

Отечественный препарат интерферона α -2b в терапии больных хроническим гепатитом С

Н. Б. Ковалева

Уральский государственный медицинский университет,
Медицинский центр «Уральский», г. Екатеринбург

Russian interferon α -2b drug in the treatment of chronic hepatitis C

Kovaleva N.B.

Chair of internal diseases postgraduate medical education and professional retraining, State educational state-funded institution of higher professional education «Ural state medical university», «Ural» Medical center Yekaterinburg

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность отечественного препарата рекомбинантного интерферона α -2b Альтевир® в комбинации с рибавирином у больных хроническим гепатитом С (ХГС), ранее не получавших противовирусную терапию (ПВТ).

Материал и методы. Проведена ретроспективная оценка результатов лечения 85 больных, среди которых было 49 (57%) мужчин и 36 (43%) женщин. Все пациенты получали Альтевир® по 3 млн МЕ подкожно через день и рибавирин (Рибавег). Продолжительность лечения составила 48 нед для пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С (ВГС) и 24 нед – для пациентов со 2-м и 3а генотипами ВГС.

Результаты. Авиремия через 24 нед после окончания терапии (устойчивый вирусологический ответ – УВО) была достигнута у 100% пациентов со 2-м генотипом ВГС, у 95,8% пациентов с 3а генотипом ВГС и у 65,6% больных с 1b генотипом ВГС. Зарегистрированные побочные действия, хорошо известные при назначении интерферона α -2b, как правило, были легкими или умеренно тяжелыми, отмена ПВТ не потребовалась ни одному пациенту.

Выводы. При назначении больным ХГС со 2-м, 3а генотипами ВГС и благоприятным прогнозом вирусологического ответа комбинированной ПВТ, включающей Альтевир® и рибавирин, частота УВО может достигать 100 и 96% соответственно. При назначении больным ХГС с 1b генотипом ВГС и благоприятным прогнозом вирусологического ответа ПВТ, включающей Альтевир® и рибавирин, частота УВО может достигать 66%.

Ключевые слова: хронический гепатит С, Альтевир®, лечение хронического гепатита С, побочные действия.

Aim of investigation. To study efficacy and safety of domestic recombinant interferon α -2b Altevir® in combination to ribavirin in previously untreated patients with chronic hepatitis C (CHC).

Material and methods. Retrospective treatment results rating of 85 patients (49 men (57%) and 36 women (43%)) was carried out. All patients received 3 million IU per day of Altevir® subcutaneously and ribavirin (Ribapeg). Treatment duration was 48 wks for patients with 1-st genotype of hepatitis C virus (HCV) and 24 wks — for patients with 2nd and 3a HCV genotypes.

Results. Aviremia in 24 wks after the end of therapy (sustained virologic response — SVR) has been achieved in 100% of patients with 2-st HCV genotype, in 95,8% patients with 3a HCV genotype and in 65,6% patients with 1b HCV genotype. The registered adverse effects, well-known for interferon α -2b therapy, as a rule, were mild or moderate, AVT cancellation was not required in any patient.

Conclusions. For patients with CHC with 2-st, 3a HCV genotypes and favorable prognosis of virologic response at combined AVT, including Altevir® and ribavirin, SVR frequency can reach 100 and 96% respectively. At AVT, including Altevir® and ribavirin to CHC patients with 1b genotype of HCV and favorable prognosis of virologic response, 66% SVR rate can be achieved.

Key words: chronic hepatitis C, Altevir®, treatment of chronic hepatitis C, adverse effects.

Ковалева Нина Борисовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет». Контактная информация: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
Kovaleva Nina B. — MD, assistant-professor, Chairs of internal diseases postgraduate medical education and professional retraining, State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university». Contact information: 620028, Yekaterinburg, Repina street, 3

С о времени открытия *вируса гепатита С* (ВГС) прошло 25 лет, однако гепатит С остается актуальной проблемой как медицинского, так и социального значения, что обусловлено ростом заболеваемости *хроническим гепатитом С* (ХГС) и частоты развития таких его осложнений, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Вследствие отсутствия патогномичных симптомов болезнь нередко диагностируется случайно, спустя несколько лет после инфицирования, что может ухудшать прогноз.

В соответствии с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями стандартом лечения ХГС является комбинированная *противовирусная терапия* (ПВТ) пегилированным интерфероном альфа с рибавирином.

Однако Федеральная программа льготного лекарственного обеспечения не может охватить всех пациентов, нуждающихся в ПВТ, а стоимость препаратов пегилированного интерферона альфа недоступна для многих больных [2]. В связи с этим представляет интерес возможность использования стандартного интерферона альфа, который, согласно рекомендациям Российского общества по изучению печени (2013), в условиях ограниченного экономического ресурса можно назначать в комбинации с рибавирином больным ХГС. Одним из таких препаратов является отечественный рекомбинантный интерферон α -2b Альтевир®.

Эффективность препарата Альтевир при лечении указанных пациентов была продемонстрирована в открытом многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в 8 городах России в 2007–2009 гг. [4]. Частота *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) при 2 и 3а генотипах ВГС составила 86,7%, а при 1b генотипе – 25–41,2%.

Нами был проведен анализ результатов лечения больных ХГС при назначении ПВТ, включающей Альтевир® и рибавирин.

Целью анализа являлось изучение эффективности и безопасности препарата Альтевир® в комбинации с рибавирином при назначении больным ХГС, ранее не получавшим ПВТ. В ходе исследования предусматривалось оценить на фоне ПВТ *быстрый вирусологический ответ* (БВО), *ранний вирусологический ответ* (РВО), *устойчивый вирусологический ответ*, побочные действия ПВТ.

Материал и методы исследования

Проведена ретроспективная оценка результатов лечения 85 больных, среди которых было 49 мужчин (57%) и 36 женщин (43%). Диагностика ХГС основывалась на выявлении РНК вируса методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР). Альтевир® назначали по 3 млн МЕ подкожно через

день. Целесообразность его введения через день вместо 3 раз в неделю была обусловлена положительным влиянием на вирусную кинетику [8]. Все пациенты ежедневно получали также рибавирин (Рибавег). Доза последнего рассчитывалась в зависимости от массы тела: 800 мг/сут – при массе тела <65 кг; 1000 мг/сут – при 65–85 кг; 1200 мг/сут – при >85 кг.

Перед назначением ПВТ с каждым пациентом обсуждались препараты, схемы лечения и потенциальные побочные эффекты. Помимо регулярных посещений лечащего врача, больные имели возможность ежедневно получать консультации по телефону в фиксированное время, что позволяло обсудить самочувствие и текущие результаты анализов [1]. Продолжительность лечения составила 48 нед для пациентов с 1-м генотипом ВГС и 24 нед – для пациентов с генотипами 2 и 3а.

Оценка уровня вирусной нагрузки была проведена через 4, 12, 24 и 48 нед ПВТ, а также через 24 нед после ее окончания. Основным критерием эффективности лечения был УВО (отрицательный результат ПЦР на вирусную РНК через 24 нед после ПВТ). В качестве критериев безопасности оценивались побочные действия, зарегистрированные на фоне терапии, и динамика лабораторных показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика исследуемой популяции

Продолжительность анамнеза болезни у 30 (35,3%) пациентов составила 3–5 лет, у 31 (36,5%) – 8–20 лет, у 24 (28,2%) она была неизвестна.

Основные пути инфицирования у больных, включенных в анализ, показаны на рис. 1.

Из приведенных данных видно, что среди путей инфицирования преобладало внутривенное введение наркотических средств (33%), в значительном числе случаев (24%) путь инфицирования установить не удалось.

Высокая вирусная нагрузка (≥ 600 тыс. МЕ/мл) была выявлена у 44 (51,7%) пациентов, низкая (<600 тыс. МЕ/мл) – у 41 (48,3%).

Результаты генотипирования представлены на рис. 2.

Основная доля больных имела генотип ВГС 3а (56%). Эти результаты соответствуют данным предыдущих наших работ [3] и официальной статистике по Тюменской области [5]. Рост удельного веса генотипа 3а, по мнению ряда авторов [9], может быть связан с увеличением в структуре путей инфицирования внутривенного введения наркотических средств.

Биопсия печени была проведена 8 пациентам (9,4%). У всех индекс гистологической активности

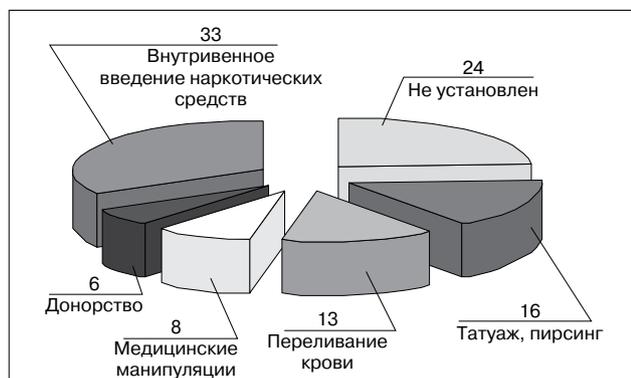


Рис. 1. Структура путей инфицирования, %

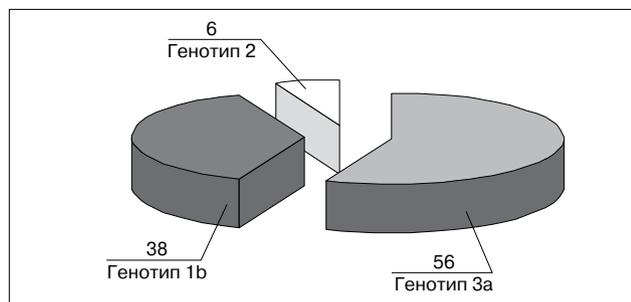


Рис. 2. Структура генотипов ВГС, %

по Knodell был в пределах 6–8 баллов. У 4 человек зарегистрирована степень фиброза F1, у 3 – F0, у одного – F2 по METAVIR.

У 36 (42,4%) больных выполнена фиброэластометрия: степень фиброза F1 и F2 выявлена у 15, F3 и F4 – у 6, F0 – у 15.

Таким образом, оценка гистологической активности печени была проведена у 44 (51,8%) пациентов. Небольшая выборка и разные методы оценки (биопсия, неинвазивная диагностика) не позволяют сделать выводы относительно всей исследуемой популяции. Однако можно предполагать преобладание гепатита умеренной активности, портального и начального мостовидного фиброза.

Повышение уровня *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), как основного биохимического маркера активного вирусного гепатита, отмечено у 70 (82,4%) пациентов, у 15 (17,6%) этот показатель был в пределах нормы. Вариабельность значений АлАТ составила от 26 до 431 ЕД/л. Большинство больных – 59 (69,4%) имели нормальный индекс массы тела (18–25 кг/м²), избыточная масса тела наблюдалась у 20 (23,5%), дефицит массы тела – у 6 (7,1%).

БВО, интерпретируемый как неопределяемый уровень вирусной РНК методом ПЦР через 4 нед ПВТ, зарегистрирован у 44% пациентов (14/32) с 1b генотипом ВГС и у 100% с 2 и 3a генотипами.

РВО (авиремия либо снижение уровня вирусной РНК через 12 нед ПВТ как минимум на 2 lg) отмечался у 81% (26/32) больных с генотипом вируса 1b и у всех пациентов со 2 и 3a генотипами.

Частота УВО представлена на рис. 3.

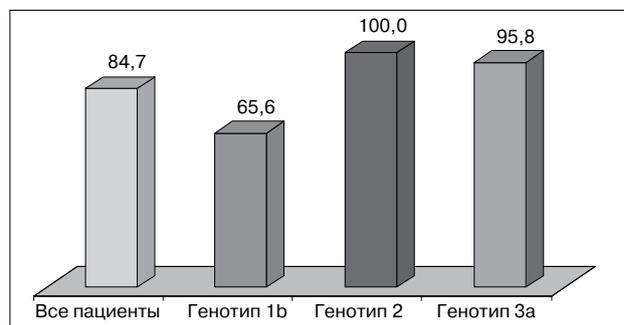


Рис. 3. Частота достижения УВО, %

Авиремия спустя 24 нед после окончания терапии (УВО) была достигнута у 100% больных со 2-м генотипом ВГС, у 95,8% (46/48) – с генотипом 3a и у 65,6% (11/32) – с 1b генотипом.

УВО не удалось достичь у 13 пациентов (15,3% случаев), из которых у 2 был определен 3a генотип вируса, у 11 – 1b генотип.

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте достижения УВО у больных ХГС, ранее не получавших лечение. При этом наличие негативных прогностических факторов (генотип вируса 1b, высокая вирусная нагрузка, возраст, степень фиброза) оказывало влияние на результаты терапии.

Безопасность лечения оценивали на основании побочных действий ПВТ и динамики основных лабораторных показателей. Гриппоподобный синдром зарегистрирован у 60 (71%) пациентов, крапивница и кожный зуд – у 36 (41%), снижение массы тела – у 63 (74%), депрессия, раздражительность, ухудшение настроения – у 33 (40%), выпадение волос – у 15 (18%), лейкопения – у 19 (23%), анемия – у 19 (23%).

Гриппоподобный синдром, проявлявшийся повышением температуры тела до 37–39 °С, миалгией, головной болью, артралгией, купировался, как правило, самостоятельно. При крапивнице и кожном зуде с достижением положительного эффекта назначались пероральные или местные антигистаминные препараты, в случаях депрессии – фитопрепараты, обладающие седативным действием, афобазол, коаксил.

При наличии анемии некоторые пациенты предъявляли жалобы на общую слабость, головокружение, снижение работоспособности. У 6 человек гемоглобин упал до 9 г/л, а у 13 – до 10 г/л, т. е. во всех случаях обнаружена анемия легкой степени. Семи пациенткам с железодефицитной анемией в анамнезе был назначен мальтофер, на фоне которого показатели выросли до 11 г/л. У одного больного на 2 нед снизили дозу Рибавега на 200 мг/сут. Пациентам с уровнем гемоглобина 9 г/л был назначен стимулятор эритропоэза – эпокрин в дозе 4000 ЕД/день подкожно на 2 нед, после чего уровень гемоглобина повысился на 3 г/л, и дальнейшего введения корректирующего препарата не потребовалось.

Лейкопения наблюдалась обычно на 5–12-й неделе лечения. В большинстве случаев (11 человек) это была лейкопения I степени ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), у 6 пациентов она достигла II степени — $2,5–2,2 \times 10^9/\text{л}$, у 2 больных нейтропения соответствовала III степени (750 нейтрофилов в 1 мкл). Коррекция лейкопении II и III степеней была проведена путем снижения частоты введения Альтевира на 1–2 нед или назначением рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (препарат Нейпомакс) по 300 мкг 1–2 раза в неделю в течение 2–3 нед. Корректирующая терапия лейкопении влияния на результаты противовирусного лечения не оказала.

Таким образом, все зарегистрированные побочные действия являлись хорошо известными для интерферона α -2b, как правило, были легкими или умеренно тяжелыми и полностью обратимыми. Отмена ПВТ не потребовалась ни одному пациенту.

Результаты анализа продемонстрировали, что при назначении больным ХГС с генотипами вируса 2 и 3a, не получавшим ранее противовирусного лечения, препарата Альтевир® в комбинации с рибавирином отмечается высокая частота достижения УВО (100 и 96% соответственно), не уступающая приводимой в литературе.

Обращает внимание эффективность ПВТ, включающей Альтевир®, при неблагоприятном 1-м

генотипе ВГС. Полученные значения УВО (66%) можно объяснить, с одной стороны, благоприятной для лечения популяцией пациентов, с другой — высокой противовирусной активностью препарата.

На результаты ПВТ оказывало влияние наличие негативных прогностических факторов (высокая вирусная нагрузка, степень фиброза, возраст пациента, продолжительный анамнез болезни).

Выводы

При назначении больным ХГС со 2, 3a генотипами ВГС и благоприятным прогнозом вирусологического ответа на комбинированную ПВТ, включающую Альтевир® и рибавирин, частота УВО может достигать 100 и 96% соответственно.

У больных ХГС с 1b генотипом вируса и благоприятным прогнозом вирусологического ответа на ПВТ при назначении указанных препаратов частота УВО может достигать 66%

При ХГС комбинированная ПВТ, включающая Альтевир® и рибавирин, характеризуется приемлемым профилем безопасности.

В условиях ограниченного экономического ресурса применение Альтевира® в комбинации с рибавирином актуально для лечения больных ХГС.

Список литературы

1. Данилов Д.С. Механизмы формирования комплаенса и современные подходы к его оптимизации // Рос. мед. вестн. — 2008. — Т. 13, № 4. — С. 11–24.
1. Danilov D.S. Mechanisms of compliance development and modern approaches to its improvement // Ros. med. vesti. — 2008. — Vol. 13, N 4. — P. 11–24.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Стандартный интерферон в лечении больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 14–19.
2. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Lapshin A.V., Pavlov Ch.S. Standard interferon in treatment of chronic hepatitis C patients // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2007. — Vol. 17, N 1. — P. 14–19.
3. Ковалева Н.Б. Противовирусная терапия хронического гепатита С стандартным (Роферон-А) и пегилированным (Пегасис) интерфероном α -2a в комбинации с рибавирином // Клини. гепатология. — 2009. — № 2. — С. 12–14.
3. Kovaleva N.B. Antiviral therapy of chronic hepatitis C by standard (Roferon-A) and an pegilated interferon α -2a (Pegasys) in combination to ribavirin // Klin. gepatologiya. — 2009. — N 2. — P. 12–14.
4. Корочкина О.В., Гейвандова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата альтевир при лечении больных хроническим гепатитом С // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2009. — № 4. — С. 1–7.
4. Korochkina O.V., Geyvandova N.I., et al. Efficacy and safety of altevir at treatment of patients with chronic hepatitis C // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2009. — N 4. — P. 1–7.
5. Шарипова Л.П., Соколов С.А. и др. Опыт ведения регистра больных хроническим вирусным гепатитом в Тюменской области: от учета заболеваемости к управлению инфекцией // Клини. гепатология. — 2010. — № 4. — С. 12–17.
5. Sharapova L.P., Sokolov S.A., et al. Experience of management of the register of patients with chronic viral hepatitis in Tyumen area: from morbidity recording to infection control // Klin. gepatologiya. — 2010. — N 4. — P. 12–17.
6. Ascione A., de Luca M., Tartaglione M. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon α -2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection // Gastroenterology. — 2010. — N 138 (1). — P. 116–122.
7. Glandeli G., Antonelli G., Fera G. et al. Biological and clinical significance of neutralizing and blinding antibodies to interferon-alpha during therapy for chronic hepatitis C // Clin. Exp. Immunol. — 1994. — N 97. — P. 4–9.
8. Lam N.P., Neumann A.U., Gretch D.R. et al. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa // Hepatology. — 1997. — N 26. — P. 226–231.
9. Manns M. et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initially mild chronic hepatitis C a randomised trial // Lancet. — 2001. — N 358. — P. 958–965.
10. Witthoef T., Huetpe D., John C. et al. Эффективность и переносимость пегинтерферона α -2a или α -2b и рибавирина у больных хроническим гепатитом С в обычной клинической практике: исследование PRACTICE // Клини. гепатология. — 2010. — N 6 (1). — P. 24–31.