

## УРОКИ ИССЛЕДОВАНИЯ IDEAL

Э.З. Бурневич

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

### The experience of IDEAL

E.Z. Burnevich

Moscow Medical Academy by I.M. Setchenov, Moscow

**Резюме.** Современным стандартом лечения хронического гепатита С (ХГС) является комбинация пегилированного ИФН- $\alpha$  (Пег-ИФН- $\alpha$ ) и рибавирина [1–3], в том числе в Российской Федерации [4], обеспечивающая формирование стойкого вирусологического ответа (СВО) у 42–48 % больных ХГС при инфицировании 1 генотипом HCV [5, 6]. Для определения наиболее эффективной ПВТ в этой категории больных было предпринято исследование IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy) – рандомизированное, в параллельных группах, мультицентровое клиническое исследование IIIb фазы по оценке эффективности и безопасности комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b в двух дозировках (1,5 и 1,0 мкг/кг/нед) с рибавирином, назначаемом по массе тела (800–1400 мг/сут) в сравнении с Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином 1000–1200 мг/сут у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, лечение, пегилированный интерферон- $\alpha$ , рибавирин.

### История исследования IDEAL

В исследовании K.L. Lindsay et al. была показана сравнимая частота формирования СВО при монотерапии Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед – 23% и 25% соответственно, что послужило основой для регистрации в режиме монотерапии Пег-ИФН- $\alpha$ 2b дозы 1,0 мкг/кг/нед [7]. Оказалось, что при равной частоте СВО частота непосредственного вирусологического ответа через 48 недель ПВТ была выше при дозе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед, чем при 1,0 мкг/кг/нед (49% и 41% соответственно), в том числе у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа (39% и 25% соответственно), однако через 24-недельный период наблюдения частота рецидивов оказалась выше в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед, чем при 1,0 мкг/кг/нед (66% и 46% соответственно). Принимая во внимание наиболее выраженную отрицательную динамику вирусной нагрузки при дозе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед с учетом хорошо известных противорецидивных свойств рибавирина в следующем исследовании M. Manns et al. по оценке эффективности и безо-

**Abstract.** Combination therapy with pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin is the modern standard of chronic hepatitis C treatment [1-3] in Russian Federation [4]. This particular regimen provides achieving of sustained virological response (SVR) in 42-28 % of patient with genotype 1 chronic hepatitis C [5,6]. IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy) study was designed to assess the most optimal and effective antiviral therapy regimen. IDEAL was randomized, in parallel groups, multicenter phase IIIb study to assess efficacy and safety of two combination regimen with pegylated interferon alfa-2b (dosing regimens: 1,5 and 1,0 mcg/kg/week) and ribavirin, administered according to body weight (800–1400 mg/day) compared with pegylated interferon alfa-2a 180 mcg/week in combination with ribavirin 1000–1200 mg/day in genotype 1 chronic hepatitis C patients.

**Key words:** chronic hepatitis C, treatment, pegylated interferon- $\alpha$ , ribavirin.

пасности комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирина была использована именно доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед.

В исследовании M. Manns et al. в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед изучалась низкая фиксированная доза рибавирина 800 мг/сут, частота СВО у больных ХГС, инфицированных 1 генотипом HCV, составила 42% [5]. В данном исследовании также была показана зависимость частоты СВО от дозы рибавирина: при использовании дозы >10,6 мг/кг/сут в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед у больных ХГС, инфицированных 1 генотипом HCV, частота СВО составила 48% [5]. По результатам исследования M. Manns et al. в 2001 г. для лечения ХГС была зарегистрирована комбинация Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина >10,6 мг/кгсут (<65 кг – 800 мг/сут, 65–85 кг – 1000 мг/сут, >85 кг – 1200 мг/сут).

В то же время экспертами USA Food and Drug Administration было указано на ретроспективный характер выявленного в исследовании M. Manns et al. дозозависимого эффекта рибавирина ( $\geq 10,6$

мкг/кг/сут или  $13 \pm 2$  мг/кг/сут), в том числе неясной оставалась необходимая доза рибавирина у больных с высокой массой тела ( $>105$  кг) – 1200 или 1400 мг/сут. В связи с этим было рекомендовано проведение исследования по сравнительному изучению эффективности и безопасности дозирования рибавирина по массе тела (800 – 1400 мг/сут) в сравнении с фиксированной дозой рибавирина (800 мг/сут) в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2b$  [8]. Данные рекомендации легли в основу исследования WIN-R (Weight-based dosing of peglNterferon alfa-2b and Ribavirin), где была использована зарегистрированная доза Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед. Результаты исследования WIN-R, завершившегося в 2004 г., показали обоснованность использования дозирования рибавирина по массе тела (800 – 1400 мг/сут) у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа, что позволило зарегистрировать новую схему назначения рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед (табл. 1) [9]. Кроме того, в данном исследовании впервые использовалась новая ступенчатая схема снижения рибавирина в случае развития рибавирин-индуцированной гемолитической анемии (Hb –  $85 < 100$  г/л): при исходной дозе рибавирина 800 – 1200 мг/сут – на 200 мг/сут, при необходимости – еще на 200 мг/сут, при исходной дозе рибавирина 1400 мг/сут – первоначально на 400 мг/сут, при необходимости – еще на 200 мг/сут.

Таблица 1

**Дозирование рибавирина согласно зарегистрированным схемам его назначения в комбинации с различными Пег-ИФН- $\alpha$**

Группы больных	Масса тела, кг				
	40 – 65	>65 – <75	75 – 85	>85 – 105	>105 – 125
Пег-ИФН- $\alpha 2b$ 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед + рибавирин	800	1000	1200	1400	
Пег-ИФН- $\alpha 2a$ 180 мкг/нед + рибавирин		1000	1200		

Совпадение дозы рибавирина – 51% больных, более высокая доза рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2b$  – 10% больных, более высокая доза рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2a$  – 39% больных.

Другой рекомендацией экспертов USA Food and Drug Administration после завершения исследования M. Manns et al. была необходимость сравнения эффективности и безопасности двух режимов дозирования Пег-ИФН- $\alpha 2b$  (1,5 и 1,0 мкг/кг/нед) в комбинации с рибавирином (800 мг/сут или 800 – 1400 мг/сут) [8]. Эти рекомендации реализовались в исследовании IDEAL, первичной целью которого

стало определение оптимальной дозы Пег-ИФН- $\alpha 2b$  в комбинации с рибавирином. К моменту разработки дизайна исследования IDEAL завершилось исследование WIN-R, что позволило изучать комбинацию Пег-ИФН- $\alpha 2b$  в дозах 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед с рибавирином, дозируемом по массе тела (800 – 1400 мг/сут). Таким образом, исследование IDEAL подразумевало в качестве первичной цели исследования изучение эффективности и безопасности двух режимов ПВТ: Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут и Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,0 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут.

Однако в дизайн исследования IDEAL была включена дополнительная группа больных ХГС, получавших Пег-ИФН- $\alpha 2a$  и рибавирин в зарегистрированных для них дозах (180 мкг/нед и 1000 – 1200 мг/сут соответственно), что позволяло в проспективном характере исследования сравнить эффективность двух зарегистрированных режимов лечения ХГС: режима лечения, основанного на дозировании обоих противовирусных препаратов по массе тела – Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед и рибавирин 800 – 1400 мг/сут, и режима лечения с использованием фиксированной дозы Пег-ИФН- $\alpha 2a$  180 мкг/нед и двух доз рибавирина – 1000 – 1200 мг/сут). Таким образом, дополнительной целью исследования IDEAL стало определение оптимального из зарегистрированных режимов ПВТ больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа.

**Дизайн исследования IDEAL**

Исследуемая выборка больных составила 3070 человек (Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут – 1019 больных, Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,0 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут – 1016 больных, Пег-ИФН- $\alpha 2a$  180 мкг/нед + рибавирин 1000 – 1200 мг/сут – 1035 больных) от 18 до 70 лет с массой тела от 40 до 125 кг, страдающих ХГС, имеющих компенсированное поражение печени. Исследование проводилось в 118 академических и муниципальных центрах США. 82% больных имели высокую вирусную нагрузку (ВВН) ( $>600\ 000$  МЕ/мл), 11% – выраженный фиброз печени (F3) или цирроз печени (ЦП) (F4), 19% больных были представлены афроамериканцами. Демографические показатели больных, так же, как характеристики ХГС, были схожими между тремя исследуемыми группами.

Дозирование Пег-ИФН- $\alpha 2b$  осуществлялось по массе тела согласно зарегистрированным рекомендациям (табл. 2), Пег-ИФН- $\alpha 2a$  использовался в зарегистрированной фиксированной дозе, независимо от массы тела – 180 мкг/нед. Дозирование рибавирина производилось на основании массы тела согласно зарегистрированным дозам в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2a$  и Пег-ИФН- $\alpha 2b$  (см. табл. 1). Актуальная доза рибавирина высчитывалась на основа-

нии исходной массы тела, общего количества полученного рибавирина и срока лечения (общая доза/дни лечения/на массу тела = мг/кг/сут).

Таблица 2

**Дозирование Пег-ИФН-α2b по массе тела согласно зарегистрированным рекомендациям**

	Масса тела, кг				
	40–50	>50–<65	65–75	>75–85	>85
Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед	64	80	100	120	150

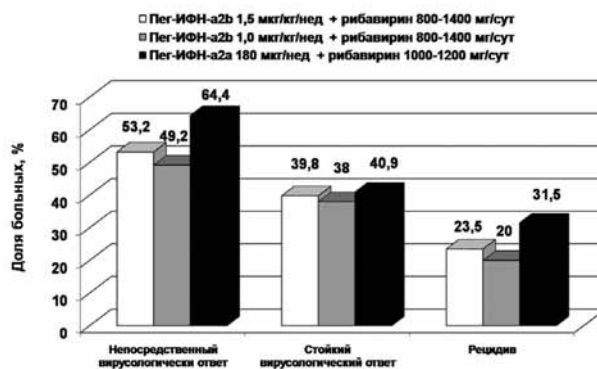
	Масса тела, кг					
	40–45	>45–56	>56–72	>72–88	>88–106	>106–125
Пег-ИФН-α2b 1,0 мкг/кг/нед	20	25	30	40	50	80

Снижение дозы рибавирина при снижении уровня Hb <10–85 г/дл в группах больных, получавших Пег-ИФН-α2b 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед, проводилось ступенчато, как в ранее проведенном исследовании WIN-R (см. выше). Снижение дозы рибавирина в группе Пег-ИФН-α2a проводилось по зарегистрированной схеме, то есть до 600 мг/сут. После первой коррекции дозы рибавирина в последующем на усмотрение клинических исследователей разрешалось использование эритропоэтина-α. Прекращение лечения во всех группах больных проводилось при снижении уровня Hb <85 г/л.

В анализ включены больные ХГС, которые получили хотя бы одну дозу исследуемых препаратов (анализ intention-to-treat). Для оценки влияния приверженности на эффективность ПВТ использовался анализ per protocol [10–16].

**Результаты исследования IDEAL**

Прежде чем говорить о сравнительной эффективности различных режимов ПВТ больных ХГС, необходимо указать на тот факт, что с 2001 по 2008 гг. при непрямом сравнении результатов ряда клинических исследований неоднократно указывалось на преимущество ПВТ Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед и рибавирина перед лечением Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирином (табл. 3) у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа. В исследовании IDEAL при прямом сравнении различных режимов лечения ХГС показано, что при анализе intention-to-treat эффективность комбинации Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут и комбинации Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед и рибавирина 1000–1200 мг/сут является одинаковой (рис. 1).



**Рис. 1.** Частота непосредственного и стойкого вирусологического ответов и частота рецидивов при различных режимах лечения в исследовании IDEAL. Примечания по стойкому вирусологическому ответу: p = 0,567 (сравнение Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед), p = 0,195 (сравнение Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и Пег-ИФН-α2b 1,0 мкг/кг/нед), p = 0,151 (сравнение Пег-ИФН-α2b 1,0 мкг/кг/нед и Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед)

Как известно, эффективность ПВТ больных ХГС значительно снижается, если суммарная полученная доза рибавирина составляет ≤60% от расчетной [17]. При определении частоты СВО в группах больных, получивших >60% от расчетной дозы рибавирина, частота СВО также оказалась одинаковой в I и III группах больных – 63,9% и 59,2% соответственно.

Таким образом, результаты исследования IDEAL позволяют утверждать, что существовавшее мнение о преимуществе ПВТ ХГС с применением комбинации Пег-ИФН-α2a и рибавирина над комбинацией Пег-ИФН-α2b и рибавирина не является обоснованным, или, другими словами, – эффективность ПВТ ХГС Пег-ИФН-α2b и рибавирином не уступает терапии Пег-ИФН-α2a и рибавирином.

Выполнение больными правила 80/80/80, отражающего высокую приверженность больных к лечению, характеризуется ростом результативности ПВТ [17]. При том, что в анализе intention-to-treat эффективность ПВТ комбинацией Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут и комбинации Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед и рибавирина 1000–1200 мг/сут оказалась одинаковой, показано, что в группе больных, приверженных к лечению, эффективность Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут выше, чем Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед и рибавирина 1000–1200 мг/сут – 70,0% и 61,4% соответственно.

В исследовании IDEAL продемонстрирована также равная безопасность использования Пег-ИФН-α2b 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином 800–1400 мг/сут и Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином 1000–1200 мг/сут в

**Эффективность противовирусной терапии комбинацией Пег-ИФН-α и рибавирина**

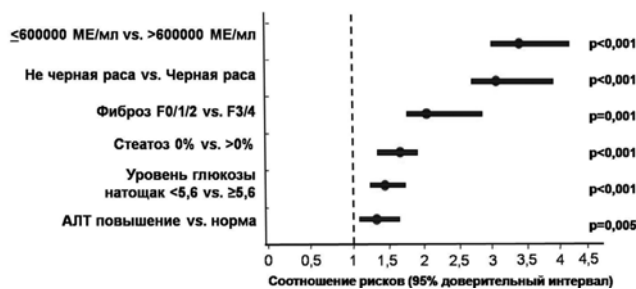
Клинические исследования	Частота стойкого вирусологического ответа, %
M. Manns et al. (2001): Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 мг/сут 48 недель	54
1 генотип HCV + высокая вирусная нагрузка	30
1 генотип HCV + низкая вирусная нагрузка	68
M. Fried et al. (2002): Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед + рибавирин 1000 – 1200 мг/сут 48 недель	56
1 генотип HCV + высокая вирусная нагрузка	41
1 генотип HCV + низкая вирусная нагрузка	56
S. Hadziyannis et al. (2004): Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед + рибавирин 1000 – 1200 мг/сут 48 недель	52
1 генотип HCV + высокая вирусная нагрузка	35
1 генотип HCV + низкая вирусная нагрузка	53
S. Zeuzem et al. (2004): Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут 48 недель	51
S. Zeuzem et al. (2005): Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед + рибавирин 1000 – 1200 мг/сут 48 недель	66
S. Zeuzem et al. (2006): Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут 24 недели при исходно низкой вирусной нагрузке	50
I.M. Jacobson et al. (WIN-R) (2007): Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут 48 недель	34

анализе intention-to-treat. Во всех группах больных зарегистрированные нежелательные явления (НЯ) были традиционными, их частота была схожей. В этом аспекте важно подчеркнуть, что ранее при непрямом сравнении результатов исследований M. Manns et al. и M.W. Freid et al. указывалось на более частое развитие депрессии при применении Пег-ИФН-α2b в сравнении с Пег-ИФН-α2a [5, 6]. В исследовании IDEAL психиатрические НЯ отмечались у 59%, 56% и 59% больных в каждой группе соответственно. Наиболее часто отмечались депрессия (26%, 19% и 21%), беспокойство (11%, 12% и 11%), эмоциональная лабильность (3%, 2% и 2%), нарушения сна (39%, 38% и 41%). Большинство психиатрических НЯ были мягкими или умеренными и не требовали коррекции доз противовирусных препаратов. Только небольшое число больных прекратили лечение (2 – 3%), или потребовалось снижение дозы Пег-ИФН-α (2 – 3%) из-за депрессии и суицидальных мыслей.

Таким образом, результаты исследования IDEAL указывают на то, что утверждение о более высокой частоте психиатрических НЯ при применении Пег-ИФН-α2b, чем при использовании Пег-ИФН-α2a, неверно.

При регрессионном анализе всей популяции больных, принимавших участие в исследовании IDEAL, показано, что у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа, к неблагоприятным факторам достижения СВО при применении комбина-

ции Пег-ИФН-α и рибавирина относятся высокая вирусная нагрузка, выраженный фиброз / цирроз печени, негроидная раса, гипергликемия, стеатоз печени и нормальный уровень АЛТ (рис. 2).



**Рис. 2.** Неблагоприятные факторы ответа на комбинацию Пег-ИФН-α и рибавирина при 1 генотипе HCV

Таким образом, результаты исследования IDEAL подтверждают, что к категории «сложных» больных ХГС относятся больные, имеющие набор немодифицируемых отрицательных прогностических признаков формирования СВО — 1 генотип HCV, высокую вирусную нагрузку, выраженный фиброз или сформированный ЦП, негроидную расу. В то же время ряд факторов, ассоциированных с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью — стеатоз печени и гипергликемия, позволяют обсуждать целесообразность коррекции данных изменений перед ПВТ для повышения шанса на формирование СВО.

При одинаковой эффективности и безопасности при анализе intention-to-treat комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800 – 1400 мг/сут и комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед и рибавирина 1000 – 1200 мг/сут у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа, необходимо отметить, что при разных режимах лечения больные получали разные дозы рибавирина. Исследование IDEAL критиковалось [18 – 20] в связи с возможным «привилегированным» положением больных в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b в сравнении с Пег-ИФН- $\alpha$ 2a, поскольку складывалось впечатление о более высоких получаемых дозах рибавирина в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b согласно схемам его назначения (см. табл. 1), что могло отразиться на результатах лечения [16]. Однако в исследовании IDEAL показано, что больные в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a чаще получали более высокую актуальную дозу рибавирина, чем больные в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b (1,5 и 1,0 мкг/кг/нед) (рис. 3). Указанная закономерность выявлялась также у больных, получивших наиболее оптимальную для 1 генотипа HCV дозу рибавирина – >13 мг/кг/сут.

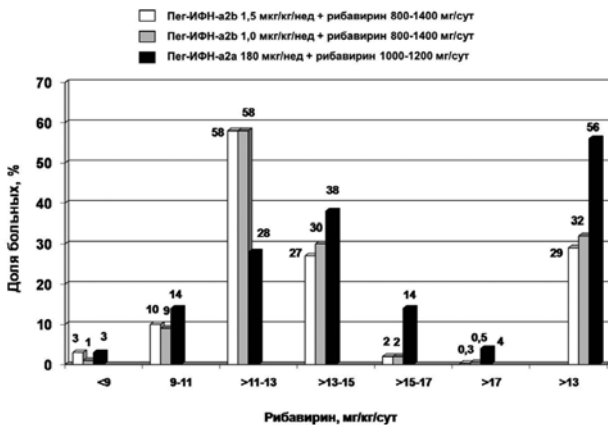


Рис. 3. Актуальные дозы рибавирина в группах больных с разными режимами лечения среди всех больных (n = 3070)

Применение различных схем снижения доз рибавирина (ступенчатое снижение дозы в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и стандартное в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a) при развитии рибавирин-индуцированной гемолитической анемии в исследовании IDEAL также подвергалась критике, поскольку теоретически могло способствовать более высоким дозам получаемого рибавирина в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b [18 – 20], что также могло отразиться на конечных результатах лечения [16]. Однако при использовании ступенчатой схемы снижения дозы рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b в сравнении со стандартной коррекцией дозы рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2a больные в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a чаще получали более высокую актуальную дозу рибавирина, чем больные в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b (1,0 и 1,5 мкг/кг/нед) (рис. 4).

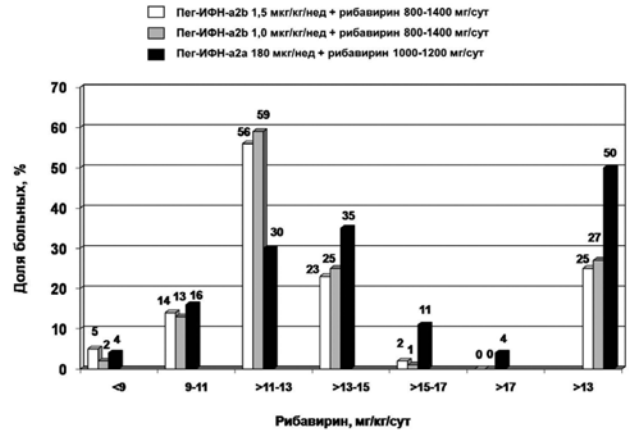


Рис. 4. Актуальные дозы рибавирина в группах больных в разных режимах лечения среди больных со снижением исходной дозы рибавирина (больные получили  $\le 97\%$  от назначенной дозы рибавирина) (n = 2091)

Таким образом, схема дозирования рибавирина при разных режимах лечения и схема снижения доз рибавирина не приводили к «привилегированному» положению больных в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b. Наоборот, использованные схемы дозирования и снижения доз рибавирина реализовывались в его большие актуальные дозы у больных в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a, при том, что общая эффективность трех режимов ПВТ ХГС оказалась сопоставимой.

В исследовании IDEAL показано, что в анализе intention-to-treat частота рецидивов была выше при использовании комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед и рибавирина 1000 – 1200 мг/сут, чем комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800 – 1400 мг/сут (см. рис. 1). Среди больных, выполнивших протокол исследования, частота рецидивов также была выше в группе больных, получавших Пег-ИФН- $\alpha$ 2a – 22,6% и 28,9% соответственно. В многофакторном регрессионном анализе показано, что, наряду с высокой вирусной нагрузкой, возрастом >40 лет, F3-F4 стадиями фиброза, гипергликемией, стеатозом печени и нормальным уровнем АЛТ к факторам риска рецидива относится использование Пег-ИФН- $\alpha$ 2a в сравнении с использованием Пег-ИФН- $\alpha$ 2b (рис. 5).

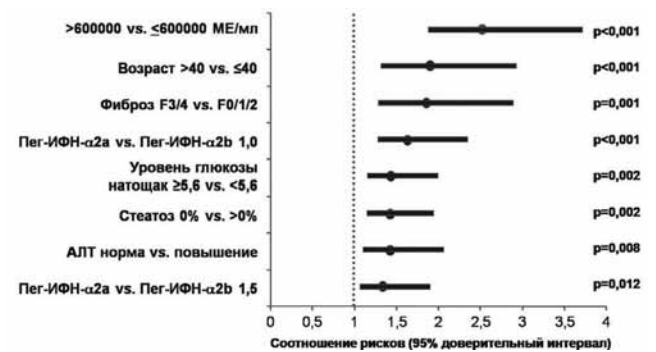


Рис. 5. Факторы риска рецидива в исследовании IDEAL

Таким образом, в связи с более высокой частотой рецидивов при применении Пег-ИФН- $\alpha$ 2а в наибольшей степени представлен феномен «ложной надежды», заключающийся в доле больных, у которых в ходе ПВТ наблюдается формирование авиремии (и следовательно, «надежды» на формирование СВО), однако по факту завершения лечения наблюдается рецидив ХГС. Феномен «ложной надежды» косвенно отражает неоправданные финансовые издержки на неэффективное лечение, которые в большей степени представлены при применении Пег-ИФН- $\alpha$ 2а.

Прогнозирование результатов лечения на как можно более ранних сроках терапии занимает все более важное место в клинической практике. Как известно, БВО и полный РВО обладают положительным прогностическим значением в отношении формирования СВО [21, 22]. Несмотря на более низкие актуальные дозы рибавирина в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед, анализ данных исследования IDEAL свидетельствует о том, что предсказуемость достижения стойкого вирусологического ответа в случае авиремии через 2 недели, БВО и полного РВО при лечении Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирином 800–1400 мг/сут выше, чем Пег-ИФН- $\alpha$ 2а 180 мкг/нед и рибавирином 1000–1200 мг/сут (табл. 4).

Таблица 4

**Положительный предсказательный индекс вирусологического ответа на разных сроках при разных режимах лечения**

Вирусологический ответ	Положительный предсказательный индекс, %		
	Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут	Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,0 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут	Пег-ИФН- $\alpha$ 2а 180 мкг/нед + рибавирин 1000–1200 мг/сут
Авиремия через 2 недели	95,6	90,5	84,1
Быстрый вирусологический ответ	92,2	87,3	79,7
Полный ранний вирусологический ответ	80,6	82,8	73,8
Частичный ранний вирусологический ответ	44,6	48,7	34,2

Таким образом, предсказуемость ПВТ комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирином выше, чем Пег-ИФН- $\alpha$ 2а и рибавирином в группе больных, демонстрирующих авиремию на начальных этапах лечения. Указанные обстоятельства могут отразиться на более значимых показателях затратной

эффективности в пользу комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирина.

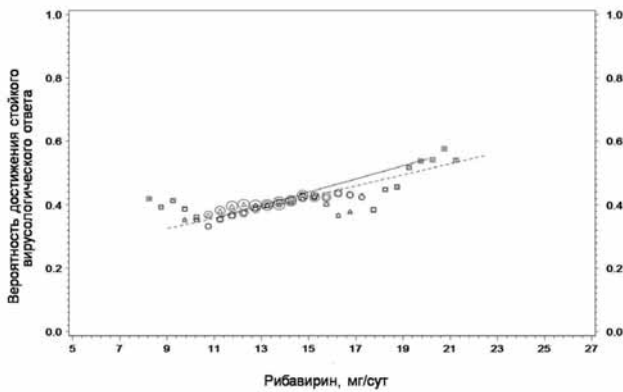
Как известно, для лечения ХГС в комбинации с рибавирином зарегистрирована доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед. В исследовании IDEAL показано, что при анализе intention-to-treat эффективность и частота рецидивов при использовании комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут и комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,0 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут оказались одинаковыми (см. рис. 1). При определении частоты СВО в группах больных, получивших >60% или  $\leq$ 60% от расчетной дозы рибавирина, частота СВО также оказалась одинаковой – 63,9% и 66,3% соответственно. Предсказуемость результата ПВТ была несколько выше при дозе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед в сравнении с 1,0 мкг/кг/нед при авиремии через 2 недели лечения и при БВО, в то время как была одинаковой при наличии полного или частичного РВО (см. табл. 4).

Представленные выше данные позволяют обсуждать возможность использования в лечении больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа, комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,0 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут. Однако в определенных группах больных доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед характеризуется лучшей эффективностью, чем доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,0 мкг/кг/нед. Так, с разницей в частоте СВО >5% между группами доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед оказалась лучше, чем 1,0 мкг/кг/нед у женщин, при возрасте больных  $\leq$ 40 лет (особенно в группе 18–30 лет), у больных ХГС негроидной расы (независимо от уровня вирусной нагрузки), у больных с малой массой тела (40–65 кг) и у больных с ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>), при смешанных подтипах 1 генотипа HCV (1a1b), при отсутствии фиброза (F0) и при выраженном стеатозе печени (>32–66% и >66%).

Таким образом, во многих клинических ситуациях доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед остается наиболее эффективной, однако с учетом анализа данных во всей популяции больных при необходимости (например, при развитии НЯ) возможно ступенчатое снижение дозы Пег-ИФН- $\alpha$ 2b с 1,5 до 1,0 мкг/кг/нед без потери в эффективности.

Обращает на себя внимание выраженная разница в частоте СВО между различными режимами лечения в группе больных 75–85 кг, при этом особенно выраженное снижение частоты СВО отмечено в группе больных с массой тела >80–85 кг. Необходимо обратить внимание, что этим больным назначались разные дозы рибавирина (см. табл. 1): в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b больные получали 1000 мг/сут рибавирина (11,8–12,5 мг/кг/сут), в то время как в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2а – 1200 мг/сут (14,1–15,0 мг/кг/сут). С учетом большого числа

таких больных (в исследовании IDEAL их доля составила 26%) и низкой эффективности обсуждается необходимость повышения дозы рибавирина на 200 мг/сут (до 1200 мг/сут) у больных с массой тела 75–85 кг при комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед. Это обстоятельство подтверждается выявленной в исследовании IDEAL зависимостью частоты СВО от актуальной дозы рибавирина (рис. 6).



**Рис. 6.** Зависимость частоты стойкого вирусологического ответа от актуальной дозы рибавирина.  $\Delta$  — актуальная доза рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед.;  $\circ$  — актуальная доза рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед.; диаметр кружка, в который заключены треугольники и квадратики, отражает число больных, получивших соответствующую дозу рибавирина; — — — — корреляция между актуальной дозой рибавирина и вероятностью достижения стойкого вирусологического ответа в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед.; - - - - корреляция между актуальной дозой рибавирина и вероятностью достижения стойкого вирусологического ответа в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед

Как известно, при использовании современного алгоритма ПВТ ХГС при отсутствии формирования РВО через 12 недель лечения (отсутствие снижения вирусной нагрузки  $>2 \log_{10}$  от исходной) или при отсутствии МВО (выявление виремии через 24 недели лечения при снижении вирусной нагрузки  $\geq 2 \log_{10}$  через 12 недель лечения, но сохранении виремии) больные относятся в группу лиц, не отвечающих на лечение и ПВТ должна быть прекращена ввиду низкого шанса на формирование СВО. В исследовании IDEAL показано, что выявление больных без ответа на противовирусную терапию Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирином возможно уже через 4 недели лечения. Так, при анализе вирусологических данных через 4 недели лечения в исследовании IDEAL оказалось, что при снижении уровня вирусной нагрузки  $<1 \log_{10}$  от исходной наблюдаются высокие показатели ОПИ (95–97%) (табл. 5), позволяющие констатировать низкий шанс на излечение. Поэтому в клинической практике дополнительной целью определения уровня виремии через 4 недели также становится (помимо констатации возможного БВО) выявление больных без ответа на ПВТ.

**Уроки исследования IDEAL**

- Больные ХГС, инфицированные HCV 1 генотипа, относятся к категории «сложных», особенно при наличии, в первую очередь, немодифицируемых неблагоприятных факторов ответа на ПВТ — высокой вирусной нагрузки, выраженного фиброза печени / ЦП, негроидной расы. В меньшей степени частоту СВО снижают стеатоз печени, гипергликемия, нормальный уровень аминотрансфераз.
- При одинаковой эффективности и равной безопасности в intention-to-treat анализе режим лечения комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут больных ХГС,

Таблица 5

**Частота стойкого вирусологического ответа у больных с разной массой тела**

Масса тела, кг	Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут		Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,0 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут		Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед + рибавирин 1000–1200 мг/сут	
	Рибавирин, мг/сут	СВО, %	Рибавирин, мг/сут	СВО, %	Рибавирин, мг/сут	СВО, %
<b>40–65</b>	800	45,8	800	37,6	1000	43,1
<b>&gt;65–&lt;75</b>	1000	36,7	1000	40,0	1000	41,1
<b>75–85</b>	1000	36,4	1000	37,2	1200	45,6
<b>75–80</b>	1000	41,9	1000	45,1	1200	47,6
<b>&gt;80–85</b>	1000	29,8	1000	26,9	1200	43,2
<b>&gt;85–105</b>	1200	40,8	1200	36,6	1200	36,3
<b>&gt;105</b>	1400	42,1	1400	44,9	1200	38,9

**Жирный шрифт** — более высокая доза в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a, *курсив* — более высокая доза в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b, обычный шрифт — совпадение доз рибавирина, СВО — стойкий вирусологический ответ.

инфицированных HCV 1 генотипа, обладает рядом преимуществ над комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$ 2а 180 мкг/нед и рибавирина 1000–1200 мг/сут в связи с меньшей частотой рецидивов после завершения лечения (и следовательно, меньшим по выраженности феноменом «ложной надежды» и, возможно, лучшей затратной эффективностью), большей предсказуемостью конечных результатов терапии и, что наиболее важно, лучшей эффективностью в группе приверженных к лечению больных (per protocol анализ). Указанные закономерности отмечаются на фоне меньших актуальных доз рибавирина (согласно зарегистрированным схемам его назначения) в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b, чем с Пег-ИФН- $\alpha$ 2а, в том числе при снижении доз рибавирина (согласно зарегистрированным схемам его снижения) в связи с развитием нежелательных явлений.

• При равной эффективности в комбинации с рибавирином 800–1400 мг/сут доз Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед, среди ряда больных ХГС наиболее оптимальной является доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед. В то же время с учетом лучшего профиля безопасности дозы 1,0 мкг/кг/нед при развитии нежелательных явлений (в первую очередь, гематологических и психиатрических) возможно ступенчатое снижение дозы Пег-ИФН- $\alpha$ 2b с 1,5 до 1,0 мкг/кг/нед без потери в эффективности ПВТ. При этом в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 или 1,0 мкг/кг/нед группа больных с массой тела 75–85 кг, вероятно, должна получать дозу рибавирина не 1000 мг/сут, а 1200 мг/сут. При развитии нежелательных явлений (в первую очередь, гемолитической анемии) при ПВТ комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирином возможно использование ступенчатой схемы снижения дозы рибавирина.

• При ПВТ комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирина при отсутствии снижения вирусной нагрузки  $<1 \log_{10}$  от исходной шанс на формирование СВО крайне низок.

### Заключение

Исследование IDEAL не перечеркивает результаты предыдущих клинических исследований, а только их подтверждает, дополняет и позволяет более объективно выбирать оптимальную схему ПВТ ХГС при инфицировании HCV 1 генотипа. Исходя из названия исследования IDEAL – Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy – на основании представленных результатов можно сделать общий вывод, что в рамках одобренных в настоящее время режимов ПВТ наиболее оптимальной в клинической практике является стратегия лечения, основанная на применении Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирина.

### Литература

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology*. – 2002. 36(Suppl. 1). – S3–S20.
2. Strader, D.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C / D.B. Strader [et al] // *Hepatology*. – 2004. – 39. – P. 1147–1171.
3. Dienstag, J.L. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C / J.L. Dienstag, J.G. McHutchison // *Gastroenterology*. – 2006. – 130. – P. 231–264.
4. Приказ министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 ноября 2004 г. № 260 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гепатитом В, хроническим гепатитом С».
5. Manns, M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns [et al.] // *Lancet*. – 2001. – 358 (9286). – P. 958–965.
6. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 347 (13). – P. 975–982.
7. Lindsay, K.L. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C / K.L. Lindsay [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – 34. P. 395–403.
8. <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2001/pegsche080701L.htm>
9. Jacobson, I.M. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial / I.M. Jacobson [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – 46. – P. 971–981.
10. Sulkowski, M.S. Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) phase IIIb study / M.S. Sulkowski [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – 48 (Suppl. 2). – A. 991.
11. McHutchison, J.G. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. / J.G. McHutchison [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – 361. – P. 580–593.
12. McCone, J. Sustained virologic response and predictors of response in african american patients in the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy Versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) phase 3b study / J. McCone [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – 48 (Suppl.). – A. 268.
13. Nyberg, L.M. Predicting the ability to achieve a sustained virologic response in the first 12 weeks: results from the IDEAL study / L.M. Nyberg [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – 48 (Suppl.). – A. 1850.
14. Sulkowski, M. Probability of sustained virologic response is associated with the magnitude of HCV RNA reduction at week 4 of treatment with peginterferon plus ribavirin: results of the IDEAL trial / M. Sulkowski [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – 48 (Suppl.). – A. 1868.
15. Sulkowski, M. Treatment-related anemia but not epoetin use is associated with higher SVR rates among persons treated with peginterferon/ribavirin: results from the IDEAL study / M. Sulkowski [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – 48 (Suppl.). – A. 1851.
16. Reddy, K.R. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment / K.R. Reddy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – 5. – 124–129.
17. McHutchison, J.G. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients



with chronic hepatitis C / J.G. McHutchison [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – 123. – P. 1061–1069.

18. [http://www.hivandhepatitis.com/hep\\_c/news/2007/082207\\_ideal.html](http://www.hivandhepatitis.com/hep_c/news/2007/082207_ideal.html)

19. <http://www.roche.ru/content/ru/section-2006-03-28-22-09-12/publication-2008-01-31-10-00-55.html>

20. Сюткин, В.Е. Так ли идеален «IDEAL»? / В.Е. Сюткин // Инфекционные болезни. – 2008. – 2. – P. 100–103.

21. Jensen, D.M. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy / D.M. Jensen [et al.] // Hepatology. – 2006. – 43. – P. 954–960.

22. Zeuzem, S. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia / S. Zeuzem [et al.] // J. Hepatol. – 2006. – 44. – P. 97–103.

---

*Автор:*

*Бурневич Эдуард Збигневич* – доцент кафедры нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, тел.: +7-903-661-13-98, e-mail: [eduard.z.burnevich@mtu-net.ru](mailto:eduard.z.burnevich@mtu-net.ru).