррекции нейтропении. Не было обнаружено статистически значимой разницы между тремя группами в частоте и выраженности местных реакций при введении препаратов, в то же время прослеживалась тенденция к меньшей регистрации местных проявлений в первой группе Альгерона (1,5 мкг/кг) по сравнению как со второй группой Альгерона (2,0 мкг/кг), так и группой ПегИнтрона.

**Выбор терапевтической дозы препарата Альгерон.** Основопологающими критериями для выбора терапевтической дозы Альгерона, позволяющими прогнозировать высокую вероятность получения положительного эффекта и достаточно низкую вероятность возникновения нежелательных побочных и токсических реакций, являлись результаты I фазы клинического исследования препарата. В рамках исследования I фазы был определен диапазон возможных терапевтических доз, который базировался на интегральной оценке уровня интерферона- $\alpha$  в сыворотке крови, величины максимального прироста неоптерина и параметрах переносимости здоровыми добровольцами.

Выбранные для проведения исследования II–III фазы предполагаемые дозы Альгерона (1,5 и 2,0 мкг/кг) являлись более низкими, чем максимально переносимая (3,0 мкг/кг) и превышали минимально эффективную дозу (1,0 мкг/кг), что соответствует алгоритму определения терапевтической дозы лекарственных средств.

На основании полученных результатов, свидетельствующих об отсутствии разницы в достижении БВО, РВО, биохимического ответа, а также с учетом более благоприятного профиля безопасности меньшей дозировки исследуемого препарата выбрана терапевтическая доза Альгерона 1,5 мкг/кг/нед.

Итак, в настоящем исследовании гипотеза состояла в том, что терапевтическая эффективность разработанного ЗАО «БИОКАД» (Россия)

препарата Альгерон (МНН: цепэгинтерферон альфа-2b), оцениваемая по частоте достижения БВО (отрицательный результат ПЦР на РНК HCV после 4 нед лечения), РВО (отрицательный результат ПЦР на РНК HCV либо снижение вирусемии в  $\geq 100$  раз после 12 нед лечения) и биохимического ответа (нормализация уровня трансаминаз к 12-й неделе терапии), 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 пациентов, получавших Альгерон в двух дозах из предполагаемого терапевтического диапазона (1,5 мкг/кг и 2,0 мкг/кг).

Высокая предиктивная ценность РВО, а также БВО и нормализации АлАТ к 12-й неделе терапии (биохимический ответ) в успешности проводимого лечения и достижении устойчивого вирусологического ответа позволила использовать перечисленные параметры в качестве конечных точек исследования.

Установлено отсутствие различий в частоте достижения БВО, РВО между группами пациентов, получавших терапию Альгероном в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг и ПегИнтроном, в том числе при анализе полученных результатов в подгруппах больных в зависимости от генотипа вируса гепатита С. Из этого следует, что первичные конечные точки изучения эффективности исследуемых препаратов достигнуты. На основании отсутствия статистически достоверных различий между тремя группами пациентов в частоте биохимического ответа после 12 нед лечения сделан вывод о достижении вторичной конечной точки исследования.

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

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что препарат пегилированного интерферона альфа-2b Альгерон (ЗАО «БИОКАД», Россия) является эффективным и безопасным средством терапии хронической HCV-инфекции, не уступая по данным параметрам зарегистрированному препарату ПегИнtron, признанному стандартным средством лечения гепатита С.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение Альгерона в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином в лечении ХГС у ранее не применявших ПВТ пациентов.

## Выводы

1. Применение препарата Альгерон в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином в дозе 800–1400 мг/сут в рамках терапии ХГС у ранее не леченных пациентов характеризуется высокой эффективностью в достижении БВО, РВО и биохимического ответа. Статистически значимых различий по данным параметрам с препаратом сравнения ПегИнtron не обнаружено.

2. Использование Альгерона в лечении больных ХГС характеризуется приемлемым профилем безопасности с наличием присущих всем парентерально вводимым препаратам интерферона неже-

лательных явлений. При сравнительной оценке выраженности и частоты развития нежелательных реакций можно констатировать, что в целом они сопоставимы с таковыми при использовании зарегистрированного препарата ПегИнtron.

3. Высокая эффективность Альгерона в достижении БВО и РВО, а также высокая предсказательная ценность в успешности достижения устойчивого вирусологического ответа при лечении HCV-инфекции позволяют рекомендовать применение данного препарата в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином для лечения хронического гепатита С у ранее не применявших ПВТ пациентов.

## Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т.* Перспективы в лечении хронического гепатита С // *Клин. гепатол.* – 2010. – № 3. – С. 3–11.
1. *Abdurakhmanov D.T.* The Prospects of the treatment of chronic hepatitis C // *The Clinical Hepatology.* – 2010. – N 3. – P. 3–11. [in Russian]
2. *Моисеев С.В.* Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований. *Инфекционные болезни.* – 2010. – Т. 3, № 8. – С. 52–57.
2. *Moissejev S.V.* The treatment of the chronic hepatitis C: the results of the randomized controlled studies // *The Infectious diseases.* – 2010. – Vol. 3, N 8. – P. 52–57. [in Russian]
3. *Никитин И.Г., Сторожаков Т.Н.* Пегилированные лекарственные препараты: современное состояние проблемы и перспективы // *Информ. бюл. «Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы».* – 2001. – Т. 3, № 13.
3. *Nikitin I.G., Storozhkov T.N.* The Pegylated medications: the modern condition of their problem and the Prospects / *The Information Bulletin. «The Viral Hepatitis: The Achievements and The Prospects».* – 2001. – Vol. 3, N 13. [in Russian]
4. *Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update AASLD practice guidelines // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49, N 4. – P. 1335–1374.
5. *Lavanchoy D.* The global burden of hepatitis C // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29 (suppl 1). – P. 74–81.
6. *Lee S.S., Heathcote E.J., Reddy K.R., et al.* Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD) // *J Hepatol.* – 2002. – Vol. 37, N 4. – P. 500–506.
7. *Marcellin P., Jensen D.M., Hadziyannis S.J., Ferenci P.* Differentiation of early virologic response (EVR) into RVR, complete EVR (cEVR) and partial EVR (pEVR) allows for a more precise prediction of SVR in HCV genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS). 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) November 2-6, 2007 Boston, MA.
8. *Sheppard C.W., Finelli L., Alter M.J.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5. – P. 558–567.
9. *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. – Vol. 11. – P. 985–994.