

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.28

Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С

В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская¹, П.О. Богомолов², И.Г. Никитин³,
А.О. Бугверов¹, А.В. Лапшин¹

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

² ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московский областной гепатологический центр

³ ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Results of the ORION open comparative randomized trial: evaluation of efficacy of the Russian drugs Altevir and Phosphogliv in combined treatment of chronic hepatitis C

V.T. Ivashkin¹, M.V. Mayevskaya¹, P.O. Bogomolov², I.G. Nikitin³, A.O. Buyeverov¹, A.V. Lapshin¹

¹ State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development

² Vladimirovsky Moscow regional research clinical institute, Moscow regional hepatological center

³ State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian national research medical university»

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor of Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1, Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development.

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, руководитель Московского областного гепатологического центра. Контактная информация: hepatology@monikiweb.ru; Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 8

Bogomolov Pavel O. — MD, head of the Moscow regional hepatological center. Contact information: hepatology@monikiweb.ru; Moscow, Schepkin street, 61/2, bld. 8

Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, проректор по учебной работе — первый проректор РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры госпитальной терапии. Контактная информация: nig@aha.ru

Nikitin Igor G. — MD, PhD, pro-rector for scientific activity — first pro-rector of the Pirogov Russian National Research Medical University, professor of chair of hospital therapy. Contact information: nig@aha.ru

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения препарата глицирризиновой кислоты «Фосфоглив»® в составе комбинированной терапии у больных *хроническим гепатитом С* (ХГС), ранее не получавших *противовирусную терапию* (ПВТ).

Материал и методы. В исследование были включены 80 амбулаторных пациентов в возрасте старше 18 лет с диагнозом ХГС, подтвержденным лабораторными и инструментальными методами. Больные в группе А (40 человек) до начала ПВТ получали фосфоглив *внутривенно* (в/в) по 2,5 г 5 раз в неделю на протяжении 4 нед, в последующие 4 нед он применялся в/в на фоне ПВТ Альтевиром® и рибавирином. Альтевир вводился подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином, дозированным по массе тела. По окончании введения фосфоглива пациентам назначали прием фосфоглива форте по 1 капсуле 3 раза в день совместно с продолжающейся ПВТ. Суммарная длительность терапии исследуемым препаратом для пациентов с 1-м генотипом HCV продолжалась 52 нед, со 2-м и 3-м генотипами – 28 нед. Больным группы Б фосфоглив не назначали, и они получали только стандартную ПВТ, соответствующую выявленному генотипу.

Результаты. Внутривенное введение фосфоглива, предшествовавшее началу стандартной ПВТ, привело к существенному снижению активности сывороточных трансаминаз в группе А, статистически значимо отличавшемся от исходного. У пациентов группы Б с одноименным генотипом HCV динамика уровня сывороточных трансаминаз до начала ПВТ отсутствовала.

Констатировано также достоверное снижение индекса гистологической активности у пациентов со 2/3 генотипом ХГС в обеих группах, причем изменение этого показателя в группе, получавшей стандартную ПВТ в комбинации с фосфогливом, было существенно более значительным по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию.

Статистически значимых различий по динамике вирусной нагрузки и частоте достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с одинаковым генотипом HCV между группами А и Б не выявлено. По частоте нежелательных явлений различия между группами также отсутствовали.

Выводы. Эффективность применения в лечении ХГС отечественного стандартного ИФН α альтевира в комбинации с рибавирином при 2-м и 3-м генотипах HCV, а также при 1-м генотипе HCV у пациентов с низкой вирусной нагрузкой можно расценивать как высокую. Добавление к терапии фосфоглива ведет к более быстрой положительной динамике биохимических и гистологических параметров.

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерферон α , рибавирин, глицирризиновая кислота, лечение.

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of application of «Phosphogliv»® (glycyrrhizinic acid) within combined therapy of patients with *chronic hepatitis C* (CHC) who received no previous *antiviral therapy* (AVT).

Material and methods. Overall 80 out-patients over 18 years of age with the diagnosis of CHC confirmed by laboratory and instrumental methods have been included in original study. Patients in group A ($n=40$) prior to onset of AVT received phosphogliv intravenously (iv) 2,5 g 5 infusions per week for 4 wks, in the subsequent 4 wks it was applied iv on a background of AVT by Altevir® and ribavirin. Altevir was injected subcutaneously in a dose of 3 million IU 3 times per week in combination to ribavirin dosed according to body weight. After the termination of phosphogliv infusions oral intake of phosphogliv forte of 1 capsule tid along with ongoing AVT was prescribed to patients. Total duration of treatment by studied drug for the 1-st HCV genotype patients was 52 wks, with 2nd and 3rd genotypes – 28 wks. The patient of the group B received no phosphogliv treatment, they received only standard AVT according to revealed virus genotype.

Results. Intravenous injection of phosphogliv, prior to beginning of standard AVT, resulted in essential decrease of serum transaminase activity in group A, that was statistically significantly different from initial level. In group B patients with same HCV genotype no dynamics of serum transaminases level prior to AVT was found.

Significant decrease of histological activity index in patients with 2/3 genotype of CHC in both groups and change of this score in the group, that received standard AVT in combination to phosphogliv was revealed as well, was much more significant in comparison to the group receiving standard treatment alone.

Statistically significant differences in dynamics of viral load and frequency of achievement of sustained virologic response in patients with identical HCV genotype between groups A and B was revealed. No difference in adverse events rate of between groups was observed.

Conclusions. Efficacy of domestic standard IFN- α altevir in combination to ribavirin in CHC treatment at 2nd and 3rd HCV genotypes, and at 1-st genotype HCV in patients with low viral load as well can be considered as high. Addition of phosphogliv to treatment leads to more rapid improvement of biochemical and histological scores.

Key words: chronic hepatitis C, interferon α , ribavirin, glycyrrhizinic acid, treatment.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении *хронического гепатита С* (ХГС), эта нозология остается актуальной проблемой как мирового, так и отечественного здравоохранения [4]. Помимо устойчивости некоторых вариантов HCV-инфекции к противовирусным препаратам и несвоевременной диагностики, немаловажным представляется экономический аспект. Высокая стоимость *противовирусной терапии* (ПВТ) больных ХГС в условиях недостаточной государственной поддержки и слабого развития страховой медицины сегодня в большинстве случаев тяжелым бременем ложится непосредственно на пациента. Внедрение тройных схем с ингибиторами вирусной протеазы/полимеразы, разработанных, в первую очередь, для 1-го генотипа HCV, сопряжено, наряду с существенным повышением эффективности лечения, с еще большим удорожанием и вероятностью дополнительных побочных эффектов [5, 6].

Терапия больных ХГС базируется на комбинированном использовании рекомбинантного *интерферона α* (ИФН α) и синтетического нуклеозида рибавирина [12, 28, 34]. Применение *пегилированных ИФН α* (ПегИФН α) позволило достичь впечатляющих результатов, однако высокая стоимость курсового лечения значительно ограничивает использование данных препаратов. В связи с этим, особенно у больных с 2-м и 3-м генотипами HCV, сохраняется значение схемы комбинированной терапии, основанная на использовании так называемых стандартных («короткого действия») ИФН.

В рамках региональной программы по лечению вирусных гепатитов, действующей в Московской области с 2008 г., только каждый 5-й больной ХГС получает терапию ПегИФН α . Это пациенты, инфицированные 1-м генотипом вируса с высокой вирусной нагрузкой и выраженным фиброзом, т. е. те, у которых вряд ли можно ожидать высокую вероятность ответа на терапию стандартным ИФН α . По данным крупнейшего мета-анализа, частота *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) у инфицированных HCV с 1-м генотипом и высокой вирусемией (более 600 000 МЕ/мл, или 2 000 000 копий/мл) составила 53% при применении ПегИФН α и 41% при применении стандартного ИФН α в комбинации с рибавирином ($p < 0,003$). В случае низкой вирусемии эти значения составили 62 и 52% соответственно ($p < 0,04$) [37]. Лечение стандартным ИФН α в комбинации с рибавирином при 2-м и 3-м генотипах HCV позволяет достичь УВО у 70–95% больных [1–3, 7, 11, 19, 20].

Ввиду повсеместной распространенности хронической HCV-инфекции и потенциально высокого риска формирования инвалидизирующих осложнений чрезвычайно актуальной представляется апробация эффективных схем терапии, базирующихся на применении отечественных противовирусных средств, а также изучение эффек-

тивности влияния комбинированной терапии с использованием адыювантных препаратов, обладающих гепатотропным действием, например глицирризиновой кислоты [10]. Препараты глицирризиновой кислоты применяются для лечения заболеваний печени в странах Азии, в первую очередь в Японии, более 30 лет. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что назначение глицирризиновой кислоты больным ХГС приводит к уменьшению выраженности некротических и воспалительных изменений и улучшению функциональных тестов печени у значительной части пациентов. Указанные свойства выявлены в том числе и у лиц, не ответивших на терапию интерферонами [14, 27, 31, 35].

Эффект глицирризиновой кислоты прежде всего обусловлен противовоспалительным действием и уменьшением повреждения печеночных клеток. Ее противовоспалительная активность реализуется путем прямого связывания молекулы с компонентами клеточной мембраны, в частности с липокортином I или такими ферментами, как фосфолипаза-A2, которая является иницирующим ферментом в системе метаболизма арахидоновой кислоты, и липооксигеназа, участвующая в продукции медиаторов воспаления. Глицирризиновая кислота селективно ингибирует активацию фосфорилирования этих ферментов [17, 26, 30]. Кроме того, глицирризиновая кислота и ее производные способны подавлять продукцию воспалительных хемокинов IL-8 и эотаксина I, являющихся мощными хемоаттрактантами лейкоцитов в процессе воспаления [22]. Гистологические и биохимические исследования свидетельствуют, что введение глицирризиновой кислоты восстанавливает функциональную активность клеток печени у больных острыми и хроническими гепатитами. В нескольких исследованиях показано, что длительное ее применение уменьшает частоту развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) [14, 18, 19, 36].

В настоящей статье представлены результаты клинического исследования по протоколу РНГ-МЗ/Р01-09 ОРИОН «Открытое сравнительное рандомизированное исследование применения препарата Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С», проведенного в период с 2009 по 2012 г. Разрешение на проведение исследования выдано регуляторными органами РФ в соответствии с действующими национальными нормативно-правовыми документами. Клиническое исследование было выполнено под научным руководством академика РАМН, профессора, доктора медицинских наук В.Т. Ивашкина.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения препарата глицирризиновой кислоты «Фосфоглив»® в составе комбинированной терапии у больных ХГС, ранее не

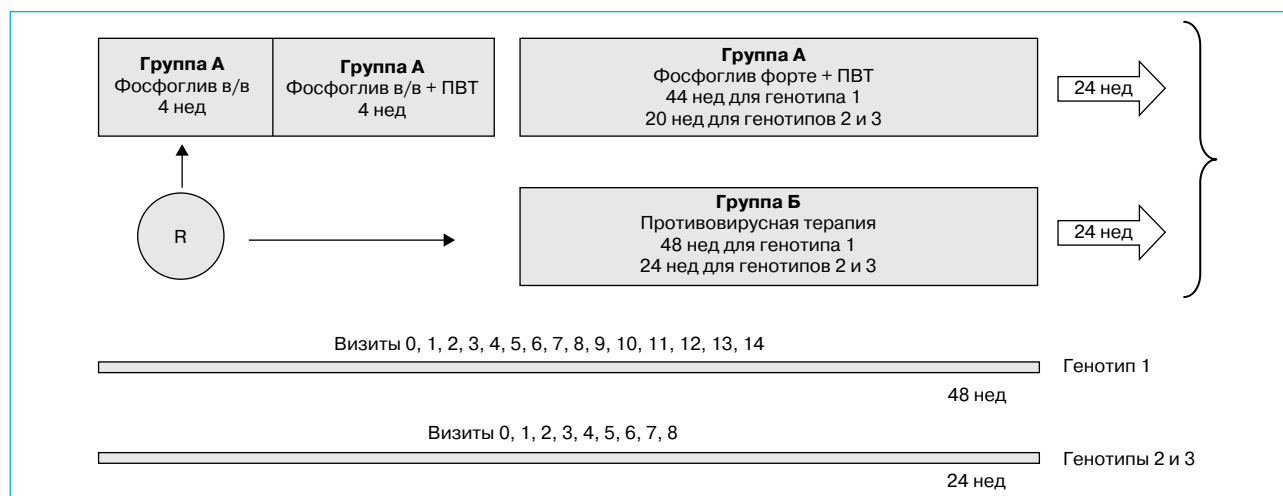


Рис. 1. Общая схема дизайна исследования

получавших противовирусную терапию. Для этого были определены следующие задачи: сравнить биохимический ответ на лечение больных ХГС комбинацией фосфоглива и ПВТ и только ПВТ; оценить вирусологический ответ (при помощи ПЦР на РНК вируса) на применение комбинации фосфоглива и ПВТ и только ПВТ; сравнить гистологический ответ (*индекс гистологической активности* — ИГА и степень фиброза) на лечение комбинацией фосфоглива и ПВТ и только ПВТ.

Материал и методы исследования

Клиническое исследование проводилось в 3 российских клинических центрах: ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

(МОНИКИ); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ, университетская клиническая больница № 2, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; Центральная клиническая больница РАН.

Дизайн исследования — открытое, многоцентровое, сравнительное, рандомизированное клиническое исследование IV фазы.

В исследование были включены 80 амбулаторных пациентов в возрасте старше 18 лет с диагнозом ХГС, подтвержденным лабораторными и инструментальными методами: положительная ПЦР на РНК вируса гепатита С, зарегистрированная не менее 6 мес назад; уровень АлАТ выше верхней границы нормы; индекс фиброза

Таблица 1

Клинико-антропометрическая характеристика пациентов на момент включения в исследование ($M \pm SD$)

Показатель	Группа А		Группа Б		р	
	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV
Количество пациентов	20	20	20	20		
Соотношение мужчины/женщины, %	85/15	75/25	55/45	55/45		
Возраст, лет	38,5±9,6 (24,0–55,0)	32,9±9,6 (19,0–64,0)	34,9±9,3 (21,0–55,0)	32,3±8,0 (20,0–52,0)	0,231	0,831
ИГА, усл. ед.	2,7±2,6 (0,0–8,0)	4,4±3,2 (0,0–10,0)	2,3±2,4 (0,0–11,0)	3,4±3,5 (1,0–11,0)	0,064	0,059
Степень фиброза, усл. ед.	1,0±0,0 (1,0–1,0)	1,5±0,7 (1,0–3,0)	1,0±0,0 (1,0–1,0)	1,3±0,5 (1,0–2,0)	0,703	0,418
Рост, см	179,3±6,7	179,1±7,5	172,0±8,2	172,9±8,5	0,892	0,619
ИМТ (скрининг), кг/м²	24,77±2,34	24,65±3,87	24,41±3,41	23,72±3,29	0,703	0,418
Стаж заболевания, лет	1,1±0,6 (0,5–2,8)	2,0±2,4 (0,5–9,9)	1,2±0,7 (0,5–3,6)	2,0±2,3 (0,3–7,6)	0,792	0,973

Примечание. M — среднее; SD — стандартное отклонение; в скобках — диапазон значений показателей от минимального до максимального; p — значение согласно t -критерию Стьюдента для независимых групп (между значениями в группах А и Б по соответствующей строке таблицы).

Таблица 2

Вирусная нагрузка у пациентов на момент включения в исследование ($M \pm SD$)

Единица измерения	Группа А		Группа Б		р	
	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV
Копий РНК/мл, $\times 10^6$	3,705 $\pm$ 5,630 (0,055–23,000)	2,797 $\pm$ 3,988 (0,130–15,000)	1,606 $\pm$ 2,279 (0,062–9,700)	2,157 $\pm$ 2,772 (0,002–9,000)	0,131	0,559
Копий РНК/мл, $\log_{10}$ (HCV–RNA)	6,155 $\pm$ 0,671 (4,740–7,362)	6,045 $\pm$ 0,612 (5,114–7,176)	5,864 $\pm$ 0,593 (4,792–6,987)	5,768 $\pm$ 0,999 (3,230–6,954)	0,154	0,297

Примечание. То же, что в табл. 1.

Таблица 3

Биохимические показатели крови пациентов при включении в исследование ($M \pm SD$)

Показатель	Группа А		Группа Б		р	
	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV
АлАТ, ЕД/л	86,1 $\pm$ 36,8	135,5 $\pm$ 108,5	81,5 $\pm$ 49,5	91,1 $\pm$ 39,2	0,740	0,093
АсАТ, ЕД/л	56,8 $\pm$ 21,0	78,8 $\pm$ 61,2	55,6 $\pm$ 34,7	63,9 $\pm$ 27,2	0,900	0,324
Билирубин, мкмоль/л:						
общий	20,9 $\pm$ 16,7	20,5 $\pm$ 11,4	19,6 $\pm$ 9,2	19,5 $\pm$ 10,9	0,759	0,759
прямой	5,1 $\pm$ 2,9	4,8 $\pm$ 2,5	4,8 $\pm$ 1,4	4,5 $\pm$ 2,2	0,691	0,777
Холестерин, ммоль/л	4,61 $\pm$ 1,20	4,21 $\pm$ 1,41	4,67 $\pm$ 0,96	3,94 $\pm$ 1,03	0,850	0,486
Фосфатаза щелочная, ЕД/л	61 $\pm$ 19	55 $\pm$ 18	55 $\pm$ 16	44 $\pm$ 10	0,271	0,032
Ферритин, мкг/л	132,8 $\pm$ 67,5	151,6 $\pm$ 99,8	78,2 $\pm$ 66,3	121,9 $\pm$ 80,6	0,014	0,306
γ -глутамилтрансфераза, ЕД/л	73 $\pm$ 70	54 $\pm$ 32	50 $\pm$ 38	44 $\pm$ 33	0,205	0,354
Креатинин, мкмоль/л	86 $\pm$ 10	89 $\pm$ 12	82 $\pm$ 8	86 $\pm$ 11	0,152	0,368
Мочевина, ммоль/л	5,19 $\pm$ 1,04	4,70 $\pm$ 0,89	5,01 $\pm$ 1,19	4,51 $\pm$ 1,24	0,596	0,578
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,85 $\pm$ 0,89	4,93 $\pm$ 0,70	4,70 $\pm$ 0,55	4,64 $\pm$ 0,57	0,549	0,156
Белок общий, г/л	77,9 $\pm$ 3,9	79,9 $\pm$ 3,6	79,3 $\pm$ 4,8	81,4 $\pm$ 4,7	0,325	0,274
Альбумин, г/л	47,7 $\pm$ 2,1	46,8 $\pm$ 2,3	47,5 $\pm$ 2,4	48,0 $\pm$ 1,9	0,863	0,077
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	395,4 $\pm$ 77,0	351,1 $\pm$ 63,6	357,2 $\pm$ 61,7	367,3 $\pm$ 74,8	0,092	0,464
Железо, мкмоль/л	22,26 $\pm$ 9,94	23,67 $\pm$ 10,16	24,91 $\pm$ 9,04	21,85 $\pm$ 7,54	0,384	0,526
Калий, ммоль/л	4,3 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,3	0,513	0,570
Натрий, ммоль/л	140,2 $\pm$ 2,8	141,6 $\pm$ 3,5	140,9 $\pm$ 2,6	141,5 $\pm$ 3,5	0,385	0,964
Хлор, ммоль/л	99,4 $\pm$ 3,7	100,3 $\pm$ 3,2	99,3 $\pm$ 3,4	100,3 $\pm$ 3,2	0,930	0,961

Примечание. То же, что в табл. 1.

по шкале METAVIR не более 3 по данным пункционной биопсии печени, выполненной в течение предыдущих 12 мес.

Пациенты были рандомизированы в две группы по 40 человек в каждой (рис. 1):

группа А — получавшие терапию препаратом Фосфоглив® совместно со стандартной ПВТ (Альтевир® + рибавирин);

группа Б — получавшие только стандартную ПВТ.

Пациенты в каждой группе стратифицировались по генотипам вируса HCV.

На момент начала исследования между группами не зарегистрировано достоверных различий по антропометрическим, демографическим характеристикам, основным витальным и функцио-

нальным показателям, диагнозу и продолжительности заболевания (табл. 1). Не было выявлено статистически значимых различий по показателю вирусной нагрузки между больными групп А и Б с одинаковым генотипом HCV (табл. 2). Основные биохимические показатели крови пациентов обеих групп на момент включения в исследование приведены в табл. 3.

Пациентам в группе А до начала ПВТ *внутривенно* (в/в) вводили раствор фосфоглива лиофилизата по 2,5 г 5 раз в неделю на протяжении 4 нед, в последующие 4 нед он применялся в/в на фоне ПВТ альтевиром и рибавирином. Альтевир вводили подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином (1200 мг/день больным с массой тела более 75 кг, 1000 мг/день

Таблица 4

Динамика уровней АЛАТ и АсАТ у пациентов групп А и Б

Показатель	Группа А				Тест ANOVA Фридмана	
	Условие	n	M (SD)	Me (q25; q75)	χ^2	p
АЛАТ	Скрининг	26	113,9 (89,0)	97,5 (72,0; 128,0)	93,33	0,00000
	Визит 1 (старт ПБТ)	26	71,2 (39,8)	60,5 (48,0; 70,0)		
	Визит 2 (2 нед ПБТ)	26	36,5 (24,0)	30,5 (24,0; 42,0)		
	Визит 3 (4 нед ПБТ)	26	27,2 (11,3)	24,0 (20,0; 34,0)		
	Конец ПБТ	26	24,0 (13,4)	20,0 (17,0; 25,0)		
	Визит FU2	26	30,1 (31,1)	18,5 (16,0; 29,0)		
	Группа Б				87,31	0,00000
	Скрининг	25	92,0 (52,3)	70,0 (56,0; 114,0)		
	Визит 1 (старт ПБТ)	25	92,7 (61,6)	84,0 (55,0; 101,0)		
	Визит 2 (2 нед ПБТ)	25	46,2 (35,2)	37,0 (24,0; 55,0)		
	Визит 3 (4 нед ПБТ)	25	36,4 (23,3)	25,0 (19,0; 43,0)		
	Конец ПБТ	25	31,8 (45,6)	18,0 (14,0; 29,0)		
	Визит FU2	25	21,0 (15,7)	15,0 (13,0; 20,0)		
АсАТ	Группа А				84,62	0,00000
	Скрининг	26	70,3 (51,3)	62,0 (46,0; 75,0)		
	Визит 1 (старт ПБТ)	26	42,3 (22,9)	34,5 (29,0; 55,0)		
	Визит 2 (2 нед ПБТ)	26	29,0 (18,4)	24,0 (20,0; 33,0)		
	Визит 3 (4 нед ПБТ)	26	24,5 (10,6)	21,0 (17,0; 27,0)		
	Конец ПБТ	26	22,7 (8,0)	20,0 (16,0; 27,0)		
	Визит FU2	26	23,5 (16,0)	19,5 (17,0; 23,0)		
	Группа Б				85,51	0,00000
	Скрининг	25	61,7 (36,9)	50,0 (36,0; 65,0)		
	Визит 1 (старт ПБТ)	25	66,6 (56,0)	48,0 (36,0; 75,0)		
	Визит 2 (2 нед ПБТ)	25	32,9 (16,3)	28,0 (23,0; 39,0)		
	Визит 3 (4 нед ПБТ)	25	29,7 (13,5)	24,0 (20,0; 35,0)		
	Конец ПБТ	25	28,2 (22,3)	21,0 (19,0; 24,0)		
	Визит FU2	25	22,1 (9,3)	19,0 (17,0; 22,0)		

Примечание. M — среднее; SD — стандартное отклонение; p — значение согласно t-критерию Стьюдента для независимых групп (между значениями в группах А и Б по соответствующей строке таблицы). Визит FU2 — заключительный визит через 24 нед после окончания ПБТ.

больным с массой тела менее или равной 75 кг). По окончании в/в введения пациентам назначали прием Фосфоглива® форте по 1 капсуле 3 раза в день совместно с продолжающейся ПБТ. Лечение фосфогливом форте больных с 1-м генотипом HCV продолжалось 44 нед, а со 2-м и 3-м генотипами — 20 нед. Суммарная длительность терапии исследуемым препаратом для пациентов с 1-м генотипом HCV продолжалась 52 нед, со 2-м и 3-м генотипами — 28 нед.

Больным группы Б фосфоглив не назначали, и они получали только стандартную ПБТ, соответствующую выявленному генотипу.

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим критериям.

- Биохимический ответ (динамика уровня сывороточных трансаминаз).

- Вирусологический ответ (снижение вирусной нагрузки HCV-РНК не менее чем в 100 раз от исходной — частичный ответ, снижение до неопределяемого уровня — полный ответ).

- Гистологический ответ — уменьшение ИГА и степени фиброза после завершения лечения. Оценка гистологического ответа проводилась на основании сравнения результатов пункционной биопсии печени, выполнявшейся дважды — до начала терапии (но не более чем за 12 мес до включения в исследование) и через 24 нед после завершения ПБТ в соответствующих группах (на визите FU2). Оценка осуществлялась в соответствии со шкалой METAVIR.

Оценивались также частота, характер, выраженность и длительность нежелательных явлений на фоне применения изучавшегося препарата.

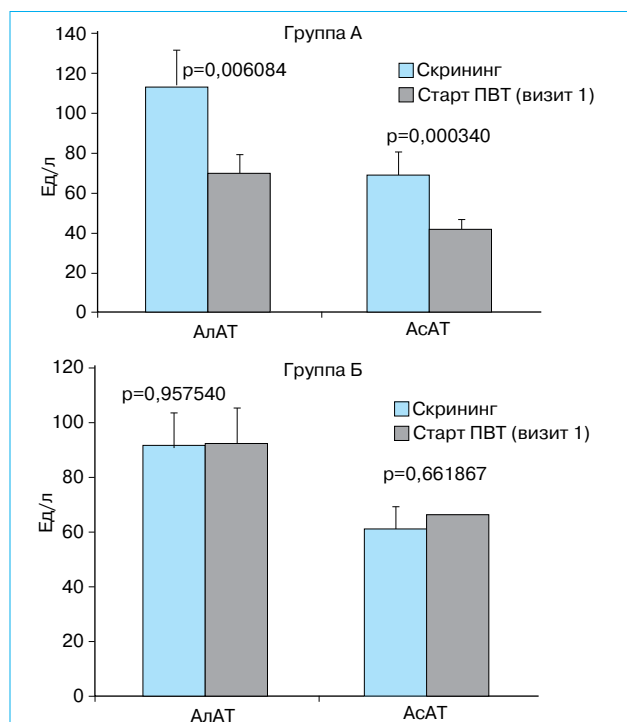


Рис. 2. Изменение активности сывороточных трансаминаз у пациентов группы А на фоне монотерапии фосфогливом и у пациентов группы Б до начала противовирусной терапии

Результаты исследования

Биохимический ответ

В ходе исследования выявлено статистически значимое снижение сывороточных уровней АлАТ и АсАТ по сравнению со скрининговым визитом у пациентов групп А и Б вне зависимости от генотипа HCV (табл. 4).

В группе А достигнут ранний стабильный биохимический ответ. Внутривенное введение фосфоглива в дозе 2,5 г 5 раз в неделю в течение 4 нед, предшествовавшее стандартной ПВТ, привело к существенному снижению уровня сывороточных трансаминаз:

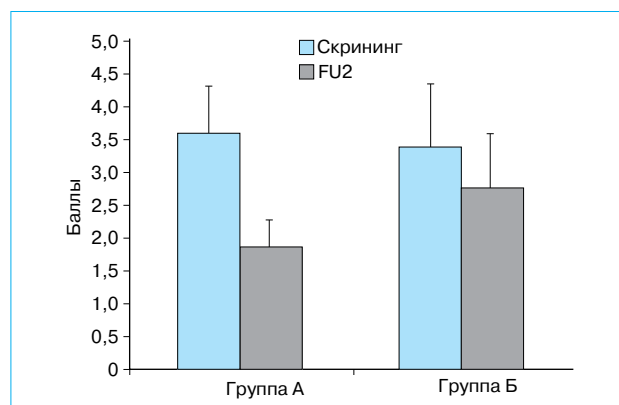


Рис. 3. Динамика среднего индекса гистологической активности в результате проведенного лечения у пациентов со 2/3 генотипом HCV. FU2 — заключительный визит, проводившийся через 24 нед после окончания ПВТ с целью оценки достижения УВО

к моменту начала ПВТ в этой группе он статистически значимо отличался от исходного. У пациентов группы Б с одноименным генотипом HCV динамика активности сывороточных трансаминаз до начала противовирусной терапии отсутствовала (рис. 2).

Гистологический ответ

Динамическая оценка гистологического ответа выявила достоверное снижение ИГА у пациентов со 2/3 генотипом ХГС в обеих группах (табл. 5), причем изменение этого показателя в группе, получавшей стандартную ПВТ в комбинации с фосфогливом, было существенно большим по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию (рис. 3).

У пациентов с улучшением показателя ИГА (уменьшение ≥ 1 балл) степень снижения зависела от получаемой терапии и составила 3,07 в группе, получавшей комбинацию ПВТ с фосфогливом, и 1,73 в группе, получавшей только ПВТ, с тенденцией к статистической достоверности.

В группе А, получавшей фосфоглив и противовирусную терапию, у пациентов с генотипом 2/3

Таблица 5

Средний индекс гистологической активности M (SD) до начала исследования и через 24 нед после окончания ПВТ в зависимости от генотипа HCV, усл. ед.

Генотип HCV	Визит	n	Группа А	n	Группа Б	p
Генотип 1	Скрининг	10	3,6 (3,4)	10	3,2 (2,9)	0,780524
	Визит FU2	10	2,7 (2,4) $p=0,214639$	10	1,9 (2,4) $p=0,183291$	0,464232
Генотип 2/3	Скрининг	16	3,6 (2,9)	15	3,4 (3,7)	0,852585
	Визит FU2	16	1,9 (1,5) $p=0,038892$	15	2,8 (3,0) $p=0,033467$	0,308343

Примечание. n — число наблюдений; M — среднее, SD — стандартное отклонение; p — значение согласно t -критерию Стьюдента (для зависимых совокупностей — в столбце «Группа А» и «Группа Б» по сравнению с визитом скрининга; для независимых групп — в отдельном столбце, между значениями в группах А и Б по соответствующей строке таблицы). FU2 — заключительный визит через 24 нед после окончания ПВТ.

Таблица 6

Средняя степень фиброза $M(SD)$ до начала исследования и через 24 нед после окончания ПБТ в зависимости от генотипа HCV, усл. ед.

Генотип HCV	Визит	<i>n</i>	Группа А	<i>n</i>	Группа Б	<i>p</i>
Генотип 1	Скрининг	19	1,0 (0,0)	20	1,0 (0,0)	0,351
	Визит FU2	10	1,0 (0,0) <i>p</i> =1,000	10	1,2 (0,4) <i>p</i> =0,168	0,151
Генотип 2/3	Скрининг	20	1,5 (0,7)	20	1,3 (0,5)	0,290
	Визит FU2	16	1,3 (0,4) <i>p</i> =0,054	15	1,2 (0,4) <i>p</i> =0,582	0,749

Примечание. То же, что в табл. 5.

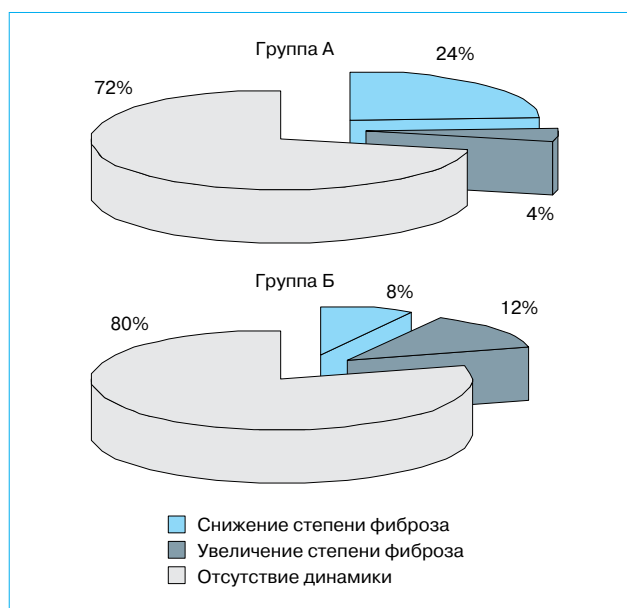


Рис. 4. Доля пациентов с изменением степени фиброза в группах А и Б при сравнении показателей до начала исследования и через 24 нед после окончания ПБТ

HCV наблюдалась позитивная динамика относительно визита скрининга по среднему показателю степени фиброза, имевшая стойкую тенденцию к статистической достоверности. В группе Б таких изменений не наблюдалось (табл. 6).

Снижение степени фиброза наблюдалось у 24% пациентов (6 человек) группы А, тогда как в группе Б — только у 8% (2 человека). Увеличение этого показателя произошло соответственно у 4% (1 человек) и 12% (3 человека) — рис. 4.

Вирусологический ответ

В обеих группах лечение стандартным ИФНа альтевиrom в комбинации с рибавирином было высокоэффективным. Между пациентами групп А и Б с одинаковым генотипом HCV статистически значимых различий по динамике вирусной нагрузки и частоте достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) не выявлено.

УВО был достигнут в группе А со 2/3 генотипом HCV у 94% больных, а в группе Б — у 84%. Столь высокие значения получены на популяции пациентов, завершивших исследование и прошедших все процедуры протокола в полном объеме. Из анализа были исключены лица, выбывшие из исследования вследствие административных причин (отзыв информированного согласия, нарушение процедур протокола и др.). Количество больных, выведенных из исследования по неэффективности ПБТ, было сопоставимо в обеих группах.

У обследованных с 1-м генотипом HCV в сравниваемых группах получены близкие результаты по достижению УВО: в группе А — у 53%, в группе Б — у 61%. Обращает внимание то, что исходная вирусная нагрузка у пациентов группы Б была существенно ниже — $1,6 \pm 2,3$ копий РНК/мл $\times 10^6$, а для группы А на визите скрининга она составила $3,7 \pm 5,6$ копий РНК/мл $\times 10^6$. Таким образом, полученные результаты подтверждают роль исходного уровня вирусной нагрузки как предиктора эффективности лечения. Для пациентов с 1-м генотипом терапия стандартными интерферонами более эффективна при изначально низкой вирусной нагрузке [37].

Учитывая данные, полученные М.Р. Manns и соавт. [21], о достоверном замедлении прогрессирования ХГС у пациентов, не ответивших на стандартную ПБТ, нами при введении препарата глицирризиновой кислоты был проведен дополнительный анализ динамики маркёров воспалительно-некротической активности в ткани печени у больных, выбывших из исследования из-за отсутствия ответа на ПБТ. Всего из исследования по этой причине вышло 15 человек. У 55% пациентов, получавших комбинацию фосфоглива и ПБТ и не ответивших на ПБТ, произошло уменьшение выраженности воспалительно-некротического процесса (снижение уровня АлАТ на 50% и более). В группе, получавшей только ПБТ, подобное улучшение наблюдалось значительно реже (в 17% случаев).

Оценка безопасности терапии

Ни один пациент не выбыл из исследования вследствие развития нежелательных явлений, имеющих обоснованную причинно-следственную связь с исследуемым препаратом. Статистических различий между лечебными группами по частоте зарегистрированных нежелательных эффектов не выявлено.

Отмеченные нежелательные реакции были невыраженными, завершились без каких-либо последствий и не требовали отмены или изменения дозы фосфоглива или препаратов стандартной ПВТ. Оценивая влияние проводимой терапии на основные витальные показатели, показатели общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи у пациентов групп А и Б, можно констатировать, что наблюдавшиеся нежелательные явления, связанные с получаемым лечением, были предсказуемым следствием проводимой активной противовирусной терапии.

Ни у кого не обнаружено серьезных нежелательных реакций, имевших какую-либо причинно-следственную связь с приемом фосфоглива. В группе пациентов, получавших данный препарат, не отмечено ни одного непредвиденного нежелательного явления.

Для оценки влияния терапии фосфогливом на частоту появления побочных эффектов ПВТ, связанных с ухудшением нутритивного статуса и метаболическими нарушениями, дополнительно определялись динамика массы тела пациентов, частота развития анорексии, воздействие проводимого лечения на уровень гемоглобина в крови. Выявлено, что у обследуемых группы А на момент окончания ПВТ имела меньшая потеря массы тела, причем для больных с 1-м генотипом HCV эти различия были статистически достоверны (на этапе скрининга в группе А изучавшийся показатель составил 78,7 кг, в группе Б — 72,5 кг, к окончанию ПВТ — 76 и 63,6 кг соответственно). Также установлено, что в группе А в сравнении с группой Б на момент завершения ПВТ значительно реже встречалось падение уровня гемоглобина ниже нормы (у 18 и 29% пациентов соответственно). Анорексия в группе, получавшей комбинацию фосфоглива и ПВТ, обнаруживалась в 3 раза реже (у 4% пациентов в группе А и у 12% — в группе Б).

Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты свидетельствуют, что препарат Фосфоглив® как дополнение к стандартной противовирусной терапии оказывает комплексное воздействие на течение ХГС, повышая эффективность и безопасность лечения. Выявлены статистически значимые преимущества в группе пациентов, получавших стандартную противови-

русную терапию в комбинации с фосфогливом по динамике биохимических показателей активности воспалительного процесса в печени, значениям индекса гистологической активности и степени фиброза.

Ранний устойчивый биохимический ответ проявлялся достоверным снижением уровня АЛАТ уже на 2-й неделе терапии, в то время как в группе контроля подобных изменений не наблюдалось. Указанные свойства глицирризиновой кислоты при заболеваниях печени были неоднократно продемонстрированы в качественных зарубежных клинических исследованиях. Например, в ходе недавнего широкомасштабного клинического исследования эффективности и безопасности длительного применения глицирризиновой кислоты показано, что в результате ее 12-недельного внутривенного введения больным ХГС, не ответившим на стандартную ПВТ, доля пациентов со снижением уровня АЛАТ на $\geq 50\%$ в 4 раза превышает таковую среди получавших плацебо [21].

Известно, что АЛАТ является биохимическим маркером воспалительно-некротической активности в ткани печени [32]. Стойкое повышение ее уровня коррелирует с прогрессированием болезни, приводящим к таким серьезным осложнениям, как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома [18, 24]. В исследовании Y. Rino и соавт. обнаружено устойчивое снижение у больных ХГС повышенного уровня АЛАТ при применении глицирризиновой кислоты, уменьшавшее опасность развития ГЦК более чем на 20% [28]. В другом исследовании был проведен ретроспективный анализ данных 1249 пациентов с ХГС для оценки влияния терапии глицирризином на риск развития ГЦК в случаях резистентности к терапии интерфероном. По наблюдениям авторов, применение глицирризина значительно снижало возможность развития ГЦК у этой категории больных [18].

Согласно полученным нами данным, применение у больных ХГС фосфоглива в дополнение к стандартной ПВТ способствует более значимому по сравнению с контрольной группой уменьшению воспалительно-некротических изменений и снижению степени фибротического поражения печени, что соответствует результатам ранее проведенных экспериментальных и клинических исследований. На опытной модели фиброза печени крыс показана способность глицирризина уменьшать прогрессирование фиброза [25]. В ходе ряда рандомизированных исследований было выявлено, что при хронических вирусных гепатитах прием глицирризина приводит к улучшению гистологической картины ткани печени по сравнению с плацебо [23, 33]. По наблюдениям M.P. Manns и соавт., даже среди пациентов, ранее не ответивших на ПВТ, снижение воспалительно-некротических проявлений после 52-недельного цикла введения глицирризиновой кислоты составило 45% [21].

Поиск средств, которые могли бы приостановить или замедлить прогрессирование фиброза у больных, не ответивших на противовирусную терапию или имеющих противопоказания к ее применению, является очень важным, так как доля таких пациентов весьма значительна. Попытка использовать в этих случаях низкие дозы пегилированного интерферона не увенчалась успехом [13, 15]. На сегодняшний день в крупном многоцентровом международном исследовании с участием пациентов европейской расы доказано, что у больных ХГС препараты глицирризиновой кислоты имеют патогенетическое и клиническое обоснование для применения в качестве замедляющей прогрессирование заболевания терапии при отсутствии ответа на стандартную ПВТ или наличии противопоказаний к ее назначению [18].

Интересные результаты получены нами при оценке безопасности лечения в исследуемых группах. В целом нежелательные явления, зафиксированные в группах А и Б, не различались между собой по частоте и выраженности и соответствовали профилю безопасности проводимой ПВТ. При оценке влияния проводимого лечения на массу тела, статус питания и связанные с нутритивным статусом параметры крови было выявлено, что в группе, получавшей фосфоглив, на момент окончания ПВТ потеря массы тела, являющаяся типичной побочной реакцией на терапию интерферонами, выражена меньше, причем для пациентов с 1-м генотипом HCV эти различия статистически достоверны. Кроме того, в группе, получавшей фосфоглив, значительно реже отмечались снижение уровня гемоглобина ниже нормы (18 и 29% соответственно) и анорексия. Такое влияние препарата можно объяснить метаболическими эффек-

тами его компонентов (как глицирризиновой кислоты, так и фосфолипидов). Учитывая, что снижение массы тела является частым неблагоприятным проявлением ПВТ, возможность его коррекции относится к числу важных преимуществ препарата «Фосфоглив».

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности лечения отечественным стандартным ИФН α Альтевиром® в комбинации с рибавирином в качестве стандартной противовирусной терапии хронического гепатита С при 2-м и 3-м генотипах, а также при 1-м генотипе HCV у пациентов с низкой вирусной нагрузкой.

В ходе сравнительного рандомизированного клинического исследования зарегистрирована существенная положительная динамика индекса гистологической активности и степени фиброза в группе пациентов, получавших терапию Фосфогливом® в комбинации со стандартной ПВТ, а также выявлены статистически достоверные различия между группами по биохимическим показателям активности воспалительного процесса в печени, что свидетельствует о целесообразности применения фосфоглива в качестве адъювантного средства в дополнение к стандартной противовирусной терапии больных ХГС.

Проведенное исследование подтвердило высокий уровень безопасности использования Фосфоглива®. При его применении не наблюдалось ни одного непредвиденного нежелательного явления. Имевшие место нежелательные реакции не требовали отмены или коррекции дозы исследуемого препарата.

Список литературы

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (интераль и рибавег) хронического гепатита С // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 28–32.
1. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O. Efficacy and safety of combined treatment of chronic hepatitis C by domestic antiviral agents (interal and ribapeg) // Farmateka. — 2006. — N 5. — P. 28–32.
2. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Дубинина Н.В. и др. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном альфа // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2011. — № 6. — С. 17–22.
2. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Dubinina N.V., et al. Efficacy of treatment of patients with a chronic hepatitis C with 1st virus genotype by standard interferon alpha // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2011. — N 6. — P. 17–22.
3. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Мацевич М.В. Влияние метформина на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с 3-м генотипом вируса (предварительные результаты) // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2010. — № 4. — С. 32–39.
3. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Kuzmina O.S., Matsievich M.V. Effect of metformin on efficacy of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C with 3rd virus genotype (pilot study) // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2010. — N 4. — P. 32–39.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. Дом М-Вести, 2002. — С. 85–90.
4. Liver diseases and biliary tracts / ed. V.T. Ivashkin. — M.: M-Vesti publishing house, 2002. — P. 85–90.
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Стандартный интерферон- α в лечении больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 18, № 1. — С. 14.
5. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Lapshin A.V., Pavlov Ch.S. Standard interferon α in treatment of patients with chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2007. — Vol. 18, N 1. — P. 14.
6. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 3. — С. 70–75.
6. Ivashkin V.T., Morozova M.A., Mayevskaya M.V., et al. Plant agents in treatment of hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2009. — Vol. 19, N 3. — P. 70–75.

7. Корочкина О.В., Гейвандова Н.И., Ратникова Л.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Альтевир при лечении больных хроническим гепатитом С // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2009. — № 4.
7. Korochkina O.V., Geyvandova N.I., Ratnikova L.I., et al. Efficacy and safety of Altevir at treatment of patients with chronic hepatitis C // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2009. — N 4.
8. Маевская М.В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 4. — С. 52–59.
8. Mayevskaya M.V. Preliminary data of the open comparative randomized trial PHG-M3/P01-09 «ORION» on application of «Phosphogliv» in combined therapy of patients with chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 4. — P. 52–59.
9. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2005 год. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. — М., 2006.
9. Data on contagious diseases and parasitoses for 2005. The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. The federal center of hygiene and epidemiology. — M., 2006.
10. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г. и др. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. 2003. — № 1. — С. 35–39.
10. Storozhakov G.I., Baykova I.E., Nikitin I.G., et al. Theoretical and practical aspects of application of a glycyrrhizin // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. 2003. — N 1. — P. 35–39.
11. Хазанов А.И., Плюсин С.В., Язенок Н.С. Использование российских противовирусных препаратов в лечении хронического гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 1. — С. 32.
11. Khazanov A.I., Plyusin S.V., Yazenok N.S. Application of the Russian antiviral drugs in treatment of chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2005. — Vol. 15, N 1. — P. 32.
12. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 6. — С. 4–60.
12. Yuschuk N.D., Klimova Ye.A., Znoyko O.O., et al. Protocol of diagnostics and treatment of patients by viral hepatitis B and C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2010. — Vol. 20, N 6. — P. 4–60.
13. Afzal NH, Levine R, Brown R, et al. Colchicine versus PEG-interferon alfa 2b long term therapy: Results of the 4 year copilot trial. J Hepatol. 2008; 48:4–4.
14. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. Cancer. 1997; 79:1494–500.
15. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. N Engl J Med. 2008; 359:2429–41.
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002; 347:975–82.
17. Hsiang CY, Lai IL, Chao DC, Ho TY. Differential regulation of activator protein 1 activity by glycyrrhizin. Life Sci. 2002; 70:1643–56.
18. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. Dig Dis Sci. 2006; 51:603–9.
19. Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Oncology. 2002; 62 (suppl 1):94–100.
20. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology. 2001; 34:395–403.
21. Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, et al. The European SNMC Study Group Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. J Viral Hepatol. 2012; 19 (8):537–46. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x. Epub 2012 Feb 24.
22. Matsui S, Matsumoto H, Sonoda Y, et al. Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. Int Immunopharmacol. 2004; 4:1633–44.
23. Miyake K, Tango T, Ota Y, et al. Efficacy of stronger neo-minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17 (11):1198–204.
24. Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, et al. Decreased risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C whose serum alanine aminotransferase levels became less than twice the upper limit of normal following interferon therapy. Liver Int. 2005; 25:85–90.
25. Moroetal T. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. Life Sci. 2008; 83:531–9.
26. Ohtsuki K, Abe Y, Shimoyama Y, et al. Separation of phospholipase A2 in Habu snake venom by glycyrrhizin (GL)-affinity column chromatography and identification of a GL-sensitive enzyme. Biol Pharm Bull. 1998; 21:574–8.
27. Orlent H, Hansen BE, Willems M, et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial. J Hepatol. 2006; 45:539–46.
28. Rino Y, Tarao K, Morinaga S, et al. Reduction therapy of alanine aminotransferase levels prevent HCC development in patients with HCV associated cirrhosis. Anticancer Res. 2006; 26:2221–6.
29. Rosen HR. Chronic hepatitis C infection. Clinical practice. N Engl J Med. 2011; 364:2429–38.
30. Shimoyama Y, Ohtaka H, Nagata N, et al. Physiological correlation between glycyrrhizin, glycyrrhizin-binding lipoxigenase and casein kinase II. FEBS Lett. 1996; 391:238–42.
31. Suzuki H, Ohta T, Takino T, et al. Effects of glycyrrhizin on biochemical tests in patients with chronic hepatitis. Asian Med J. 1983; 26:423–38.
32. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, et al. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. Cancer. 1999; 86:589–95.
33. Tekla GJ, van Rossum MD, Vulto AG, Wim CJ. Hop glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2001; 96(8):2291–2.
34. Tsubota A, Fujise K, Namiki Y, Tada N. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2011; 17:419–32.
35. Van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, et al. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebocontrolled phase I/II trial. J Gastroenterol Hepatol. 1999; 14:1093–1099.
36. Veldt BJ, Hansen BE, Ikeda K, et al. Long-term clinical outcome and effect of glycyrrhizin in 1093 chronic hepatitis C patients with non-response or relapse to interferon. Scand J Gastroenterol. 2006; 41:1087–94.
37. Zaman A, Fennerty MB, Keefe EB. Systematic review: peginterferon vs. standard interferon in the treatment of chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18:661–70.