

Эффективность и безопасность первого отечественного препарата пегилированного интерферона альфа-2b «ПегАльтевир» у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: предварительные результаты клинического исследования III фазы

В. Т. Ивашкин¹, Е. Н. Бессонова², П. О. Богомолов³, Н. И. Гейвандова⁴,
К. В. Жданов⁵, М. В. Маевская¹, В. Г. Морозов⁶, Ч. С. Павлов¹,
В. Д. Пасечников⁷, И. Ю. Хоменко⁸, А. В. Ягода⁴

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

² ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1»

³ ООО «Клиническая больница Центросоюза»

⁴ ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»

⁵ ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России

⁶ Общество с ограниченной ответственностью Медицинская компания «Гепатолог»

⁷ ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

⁸ МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону»

Efficacy and safety of the first domestic pegylated interferon alpha-2b «Pegaltevir» at chronic hepatitis C: pilot data of phase III clinical study

V.T. Ivashkin¹, Ye.N. Bessonova², P.O. Bogomolov³, N.I. Geyvandova⁴,
K.V. Zhdanov⁵, M.V. Mayevskaya¹, V.G. Morozov⁶, Ch.S. Pavlov¹, V.D. Pasechnikov⁷,
I.Yu. Khomenko⁸, A.V. Yagoda⁴

¹ State educational government-financed institution of higher professional education

«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Government healthcare institution «Sverdlovsk regional clinical hospital N 1»

³ LLC «Tsentrosoyuz Clinical hospital»

⁴ Stavropol region State government-financed healthcare institution

«Stavropol regional clinical center of specialized medical care»

⁵ State military educational government-financed institution of higher professional education

«Kirov military medical academy» Ministry of Defense of the Russian Federation

⁶ LLC «Hepatologist» medical company

⁷ State educational government-financed institution of higher professional education

«Stavropol state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁸ Municipal health care institution «Semashko City hospital N 1, Rostov-on-Don»

Ивашкин Владимир Трофимович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения России

Ivashkin Vladimir T. – MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Medical Science head of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, director of Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, chief extraordinary gastroenterologist of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Бессонова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, главный специалист-гастроэнтеролог Свердловской области, заведующая Свердловским областным гепатологическим центром. Контактная информация: ben@okb1.ru

Bessonova Yelena N. – MD, PhD, chief expert - gastroenterologist of the Sverdlovsk region, head of the Sverdlovsk regional hepatological center. Contact information: ben@okb1.ru

Цель исследования. Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов ПегАльтевир и ПегИнtron в составе комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, не получавших лечение.

Материал и методы. В исследование включено 140 больных хроническим гепатитом С, ранее не получавших противовирусную терапию. Пациенты были рандомизированы в 4 группы. Группы отличались в зависимости от получаемого препарата и генотипа вируса гепатита С. Все пациенты получали ПегАльтевир или ПегИнtron в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела в неделю и рибавирин 800–1400 мг в сутки. Предварительная оценка эффективности препаратов основывалась на частоте достижения *быстрого* и *раннего вирусологического ответа* (БВО и РВО), динамике биохимических показателей, динамике уровня пегинтерферона альфа и неоптерина в крови. Также оценивались параметры безопасности.

Результаты. Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий частоты достижения БВО и РВО при применении двух препаратов пегинтерферона альфа-2b. Не было отличий по частоте достижения биохимического ответа, а также по безопасности в группах ПегАльтевира и ПегИнtrона. Динамика концентрации пегинтерферона альфа в крови коррелировала с концентрацией неоптерина как в группах ПегАльтевира, так и в группах ПегИнtrона.

Выводы. Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту достижения БВО и РВО, а также приемлемый профиль безопасности препарата ПегАльтевир, сопоставимые с препаратом ПегИнtron при хроническом гепатите С у больных, ранее не получавших противовирусное лечение.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, пегинтерферон альфа-2b, ПегАльтевир.

Aim of investigation. Comparative assessment of efficacy and safety of Pegaltevir and PegIntron in within pattern of combined antiviral therapy in previously untreated patients with chronic hepatitis C.

Material and methods. Overall 140 patients with chronic hepatitis C, who received no antiviral therapy previously were included in original study. Patients were randomized in 4 groups. Groups differed in relation to received drug and hepatitis C virus genotype. All patients received 1,5 mkg per 1 kg body weight per week of Pegaltevir or PegIntron and 800–1400 mg of ribavirin per day. Preliminary estimation of drug efficacy was based on rates of *rapid* and *early virologic response* (RVR and EVR) achievement, dynamics of biochemical tests, dynamics of blood level of peginterferon alpha and neopterin. Safety features were estimated as well.

Results. Comparative analysis has demonstrated absence of statistically significant distinctions of RVR and PBO rates at application of two peginterferon alpha-2b drugs. There were no differences in frequency of achievement of serologic response, as well as safety in Pegaltevir and PegIntron groups. Dynamics of blood concentration of peginterferon alpha correlated to neopterin concentration both in Pegaltevir group and in PegIntron group.

Conclusions. Study results have shown high rates of RVR and PBO achievement, and acceptable safety profile of Pegaltevir, comparable with that of PegIntron at chronic hepatitis C in previously untreated patients.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, peginterferon alpha-2b, Pegaltevir.

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, заведующий гепатологическим отделением КДО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель областного гепатологического центра, главный гепатолог Министерства здравоохранения Московской области

Bogomolov Pavel O. — MD, head of hepatology department of diagnostic center, Vladimirsky Moscow regional research clinical institute, head of regional hepatology center, chief hepatologist of Ministry of Healthcare of the Moscow region

Гейвандова Наталья Иогановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии СтавГМУ
Geyvandova Natalya I. — MD, PhD, professor, chair of hospital course of internal diseases, Stavropol state medical university

Жданов Константин Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный инфекционист Министерства обороны России

Zhdanov Konstantin V. — MD, PhD, professor, head of chair of infectious diseases, Kirov military medical academy, chair infectious disease physician of the Ministry of Defence of the Russian Federation

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Maevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Pavlov Chavdar S. — MD, PhD, professor, deputy clinical director, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

В настоящее время проблема лечения *хронического гепатита С* (ХГС) представляется чрезвычайно актуальной для здравоохранения большинства стран. По данным ВОЗ, 130–210 млн человек в мире больны ХГС [10].

По оценкам отечественных экспертов, в *Российской Федерации* (РФ) число лиц, инфицированных *вирусом гепатита С* (ВГС), составляет порядка 2–5 млн [6]. При этом заболеваемость ХГС имеет тенденцию к росту, достигнув в 2011 г. 39,9 на 100 тыс. населения [4]. Без эрадикации вируса у 30–40% больных ХГС развивается цирроз печени [11], а у 3–8% — гепатоцеллюлярная карцинома [9]. Осложнения цирроза печени, обусловленного хронической инфекцией вируса гепатита С, служат главной причиной инвалидизации и смертности, составляя 30 и 4,5–5% соответственно [6].

Немаловажной проблемой является тот факт, что в последние годы растет распространенность ХГС прежде всего среди лиц моложе 40 лет [4], т. е. среди населения репродуктивного возраста, представляющего основной трудовой потенциал страны.

Все сказанное свидетельствует о том, что лечение ХГС является чрезвычайно важной проблемой гепатологии, а обеспечение доступными, эффективными и безопасными противовирусными средствами — одной из приоритетных задач отечественного здравоохранения.

В связи с тем что пегилированные интерфероны превосходят нативные по эффективности, в России и за рубежом общепринятой клинической практикой при назначении *противовирусной терапии* (ПВТ) больным ХГС является использование комбинации препаратов *пегилированного интерферона альфа* (ПегИФН- α) и рибавирина [1–3, 5, 7, 8].

До настоящего времени в РФ было зарегистрировано два препарата ПегИФН- α — ПегИФН- α -2а и ПегИФН- α -2b зарубежного производства. Препараты ПегИФН- α входят в перечень стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории РФ, и в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Таким образом, очевидно, что российскому здравоохранению требуется отечественный аналог. Данный факт послужил основанием для разработки первого российского препарата ПегИФН- α -2b — ПегАльтевира (международное непатентованное наименование: Пегинтерферон альфа-2b).

ПегАльтевир является воспроизведенным препаратом ПегИнтрона. Сырьем для получения субстанции ПегИФН- α -2b послужил безметгионинный человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b, соответствующий по показателям качества Европейской фармакопеи. Для пегилирования использован реактив того же производителя,

что и для препарата ПегИнтрон, соответствующий международным требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice). При разработке препарата ПегАльтевир воспроизведены ключевые моменты технологии, и состав готовой лекарственной формы ПегАльтевира полностью совпадает с составом препарата ПегИнтрон.

Сравнительные аналитические исследования данных препаратов показали их сопоставимость по составу продукта, биологической активности, чистоте, профилю позиционных изомеров, профилю примесей. В доклинических исследованиях доказано, что они являются сопоставимыми по биологической активности, безопасности и переносимости, фармакокинетическому и фармакодинамическому профилям. Сравнительная оценка фармакокинетических и фармакодинамических параметров, а также профиля безопасности у здоровых добровольцев также продемонстрировала сопоставимость ПегАльтевира и ПегИнтрона.

Материал и методы исследования

Многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное клиническое исследование III фазы (ПегА-04–2012) было организовано в соответствии с требованиями российского законодательства и международными рекомендациями.

Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности препаратов ПегАльтевир и ПегИнтрон в составе комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, ранее не получавших лечение.

Первичными задачами исследования были сравнительная оценка частоты *быстрого вирусологического ответа* (БВО) и *раннего вирусологического ответа* (РВО), а также параметров безопасности комбинированного противовирусного лечения ПегАльтевир + рибавирин и ПегИнтрон + рибавирин у пациентов с ХГС, ранее не получавших ПВТ.

БВО оценивался как отрицательный тест на РНК вируса после 4-й недели терапии, РВО — как отрицательный тест на РНК после 12-й недели терапии (полный РВО) или снижение вирусной нагрузки не менее чем в 100 раз (частичный РВО). Вирусную нагрузку определяли методом полимеразной цепной реакции с чувствительностью 15 МЕ/мл.

Кроме вирусологического ответа, эффективность терапии оценивали по динамике активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) в сыворотке крови — биохимический ответ. Безопасность определяли путем регистрации *нежелательных явлений* (НЯ), оценки динамики основных витальных параметров и лабораторных показателей, а также психического статуса по шкале Бека. Кроме того, изучали иммуногенность препаратов по кон-

центрации нейтрализующих антител к ИФН- α , а также динамику концентрации пегинтерферона альфа и неоптерина в крови.

Исследование проходило в 8 исследовательских центрах различных регионов РФ.

Величина выборки исследуемых групп, необходимая для доказательной оценки эффективности и безопасности ПВТ, была рассчитана с использованием модели «non-inferiority trial» (Chow Shein-Chung. Sample size calculations for clinical trials WIREs Comp Stat 2011, 3: 414–427. doi: 10.1002/wics.155). В качестве рабочей гипотезы о средней величине РВО при комбинированной ПВТ (ПегАльтевир + рибавирин), согласно данным литературы, для генотипов ВГС 1/4 было принято значение 50%, для генотипов ВГС 2/3—70%. Уровень ошибки I рода — 5%, II рода — 20%. При проведении расчета численности выборки была принята модель с неравным числом пациентов в группах исследуемого препарата и препарата сравнения — 3:1. Необходимое количество наблюдений для выявления ожидаемых статистически значимых различий для обследуемых с генотипами ВГС 1/4 в этом случае составило 69 человек: в группе 1 (ПегАльтевир + рибавирин) — 52, в группе 2 (ПегИнtron + рибавирин) — 17. Для пациентов с генотипами ВГС 2/3 величина выборки составила 59 человек: в группе 3 (ПегАльтевир + рибавирин) — 44, в группе 4 (ПегИнtron + рибавирин) — 15. С учетом погрешности величины выборки, учитывающей выбывание пациентов, принятой равной 10%, итоговая численность выборки составила 140 пациентов (в каждую группу было добавлено по 3 пациента).

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

В 1-ю группу ($n=55$) вошли пациенты с генотипами ВГС 1/4, получавшие ПегАльтевир, во 2-ю группу ($n=20$) — с генотипами 1/4, получавшие ПегИнtron, в 3-ю группу ($n=47$) — с генотипами 2/3 (ПегАльтевир), в 4-ю группу ($n=18$) — с генотипами 2/3 (ПегИнtron).

Всем пациентам была назначена комбинированная ПВТ, включавшая ПегАльтевир или ПегИнtron в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела 1 раз в неделю и рибавирин (Ребетол) 800–1400 мг в сутки (дозировка рассчитывалась в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препаратов).

Предварительная оценка параметров эффективности и безопасности проведена по итогам 12 нед ПВТ. Пациенты, не достигшие РВО, завершили исследование, остальные продолжают лечение до 24–48 нед (в зависимости от генотипа ВГС) — до достижения вторичных задач. Этими задачами являются сравнительная оценка частоты ответа по окончании курса терапии и получения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО).

Ниже представлены предварительные результаты исследования по достижению первичных задач.

Все рассматриваемые группы пациентов были описаны методами описательной статистики. В зависимости от характера данных описательный статистический анализ включал в себя: для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, — среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, медиану; для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, — среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, а также медиану и первый и третий квартили; для качественных показателей или количественных показателей, принимающих только небольшое число возможных значений, — абсолютную и относительную частоту встречаемости каждого из возможных значений.

При сравнении параметров 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 были 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 критерия уровень значимости соответствовал 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные характеристики исследуемой популяции

Сравнительная оценка исходных характеристик пациентов, получавших ПегАльтевир (основные группы) и ПегИнtron (контрольные группы), представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, демографические и антропометрические данные пациентов в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона статистически значимых различий не имели. Доля мужчин составила — 68 и 74%; женщин — 32 и 26% соответственно. Средний возраст был 36,6 и 34,9 года.

Таблица 1

Сравнительная оценка исходных характеристик пациентов, получавших ПегАльтевир и ПегИнtron

Параметры	Основные группы (1, 3), n=102	Контрольные группы (2, 4), n=38	p
Пол, абс. число (%):			
мужчины	69 (67,65)	28 (73,68)	>0,05
женщины	33 (32,35)	10 (26,32)	>0,05
Средний возраст, лет	36,6±9,3	34,9±6,5	>0,05
Средний рост, см	174,3±9,2	176,8±8,9	>0,05
Средняя масса тела, кг	73,9±12,4	74,3±12,1	>0,05
Среднее значение индекса массы тела, кг/см ²	24,2±2,8	23,7±3,0	>0,05
Средний возраст при постановке диагноза хронического гепатита С, лет	33,0±10,2	30,7±9,0	>0,05
Средняя длительность заболевания, лет	3,6±0,4	4,2±0,7	>0,05
Генотип вируса гепатита С, абс. число (%):			
1	55 (53,90)	20 (52,60)	>0,05
4	0,00	0,00	>0,05
1/4	55 (53,90)	20 (52,60)	>0,05
2	5 (4,90)	2 (5,26)	>0,05
3	42 (41,18)	16 (42,11)	>0,05
2/3	47 (46,1)	18 (47,4)	>0,05
Среднее значение вирусной нагрузки, МЕ/мл	550 092±87 942	323 333±101 518	>0,05
IL-28b, абс. число (%):			
C>T:			
C/C	41 (40,20)	16 (42,11)	>0,05
C/T	47 (46,08)	14 (36,84)	>0,05
T/T	14 (13,73)	8 (21,05)	>0,05
T>G:			
G/G	4 (3,92)	4 (10,53)	>0,05
T/G	35 (34,31)	14 (36,84)	>0,05
T/T	63 (61,76)	20 (52,63)	>0,05
Результаты биопсии печени, абс. число (%):			
индекс гистологической активности (METAVIR):			
A0	2 (1,96)	0 (0,00)	>0,05
A1	46 (45,10)	25 (65,79)	>0,05
A2	48 (47,06)	12 (31,58)	>0,05
A3	6 (5,88)	1 (2,63)	>0,05
фиброз (METAVIR):			
F0	0 (0,00)	0 (0,00)	>0,05
F1	66 (64,71)	28 (73,68)	>0,05
F2	30 (29,41)	8 (21,05)	>0,05
F3	5 (4,90)	1 (2,63)	>0,05
F4	1 (0,98)	1 (2,63)	>0,05

Среднее значение индекса массы тела равнялось 24,2 и 23,7 кг/см².

Не было выявлено различий, имеющих статистическую значимость, и в характеристиках основного заболевания. Средняя длительность анамнеза болезни в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона составила 3,6 и 4,2 года. Средняя вирусная

нагрузка достигала 550092 и 323333 МЕ/мл соответственно.

Статистически значимых различий между группами по полиморфизму гена IL-28b не зарегистрировано.

Результаты морфологического исследования ткани печени показали, что у большинства пациен-

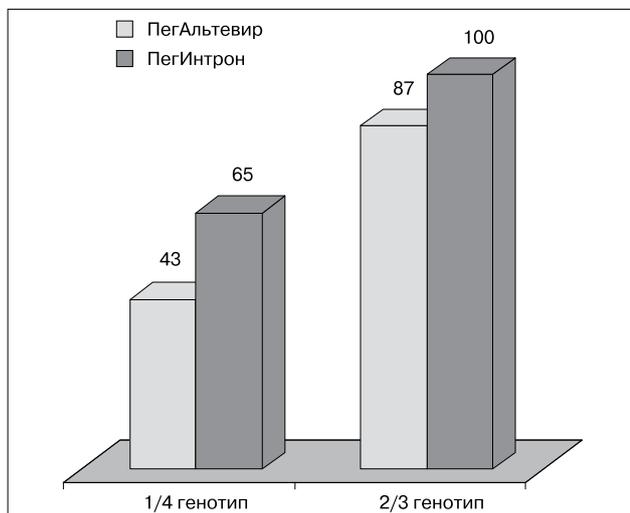


Рис. 1. Частота достижения БВО (%)

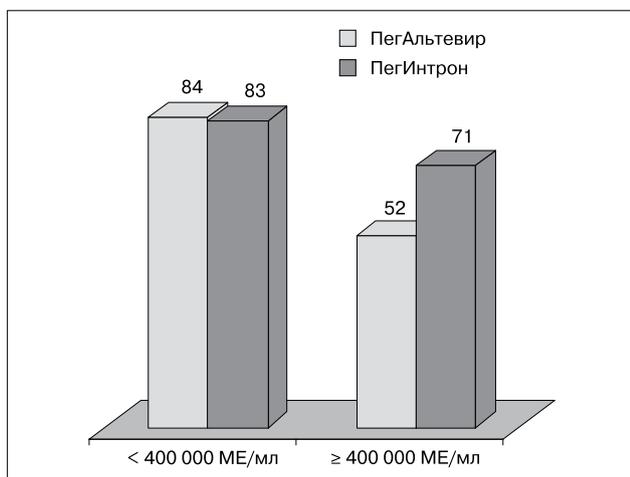


Рис. 2. Частота достижения БВО при генотипах ВГС 1/4 в зависимости от величины вирусной нагрузки

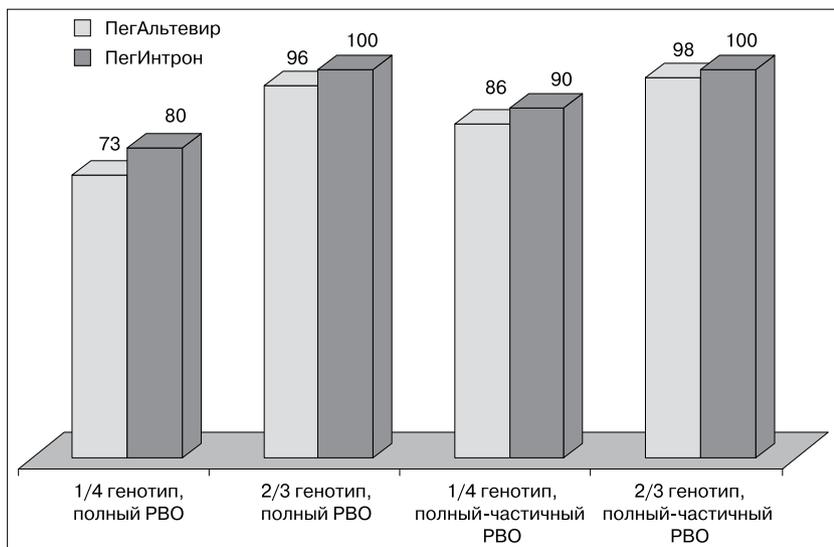


Рис. 3. Частота достижения РВО

тов как в группах ПегАльтевира, так и в группах ПегИнтрона индекс гистологической активности по шкале METAVIR соответствовал А1 (45,10 и 65,79%) и А2 (47,06 и 31,58%), что указывает на слабо выраженную и умеренную активность гепатита, а степень фиброза – F1 (64,71 и 73,68%) и F2 (29,41 и 21,05%) – портальный фиброз.

Таким образом, популяции пациентов в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона по своим основным исходным характеристикам были сопоставимы.

Оценка быстрого вирусологического ответа

Частота достижения БВО в зависимости от генотипа ВГС представлена на рис. 1.

Как видно на рисунке, частота достижения БВО на фоне препаратов ПегАльтевир и ПегИнтрон у пациентов с генотипами ВГС 1/4 составила 43% (23) и 65% (13), у пациентов с генотипами ВГС 2/3–87% (40) и 100% (18) соответственно. Статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено (p>0,05).

В связи с тем, что величина вирусной нагрузки и генотип ВГС являются прогностическими факторами достижения вирусологического ответа, представляла интерес частота достижения БВО при неблагоприятных генотипах 1/4 в сочетании с низкой вирусной нагрузкой (<400000 МЕ/мл) и высокой вирусной нагрузкой (≥400000 МЕ/мл). Результаты сравнительной оценки показаны на рис. 2.

При низкой вирусной нагрузке (<400000 МЕ/мл) частота достижения БВО на фоне ПегАльтевира и ПегИнтрона составила 84% (26/31) и 83% (10/12) соответственно. При вирусной нагрузке ≥400000 МЕ/мл эти показатели составили 52% (12/23) и 71% (5/7). Различия между группами были статистически не достоверными (p>0,05).

Таким образом, статистически значимых различий по частоте достижения БВО у больных ХГС, не получавших лечение, на фоне комбинированной ПВТ, включающей ПегАльтевир или ПегИнтрон, не было.

Оценка раннего вирусологического ответа

Частота достижения РВО в зависимости от генотипа ВГС представлена на рис. 3.

Полный РВО в группах ПегАльтевира был достигнут у 73% (40) пациентов с генотипами 1/4 и 96% (44) пациентов с генотипами 2/3. В группе ПегИнтрона эти показатели составили 80% (16) и 100% (18) соответственно.

Анализ всех случаев РВО, как полного, так и частичного, про-

Таблица 2

Основные нежелательные явления, зарегистрированные на фоне противовирусной терапии

Нежелательные явления	Степень тяжести	Основные группы (1, 3)		Контрольные группы (2, 4)		p
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Нейтропения	Слабая	16	15,7	4	10,5	>0,05
	Умеренная	27	26,5	14	36,8	>0,05
	Тяжелая	29	28,4	9	23,7	>0,05
Лейкопения	Слабая	14	13,7	7	18,4	>0,05
	Умеренная	43	42,2	12	31,6	>0,05
	Тяжелая	13	12,6	6	15,8	>0,05
Анемия	Слабая	37	36,3	15	39,5	>0,05
	Умеренная	8	7,8	3	7,9	>0,05
	Тяжелая	0	0	0	0	>0,05
Лихорадка	Слабая	23	22,6	11	28,9	>0,05
	Умеренная	14	13,7	5	13,2	>0,05
	Тяжелая	0	0	0	0	>0,05
Тромбоцитопения	Слабая	30	29,4	12	31,3	>0,05
	Умеренная	2	2,0	2	5,3	>0,05
	Тяжелая	0	0	0	0	>0,05
Гриппоподобный синдром	Слабая	21	2,0	7	18,4	>0,05
	Умеренная	12	11,8	4	10,5	>0,05
	Тяжелая	4	3,9	1	2,6	>0,05
Гипербилирубинемия	Слабая	9	8,8	4	10,5	>0,05
	Умеренная	11	10,8	6	15,8	>0,05
	Тяжелая	1	1,0	2	5,3	>0,05
Реакция в месте введения	Слабая	19	18,6	6	15,8	>0,05
	Умеренная	1	1,0	0	0	>0,05
	Тяжелая	0	0	0	0	>0,05
Слабость	Слабая	12	11,8	6	15,8	>0,05
	Умеренная	1	1,0	0	0	>0,05
	Тяжелая	0	0	0	0	>0,05
Депрессия	Слабая	8	7,8	3	7,9	>0,05
	Умеренная	0	0	2	5,3	>0,05
	Тяжелая	0	0	1	2,6	>0,05

демонстрировал, что в группе ПегАльтевира их частота составила 86% (47) у пациентов с генотипами 1/4 и 98% (46) у пациентов с генотипами 2/3. На фоне ПегИнтрона все случаи РВО в зависимости от генотипа ВГС составили 90% (18) и 100% (18) соответственно.

Разница частоты полного РВО и всех случаев РВО (полный и частичный) у пациентов с генотипами 1/4 и 2/3 в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона статистически значимых различий не имела ($p > 0,05$).

Таким образом, частота достижения РВО у больных ХГС, не получавших лечение, на фоне комбинированной ПВТ, включающей ПегАльтевир или ПегИнтрон, была сопоставимой.

Оценка динамики вирусной нагрузки

Оценка динамики средней вирусной нагрузки на фоне терапии выявила статистически значимое ее снижение в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона после 4 нед ПВТ: у пациентов с генотипами ВГС 1/4 – с 745745 до 23055 МЕ/мл ($p < 0,00001$) и с 578592 до 53378 МЕ/мл ($p = 0,011$); у пациентов с генотипами ВГС 2/3 – с 307982 до 2346 МЕ/мл ($p = 0,0055$) и с 104633 до 0 МЕ/мл ($p = 0,014$) соответственно. Во всех группах средняя вирусная нагрузка продолжала снижаться в течение 12 нед терапии без статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$).

Таблица 3

Коррекция дозы препаратов, отмена противовирусной терапии и назначение корректирующей терапии

Параметры	Основные группы (1, 3)		Контрольные группы (2, 4)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Коррекция дозы пегилированного интерферона α -2b	2	2,0	3	7,9	>0,05
Коррекция дозы рибавирина	0	0	0	0	>0,05
Отмена противовирусной терапии	0	0	1	2,6	>0,05
Назначение корректирующей терапии	63	16,8	15	10,4	>0,05

Оценка биохимического ответа

Исходный средний уровень АЛТ был повышен как в основных группах (1-я группа – 85,7 ЕД/л, 3-я группа – 131,1 ЕД/л), так и в контрольных (2-я группа – 68,6 ЕД/л; 4-я группа – 98,3 ЕД/л). У пациентов с генотипами 1/4 нормализация концентрации АЛТ произошла через 4 нед ПВТ и в группе ПегАльтевира, и в группе ПегИнтрона – 32,8 и 29,2 ЕД/л соответственно. У пациентов с генотипами 2/3 уровень АЛТ достиг нормальных значений в группе ПегАльтевира через 8 нед ПВТ (30,7 ЕД/л), а в группе ПегИнтрона – через 12 нед (39,6 ЕД/л). Спустя 12 нед лечения уровень АЛТ находился в пределах референсных значений во всех группах. Таким образом, частота достижения биохимического ответа составила 100% во всех группах.

Выборочная оценка динамики концентрации ПегИФН- α и неоптерина

В ходе исследования была проведена выборочная оценка фармакокинетического параметра – концентрации ПегИФН- α и фармакодинамического параметра – концентрации эффекторного белка *неоптерина* (НПТР) в сыворотке крови у 12 пациентов с генотипом 1 основной группы и у 11 пациентов с генотипом 1 контрольной группы, отобранных случайным образом.

И в группе ПегАльтевира, и в группе ПегИнтрона отмечалось увеличение концентрации ПегИФН- α и НПТР в сыворотке крови, достигшее статистической значимости уже через 4 нед ПВТ: 922,8 пг/мл и 4,4 нг/мл (ПегАльтевир) и 1147,1 пг/мл и 4,5 нг/мл (ПегИнтрон); $p < 0,01$. На протяжении 12 нед лечения в обеих группах между динамикой ПегИФН- α и НПТР была зарегистрирована прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,99$; $p = 99\%$).

Оценка безопасности и переносимости

Наиболее распространенные нежелательные явления, которые были зарегистрированы в исследуемых группах с частотой >10%, представлены в табл. 2.

Анализ продемонстрировал, что спектр основных НЯ на фоне ПВТ в основных и контрольных группах сопоставим. Наиболее распространенными НЯ (>10%) были нейтропения, лейкопения, анемия, лихорадка, тромбоцитопения, гриппоподобный синдром, гипербилирубинемия, гиперемия в месте введения, слабость и депрессия. По степени тяжести ни по одному НЯ статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$). Важно отметить, что во всех группах преобладали НЯ легкой и умеренной степени тяжести.

В табл. 3 представлена частота коррекции дозы препаратов, отмены ПВТ и назначения корректирующей терапии.

Как видно из табл. 3, частота коррекции дозы пегилированного интерферона α -2b, отмены ПВТ и назначения корректирующей терапии в основных и контрольных группах статистически значимых различий не имела ($p > 0,05$).

Причиной коррекции доз препаратов и назначения корректирующей терапии были хорошо известные НЯ, описанные в литературе для препаратов пегилированного интерферона α -2b.

Отмена ПВТ потребовалась в одном случае из-за нарастания степени тяжести депрессии на фоне ПегИнтрона.

Изменения основных витальных параметров и лабораторных показателей на фоне терапии в большинстве случаев не выходили за пределы физиологической нормы. Единичные случаи статистически значимых различий между группами ПегАльтевира и ПегИнтрона (колебания уровня натриемии, гликемии и билирубинемии в пределах референсных значений) клинического значения не имели.

Динамика психического состояния пациентов по шкале Бека в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона была также сопоставимой ($p > 0,05$).

Спектр, частота и интенсивность зарегистрированных НЯ, отклонения лабораторных показателей и параметров физического статуса ни в одной из групп не превысили ожидаемых, основанных на литературных данных о безопасности и переносимости ПегИФН- α -2b.

Оценка иммуногенности

Анализ выработки нейтрализующих антител показал, что в большинстве случаев рост титра либо отсутствовал — 72% (ПегАльтевир) и 84% (ПегИнtron), либо нарастал в пределах референсных значений — 25% (ПегАльтевир) и 8% (ПегИнtron). Частота увеличения титра нейтрализующих антител выше верхней границы нормы в двух группах составила 2% и 0%. Ни в одном случае статистически значимых различий между препаратами зафиксировано не было ($p > 0,05$), что свидетельствует о том, что они обладают сопоставимой иммуногенностью.

Список литературы

1. Жданов К. В., Козлов К. В., Сукачев В. С. Эволюция противовирусной терапии хронических гепатитов В, С и D // Журн. инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 23–35.
1. Zhdanov K. V., Kozlov K. V., Sukachev V. S. Evolution of antiviral therapy of chronic hepatitis B, C and D // Zhurn. infektologii. — 2009. — Vol. 1, N 4. — P. 23–35.
2. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Морозова М. А. и др. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 1. — С. 36–44.
2. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Morozova M. A. et al. Modern modes of treatment of patients with chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 1. — P. 36–44.
3. Никитин И. Г. Пегилированные интерфероны-альфа: новые возможности в лечении хронического гепатита С // Фарматека. — 2002. — № 9. — С. 26–32.
3. Nikitin I. G. Pegylated interferon-alpha: new options in treatment of chronic hepatitis C // Farmateka. — 2002. — N 9. — P. 26–32.
4. Пименов Н. Н., Чуланов В. П., Чуланов С. В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиол. и инфекцион. болезни. — 2012. — № 3. — С. 4–9.
4. Pimenov N. N., Chulanov V. P., Chulanov S. V. et al. Hepatitis C in Russia: epidemiologic features and routes of improvement of diagnostics and monitoring // Epidemiol. i infektsion. bolezni. — 2012. — N 3. — P. 4–9.

Выводы

Применение препарата ПегАльтевир в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела в комбинации с рибавирином в дозе 800–1400 мг/сут для лечения больных ХГС, ранее не получавших противовирусную терапию, характеризуется высокой частотой достижения БВО и РВО, а также приемлемым профилем безопасности.

Отсутствие достоверных различий в отношении частоты достижения БВО и РВО, а также спектра и выраженности нежелательных явлений у пациентов с ХГС на фоне ПВТ позволяет прогнозировать сопоставимые результаты эффективности терапии (окончание лечения, УВО) и безопасность препаратов ПегАльтевир и ПегИнtron.

5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2013. — Т. 23, № 2. — С. 41–70.
5. Guidelines on diagnostics and treatment of adult patients by hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2013. — Vol. 23, N 2. — P. 41–70.
6. Ющук Н. Д., Знойко О. О., Дудина К. Р. и др. Проблемы учета заболеваемости и смертности от хронического гепатита С в Российской Федерации // Здравоохранение. — 2012. — № 12. — С. 68–74.
6. Yushchuk N. D., Znoyko O. O., Dudina K. R. et al. Morbidity and mortality accounting issues for chronic hepatitis C in the Russian Federation // Public health services. — 2012. — N 12. — P. 68–74.
7. AASLD practice guidelines: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update // Hepatology. — 2009. — Vol. 49, № 4. — P. 1335–1374.
8. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.
9. Ioannou G., Splan M., Weiss N. et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5. — P. 938–945.
10. World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet N°164. Revised October 2000. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Accessed March 5, 2009.
11. Yang J. D., Roberts L. R. Hepatocellular carcinoma: a global view // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 7. — P. 448–458.