

Пегилированный интерферон альфа-2b «ПегАльтевир» в лечении хронического гепатита С

(Результаты рандомизированного клинического исследования)

М.В. Маевская¹, Е.Н. Бессонова², П.О. Богомолов³, Н.И. Гейвандова⁴,
К.В. Жданов⁵, В.Г. Морозов⁶, В.Д. Пасечников⁷, И.Ю. Хоменко⁸,
А.В. Ягода⁴, В.Т. Ивашкин¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

²Государственное учреждение здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Российская Федерация

³Общество с ограниченной ответственностью «Клиническая больница Центросоюза», Москва, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», г. Ставрополь, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Общество с ограниченной ответственностью Медицинская компания «Гепатолог», г. Самара, Российская Федерация

⁷ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация

⁸Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Pegilated interferon alpha 2b «Pegaltevir» chronic hepatitis C treatment (randomized clinical trial)

M.V. Mayevskaya¹, Ye.N. Bessonova², P.O. Bogomolov³, N.I. Geyvandova⁴, K.V. Zhdanov⁵,
V.G. Morozov⁶, V.D. Pasechnikov⁷, I.Yu. Khomenko⁸, A.V. Yagoda⁴, V.T. Ivashkin¹

¹ Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² State healthcare institution «Sverdlovsk regional hospital No. 1», Yekaterinburg, the Russian Federation

³ Tsentrosoyuz LLC Hospital, Moscow

⁴ State government-financed healthcare institution of Stavropol region «Stavropol regional clinical center of specialized medical care», Stavropol, the Russian Federation

⁵ Federal state educational government-financed institution of higher professional education Kirov military medical academy, Ministry of defense of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶ LLC Medical company «Gepatolog», Samara, the Russian Federation

⁷ State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university» of Ministry of healthcare of the Russian Federation, Stavropol, the Russian Federation

⁸ Municipal budgetary healthcare institution «Semashko Municipal hospital No. 1», Rostov-on-Don, the Russian Federation

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, chief research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: maevskaya@rsls.ru; 9991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Поступила: 12.09.2016 / Received: 12.09.2016

Цель исследования. В настоящее время ответ на вопрос о полном отказе от использования пегилированного интерферона в лечении *хронического гепатита С* (ХГС) остается открытым. К положительным свойствам интерферона относятся: отсутствие способности вызывать мутации вируса гепатита С и лекарственное взаимодействие, стимуляция иммунного ответа человека. Эти качества послужили основанием для создания российского пегилированного интерферона альфа-2b под названием ПегАльтевир® (ООО «ФАРМАПАРК», Россия) и проведения рандомизированного открытого клинического исследования, которое включало два этапа: изучение безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата ПегАльтевир® при однократном введении возрастающих доз в различных группах здоровых добровольцев — I этап; изучение эффективности и безопасности препарата ПегАльтевир® в сравнении с препаратом ПегИнtron® (Schering-Plough, США) у пациентов с ХГС в составе двойной противовирусной терапии с рибавирином (Ребетол®, Schering-Plough, США) — II этап. В данной статье приводятся результаты II этапа исследования.

Материал и методы. В исследование включено 140 взрослых пациентов с ХГС и компенсированной функцией печени, ранее не получавших противовирусного лечения. Больные в возрасте от 18 до 70 лет были распределены в четыре группы. Группа 1 (основная, лечение ПегАльтевиром®/Ребетолом®) — 55 пациентов, генотип 1; группа 2 (сравнения, лечение ПегИнтроном®/Ребетолом®) — 20 пациентов, генотип 1; группа 3 (основная, лечение ПегАльтевиром®/Ребетолом®) — 47 пациентов с генотипом не-1 (2 и 3); группа 4 (сравнения, лечение ПегИнтроном®/Ребетолом®) с генотипом не-1 (2 и 3). Оценка эффективности ПегАльтевир® проводилась через 4 (*быстрый вирусологический ответ*, БВО) и 12 недель лечения (*ранний вирусологический ответ*, РВО) в группах 1 и 3 в сравнении с аналогичными показателями в группах 2 и 4 (первичные критерии эффективности оценивались у всех 140 включенных в исследование больных). Ответ на момент окончания противовирусной терапии, *устойчивый вирусологический ответ* (УВО), гистологический ответ (сравнение парных биопсий печени) служили вторичными критериями эффективности и оценивались у 129 пациентов, закончивших терапию. Анализ безопасности проводился у каждого из включенных в протокол больных, которые получили хотя бы одну дозу ПегАльтевир® в сравнении с лицами, которые получили хотя бы одну дозу ПегИнтрона®, — соответственно 102 и 38 человек.

Результаты. БВО был сопоставим в группах, получавших ПегАльтевир® и ПегИнtron®, и составил 65,6 и 82,4% соответственно, $p > 0,05$. Частота БВО у пациентов с генотипом 1 составила 45,3% в группе лечения ПегАльтевиром® и 66,7% в группе лечения ПегИнтроном®, $p > 0,1$. У пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) — соответственно 92,5 и 100%, $p > 0,05$. РВО достоверно не отличался в изучавшихся группах — 91,6 и 97,1% соответственно для всех генотипов ($p > 0,1$). Частота РВО для пациентов с генотипом 1 в группе лечения ПегАльтевиром® составила 86,8%, в группе лечения ПегИнтроном® — 94,4% ($p > 0,1$),

Aim of investigation. Nowadays the question, whether pegylated interferon should be completely abandoned in the treatment of *chronic hepatitis C* (CHC) is still open. Beneficial interferon properties include: absence of mutagenic capacity for hepatitis C virus and drug interaction, stimulation of host immune response. These qualities formed the basis for development of the Russian pegylated interferon-alpha 2b (Pegaltevir®, LLC «FARMAPARK», Russia) and carrying out double-staged randomized open clinical trial: study of safety, tolerability and pharmacokinetics of Pegaltevir® at single injection of increasing doses in various groups of healthy volunteers — the I stage; studying of efficacy and safety of Pegaltevir® in comparison to PegIntron® (Schering-Plough, USA) at CHC as a part of double antiviral therapy with ribavirin (Rebetol®, Schering-Plough, USA) — the II stage. This article presents results of the II phase of investigation.

Material and methods. Original study included 140 adult antiviral treatment-naive patients with CHC and compensated liver function. Patients (aged 18 to 70 years) were distributed into four groups. Group 1 (main group, Pegaltevir®/Rebetol® treatment) — 55 patients, HCV genotype 1; group 2 (comparison group, PegIntron®/Rebetol® treatment) — 20 patients, HCV genotype 1; group 3 (main group, Pegaltevir®/Rebetol® treatment) — 47 patients, non-genotype 1 (2 and 3); group 4 (comparison group, PegIntron®/Rebetol® treatment) with non-genotype 1 (2 and 3). Assessment of Pegaltevir® efficacy was carried out in 4 weeks (*rapid virologic response*, RVR) and 12 weeks of treatment (*early virologic response*, EVR) in groups 1 and 3 in comparison to corresponding scores in groups 2 and 4 (primary criteria of efficacy were estimated in all 140 patients enrolled in original study. The response rate at the moment of secession of antiviral therapy, the *sustained virologic response* (SVR), histologic response (comparison of paired liver biopsies) served as secondary efficacy criteria and were estimated in 129 patients who completed treatment. The safety analysis was carried out for each patients included in the protocol who received at least one Pegaltevir® dose in comparison to patients who received at least one dose of PegIntron®, — respectively 102 and 38 patients.

Results. RVR was comparable in the Pegaltevir® and PegIntron® groups: 65,6 and 82,4% respectively ($p > 0,05$). RVR frequency genotype one patients was 45,3% in Pegaltevir® treatment group and 66,7% in PegIntron® treatment group ($p > 0,1$). At patients with non-genotype 1 (2 and 3): 92,5 and 100% respectively ($p > 0,05$). RVO did not significantly differ in the studied groups: 91,6 and 97,1% for all genotypes respectively ($p > 0,1$). RVO rate for genotype 1 patients in Pegaltevir® group was 86,8%, in PegIntron® treatment group — 94,4% ($p > 0,1$), in non-genotype 1 patients (2 and 3) it reached 97,6 and 100% in the specified patient groups ($p > 0,1$).

Response rate at the moment of treatment secession for Pegaltevir® and PegIntron® was 87,4 and 97,1% respectively for all genotypes ($p > 0,05$). In patients with HCV genotype 1 this score Pegaltevir® treatment group reached 79,3%, in PegIntron® group — 94,4% ($p > 0,05$), in non-genotype 1 patients (2 and 3) — 97,6 and 100% respectively ($p > 0,1$). SVR rate at Pegaltevir®

у пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) она достигала в указанных группах 97,6 и 100% ($p > 0,1$).

Ответ на момент окончания терапии при лечении ПегАльтевиrom® и ПегИнтроном® составил 87,4 и 97,1% соответственно для всех генотипов ($p > 0,05$). У пациентов с генотипом 1 этот показатель в группе ПегАльтевиrom® достигал 79,3%, в группе ПегИнтроном® — 94,4% ($p > 0,05$), у пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) — 97,6 и 100% соответственно ($p > 0,1$). Частота УВО при лечении ПегАльтевиrom® составила 82,1% (все генотипы), ПегИнтроном® — 82,4% (все генотипы), $p > 0,1$. У пациентов с генотипом 1 в группе лечения ПегАльтевиrom® УВО составил 73,6%, в группе лечения ПегИнтроном® — 83,3%, $p > 0,1$, при наличии генотипа не-1 (2 и 3) — 92,9 и 81,3%, $p > 0,1$.

В ходе анализа парных биопсий печени частота уменьшения стадии фиброза, отсутствие отрицательной динамики по степени выраженности фиброза и пропорция больных с увеличением стадии фиброза в основных и контрольных группах достоверных различий не имела.

Безопасность была сопоставима в группах лечения ПегАльтевиrom® и ПегИнтроном®, нежелательные явления были ожидаемыми, преимущественно легкими и средней степени тяжести.

Заключение. Тестируемая в протоколе гипотеза об идентичной эффективности отечественного исследуемого препарата ПегАльтевиrom® препарату сравнения ПегИнтроном® верна и доказана. Безопасность препарата ПегАльтевиrom® также была сопоставима с безопасностью препарата ПегИнтроном®.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, исследуемый препарат ПегАльтевиrom®, препарат сравнения ПегИнтроном®, эффективность, безопасность.

treatment was 82,1% (for all genotypes), PegIntron® — 82,4% (for all genotypes, $p > 0,1$). In HCV genotype 1 patients in Pegaltevir® treatment group SVR made 73,6%, in PegIntron® treatment group — 83,3%, $p > 0,1$, for non-genotype 1 (2 and 3) — 92,9 and 81,3%, $p > 0,1$. No significant differences between basic and control groups at analysis of paired liver biopsies for fibrosis stage reduction rate, absence of negative changes for fibrosis severity and proportion of patients with fibrosis progression were found.

Pegaltevir® and PegIntron® treatment groups were comparable safety profile, adverse events were expected, mainly of mild and moderate severity.

Conclusion. The hypothesis of identical efficacy of the Russian drug Pegaltevir® tested in the protocol in comparison to PegIntron® was correct and proved. Safety of Pegaltevir® was comparable to safety of PegIntron® as well.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, investigated drug Pegaltevir®, comparison drug PegIntron®, efficacy, safety.

Для цитирования: Маевская М.В., Бессонова Е.Н., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Морозов В.Г., Пасечников В.Д., Хоменко И.Ю., Ягода А.В., Ивашкин В.Т. Пегилированный интерферон альфа-2b «ПегАльтевиrom» в лечении хронического гепатита С (Результаты рандомизированного клинического исследования). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):69-83 DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-69-83

For citation: Mayevskaya M.V., Bessonova Ye.N., Bogomolov P.O., Geyvandova N.I., Zhdanov K.V., Morozov V.G., Pasechnikov V.D., Khomenko I.Yu., Yagoda A.V., Ivashkin V.T. Pegilated interferon alpha 2b «Pegaltevir» chronic hepatitis C treatment (Randomized clinical trial). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):69-83 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-69-83

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт более двадцати лет назад. В настоящее время абсолютно очевидны серьезные проблемы, которые связаны с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярного рака. Необходимость эффективного и доступного лечения при этом не вызывает сомнений.

До 2011 г. стандартная схема лечения хронического гепатита С (ХГС) включала пегилированный интерферон и рибавирин, что обеспечивало достижение устойчивого вирусологического

ответа (УВО) приблизительно в 40–50% случаев при генотипе 1 (длительность терапии составляла от 48 до 72 недель в зависимости от скорости исчезновения ВГС из крови) и в 80% случаев при генотипах 2 и 3 (длительность лечения 24 недели также с вероятностью его удлинения при необходимости) [1, 2]. Противовирусный механизм указанной лечебной схемы основан преимущественно на стимуляции иммунного ответа пациента.

С 2011 г. в клиническую практику вошли препараты с прямым противовирусным действием, что позволяет достичь более высокой эффективности терапии (приблизительно 95%) и хорошего профиля безопасности даже на стадии цирроза печени [3].

В настоящее время активно используются безинтерфероновые схемы лечения, что дает возможность оказания необходимой помощи при самых разнообразных вариантах ХГС, включая декомпенсированную функцию печени и тяжесть сопутствующую патологию [3]. Возникает вопрос актуальности и перспективы применения пегилированного интерферона у таких пациентов. Несмотря на эру прямых противовирусных препаратов с таргетным действием на ключевые точки жизненного цикла вируса гепатита С, полный отказ от использования пегилированного интерферона в лечении данного заболевания — это дело времени и анализа обобщенного опыта.

Помимо привычных для обсуждения побочных действий препаратов интерферона, стоит остановиться на достоинствах содержащих интерферон лечебных режимов. В первую очередь, к ним относятся: снижение риска развития мутантных штаммов вируса и лекарственной резистентности, уменьшение опасности лекарственного взаимодействия у коморбидных пациентов с компенсированной функцией печени. Не менее важен и экономический аспект доступности интерферонсодержащих схем с включением/без включения в них прямых противовирусных препаратов. Анализ российского и международного опыта показывает, что правильный отбор пациентов и тщательное наблюдение за ними в процессе *противовирусной терапии* (ПВТ) дают возможность активно использовать двойную схему «пегилированный интерферон/рибавирин» даже в эпоху прямых противовирусных средств, если это имеет объективное обоснование. Последние данные об эффективности двойной терапии доступны из клинических исследований первых препаратов прямого противовирусного действия — ингибиторов протеазы, которые использовались в сочетании с пегилированным интерфероном/рибавирином и сравнивались с результатами двойной терапии пегилированным интерфероном/рибавирином.

В качестве примера можно привести исследование SPRINT-2 [4], цель которого заключалась в сравнении эффективности и безопасности двух режимов лечения у пациентов с ХГС и генотипом 1 — тройной терапии с боцепревирином, пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином и стандартной на тот период двойной терапии пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином. В ходе исследования установлена несомненно более высокая эффективность тройной терапии у всех анализируемых пациентов.

Тем не менее стоит отметить, что в рассматриваемом исследовании использовался вводный период, когда пегилированный интерферон альфа-2b/рибавирин назначался на 4 недели с оценкой *быстрого вирусологического ответа* (БВО), что означает отрицательный тест на РНК ВГС в крови в данной временной точке.

БВО в схемах двойной терапии зарекомендовал себя как основной фактор прогноза в достижении УВО, т. е. отрицательного теста на РНК вируса через 24 недели наблюдения после окончания терапии.

В исследовании SPRINT-2 пациенты из группы сравнения, (получавшие двойную терапию пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином) продемонстрировали высокий УВО, который составил более 90%. Режим лечения этих пациентов был следующим: в течение 4 недель (вводный период) они получали только пегилированный интерферон альфа-2b/рибавирин, с 5-й недели к лечению добавляли плацебо боцепревира. Указанный выше высокий результат наблюдался у тех, кто достиг БВО и не имел выраженного фиброза/цирроза печени. Более ранние результаты анализа эффективности двойной терапии пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином у нелеченных пациентов с генотипами 2 и 3 также свидетельствуют о высоких показателях — 93 и 79% соответственно. Прекращение терапии из-за побочных действий наблюдалось только в 5% случаев, что указывает на вполне хороший профиль безопасности [5].

Эти данные послужили обоснованием для создания отечественного пегилированного интерферона альфа-2b под названием ПегАльтевир® (ООО «ФАРМАПАРК», Россия) и проведения рандомизированного открытого клинического исследования, которое включало два этапа: изучение безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата ПегАльтевир при однократном введении возрастающих доз в различных группах здоровых добровольцев — I этап; изучение эффективности и безопасности препарата ПегАльтевир® в сравнении с препаратом ПегИнtron® (Schering-Plough, США) у пациентов с ХГС в составе двойной противовирусной терапии с рибавирином (Ребетол®, Schering-Plough», США) — II этап. В данной статье приводятся результаты II этапа исследования.

ПегАльтевир® является воспроизведенным препаратом ПегИнтрона®. Сырьем для получения субстанции пегилированного интерферона альфа-2b послужил безметиониновый человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b, соответствующий по показателям качества Европейской фармакопеи. Для пегилирования использовался субстрат, аналогичный применяемому для пегилирования ПегИнтрона®. Состав готовой лекарственной формы ПегАльтевира® полностью совпадает с составом ПегИнтрона®. Сравнительная оценка фармакокинетических и фармакодинамических параметров, а также профиля безопасности у здоровых добровольцев (I этап исследования) также продемонстрировала сопоставимость обоих препаратов [6].

Гипотеза II этапа исследования предполагала идентичность эффективности и безопасности

ПегАльтевира® в лечении ранее не получавших противовирусной терапии пациентов с ХГС и компенсированной функцией печени препаратом ПегИнtron®, который применялся у аналогичной категории больных в составе двойной ПВТ.

Понятие «двойная противовирусная терапия» ХГС включает комбинацию пегилированного интерферона с рибавирином.

Оценка эффективности препарата ПегАльтевир® проводилась с использованием следующих критериев.

Первичные критерии эффективности: достижение быстрого (4 недели ПВТ) и раннего (12 недель ПВТ) вирусологических ответов. Данные критерии выбраны в качестве первичных в связи с их высокой прогностической ценностью в достижении УВО. Определение УВО дано ниже.

Вторичные критерии эффективности: ответ на момент окончания противовирусной терапии и УВО, а также гистологический ответ (сравнение гистологической картины ткани печени до начала лечения и через 24 недели после его окончания).

Кроме того, в протоколе учитывалась динамика уровней интерферона альфа и неоптерина в крови, которые являются основными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами пегилированного интерферона альфа-2b, повышение данных показателей на фоне терапии служит косвенным маркером ее эффективности. Также исследовались нейтрализующие антитела к интерферону альфа, появление которых, напротив, может приводить к снижению эффективности лечения.

Безопасность противовирусной терапии оценивали по учету и анализу нежелательных явлений, которые развивались у пациентов в процессе выполнения протокола

Материал и методы исследования

В рандомизированное открытое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата ПегАльтевир® в сравнении с препаратом ПегИнtron® у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в составе двойной противовирусной терапии с рибавирином (Ребетол®, Schering-Plough, США) было включено 140 взрослых больных ХГС и компенсированной функцией

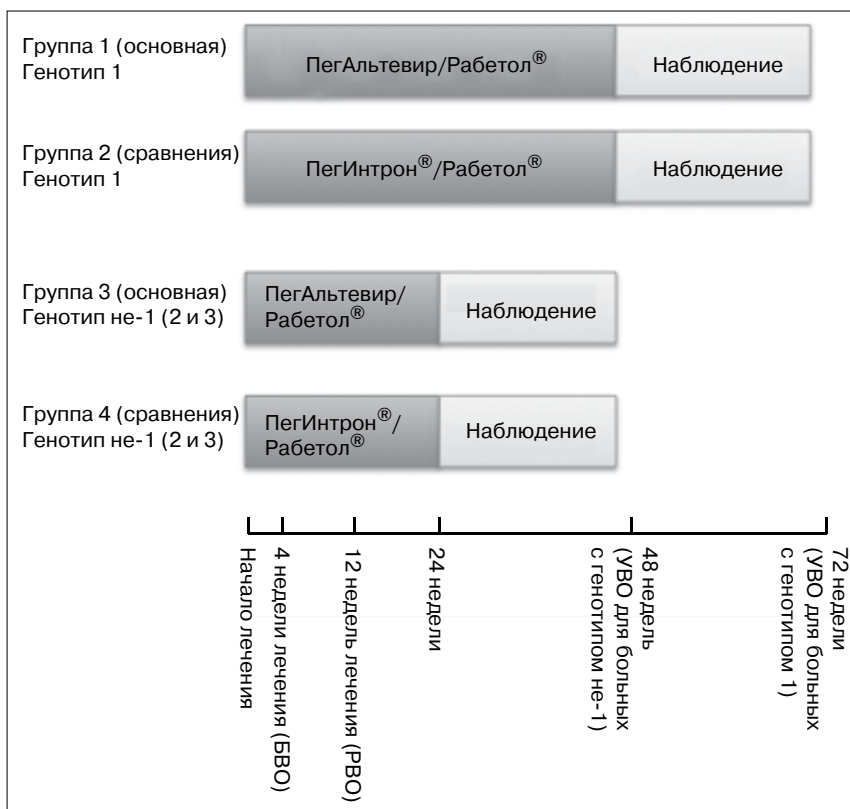


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. The study design

печени в возрасте от 18 до 70 лет, ранее не получавших противовирусного лечения. Все включенные в исследование пациенты принадлежали к европеоидной расе.

Согласно дизайну исследования (рис. 1) пациенты были рандомизированы в четыре группы («ослепление» не выполнялось):

1-я группа (основная) — 55 пациентов с генотипом вируса 1, получавших лечение ПегАльтевиром® и Ребетолом®;

2-я группа (группа сравнения) — 20 пациентов с генотипом 1, получавших лечение ПегИнtronом® и Ребетолом®;

3-я группа (основная) — 47 пациентов с генотипами 2 и 3, получавших лечение ПегАльтевиром® и Ребетолом®;

4-я группа (группа сравнения) — 18 пациентов с генотипами 2 и 3, получавших лечение ПегИнtronом® и Ребетолом®.

При проведении расчета численности выборки была принята модель с неравным числом больных в группах исследуемого препарата и препарата сравнения — 3:1.

Отбор пациентов проводился согласно перечисленным ниже критериям включения.

- Положительная *полимеразная цепная реакция* (ПЦР) на РНК вируса гепатита С, зарегистрированная не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование.

- Возраст от 18 до 70 лет.

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование больных ($n=140$)

Признак	Пациенты, получавшие ПегАльтевир® (группы 1 и 3)	Пациенты, получавшие ПегИнтрон® (группы 2 и 4)	р-значение (используемые критерии)
Возраст, среднее значение (M) \pm SD^* , годы	36,2 \pm 9,2	34,4 \pm 6,5	0,29 (t -критерий)
Мужской пол, n (%)	70 (68,6)	28 (73,7)	>0,1 (фи-критерий)
ИМТ**, кг/м ²	24,2 \pm 2,8	23,7 \pm 3,0	0,50 (t -критерий)
Уровень АлАТ, среднее значение (M) \pm SD^* , ЕД/л	105,3 \pm 81,9	87,2 \pm 60,9	0,22 (t -критерий)
Генотип вируса гепатита С, n (%):			
1	55 (53,9)	20 (52,6)	>0,1 (фи-критерий)
не-1, т. е. 2 и 3	47 (46,1)	18 (47,4)	>0,1 (фи-критерий)
Вирусная нагрузка, среднее значение (M) \pm SD^* , МЕ/мл	550093,2 \pm 888211,4	323332,7 \pm 625351,5	0,15 (t -критерий)
Стадия фиброза по шкале METAVIR, n (%):			
0, 1 или 2	96 (94,1)	36 (94,8)	>0,1 (фи-критерий)
3 или 4	6 (5,9)	2 (5,2)	>0,1 (фи-критерий)
Полиморфизм ИЛ-28В, n (%):			
генотип С/С	41 (40,2)	16 (42,1)	>0,1 (фи-критерий)
генотип не-С/С	61 (59,8)	22 (57,9)	>0,1 (фи-критерий)

*SD – standard deviation (стандартное отклонение); **ИМТ – индекс массы тела: вес в килограммах, разделенный на рост, измеренный в возведенных в квадрат метрах.

- Отрицательный тест на беременность (для женщин детородного возраста), выполненный при скрининге и в течение 24 часов перед началом лечения.

- Согласие на использование методов контрацепции в период исследования и в течение не менее 6 месяцев после окончания участия в исследовании.

- Наличие данных биопсии печени за период, не превышающий 6 месяцев на момент включения в исследование.

- Повышенный уровень *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) – >40 ЕД/л <400 ЕД/л, зарегистрированный, как минимум, дважды в течение последних 6 месяцев.

- Сохранная белково-синтетическая функция печени (МНО <1,7, альбумин >35 г/л).

- Отсутствие признаков печеночной энцефалопатии и асцита по данным клинического осмотра и ультразвукового исследования органов брюшной полости.

- Отсутствие сведений в пользу других заболеваний печени.

- Отсутствие данных о проводимом противовирусном лечении хронического гепатита С.

- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

- Способность больного к адекватному сотрудничеству.

Пациенты с декомпенсированной функцией печени, наличием HBsAg (скрининговый маркер инфицирования вирусом гепатита В), острым гепатитом А, заболеваниями печени другой этиологии, с активными онкологическими процессами, страдающие алкоголизмом или наркоманией, депрессией (более 20 баллов по шкале Бэка [1]) и другими психическими заболеваниями, эпилепсией, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, принимавшие ранее противовирусные препараты для лечения ХГС, имеющие тяжелую сопутствующую патологию (тяжелая сердечная недостаточность, почечная недостаточность, нарушение функции щитовидной железы), имеющие избыточный вес/ожирение (ИМТ >30 кг/м²), перенесшие трансплантацию каких-либо органов и тканей, беременные и кормящие женщины в исследование не включались.

Характеристика включенных в исследование больных по выборочным демографическим данным представлена в табл. 1.

140 взрослых пациентов с ХГС и компенсированной функцией печени были рандомизированы в четыре группы. Группа 1 (основная) включила 55 пациентов с генотипом ВГС 1, которым проводилось лечение ПегАльтевиром® 1,5 мг на 1 кг массы тела подкожно 1 раз в неделю и Ребетолом® 1,5 мг/кг в сутки, курс лечения – 48 недель. В группу 2 (сравнения) входили 20 пациентов с генотипом 1, которым назначались ПегИнтрон®

1,5 мкг/кг и Ребетол® 1,5 мг/кг в сутки, курс лечения — 48 недель. Группа 3 (основная) включила 47 пациентов с генотипом не-1 (2 и 3), которым в течение 24 недель проводилось лечение ПегАльтевиrom® 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю и Ребетолом® 1,5 мг/кг в сутки. В группе 4 (сравнения) с генотипом не-1 (2 и 3) применялся ПегИнtron® 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю и Ребетол® 1,5 мг/кг в сутки, курс лечения — 24 недели. Оценка эффективности и безопасности ПегАльтевира® проводилась через 12 недель лечения в группах 1 и 3 в сравнении с аналогичными показателями в группах 2 и 4. Во всех группах оценивались также БВО (отрицательный тест на РНК вируса через 4 недели от начала лечения), ответ на момент окончания противовирусной терапии (отрицательный тест на РНК вируса) и УВО — отрицательный тест на РНК вируса через 24 недели после окончания лечения. Перечисленные параметры в основных группах (1 и 3) сравнивались с соответствующими параметрами в группах сравнения (2 и 4). Если уровень вирусной нагрузки для всех включенных в исследование пациентов на 12-й неделе лечения снижался менее чем в 100 раз от исходного значения, то такие лица выбывали из исследования.

Режим дозирования препаратов

ПегАльтевир® назначали в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела подкожно 1 раз в неделю. Доза ПегИнтрона® составляла 1,5 мкг/кг, препарат вводили подкожно также 1 раз в неделю согласно инструкции [7]. Дозу рибавирина (Ребетол®) рассчитывали по массе тела — 1,5 мг/кг, препарат принимался ежедневно перорально в суточной дозе 800–1400 мг [1].

Длительность лечения соответствовала российским и международным рекомендациям [1, 2]: 48 недель для пациентов с генотипом 1 (1-я и 2-я группы), 24 недели для пациентов с генотипами 2 и 3 (3-я и 4-я группы).

Эффективность лечения оценивали по динамике уровня вирусной нагрузки, для этого использовался количественный тест определения РНК вируса гепатита С методом ПЦР в реальном времени с нижним порогом чувствительности 15 МЕ/мл (тест-система Hoffmann-La Roche, Швейцария).

Вирусная нагрузка исследовалась через 4 и 12 недель лечения, что по протоколу исследования соответствовало оценке первичных критериев эффективности, а также на момент окончания ПВТ (24 недели для пациентов с генотипами 2 и 3 и 48 недель для пациентов с генотипом 1) и через 24 недели после завершения терапии (УВО). Последние два параметра соответствовали вторичным критериям эффективности. Отсутствие РНК ВГС в крови через 4 недели лечения при

нижнем пороге чувствительности тест-системы 15 МЕ/мл определялось как быстрый вирусологический ответ, отсутствие РНК вируса через 12 недель при аналогичной чувствительности тест системы расценивалось как полный *ранний вирусологический ответ* (РВО), снижение уровня РНК спустя 12 недель в 100 и более раз от исходного уровня считалось частичным РВО. Отсутствие РНК вируса на момент окончания ПВТ с чувствительностью тест-системы 15 МЕ/мл определялось как «ответ на момент завершения лечения», отсутствие РНК через 24 недели после окончания терапии с чувствительностью тест-системы 15 МЕ/мл определялось как УВО.

Если на фоне проводимой противовирусной терапии через 12 недель уровень вирусной нагрузки снижался менее чем в 100 раз (отсутствие РВО), лечение прекращали в связи с его неэффективностью [1] и пациент выбывал из исследования.

Определяемый уровень РНК вируса на момент завершения ПВТ или через 24 недели после ее окончания свидетельствовал об отсутствии вирусологического ответа и неэффективности лечения.

Для оценки гистологического ответа на терапию (вторичный критерий эффективности) выполнялись парные биопсии печени до начала лечения и через 24 недели после его окончания по стандартной методике [1, 8]. Стадию заболевания определяли в баллах по шкале METAVIR [1, 2, 8]. Заключение об уменьшении фиброза делали на основании снижения степени его выраженности не менее чем на 1 балл при сравнении биопсии печени перед началом терапии и через 24 недели после ее завершения, об увеличении фиброза говорили при повышении степени его выраженности не менее чем на 1 балл соответственно, об отсутствии динамики со стороны степени фиброза — при разнице в количестве баллов по шкале METAVIR менее 1 по данным анализа первичной и повторной биопсий.

Нейтрализующие антитела к интерферону альфа исследовали на момент начала терапии, через 12 недель, на момент окончания лечения и спустя 24 недели после его завершения. Концентрацию интерферона альфа и неоптерина в крови определяли перед началом лечения, а затем через 4, 8 и 12 недель терапии. Последние три параметра относятся к вторичным критериям эффективности. Содержание интерферона альфа исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), с использованием моноклональных антител к интерферону альфа (Вектор-Бест, Россия). Уровень неоптерина определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа — набор Neopterin (EIA1476) в медицинском научном центре «МедБиоСпектр».

Таблица 2

Причины преждевременного выбывания пациентов из исследования, абс. число

Причина	Пациенты, получавшие ПегАльтевир® (группы 1 и 3)	Пациенты, получавшие ПегИнtron® (группы 2 и 4)	Итого
Отзыв пациентом информационного согласия	3	0	3
Нежелательное явление	0	1	1
Потеря для наблюдения	2	1	3
Нарушение протокола	0	1	1
Выявление критерия исключения/невключения	1	0	1
Отказ от участия в исследовании по семейным обстоятельствам	1	0	1
Отказ от выполнения процедур исследования	0	1	1
Всего ...	7	4	11

Завершили терапию по протоколу 129 пациентов (92,1%), из основных групп выбыло 7 человек, из контрольных — 4 (табл. 2).

Статистическая обработка

Дизайн исследования предполагал доказательство идентичной эффективности и безопасности изучаемого препарата ПегАльтевир® препарату сравнения ПегИнtron® (non-inferiority trial). Для оценки эффективности использовались два первичных критерия — БВО и РВО (сильные предикторы УВО), которые изучались в четырех группах: две исследуемые группы с пациентами, инфицированными генотипами вируса гепатита С 1 и не-1 соответственно и две группы сравнения с аналогичным составом пациентов.

Проведена блоковая рандомизация, обеспечившая соотношение групп терапии исследуемым препаратом (1 и 3) и препаратом сравнения (2 и 4) в необходимом соотношении 3:1.

Первичный анализ включил всех больных (140 человек), которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения (ITT — intent-to-treat analysis). Ответ на момент окончания терапии и УВО проанализированы у 129 пациентов, которые закончили лечение и период наблюдения в 24 недели.

Лица, получавшие ПегАльтевир® (исследуемый препарат), сравнивались с получавшими ПегИнtron® по влияющим на результат двойной противовирусной терапии исходным характеристикам посредством непараметрического фи-критерия и параметрического *t*-критерия (критерий Стьюдента), см. табл. 1. При сравнении данных до начала терапии и после контроля в одной и той же группе пациентов были использованы следующие статистические критерии: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, — критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных параметров, не распределенных по нормальному закону, — критерий Уилкоксона; для качественных

параметров, принимающих только два возможных значения, — критерий Мак-Немура. При сравнении параметров в двух исследуемых группах использованы: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, — критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, — критерий Манна–Уитни; для качественных параметров — критерий χ^2 . Все использованные статистические критерии были двусторонними, для каждого уровня значимости соответствовал 0,05.

Анализ безопасности проводился у всех включенных в протокол пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата (ПегАльтевир®) в сравнении с теми, кто получил хотя бы одну дозу препарата сравнения (ПегИнtron®), соответственно это 102 и 38 человек.

Результаты исследования

Эффективность. Быстрый вирусологический ответ был сопоставим в группах, получавших исследуемый препарат ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнtron® и составил 65,6 и 82,4% соответственно, $p > 0,05$. Частота БВО у пациентов с генотипом 1 составила 45,3% в группе лечения ПегАльтевиром® и 66,7% в группе лечения ПегИнтроном®, разница оказалась статистически недостоверной, $p > 0,1$. Среди пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) этот показатель достигал соответственно 92,5 и 100%, разница не достоверна, $p > 0,05$ (рис. 2). При этом пропорция достигших БВО пациентов с генотипом 1 была меньше в сравнении с имевшими генотип не-1 как в группах лечения исследуемым препаратом, так и в группах лечения препаратом сравнения. Эти различия соответствуют данным литературы и подтверждают тот факт, что генотип вируса гепатита С служит одним из сильных предикторов эффективности лечения [1–3].

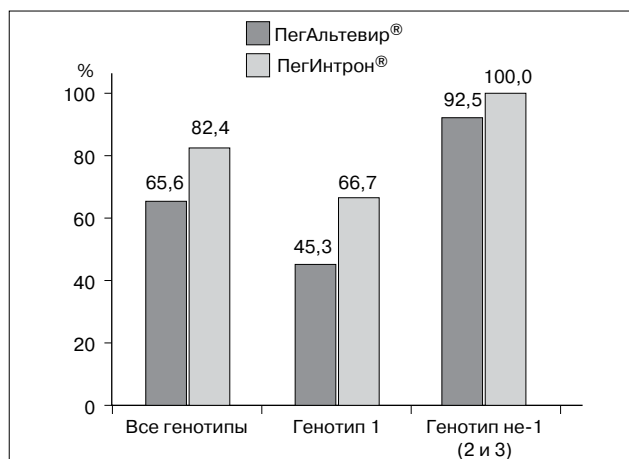


Рис. 2. Оценка эффективности терапии: частота достижения БВО, %
Fig. 2. Assessment of the treatment efficacy: RVR achievement rate, %

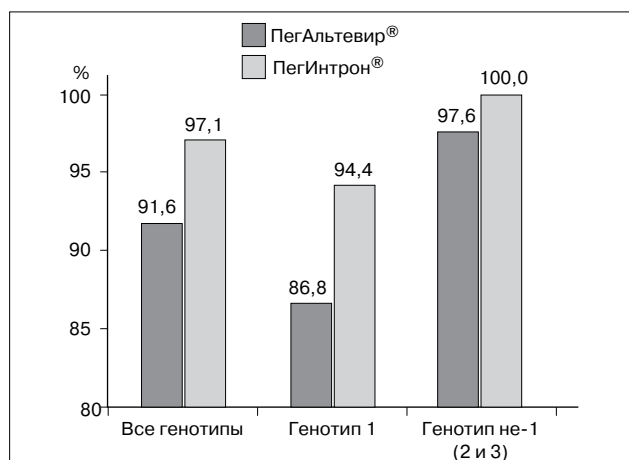


Рис. 3. Оценка эффективности терапии: частота достижения РВО, %
Fig. 3. Assessment of the treatment efficacy: EVR achievement trade, %

Быстрый вирусологический ответ был сопоставим в группах, получавших исследуемый препарат ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнтрон® и составил 65,6% (61 больной) и 82,4% (28 больных) соответственно, $p>0,05$. Частота БВО у пациентов с генотипом 1 составила 45,3% (24 больных) в группе лечения ПегАльтевиром® и 66,7% (12 больных) в группе лечения ПегИнтроном®, разница оказалась статистически недостоверной, $p>0,1$. У пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) в группе лечения данный показатель зарегистрирован соответственно в 92,5% (37 больных) и 100% (16 больных), разница не достоверна, $p>0,05$.

Ранний вирусологический ответ значимо не отличался в группах лечения исследуемым препаратом и препаратом сравнения: 91,6 и 97,1% соответственно для всех генотипов ($p>0,1$). Для

пациентов с генотипом 1 в группе ПегАльтевир® частота его выявления составила 86,8%, в группе ПегИнтрона® — 94,4% ($p>0,1$), для пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) — соответственно 97,6 и 100% ($p>0,1$). Столь высокие показатели эффективности связаны с хорошими прогностическими факторами успешного лечения у включенных в исследование пациентов: молодой возраст, отсутствие у большинства участников выраженного фиброза и тяжелой коморбидной патологии, которая могла бы повлиять на результат лечения. Графически результаты достижения РВО представлены на рис. 3.

Ранний вирусологический ответ был сопоставим в группах пациентов, получавших исследуемый препарат ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнтрон® и составил 91,6% (87 больных) и 97,1% (33 больных) соответственно для всех генотипов, $p>0,1$. РВО у пациентов с генотипом 1 получен в 86,8% (46 больных) в группе лечения ПегАльтевиром® и в 94,4% (17 больных) в группе лечения ПегИнтроном®, разница оказалась статистически недостоверной, $p>0,1$. Частота РВО у обследованных с генотипом не-1 (2 и 3) в группе ПегАльтевир® составила 97,6% (41 пациент), а в группе ПегИнтрона® — 100% (16 больных), разница не достоверна, $p>0,1$.

Ответ на момент окончания терапии продемонстрировал высокие результаты как в группах лечения ПегАльтевиром®, так и в группах лечения ПегИнтроном® — соответственно 87,4 и 97,1% для всех генотипов ($p>0,05$).

У пациентов с генотипом 1 ответ на момент окончания терапии при использовании ПегАльтевир® составил 79,3%, ПегИнтрона® — 94,4% ($p>0,05$), у пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) — 97,6 и 100% ($p>0,1$). Графически эти показатели отражены на рис. 4. Следует отметить, что все достигшие РВО пациенты с генотипом не-1 (2 и 3) из группы с применением ПегАльтевир® продемонстрировали ответ на момент окончания лечения. Аналогичная закономерность прослеживается у всех больных из групп с использованием препарата сравнения. Эти результаты еще раз показывают высокую значимость раннего вирусологического ответа в эффективность двойной противовирусной терапии.

Ответ на момент окончания лечения был сопоставим в группах пациентов, получавших исследуемый препарат ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнтрон® и составил 87,4% (83 пациента) и 97,1% (33 больных) соответственно для всех генотипов, $p>0,05$. Частота ответа у пациентов с генотипом 1 составила 79,3% (42 больных) в группе лечения ПегАльтевиром® и 94,4% (17 больных) в группе лечения ПегИнтроном®, разница оказалась статистически недостоверной, $p>0,05$. У обследованных с генотипом не-1 (2 и 3) данный показатель достиг соответственно 97,6%

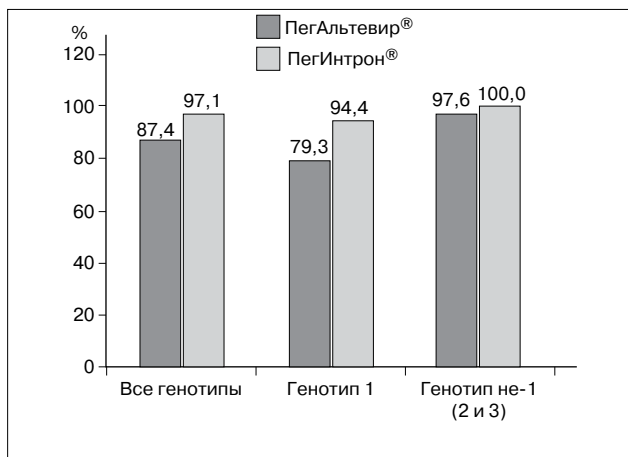


Рис. 4. Оценка эффективности терапии: частота достижения ответа на момент окончания лечения.
Fig. 4. Assessment of the treatment efficacy: response rate at the end of treatment

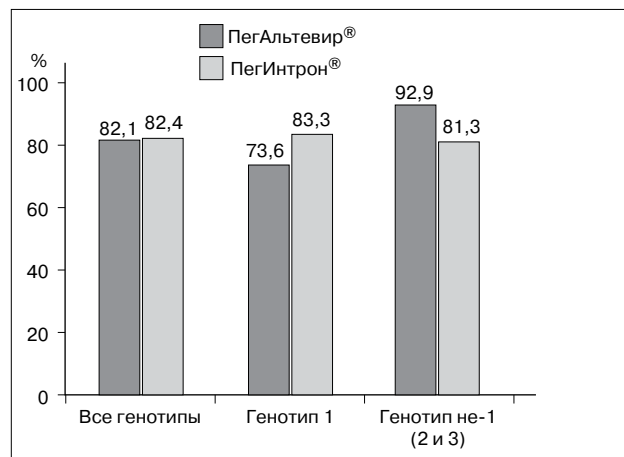


Рис. 5. Оценка эффективности терапии: частота достижения УВО, %
Fig. 5. Assessment of the treatment efficacy: SVR achievement rate, %

Таблица 3

Анализ результатов гистологического исследования ткани печени (парные биопсии) на фоне лечения ПегАльтевиром® в сравнении с ПегИнтроном®

Показатель	Генотип 1				р-значе- ние (фи-кри- терий)	Генотипы 2/3				р-значе- ние (фи-кри- терий)
	Основная группа (ПегАльтевир®)		Контрольная группа (ПегИнтрон®)			Основная группа (ПегАльтевир®)		Контрольная группа (ПегИнтрон®)		
	абс. число	%	абс. число	%		абс. число	%	абс. число	%	
Уменьшение стадии фиброза	6	19,4	1	9,1	>0,1	1	7,1	0	0	—
Отсутствие отрицательной динамики	23	74,2	10	90,9	>0,1	11	78,6	4	66,7	>0,1
Увеличение стадии фиброза	2	6,5	0	0	—	2	14,3	2	33,3	>0,1

(41 пациент) и 100% (16 пациентов), разница не достоверна, $p > 0,1$.

Частота УВО, свидетельствующая об излечении от ХГС, в группах ПегАльтевир® составила 82,1% (все генотипы), в группах ПегИнтрона® — 82,4% (все генотипы), разница статистически не достоверна, $p > 0,1$. У пациентов с генотипом 1 эти показатели составили соответственно 73,6 и 83,3% ($p > 0,1$). У обследованных с генотипом не-1 (2 и 3) в группе лечения ПегАльтевиром® частота УВО достигала 92,9%, в группе лечения ПегИнтроном® — 81,3% ($p > 0,1$). Графически данные результаты представлены на рис. 5.

УВО был сопоставим в группах пациентов, получавших исследуемый препарат ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнтрон® и составил соответственно 82,1% (78 больных) и 82,4% (28 больных) для всех генотипов, $p > 0,1$. У пациентов с генотипом 1 он зарегистрирован в 73,6% (39 больных) в группе лечения ПегАльтевиром® и в 83,3% (13 больных) в группе лечения

ПегИнтроном®, разница была статистически недостоверной, $p > 0,1$. У пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) данный показатель составил соответственно 92,9% (39 человек) и 81,3% (36 человек), $p > 0,1$.

Большой интерес в настоящее время представляет проблема обратимости фиброза и цирроза, что благоприятно сказывается не только на жизненном прогнозе и риске развития гепатоцеллюлярного рака, но оказывает также благотворный психологический эффект и повышает качество жизни пациентов. В протоколе были предусмотрены парные биопсии печени [8] для оценки гистологического ответа у лиц, получающих ПегАльтевир® в сравнении с пациентами, лечеными ПегИнтроном®, процедуры осуществлялись до начала ПВТ и через 24 недели после ее окончания. Парные биопсии выполнены у 45 пациентов, получавших ПегАльтевир®, и у 17 получавших ПегИнтрон®. Сравнительный анализ результатов гистологического исследования приведен в табл. 3 и на рис. 6.

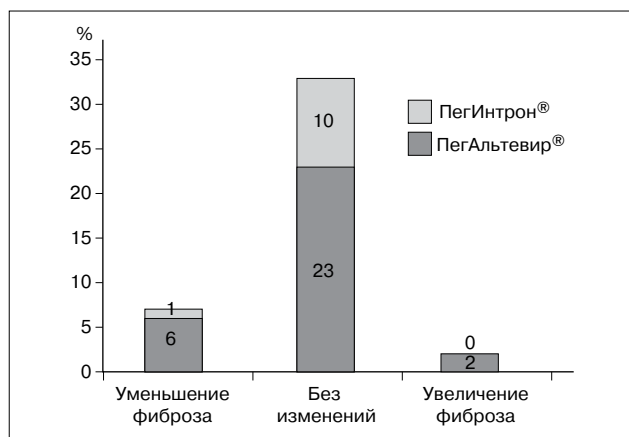


Рис. 6. Оценка эффективности терапии: гистологический ответ на лечение ПегАльтевиром® в сравнении с ПегИнтроном®, абс. число пациентов

Fig. 6. Assessment of the treatment efficacy: histological response rate at Pegaltevir® treatment vs PegIntron®, absurd number of the patients

Частота уменьшения стадии фиброза, отсутствие отрицательной динамики по степени его выраженности и пропорция больных с увеличением стадии фиброза в основных и контрольных группах достоверных различий не имели. У пациентов с генотипом 1 уменьшение фиброза было зарегистрировано в 6 наблюдениях (19,4%) на фоне лечения ПегАльтевиром® и в 1 (9,1%) на фоне лечения ПегИнтроном®, разница статистически не достоверна ($p>0,1$). У пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) в группе ПегАльтевир® уменьшение фиброза выявлено у 1 больного (7,1%), в группе ПегИнтрона® таких пациентов не было. Отсутствие динамики по степени выраженности фиброза отмечено у 23 (74,2%) пациентов с генотипом 1 и у 11 (78,6%) с генотипом не-1 при использовании ПегАльтевир® и в 10 (90,9%) и 4 (66,7%) случаях соответственно при приме-

нении ПегИнтрона® ($p>0,1$). Увеличение стадии фиброза зарегистрировано у 2 обследованных при генотипе 1 (6,5%) и 2 при генотипе не-1 (14,3%) в группе ПегАльтевир® и у 2 человек с генотипом не-1 (33,3%) в группе ПегИнтрона® ($p>0,1$).

Уменьшение стадии фиброза было обнаружено у пациентов с генотипом 1 в 19,4% на фоне лечения ПегАльтевиром® и в 9,1% на фоне лечения ПегИнтроном®; у пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) оно наблюдалось только на фоне лечения ПегАльтевиром® (7,1%), в контрольной группе таких пациентов не было (разница статистически не достоверна, $p>0,1$). Динамика по степени выраженности фиброза отсутствовала в 74,2% случаев у пациентов с генотипом 1 и в 78,6% случаев с генотипом не-1 на фоне лечения ПегАльтевиром®, при применении ПегИнтрона® – в 90,9 и 66,7% случаев соответственно ($p>0,1$). Увеличение стадии фиброза наблюдалось в 6,5% при генотипе 1 и в 14,3% – при генотипе не-1 в группе лечения ПегАльтевиром®, и в 33,3% при генотипе не-1 на фоне применения ПегИнтрона®, разница статистически не достоверна ($p>0,1$).

Суммируя полученные результаты, можно констатировать, что подавляющее большинство пациентов имело стабильную картину с тенденцией к ее улучшению по стадии заболевания печени как на фоне лечения ПегАльтевиром®, так и на фоне лечения ПегИнтроном®. Увеличение фиброза печени отмечено только у пациентов без ответа на ПВТ и не зависело от генотипа вируса.

Интерферон альфа и неоптерин являются стандартными маркерами фармакокинетики и фармакодинамики пегилированных интерферонов альфа. Оценка данных параметров проводилась у 12 пациентов с генотипом 1 основной группы и 11 пациентов с генотипом 1 контрольной группы. В обеих группах было зафиксировано достоверное повышение уровня интерферона альфа и неоптерина начиная с 4-й недели терапии

Таблица 4

Динамика уровня интерферона альфа и неоптерина у пациентов основной группы (получавшие ПегАльтевир®)

Показатель	Неделя терапии			
	0	4-я	8-я	12-я
Интерферон альфа, пг/мл	36,47±14,52	922,83±78,92	857,25±111,84	645,92±82,48
Неоптерин, нг/мл	1,20±0,09	4,41±0,44	3,79±0,40	3,33±0,29

Таблица 5

Динамика уровня интерферона альфа и неоптерина у пациентов группы сравнения (получавшие ПегИнтрон®)

Показатель	Неделя терапии			
	0	4-я	8-я	12-я
Интерферон альфа, пг/мл	18,2±10,11	1147,09±142,25	826,45±64,83	997,09±98,00
Неоптерин, нг/мл	1,16±0,08	4,54±0,50	4,11±0,61	4,53±0,79

Таблица 6

Динамика титра нейтрализующих антител к интерферону альфа

Динамика титра нейтрализующих антител	Генотип 1				р-значе- ние (фи-кри- терий)	Генотипы 2/3				р-значе- ние (фи-кри- терий)
	Основные группы (ПегАльтевир®)		Контрольные группы (ПегИнtron®)			Основные группы (ПегАльтевир®)		Контрольные группы (ПегИнtron®)		
	абс. число	%	абс. число	%		абс. число	%	абс. число	%	
Отсутствие роста/рост в пределах референсных значений	51	96,2	17	94,4	>0,1	38	90,5	15	93,8	>0,1
Рост, выходящий за пределы референсных значений	2	3,8	1	5,6	>0,1	4	9,5	1	6,3	>0,1

($p < 0,01$). И в том, и в другом случае между динамикой уровня интерферона альфа и неоптерина была зарегистрирована прямая сильная корреляционная связь ($r = +0,99$; $p = 98\%$), что служит косвенным прогностическим признаком успешного противовирусного лечения (табл. 4 и 5).

Причиной снижения эффективности терапии может быть иммуногенность препарата, заключающаяся в выработке нейтрализующих антител к интерферону альфа.

Данные, указанные в табл. 6, свидетельствуют о сопоставимой иммуногенности препаратов, назначенных пациентам основных групп и групп сравнения.

Безопасность. Анализ безопасности проводился у всех больных, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата ПегАльтевир® — 102 пациента, и у кожного, кто получил хотя бы одну дозу препарата ПегИнtrон® — 38 человек (intent-to-treat analysis). При этом учитывались все нежелательные явления в процессе выполнения протокола.

В основных и контрольных группах было зарегистрировано соответственно 570 и 219 нежелательных явлений, связь которых с принимаемым препаратом была оценена как определенная, вероятная, возможная, сомнительная или условная. Спектр наиболее распространенных из них, встречавшихся с частотой более 10%, в рассматриваемых группах был сопоставимым, статистически достоверно не различался ($p > 0,05$) и соот-

ветствовал данным литературы [1, 2]: нейтропения (75,5 и 73,7%), лейкопения (73,5 и 73,7%), гриппоподобный синдром (38,2 и 18,4%), тромбоцитопения (36,3 и 44,7%), гипертермия (35,3 и 44,7%), анемия (30,4 и 47,4%), астения (20,6 и 26,3%), реакция в месте введения препарата (19,6 и 18,4%), алоpecia (19,6 и 15,8%), депрессия (11,8 и 21,1%).

Полученные результаты представлены в табл. 7 и 8.

В протоколе возникло одно непредвиденное нежелательное явление — закрытая черепно-мозговая травма у пациента, получавшего ПегАльтевир®. По мнению исследователя, связи с принимаемым препаратом не было. Одно нежелательное явление — инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого — послужило причиной отмены терапии у больного, получавшего ПегАльтевир®. Нежелательное явление расценено как не имеющее связи с назначенным препаратом.

Следовательно, среди зарегистрированных серьезных нежелательных явлений только одно имело вероятную связь с принимаемым препаратом — абсцесс передней поверхности бедра. Пациент был госпитализирован, стал получать антибактериальную терапию и продолжил участие в исследовании. Один больной был исключен из исследования в связи с диагностированным у него туберкулезом легких. Летальных случаев не отмечено. Безопасность препарата ПегАльтевир®

Таблица 7

Частота нежелательных явлений различной степени тяжести

Степень тяжести нежелательных явлений	Пациенты, получавшие ПегАльтевир® (группы 1 и 3)		Пациенты, получавшие ПегИнtrон® (группы 2 и 4)		р-значение (фи-критерий)
	абс. число	%	абс. число	%	
Тяжелая	69	12,1	26	11,9	>0,05
Умеренно тяжелая	182	31,9	69	31,5	>0,05
Слабая	319	56,0	124	56,6	>0,05

Таблица 8

Частота и перечень серьезных нежелательных явлений

Наименование	Пациенты, получавшие ПегАльтевир® (группы 1 и 3)		Пациенты, получавшие ПегИнтрон® (группы 2 и 4)		р-значение (фи-критерий)
	абс. число	%	абс. число	%	
Абсцесс передней поверхности левого бедра (связь с препаратом вероятная)	1	1,0	0	0	—
Острый аппендицит (нет связи с препаратом)	1	1,0	0	0	—
Беременность у партнерши (нет связи с препаратом)	0	0	1	2,6	—
Всего ...	2	2,0	1	2,6	>0,05

была сопоставима с безопасностью препарата ПегИнтрона®. Частота и спектр нежелательных явлений соответствуют данным литературы [1, 2, 5–7].

Таким образом, включенные в исследование пациенты продемонстрировали отличные результаты в достижении первичных конечных точек согласно протоколу по оценке эффективности двойной терапии ПегАльтевиром® и рибавирином (БВО, РВО) и вторичных критериев эффективности (ответ на момент окончания лечения, гистологический ответ и УВО). Тестируемая в протоколе гипотеза об идентичной эффективности отечественного препарата ПегАльтевир® и препарата сравнения ПегИнтрон® верна и доказана. Безопасность исследуемого препарата ПегАльтевира® также была сопоставима с безопасностью ПегИнтрона®.

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время самыми важными в понимании хронического гепатита С являются его излечимость и достигнутые в этой области революционные результаты. С внедрением в клиническую практику режимов терапии, включающих прямые противовирусные препараты, почти не осталось преград для лечения разных стадий повреждения печени вирусом гепатита С. Означает ли это, что мы должны отказаться от того, чем пользовались «вчера», — от противовирусных режимов, включающих в свой состав пегилированный интерферон. Однозначно ответить на этот вопрос сегодня сложно.

Основным аргументом на отказ от интерферонсодержащих схем служит спектр побочных действий данного препарата. Вместе с тем стоит помнить и о позитивных качествах интерферона: он не вызывает мутаций вируса гепатита С, не обладает способностью вступать в лекарственное взаимодействие и способствует стимуляции иммунного ответа человека. Можно ли настаивать на том, что интерферонсодержащие режимы подходят

абсолютно всем пациентам? Конечно, нет. Тем не менее, тщательный анализ всех «за» и «против» дает полное основание применять, в том числе двойную терапию, в определенных клинических ситуациях. Хорошей иллюстрацией служит работа, которая была представлена в 2012 г. на ежегодной встрече Европейской ассоциации по изучению печени австрийским ученым П. Ференци и соавт. [9] о выборе пациентов с хроническим гепатитом С и генотипом 1 согласно их исходным характеристикам на двойную терапию пегилированным интерфероном/рибавирином с высокой

Таблица 9

Балльная система оценки исходных параметров у пациентов с хроническим гепатитом С и генотипом 1 для построения прогноза эффективности двойной терапии пегилированным интерфероном/рибавирином

Параметры	Баллы	
Возраст, годы	≤35	2
	>35, но ≤45	1
	>45	0
ИМТ, кг/м ²	≤20	2
	>20, но ≤22	1
	>22	0
Вирусная нагрузка: уровень РНК вируса гепатита С, МЕ/мл	≤100 000	3
	>100 000, но ≤400 000	2
	>400 000, но ≤800 000	1
	>800 000	0
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	>150	1
	≤150	0
АлАТ/ВЛН*	>3	1
	≤3	0
АсАТ/ВЛН*	≤1	1
	>1	0

*ВЛН — верхний лимит нормы.

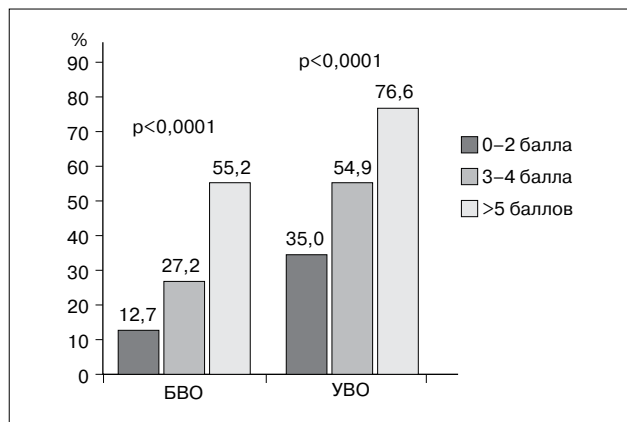


Рис. 7. Вероятность УВО (%) у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипом 1 согласно количеству баллов, набранных по исходным параметрам
Fig. 7. SVR probability (%) at chronic hepatitis C, genotype 1 according to the number of points gained for initial scores

вероятностью УВО посредством балльной системы (табл. 9).

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что если пациенты с ХГС и генотипом 1, согласно указанным в табл. 9 исходным характеристикам, таким как возраст, индекс массы тела, содержание тромбоцитов, уровень вирусной нагрузки, активность АлАТ и АсАТ, набрали 5 и более баллов, то вероятность БВО и УВО у них составляет 55,2 и 76,7% соответственно (рис. 7).

Исследование эффективности российского пегилированного интерферона альфа-2b ПегАльтевир[®] показало очень хорошие результаты. Согласно первичным и вторичным критериям, частота БВО составила 65,6% для всех генотипов и 45,3% для пациентов с генотипом 1, частота УВО — 82,1 и 73,6% соответственно. Это вполне сопоставимо с данными П. Ференси и соавт. (частота БВО и УВО у больных с генотипом 1 в их работе составила 55,2 и 76,6% соответственно), поскольку в российском исследовании пациенты также имели преимущественно молодой возраст, нормальный ИМТ и повышенную активность АлАТ. Их не стратифицировали по уровню тромбоцитов (косвенный маркер выраженного фиброза/цирроза), но им выполняли стартовую биопсию печени, по результатам которой большая часть участников имела слабо выраженный фиброз.

Таким образом, правильный отбор больных даже с генотипом 1 может демонстрировать высокие результаты двойной терапии, что необходимо учитывать в клинической практике. Эффективность двойной терапии у пациентов с ХГС и генотипами 2 и 3 в российском исследовании на фоне применения ПегАльтевир[®] составила 92,5%, что сопоставимо с данными литературы [1, 2, 9]. Аргументом на отказ от двойной терапии при таких показателях служит только более хоро-

ший профиль безопасности безинтерфероновых схем. Тем не менее, стоит еще раз обратить внимание на то, что выбор режима противовирусного лечения должен быть основан на анализе ряда условий — как клинических характеристик пациента, так и организационных и экономических аспектов.

Вторичные критерии эффективности в российском исследовании также свидетельствуют в пользу ранее доказанной [1, 2] высокой предсказательной значимости БВО и РВО в излечении от хронического гепатита С при назначении двойной терапии. УВО был сопоставим в группах пациентов, получавших ПегАльтевир[®] и препарат сравнения ПегИнtron[®] и составил 82,1 и 82,4% соответственно для всех генотипов, $p > 0,1$.

Еще раз следует сказать, что высокие результаты эффективности двойной терапии имеют связь с демографическими характеристиками включенных в исследование пациентов: молодой возраст, нормальная масса тела, отсутствие выраженного фиброза/цирроза печени у подавляющего большинства участников, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Достоинством дизайна отечественного исследования служит выполнение парных биопсий печени и оценка гистологического ответа на проведенное лечение. Достигнутые результаты свидетельствуют о том, что лица, получавшие ПегАльтевир, в подавляющем большинстве случаев продемонстрировали улучшение/стабилизацию в отношении фиброза печени. Уменьшение его стадии зарегистрировано почти у каждого пятого больного с генотипом 1 (19,4%), и в 7,1% случаев при генотипе не-1 (2 и 3); отсутствие динамики по степени выраженности фиброза наблюдалось у 74,2% пациентов с генотипом 1 и у 78,6% с генотипом не-1.

У части больных, как на фоне лечения ПегАльтевиром[®], так и на фоне лечения ПегИнтроном[®] (с недостоверной разницей — $p > 0,1$), отмечено увеличение стадии фиброза: в 6,5% при генотипе 1 и в 14,3% случаев при генотипе не-1 в группе ПегАльтевир[®] и в 33,3% при генотипе не-1 в группе ПегИнтрона[®]. Наблюдалось оно у пациентов без ответа на противовирусную терапию и не зависело от генотипа вируса гепатита С.

Полученные результаты актуальны в аспекте профилактики прогрессирования заболевания и уменьшения риска развития гепатоцеллюлярного рака. В реальной практике обратное развитие фиброза печени требует более длительного времени, чем 24 недели после окончания противовирусного лечения (стандартная точка оценки эффективности УВО при двойной противовирусной терапии).

В перспективе было бы интересно проанализировать отдаленные результаты антифибротического эффекта лечения ПегАльтевиром[®]/рибави-

рином с использованием методов неинвазивной диагностики фиброза, которые прочно внедрились в практику в последние годы.

Безопасность двойной терапии ПегАльтевиром®/рибавирином оценивалась по анализу нежелательных явлений в протоколе и сравнивалась с таковыми у пациентов на фоне применения ПегИнтрона®/рибавирина. Анализ безопасности проводился у всех больных, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата ПегАльтевира® (102 пациента), в сравнении со всеми получившими хотя бы одну дозу препарата сравнения ПегИнтрона® (38 человек). Большинство нежелательных явлений были ожидаемыми, легкой и умеренной степени тяжести и статистически не различались в изучавшихся группах. Одно нежелательное явление — инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого у пациента, получавшего ПегАльтевир®, послужило причиной отмены лечения, однако исследователем не установлена связь с противовирусной терапией. Одно серьезное нежелательное явление в группе лечения ПегАльтевиром® расценено как имеющее условную связь с препаратом — абсцесс передней поверхности левого бедра, что не привело к прерыванию ПВТ.

Суммируя сказанное, можно констатировать, что безопасность противовирусной терапии как

в группах лечения ПегАльтевиром®, так и в группах лечения ПегИнтроном® сопоставима, спектр всех нежелательных явлений можно отнести к ожидаемым.

Ограничения исследования касаются того, что при оценке УВО и гистологического ответа пациенты не были стратифицированы по вирусной нагрузке, ИЛ-28В и БВО. Однако это не входило в круг поставленных задач, которыми предусматривалось определение идентичности эффективности и безопасности ПегАльтевира® препарату сравнения ПегИнтрону®, а для этого достаточно тех первичных критериев эффективности, которые были заявлены в исследовании (оценка БВО и РВО).

Заключение

Современные международные рекомендации по лечению хронического гепатита С [3] содержат схемы с прямыми противовирусными препаратами на основе пегилированного интерферона. Это дает возможность сделать результаты лечения эффективнее, а его продолжительность в 2 раза короче в сравнении с двойной терапией и открывает перспективы для применения российского пегилированного интерферона альфа-2b ПегАльтевира® в комбинации с прямыми противовирусными препаратами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Под ред. экспертной группы РФ по вопросам вирусных гепатитов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(2):41-70. [Hepatitis C diagnostics and treatment: guidelines/ ed.: Russian Federation expert group for the study of viral hepatitis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(2):41-70.]
2. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55:245-64.
3. EASL recommendations on treatment of hepatitis C2015. J Hepatol 2015; 63:199-236.
4. Poordad F., McCone J., Bacon B.R., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S., Jacobson I.M., Reddy K.R., Goodman Z.D., Boparai N., DiNubile M.J., Sniukiene V., Brass C.A., Albrecht J.K., Bronowicki J.P. Sofosbuvir for untreated chronic HCV genotype 1 infection, N Engl J Med 2011; 364:1195-206.
5. Zeuzem S., Hultcrantz R., Bourliere M., Goeser T., Marcellin P., Sanchez-Tapias J., Sarrazin C., Harvey J., Brass C., Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. J Hepatol. 2005; 3:434.
6. Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Маевская М.В., Морозов В.Г., Павлов Ч.С., Пасечников В.Д., Хоменко И.Ю., Ягода А.В. Эффективность и безопасность первого отечественного препарата пегилированного интерферона альфа-2b «ПегАльтевир» у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: предварительные результаты клинического исследования III фазы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(1):47-55. [Ivashkin V.T., Bessonova E.N., Bogomolov P.O., Geyvandova N.I., Zhdanov K.V., Maevskaya M.V., Morozov V.G., Pavlov Ch.S., Pasechnikov V.D., Khomenko I.Yu., Yagoda A.V. Efficacy and safety of the first Russian pegilated interferon alpha 2b «Pegaltevir» at chronic viral hepatitis C: preliminary data of III phase clinical trial. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(1): 47-55.]
7. Инструкция по применению препарата ПегАльтевир <http://www.hv-info.ru/preparaty/peginterferon/995-pegaltevir.html> [Pegaltevir drug application instruction leaflet <http://www.hv-info.ru/preparaty/peginterferon/995-pegaltevir.html> Pegaltevir]
8. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(4):65-78. [Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Liver biopsy: methodology and practice today. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(4):65-78.]
9. Ferenci P., Aires R., Ancuta I., Arohson A., Cheinquer H., Delic D., Gschwantler M., Larrey D., Tallarico L., Schmitz M., Tatsch F., Ouzan D. Selection of HCV genotype 1 patients for dual therapy with Peginterferon alfa-2a/Ribavirin with a high probability of sustained virologic response according to baseline characteristics alone. J Hepatol 2012; 56(1108), Suppl. 2:436.