

РАННИЙ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В В КОМБИНАЦИИ С РИБАВИРИНОМ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

О.О. Знойко¹, М.В. Маевская², Е.А. Климова¹, С.Л. Максимов¹, С.Н. Кижло³,
Н.А. Петроченкова⁴, Ф.И. Нагимова⁵, Р.А. Иванов⁶, Ю.Н. Линькова⁶, Т.В. Черновская⁶

¹Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова, Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

³Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными
заболеваниями, Санкт-Петербург

⁴Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск

⁵Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными
заболеваниями, Казань

⁶ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург

Early virologic response to cepeginterferon alfa-2b in combination with ribavirin in treatment of patients with chronic hepatitis C

О.О. Znoyko¹, M.V. Maevskaya², E.A. Klimova¹, S.L. Maksimov¹, S.N. Kizhlo³, N.A. Petrochenkova⁴, F.I. Nagimova⁵,
R.A. Ivanov⁶, Yu.N. Linkova⁶, T.V. Chernovskaya⁶

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

²The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

³Saint-Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg

⁴Smolensk State Medical Academy, Smolensk

⁵Republic Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan

⁶CJSC «BIOCAD», Saint-Petersburg

Резюме. Альгерон (цепэгинтерферон альфа 2b) — инновационный препарат пегилированного интерферона альфа, содержащий линейную молекулу полиэтиленгликоля с молекулярной массой 20 кДа. Фармакокинетический профиль Альгерона позволяет вводить препарат 1 раз в неделю.

В рамках клинического исследования II–III фазы 150 ранее не применявших препаратов интерферона пациентов с хроническим гепатитом С были рандомизированы в 3 группы терапии: Альгерон 1,5 мкг/кг/нед, Альгерон 2,0 мкг/кг/нед и группу сравнения — ПегИнtron 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином 800–1400 мг/сут.

Сравнительный ИТТ-анализ продемонстрировал отсутствие различий в достижении раннего вирусологического ответа (РВО) между группами. В группах пациентов, получавших Альгерон (независимо от вводимой дозы — 1,5 или 2,0 мкг/кг), РВО наблюдался в 94 % случаев, в группе ПегИнтрона — в 88 % случаев. Полный РВО (HCV РНК ≤ 15 МЕ/мл) зарегистрирован у 88 % и 84 % пациентов, получавших Альгерон в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг соответственно, в группе сравнения — у 84 % участников. Анализ частоты наличия РВО, в том числе в зависимости от генотипа вируса гепатита С, не выявил статистически значимых отличий между группами.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в процессе лечения Альгероном, были дозозависимыми, однако их частота не превышала таковую при использовании стандартных доз ПегИнтрона. На основании отсутствия различий в эффективности при более благоприятных

Abstract. Algeron (cepeginterferon alfa-2b) is a new pegylated form of interferon alfa containing linear polyethylene glycol (molecular weight 20 kDa). Pharmacokinetic profile of Algeron allows once weekly administration.

In phase II–III study 150 treatment-naïve patients with compensated liver function were randomized into 3 groups: Algeron 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$, Algeron 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$, and a reference group of PegIntron 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ in combination with ribavirin 800–1400 mg/day.

Comparative ITT-analysis of early virologic response (EVR) showed absence of differences between groups in frequency of EVR. In Algeron groups (regardless of a dose — 1,5 or 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) EVR was observed in 94 %, in PegIntron group — in 88 % of patients. Complete EVR (HCV RNA ≤ 15 IU/mL) was recorded in 88 % and 84 % of patients receiving Algeron 1,5 and 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectively, in the reference group — in 84 % of patients. There were no statistically significant differences between groups where patients received Algeron in different doses and the reference group, with or without genotype stratification.

Adverse events occurring during the treatment with Algeron are dose-dependent; however, their frequency is no more than in patients receiving standard doses of PegIntron. Based on the absence of differences in efficacy and more favorable safety profile of a lower dose of the study drug, the therapeutic dose of Algeron was selected to be 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$.

ятном профиле безопасности низкой дозы исследуемого препарата была выбрана терапевтическая доза Альгерона, равная 1,5 мкг/кг/нед.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, ранний вирусологический ответ, пегилированный интерферон альфа, цепагинтерферон альфа 2b, Альгерон.

Введение

Основным этиологическим агентом гепатитов с парентеральным механизмом передачи является вирус гепатита С (HCV), инфицирование которым представляет собой серьезную проблему для здравоохранения и служит ведущей причиной хронической патологии печени [1–2]. В связи с высоким хронизирующим потенциалом HCV-инфекции, приводящей к возникновению необратимых структурных изменений в печени в виде цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, все пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС) рассматриваются как потенциальные кандидаты для противовирусной терапии [3]. Стандарт терапии ХГС включает в себя комбинацию пегилированного интерферона-альфа и рибавирина, длительность применения которых составляет 24–48 недель в зависимости от генотипа вируса [3]. Высокая стоимость данного комбинированного противовирусного лечения обуславливает недоступность для большинства российских пациентов использования пегилированных интерферонов, что приводит к необходимости применения «коротких» интерферонов, обладающих меньшей эффективностью в эрадикации вируса гепатита С по сравнению с пролонгированными формами [4].

Высокая востребованность в препаратах пегилированного интерферона-альфа в терапии хронических вирусных гепатитов явилась предпосылкой для разработки биотехнологической компанией «БИОКАД» нового лекарственного средства данного класса. Препарат Альгерон имеет оригинальную структуру молекулы и состоит из одного позиционного изомера пегилированного интерферона альфа, к которому присоединен полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20 кДа в области N-концевого цистеина. В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ инновационной молекуле присвоено международное непатентованное наименование цепагинтерферон альфа-2b.

Альгерон прошел полный спектр исследований, необходимых для разработки оригинального биотехнологического препарата, включая исследования физико-химических и иммунобиологических свойств, фармакокинетики, общей токсичности, местно-раздражающего действия, алергизирующей и мутагенной активности. Клинические исследования Альгерона ранних фаз позволили опреде-

Key words: chronic hepatitis C, treatment, early virologic response, pegylated interferon alfa, cepeginterferon alfa-2b, Algeron.

лить диапазон предполагаемых терапевтических доз препарата, а также изучить его фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Это позволило приступить к изучению эффективности и безопасности препарата в условиях II–III фазы клинического исследования с применением стандартной схемы терапии хронического гепатита С.

Цели исследования:

1. Изучение эффективности и безопасности применения препарата Альгерон в дозах 1,5 мкг/кг/нед и 2,0 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином в терапии ХГС.
2. Определение оптимальной терапевтической дозы Альгерона в терапии ХГС в комбинации с рибавирином.
3. Сравнение эффективности и безопасности препарата Альгерон в дозах 1,5 мкг/кг/нед и 2,0 мкг/кг/нед и препарата ПегИнтерон в рамках комбинированной терапии ХГС.

Материалы и методы

В соответствии с поставленными целями дизайн многоцентрового открытого сравнительного клинического исследования предусматривал включение 150 взрослых ранее не леченных препаратами интерферонов пациентов с ХГС и компенсированной функцией печени. Критериями исключения из исследования являлись стандартные противопоказания для проведения комбинированной противовирусной терапии рибавирином и препаратами пэгинтерферона, а также коинфицирование вирусом гепатита В, ВИЧ, тяжелые коморбидные состояния, актуальная алкогольная или наркотическая зависимость. С целью равномерного распределения пациентов в группах по основным предикторным признакам успешности терапии ХГС выполнялась стратификация больных по 4 признакам – возрасту, полу, генотипу HCV и вирусной нагрузке. Больных, включенных в исследование, рандомизировали методом случайных чисел внутри каждой страты для обеспечения равнозначности по количеству пациентов с теми или иными вышеперечисленными признаками.

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

Во вторую основную группу ($n = 50$) включались пациенты, которые получали Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг 1 раз в неделю, подкожно, в комбинации с ежедневным приемом рибавирина (Ребетол) перорально, в суточной дозе 800 – 1400 мг.

В третью группу (сравнения) ($n = 50$) вошли пациенты, которые получали препарат сравнения – ПегИнtron в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, подкожно, также в комбинации с ежедневным приемом рибавирина (Ребетол) перорально, в суточной дозе 800 – 1400 мг.

После 12 недель лечения проводилась оценка эффективности терапии (частота достижения быстрого (после 4 недель) и раннего (после 12 недель) вирусологических ответов по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) сыворотки крови на HCV РНК (чувствительность 15 МЕ/мл). У больных с отсутствием вирусологического ответа после 12 недель ПВТ отменялась, и эти больные выбывали из исследования; пациенты, достигшие вирусологического ответа, продолжали получать терапию в течение еще 12 или 36 недель в зависимости от генотипа HCV. Общая продолжительность противовирусной терапии стандартная: для пациентов с 1 генотипом HCV – 48 недель, со 2 или 3 генотипом – 24 недели.

Комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования включал стандартные биохимические и общеклинические анализы крови, выполняемые ежевизитно, а также контроль динамики вирусной нагрузки, функции щитовидной железы. Визиты пациентов в исследовательские центры осуществлялись в течение первого месяца терапии один раз в две недели, далее – один раз в месяц.

Для оценки эффективности лечения использовался модифицированный ИТТ (**intent-to-treat анализ** (mITT), который включал данные всех пациентов, которые были отнесены к какой-либо группе лечения (рандомизированы), получили хотя бы 1 дозу исследуемых препаратов и не были исключены в начале исследования вследствие серьезных нарушений правил и критериев включения/невключения протокола. Согласно ИТТ-принципу, досрочное выбывание пациента по любой причине или отсутствие/потеря данных рассматривались как неудача лечения. Кроме того, для оценки частоты вирусологического ответа на 12-й неделе терапии дополнительно использовался *per-protocol analysis*, который включал данные всех пациентов, прошедших 12-недельный курс лечения. Статистическая обработка полученных данных включала определение типа имеющихся данных и вида их распределения с применением критериев Шапиро – Уилка и Лиллефорса. В случае нормального распределения значений и равенства дисперсий (тест Левена) для оценки достоверности различий

использовали классический **t-критерий Стьюдента**. В случае, если распределение признаков являлось отличным от нормального, использовались непараметрические критерии Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, Вилкоксона для количественных или порядковых анализируемых признаков. Точный критерий Фишера (ТКФ) применялся для любых двумерных таблиц в том случае, если хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот значение было меньше или равно 5. Критерий хи-квадрат (χ^2) – использовался в случае, если частоты во всех ячейках таблицы ожидаемых частот были больше или равны 5 (с поправкой Йетса). Для оценки бинарных признаков использовалось соотношение шансов (Odds Ratio, OR) и рассчитывались 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

В настоящее исследование на базе 7 исследовательских центров было включено 150 пациентов, рандомизированных в три группы терапии (1 – Альгерон 1,5 мкг/кг + рибавирин; 2 – Альгерон 2,0 мкг/кг + рибавирин и 3 – ПегИнtron 1,5 мкг/кг + рибавирин) по 50 человек в каждой.

Средний возраст всех пациентов на момент включения в исследование составил 35 [30 – 41] лет. Отмечено преобладание лиц мужского пола, которые составляли около $\frac{2}{3}$ из всей выборки пациентов (табл. 1). Средняя масса тела пациентов на скрининге составила в группе 1 (Альгерон 1,5 мкг/кг) 79,5 [68 – 85] кг, в группе 2 (Альгерон 2,0 мкг/кг) – 85 [67 – 90] кг, в группе 3 (ПегИнtron) – 74,5 [63 – 80] кг ($p > 0,05$ (тест Манна – Уитни) при сравнении всех групп между собой). Анализ средних значений массы тела внутри групп в зависимости от генотипа также не выявил статистически значимых различий в сформированных выборках пациентов. Как известно, исходный уровень вирусной нагрузки является одним из наиболее важных прогностических факторов ответа на противовирусную терапию. Поэтому на этапе рандомизации производилась стратификация больных, помимо возраста, пола и генотипа HCV, по уровню виремии, что позволило равномерно распределить в исследуемые группы больных с высокой ($> 8 \times 10^5$ МЕ/мл) вирусной нагрузкой (около $\frac{1}{3}$ больных) и низким уровнем виремии ($\leq 8 \times 10^5$ МЕ/мл) – примерно $\frac{2}{3}$ пациентов (см. табл. 1).

В группу терапии Альгероном в дозировке 1,5 мкг/кг рандомизировано 26 (52% от общего количества участников группы) пациентов с 1 генотипом (из них 1b генотип HCV наблюдался у 22 пациентов (44%), 1a – у 4 (8%) и 24 пациента (48%) с 2 или 3 генотипами HCV (у 22 человек (44%) обнаруживался 3 генотип, у 2 (4%) – второй генотип).

Таблица 1

Исходные демографические и вирусологические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметр	Альгерон 1,5 мкг/кг (n = 50), абс/%	Альгерон 2,0 мкг/кг (n = 50), абс/%	ПегИнтрон 1,5 мкг/кг (n = 50), абс/%
НСV генотип 1	26 / 52	27 / 54	28 / 56
НСV генотипы 2 и 3	24 / 48	23 / 46	22 / 44
Мужчины	37 / 74	34 / 68	35 / 70
Возраст ≤40 лет	40 / 80	35 / 70	36 / 72
Масса тела ≤ 70 кг	16 / 32	15 / 30	21 / 42
Высокая вирусная нагрузка (>8×10 ⁵ МЕ/мл)	17 / 34	16 / 32	14 / 28

В группе пациентов, получавших Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг, количество пациентов с 1 генотипом НСV составило 27 (54%), из них 1b генотип зарегистрирован у 26 больных (52%), 1a генотип — у 1 участника (2%). Число больных с 2 или 3 генотипом НСV в данной группе составило 23 (46%) с преобладанием 3 генотипа (21 (42%) человек); у 2 (4%) пациентов выявлялся 2 генотип вируса гепатита С.

Аналогичная тенденция в распределении подтипов НСV наблюдалась и в 3-й группе пациентов, которым проводилась терапия препаратом сравнения: у 28 (56%) человек обнаружен 1-й генотип вируса (из них 1b — у 26 (52%) пациентов, 1a — у 2 (4%), у 22 (44%) больных выявлялся генотип, отличный от первого (в 21 (42%) случае — 3 генотип, в 1 (2%) случае — 2 генотип).

Таким образом, определение принадлежности НСV к определенному субтипу в данном исследовании и частота встречаемости изолятов вируса гепатита С подтверждают известные данные о тотальном преобладании подтипа 1b среди популяции российских пациентов, инфицированных 1 генотипом НСV [5–7]. Генотипическая структура вируса гепатита С, отличного от 1 генотипа, показала доминирование 3 генотипа.

Анализ двух основных однонуклеотидных замен в регионе, примыкающем к гену IL-28B [8-9], — rs12979860 (замена цитозина на тимин, C>T) и rs8099917 (замена тимина на гуанин, T>G) среди всех 150 включенных в исследование пациентов показал преобладание носителей аллелей T/C в регионе rs 12979860 (50,7%). У 16,7% человек обнаруживался генотип T/T, имеющий отрицательное предсказательное значение в достижении вирусологического ответа. Наиболее благоприятный тип полиморфизма C/C, отвечающий за адекватную индукцию IL-28B и, соответственно, интерферон-стимулированных генов, что реализуется в высокую частоту ответа, диагностирован у трети (32,7%) испытуемых. Анализ полиморфизмов единичных нуклеотидов rs 8099917 (T>G) гена IL-28B в исследуемой популяции показал преобладание набора благоприятных прогностических вариантов генотипов (T/T и T/G), регистрирующихся примерно с одинаковой частотой (48,7% и 44% соответственно). Полиморфизм G/G, ассоциирующийся с низким уровнем ответа на терапию пегилированными интерферонами и рибавирином, обнаружен в 7,3% случаев.

Аналогичная тенденция в распределении генетических полиморфизмов IL-28B наблюдалась и в каждой группе пациентов, отражая общую частоту выявленных генотипов в исследуемой популяции, и не имела статистически значимых различий между группами, в том числе при анализе данных в подгруппах в зависимости от генотипа НСV (табл. 2).

Сравнительный анализ частоты достижения быстрого вирусологического ответа (БВО) после 4 недель терапии, который диагностировался как снижение вирусной нагрузки ниже предела детекции (15 МЕ/мл), в группах не выявил статистически достоверных различий между ними. Так, в 1-й группе (Альгерон 1,5 мкг/кг) БВО регистрировался в 64% случаев, во 2-й группе — в 56%, в 3-й группе (ПегИнтрон) — в 66%. χ^2 при сопоставлении 1-й и 3-й групп составил 0,9999, OR = 1,1 (95% ДИ 0,5–2,5), при сравнении групп 2 и 3 $\chi^2 = 0,4$, OR = 1,5 (95% ДИ = 0,7–3,4).

Таблица 2

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от типа полиморфизма rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) гена IL-28B

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

Среди пациентов с 1 генотипом HCV БВО достигнут в 1-й группе в 42,3% случаев, во 2-й – в 22,2%, в 3-й – в 42,9%. χ^2 при сравнении частоты БВО в 1-й и 3-й группах составил 0,8, при сопоставлении 2-й и 3-й групп – 0,18. У пациентов с генотипом HCV, отличным от первого, БВО зарегистрирован в 1-й группе в 87,5% случаев, во 2-й группе – в 95,7%, в группе сравнения – в 95,5%. Двусторонний ТКФ составил 0,6 и 1 при сопоставлении групп 1 и 3 и групп 2 и 3 соответственно.

Основной целью исследования являлось доказательство не меньшей эффективности («non-inferiority») исследуемого препарата Альгерон, применяемого в дозах 1,5 мкг/кг и 2,0 мкг/кг, по сравнению с ПегИнтроном в достижении раннего вирусологического ответа (РВО).

РВО констатировался при наличии отрицательного результата ПЦР на HCV-РНК (ниже предела детекции 15 МЕ/мл) – полный РВО либо снижении вирусемии в ≥ 100 раз ($2\log_{10}$) после 12 недель лечения – частичный РВО.

Частота достижения РВО в группах Альгерона (независимо от назначенной дозы – 1,5 или 2,0 мкг/кг) составила 94%, в группе сравнения (ПегИнтрон) – 88% (mITT-анализ, двусторонний ТКФ=0,5, OR=2,14 (95% ДИ 0,5-9,06) при сравнении 1 и 3 группы и 2 и 3 группы). Полный РВО зарегистрирован в 88% и 84% в группах пациентов, получавших 1,5 и 2,0 мкг/кг Альгерона соответственно, в группе – ПегИнтрона – в 84%, что не имело статистически значимой разницы между всеми исследуемыми группами (табл. 3).

mITT-анализ частоты наличия РВО в зависимости от генотипа вируса также не выявил статистических различий в группах. У участников исследования 1 группы, которым был назначен Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг, РВО наблюдался у 100% лиц с 2 или 3 генотипом вируса. В подгруппе пациентов с 1 генотипом лишь у 3 больных не отмечалось РВО, в остальных 88,5% случаев ответ был достигнут. В группе 2 (Альгерон 2,0 мкг/кг) РВО отмечался в 95,7% случаев среди инфицированных 2 или 3 генотипом вируса и в 92,6% – среди пациентов с 1 генотипом. В группе сравнения, пациенты которой получали ПегИнтрон, частота РВО у больных, имевших 2 или 3 генотип вируса, зарегистрирован в 95,5% случаев, среди пациентов с 1 генотипом – в 82,1% случаев (см. табл. 3).

Дополнительно для оценки частоты вирусологического ответа на 12-й неделе терапии использовался per-protocol analysis, который включал данные всех пациентов, прошедших 12-недельный курс лечения. Среди пациентов, получавших в рамках комбинированной терапии ХГС Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг в сочетании с рибавирином, все пациенты закончили 12-недельный курс лечения. Во 2-й группе (Альгерон 2,0 мкг/кг) 1 пациент выбыл вследствие добровольного отзыва согласия на участие в исследовании и 1 человек исключен по причине нежелательного явления (нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). В группе больных, получавших ПегИнтрон, 2 человека выбыли досрочно до 12-й недели терапии по причине развития нежелательных явлений (в одном случае имела место нейтро-

Таблица 3

Частота достижения РВО в исследуемых группах при использовании mITT и per protocol-анализа

mITT-анализ	Альгерон 1,5 мкг/кг (n=50)			Альгерон 2,0 мкг/кг (n=50)			ПегИнтрон 1,5 мкг/кг (n=50)		
	Все генотипы (n=50), абс. (%)	1 генотип HCV (n=26), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n=24), абс. (%)	Все генотипы (n=50), абс. (%)	1 генотип HCV (n=27), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n=23), абс. (%)	Все генотипы (n=50), абс. (%)	1 генотип HCV (n=28), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n=22), абс. (%)
Наличие РВО	47 из 50 (94%)	23 из 26 (88,5%)	24 из 24 (100%)	47 из 50 (94%)	25 из 27 (92,6%)	22 из 23 (95,7%)	44 из 50 (88%)	23 из 28 (82,1%)	21 из 22 (95,5%)
Наличие полного РВО	44 из 50 (88%)	20 из 26 (76,9%)	24 из 24 (100%)	42 из 50 (84%)	20 из 27 (74,1%)	22 из 23 (95,7%)	42 из 50 (84%)	21 из 28 (75%)	21 из 22 (95,5%)
Per protocol-анализ	Альгерон 1,5 мкг/кг/нед + RBV (n=50)			Альгерон 2,0 мкг/кг/нед + RBV (n=48)			ПегИнтрон 1,5 мкг/кг/нед + RBV (n=48)		
	Все генотипы (n=50), абс. (%)	1 генотип HCV (n=26), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n=24), абс. (%)	Все генотипы (n=48), абс. (%)	1 генотип HCV (n=26), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n=22), абс. (%)	Все генотипы (n=48), абс. (%)	1 генотип HCV (n=27), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n=21), абс. (%)
Наличие РВО	47 из 50 (94%)	23 из 26 (88,5%)	24 из 24 (100%)	47 из 48 (97,9%)	25 из 26 (96,2%)	22 из 22 (100%)	44 из 48 (91,7%)	23 из 27 (85,2%)	21 из 21 (100%)
Наличие полного РВО	44 из 50 (88%)	20 из 26 (76,9%)	24 из 24 (100%)	42 из 48 (87,5%)	20 из 26 (76,9%)	22 из 22 (100%)	41 из 48 (85,4%)	20 из 27 (74,1%)	21 из 21 (100%)

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

пения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, в другом — анемия со снижением уровня гемоглобина до 66 г/л). Таким образом, в анализ per-protocol включены данные 50 пациентов 1-й группы, 48 человек 2-й и 48 пациентов 3-й группы. Показано, что пациенты с 2 или 3 генотипом в 100% случаев имели РВО независимо от препарата и дозы. Среди пациентов с 1 генотипом HCV, прошедших полный 12-недельный курс терапии, РВО зафиксирован в 88,5% случаев в 1-й группе, в 96,2% — во 2-й группе и в 85,2% случаев — в группе сравнения ($p > 0,05$) (см. табл. 3).

На основании сывороточной концентрации АЛТ, отражающей степень цитолитических процессов в печени, оценивалась частота достижения биохимического ответа, которая рассчитывалась как доля больных (%) с зарегистрированным уровнем АЛТ ≤ 40 Ед/л для мужчин и ≤ 31 Ед/л для женщин (согласно референсным значениям лаборатории) после 12 недель терапии. Для оценки биохимического ответа проанализирована динамика нормализации уровня АЛТ в группах с учетом ИТТ-принципа, согласно которому отсутствующие данные пациентов, выбывших досрочно до 12-й недели, расценивались как значения, превышающие референсные показатели АЛТ.

В общей сложности в группах пациентов, получавших Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг или 2,0 мкг/кг, уровень АЛТ в пределах референсных значений после 12 недель регистрировался у 35 из 50 человек (70%), в группе ПегИнтрона — у 40 из 50 (80%) (значение p (χ^2 с поправкой Йетса) при сравнении 1-й и 3-й групп, а также 2-й и 3-й групп составило 0,35). При анализе частоты достижения биохимического ответа в подгруппах в зависимости от генотипа HCV также не выявлено статистически значимых отличий.

Профиль безопасности использования Альгерона в дозировках 1,5 мкг/кг и 2,0 мкг/кг был аналогичен таковому у ПегИнтрона. Не отмечено статистически значимых различий в частоте развития типичных для пегилированных интерферонов лабораторных отклонений, в том числе лейко- и нейтропении, между всеми тремя исследуемыми группами. Однако при использовании большей дозы Альгерона более часто требовалось корректировать вводимые дозы вследствие нежелательных явлений, а также использовать филграстим для коррекции нейтропении. Кроме того, при сопоставлении выраженности и частоты местных реакций при введении препаратов не было обнаружено статистически значимой разницы между тремя группами, в то же время прослеживалась тенденция к меньшей частоте регистрации местных проявлений в группе Альгерона 1,5 мкг/кг по сравнению как с группой Альгерона 2,0 мкг/кг, так и группой ПегИнтрона. Наиболее часто регистрирующимися клиническими нежелательными

явлениями были гриппоподобный синдром, астения, тошнота, диарея, кожный зуд, боли в мышцах и суставах, депрессия (табл. 4). Отмечена более низкая частота регистрации гриппоподобного синдрома в группе Альгерона 1,5 мкг/кг по сравнению с группой ПегИнтрона — 82% vs. 98% (двусторонний ТКФ = 0,02). Кроме того, наблюдались также различия между этими группами по частоте необходимости использования нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования симптомов в рамках гриппоподобного синдрома ($\chi^2 = 0,02$).

Представленные результаты первых 12 недель терапии ранее не леченных препаратами интерферонов взрослых пациентов с ХГС позволяют заключить, что инновационный препарат пегилированного интерферона альфа-2b Альгерон оказывает выраженное противовирусное действие и обладает благоприятным профилем безопасности, не уступая по данным параметрам зарегистрированному препарату ПегИнтрон, признанному стандартным средством лечения гепатита С.

Результаты проведенного исследования демонстрируют отсутствие различий в частоте достижения быстрого (после 4 нед.) и раннего (после 12 нед.) вирусологических ответов, биохимического ответа между группами пациентов, получавших терапию Альгероном в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг и ПегИнтроном, в том числе при анализе полученных данных в подгруппах больных в зависимости от генотипа HCV.

Как известно, частота РВО обладает высокой предиктивной ценностью в прогнозировании успешности проводимого лечения ХГС и достижения устойчивого вирусологического ответа [10–12]. Поэтому возможна экстраполяция результатов первых 12 недель терапии на эффективность противовирусной терапии в целом, что позволяет с известной долей вероятности прогнозировать достижение стойкого ответа на лечение. Отсутствие разницы в эффективности и более благоприятный профиль безопасности меньшей дозировки исследуемого препарата позволили сделать вывод об оптимальной терапевтической дозе Альгерона, равной 1,5 мкг/кг.

Выводы

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

2. Использование Альгерона в терапии ХГС характеризуется приемлемым профилем безопас-

**Наиболее часто регистрирующиеся нежелательные явления и лабораторные отклонения
в исследуемых группах**

Нежелательное явление	Альгерон 1,5 мкг/кг, абс/%	Альгерон 2,0 мкг/кг, абс/%	ПегИнтрон 1,5 мкг/кг, абс/%
Гриппоподобный синдром	41/82	47/94	49/98*
Астения	14/28	18/36	15/30
Депрессия	5/10	5/10	4/8
Тошнота	8/16	8/16	7/14
Диарея	6/12	6/12	5/10
Алопеция	4/8	3/6	7/14
Кожный зуд	7/14	11/22	7/14
Миалгия	5/10	5/10	5/10
Артралгия	5/10	6/12	4/8
Нейтропения 2 степени	17/34	16/32	9/18
Нейтропения 3 степени	12/24	11/22	12/24
Тромбоцитопения 1 степени	19/38	18/36	23/46
Тромбоцитопения 2 степени	3/6	2/4	2/4
Тромбоцитопения 3 степени	—	2/4	2/4
Потребность в коррекции дозы ИФН вследствие лейко-, нейтро- или тромбоцитопении	2/4	5/10	5/10
Отмена терапии вследствие нейтропении	—	1/2	1/2
Потребность в использовании филграстима	1/2	7/14	4/8
Потребность в коррекции дозы Ребетолола из-за анемии	1/2	4/8	7/14
Гиперемия 1 степени в месте введения	15/30	10/20	16/32
Гиперемия 2 степени в месте введения	13/26	17/34	19/37

*p<0,05.

ности с наличием характерных для всех вводимых парентерально препаратов интерферона нежелательных явлений. При сравнительной оценке выраженности и частоты развития нежелательных явлений можно констатировать, что в целом они сопоставимы с таковыми при использовании зарегистрированного препарата ПегИнтрон.

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

Литература

1. Lavanchy, D. The global burden of hepatitis C / D. Lavanchy // *Liver Int.* — 2009. — № 29 (suppl 1). — P. 74–81.

2. Sheppard, C.W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection / C.W. Sheppard, L. Finelli, M.J. Alter // *Lancet Infect. Dis.* 2005. — № 5. — P. 558–567.

3. Ющук, Н.Д. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н.Д. Ющук [и др.] // *РЖГГК.* — 2010. — № 6. — С. 5–60.

4. Reddy, K.R. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C / K.R. Reddy [et al.] // *Hepatology.* — 2001. — № 33 (2). — P. 433–438.

5. Кузин, С.Н. Распространение гепатита С и отдельных генотипов вируса гепатита С в регионе с умеренной активностью эпидемического процесса / С.Н. Кузин [и др.] // *Вопросы вирусологии.* — 1999. — № 2. — С. 79–82.

6. Shustov, A. The prevalence, subtype distribution and molecular variability of hepatitis C virus (HCV) in the territory of Western Siberia / A. Shustov [et al.] // *XIth Intern. Congress of Virology.* Sydney, Australia. — 1999. — P. 279.

7. Быстрова, Т.Н. Характеристика репликативной формы хронического гепатита С / Т.Н. Быстрова, М.К. Абрамова, Ю.В. Михайлова // *Инфекция и иммунитет.* — 2012. — Т. 2, № 1–2. — С. 436.

8. Ge, D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge [et al.] // Nature. — 2009. — № 461. — P. 798–401.

9. Starmayer, A.F. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in the treatment-naïve patients with chronic hepatitis C / A.F. Starmayer [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — №9. — P. 344–350.

10. Lee, S.S. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD) / S.S. Lee [et al.] // J. Hepatol. — 2002. — № 37 (4). — P. 500–506.

11. Marcellin, P. Differentiation of early virologic response (EVR) into RVR, complete EVR (cEVR) and partial EVR (pEVR) allows for a more precise prediction of SVR in HCV genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS) / P. Marcellin [et al.] // 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, MA November 2–6, 2007.

12. Богословская, Е.В. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С в максимально ранние сроки / Е.В. Богословская [и др.] // РЖГТК. — 2007. — № 2. — С. 36–39.

Авторский коллектив:

Знойко Ольга Олеговна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н.; тел.: 8(495)490-44-39, e-mail: OlgaZnoyko@yandex.ru

Маевская Марина Викторовна — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н.; тел.: 8(499)248-35-33, e-mail: liver.org@mail.ru

Климова Елена Анатольевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н., тел.: 8(495)490-44-39, e-mail: elena_klimova_@mail.ru

Максимов Семен Леонидович — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, врач-инфекционист клинической психиатрической больницы № 3 им. В.А. Гиляровского, д.м.н., тел.: 8(495)365-24-85, e-mail: maximov_s@bk.ru

Кижло Светлана Николаевна — заведующая отделением Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, тел.: 8-921-934-47-11, e-mail: skizhlo@yandex.ru

Петроченкова Наталья Анатольевна — старший научный сотрудник Смоленской государственной медицинской академии, к.м.н., доцент, тел.: 8-910-721-11-37, e-mail: ariadna@antibiotic.ru

Нагимова Фирая Идиятуловна — заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н., заслуженный врач Республики Татарстан, тел.: 8-987-297-89-66, e-mail: nagimova@list.ru

Иванов Роман Алексеевич — вице-президент по разработкам и исследованиям ЗАО «БИОКАД», к.м.н., тел.: 8(812)380-49-33, e-mail: ivanov@biocad.ru

Линькова Юлия Николаевна — медицинский советник ЗАО «БИОКАД», к.м.н., тел.: 8-981-788-08-23, e-mail: Linkova@biocad.ru

Черновская Татьяна Вениаминовна — директор департамента биохимии ЗАО «БИОКАД», к.м.н., тел.: 8-915-499-61-57, e-mail: chernovskaya@biocad.ru