

## Эффективность использования циклоферона в терапии хронического гепатита В (результаты рандомизированных многоцентровых исследований)

Т. В. СОЛОГУБ<sup>1</sup>, А. А. ШУЛЬДЯКОВ<sup>2</sup>, Л. Г. ГОРЯЧЕВА<sup>3</sup>, И. П. БАРАНОВА<sup>4</sup>,  
Ю. Н. ЛИНЬКОВА<sup>5</sup>, А. Л. КОВАЛЕНКО<sup>5</sup>, М. Г. РОМАНЦОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Саратовский государственный медицинский университет, Саратов

<sup>3</sup> НИИ детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Пензенский Государственный институт усовершенствования врачей, Пенза

<sup>5</sup> Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

### Cycloferon Efficacy of Therapy of Chronic Hepatitis B (Results of Randomized Multicentre Study)

T. V. SOLOGUB, A. A. SHULDYAKOV, L. G. GORYACHEVA, I. P. BARANOVA,  
YU. N. LINKOVA, A. L. KOVALENKO, M. G. ROMANTSOV

I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg

Saratov State Medical University, Saratov

Research Institute of Children Infections, St. Petersburg

Penza State Institute of Postgraduate Medical Training, Penza

Research and Technological Pharmaceutical Co. POLYSAN, St. Petersburg

При лечении больных хроническим гепатитом В наилучший терапевтический эффект получен при включении в схему противовирусной терапии циклоферона. Полной стойкой ремиссии удалось достичь у 54,1% пациентов при комбинации циклоферона с ламивудином, а назначение  $\alpha$ -интерферона с циклофероном обеспечило ремиссию 44,1% больным, резистентным к лечению ламивудином. Терапия хронического гепатита В с применением циклоферона позволяет уменьшить частоту и выраженность побочных явлений, препятствует формированию резистентности к ламивудину и появлению мутантных вирусов.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, циклоферон.

The best therapeutic effect in the treatment of patients with chronic hepatitis B was observed with the use of cycloferon in the scheme of the antiviral therapy. The combination of cycloferon with lamivudine provided complete stable remission in 54.1% of the patients, whereas the use of  $\alpha$ -interferon in combination with cycloferon provided remission in 44.1% of the lamivudine-resistant patients. The use of cycloferon in the therapy of chronic hepatitis B made it possible to lower the frequency and manifestation level of the side effects and prevented the lamivudine resistance development and generation of the virus mutants.

**Key words:** chronic hepatitis B, cycloferon.

### Введение

Гепатит В представляет собой одну из актуальных проблем здравоохранения во всём мире, поскольку более чем 350 млн человек являются хроническими носителями вируса гепатита В. Опасность хронического гепатита В (ХГВ) в качестве предшественника цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы оценивается специалистами как достаточно высокая [1]. При отсутствии лечения приблизительно у 20% больных формируется цирроз печени с последующим возникновением его осложнений. Ещё у 20% пациентов с компенсированным циррозом

печени в последующие 5 лет развивается декомпенсация болезни [2, 3].

Лидирующие позиции в лечении ХГВ занимает интерферонотерапия, но клиническое применение интерферонов (ИФН), включая и пролонгированные, усложняется невысокой частотой стойкого ответа, формированием выраженных побочных эффектов, которые регистрируются более чем у 50% больных. Кроме того, терапия пегилированными интерферонами достаточно дорогая, что ограничивает её широкое использование [4–13].

Применение синтетических аналогов нуклеозидов в терапии ХГВ (ламивудин, зеффикс, эпивир) нередко сопровождается развитием устойчивости вируса вследствие селекции YMDD мутантных форм с последующим возобновле-

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. СПб государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

нием репликации HBV и гипертрансаминаземией [14, 15].

Альтернативным подходом к лечению больных ХГВ является индуцирование активного синтеза ИФН с помощью интерферогенов, обладающих определённым преимуществом перед вводимыми препаратами ИФН, поскольку эндогенный ИФН не обладает антигенностью, его синтез в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам, и кроме того, сведены к минимуму нежелательные реакции, присущие длительной интерферонотерапии. Среди индукторов интерферогенеза клинически эффективными оказались лишь немногие. Одним из таких препаратов является циклоферон, потенцирующий синтез раннего ИФН-2 $\alpha$  в В-клетках и макрофагах, оказывающий противовирусное и противовоспалительное действие [16, 17].

Оптимизация терапии ХГВ предполагает поиск новых подходов, в частности использование комбинации индуктора интерферогенеза и ламивудина, а также совместное применение  $\alpha$ -интерферона и интерферогена, позволяющее создать постоянную эффективную концентрацию цитокина в крови [16]. Не последнюю роль в предпочтении индукторов интерферогенеза в терапии ХГВ играет значительно более высокий показатель соотношения цена/эффективность по сравнению с экзогенными ИФН. Это представляет, кроме научной и практической значимости, еще и экономическую целесообразность дальнейшей разработки новых подходов к использованию циклоферона [18, 19].

С целью повышения эффективности этиотропной и патогенетической терапии ХГВ проведено два многоцентровых рандомизированных исследования по оценке эффективности применения различных схем противовирусной терапии с использованием таблетированной и инъекционной форм индуктора интерферогенеза циклоферона.

## Материал и методы

Для сравнительного изучения эффективности и переносимости противовирусной терапии с использованием таблетированной формы циклоферона в единый протокол лечения включены 300 больных ХГВ. Для анализа результатов применения различных схем противовирусного лечения у больных ХГВ, резистентных к монотерапии ламивудином, в исследовании принимало участие 260 человек.

Различные виды комбинированной терапии назначали пациентам с верифицированным диагнозом ХГВ в возрасте 20—40 лет при наличии минимальной или умеренной активности трансаминаз и фазы репликации (выявление ДНК HBV в сыворотке крови, обнаружение HBeAg), а также желатания больного.

Комплексное обследование включало клинический осмотр больного, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы, ЭКГ, клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови и исследование крови на специфические маркеры вирусных ге-

патитов (HBeAg, HBsAg, HBcorAB, HBsAB, HBeAb) с использованием метода иммуноферментного анализа. Проводилось молекулярно-биологическое исследование крови на детекцию ДНК HBV с использованием качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обычных и «мутантных» штаммов YMDD.

В первом исследовании с использованием таблетированной формы циклоферона больные ХГВ разделены на три группы: 1-я группа — пациенты, получавшие монотерапию таблетками циклоферона (100 чел.), 2-я группа — пациенты, получавшие монотерапию ламивудином (100 чел.) и 3-я группа больных получала комбинированную терапию циклофероном и ламивудином (100 чел.). Циклоферон применяли 1 раз в сутки, 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница) из расчёта 10—15 мг/кг массы тела (4—6 таблеток на приём). Ламивудин принимали 1 раз в сутки, ежедневно из расчёта 3 мг/кг массы тела, но не более 100 мг в сутки. Длительность курса приёма препаратов — 48 недель.

Для терапии больных ХГВ, резистентных к лечению ламивудином, были сформированы три группы: I группа — пациенты (90 чел.), получавшие циклоферон с ламивудином; II группа (90 чел.) — получавшие интерферон- $\alpha$  с ламивудином, III группа (80 чел.) — получавшие интерферон- $\alpha$  с циклофероном. Циклоферон вводился внутримышечно (12,5% раствор) 1 раз в сутки из расчёта 5—8 мг/кг веса (у пациента с весом до 50 кг — 2,0 мл на введение, более 60 кг — 4,0 мл на введение) два дня подряд, а затем 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница); ламивудин применяли перорально из расчёта 3 мг/кг веса, но не более 100 мг в сутки, ежедневно;  $\alpha$ -интерферон (реаферон) вводился внутримышечно из расчёта 3 млн МЕ на м<sup>2</sup> поверхности тела, но не более 6 млн МЕ 1 раз в сутки 3 раза в неделю (понедельник, среда и пятница). Длительность курса составляла 24 недели.

При необходимости больные получали гепатопротекторы (эссливер форте, карсил, лив-52), спазмолитики (нош-па, ни-кошпан), ферменты (мезим-форте, фестал, панкреатин, креон, панцитрат), при запорах — лактусан, дюфалак.

## Результаты и обсуждение

При проведении сравнительного исследования эффективности монотерапии ламивудином или циклофероном, а также их комбинации улучшение самочувствия отмечено у 29% больных, получавших ламивудин, и у 45% пациентов, принимавших циклоферон, которые сообщили о значительном улучшении самочувствия (табл. 1), но наиболее высоко субъективно оценили больные комбинированную терапию циклофероном и ламивудином: одновременно 33% больных охарактеризовали своё самочувствие как хорошее улучшение, а 59% — как значительное улучшение.

В целом использование любой схемы терапии сопровождалось положительными клиническими результатами: больные 1-й и 3-й групп отмечали более быстрое, чем больных 2-й группы, повышение работоспособности и исчезновение слабости. У пациентов, получавших комбинированную терапию циклофероном и ламивудином, в результате лечения увеличение печени регистрировалось достоверно реже — лишь в 22%, а после монотерапии циклофероном — в 59%, ламивудином — в 45% случаев.

Снижение уровня ферментов (АЛТ) до нормы отмечалось не только у больных, получавших

**Таблица 1. Субъективная оценка эффективности различных препаратов больными ХГВ**

Препарат	Эффективность лечения		
	слабая	умеренная	значительная
	количество больных, %		
Циклоферон	15	40*	45*
Ламивудин	10	61*	29*
Циклоферон + ламивудин	8	33*	59*

**Примечание.** \* –  $p < 0,001$  в сравниваемых группах.

**Таблица 2. Эффективность (в %) терапии противовирусными препаратами больных ХГВ**

Результаты терапии	1-я группа больных (циклоферон)	2-я группа больных (ламивудин)	3-я группа больных (циклоферон + ламивудин)
Первичная полная ремиссия	5,2	7,5	11,2
Первичная биохимическая ремиссия	19,8*	12,9	24,5*
Отсутствие ремиссии	8,3	10,8*	3,06
Рецидив заболевания	21,9	45,2*	7,1
Стабильная ремиссия	33,3	44,1*	54,1*

**Примечание.** \* – значения ( $p < 0,005$ ), отличающиеся от параметров в группах сравнения.

**Таблица 3. Частота неполной ремиссии (в %) у больных ХГВ в исследуемых группах**

Препарат	Биохимическая ремиссия		Вирусологическая ремиссия	
	после курса	через 6 мес.	после курса	через 6 мес.
Циклоферон	39,6*,**	14,6*	—	—
Ламивудин	7,5	5,4	37,6*,**	11,8
Циклоферон+ ламивудин	30,6*,**	16,3*	12,2	6,1

**Примечание.** \* – значения, существенно ( $p < 0,001$ ) отличающиеся в группе сравнения на данном этапе лечения; \*\* – значения, существенно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от параметров до лечения в данной группе.

комбинированную терапию, но и получавших монотерапию циклофероном; нормализация уровня аминотрансфераз в этих группах происходила достоверно быстрее в сравнении с монотерапией ламивудином. Худшие результаты биохимического исследования у больных, получавших ламивудин, по-видимому, связаны с отсутствием у этого препарата прямого противовоспалительного действия на ткань печени. Так, применение и циклоферона, и комбинированной терапии позволило снизить уровень ферментов к 3 месяцам лечения, что было достоверно быстрее в сравнении с монотерапией ламивудином.

Таким образом, первичная биохимическая ремиссия (табл. 2) регистрировалась в 12,9—24,5% случаев, при этом самый высокий результат отмечался у больных, получавших комбинированную терапию (у 24,5% больных).

Используемые препараты оказывали выраженное действие и на частоту наступления сероконверсии. Элиминация HBeAg и появление HBeAb регистрировались в разных группах у 33,3—54,1% больных, и самое высокое значение было у больных, получавших комбинированную терапию.

Высокая клинико-лабораторная эффективность отмечалась у больных, получавших комбинированную терапию, что составило 54,1%. Вирусологический ответ (снижение ДНК HBV до

неопределяемых цифр) после курса циклоферона был чуть ниже, чем при применении ламивудина: 33,3%, против 44,1% (см. табл. 2).

Кроме того, у 38 (39,6%) больных, получавших циклоферон, отмечалась частичная биохимическая ремиссия с нормализацией трансаминаз во время лечения и лишь у 14,6% больных она была длительной. В группе лиц, получавших ламивудин, частичная биохимическая ремиссия регистрировалась реже, чем вирусологическая (7,5% против 37,6%), но у 25,8% больных с вирусологической ремиссией возобновлялась репликация вируса через 3—6 месяцев после отмены препарата (табл. 3).

Монотерапия циклофероном сопровождалась хорошим первичным эффектом (первичная ремиссия) в виде быстрой нормализации печеночных ферментов (1—3 месяца лечения), оказавшейся в 2 раза меньше сроков их нормализации в сравниваемых группах, что свидетельствует о высоком противовоспалительном действии препарата. Однако устойчивый биохимический и вирусологический ответ после циклоферонотерапии не превышал 33,3%, а использование ламивудина позволяло надеяться на более высокий ответ, однако результаты исследования не оправдали ожиданий. Первичная ремиссия регистрировалась еще реже, чем при применении циклоферона (12,9 против 19,8%), а полная стабильная ремиссия —

**Таблица 4. Сравнительные данные (в %) по ремиссии у больных ХГВ, получавших терапию противовирусными препаратами**

Формы ремиссии	I-я группа (циклоферон + ламивудин), n=84	II-я группа (реаферон + ламивудин), n=78	III-я группа (интерферон- $\alpha$ + циклоферон), n=68
Стабильная	47,6	50,0	58,8
Длительная	35,7	39,7	44,1

**Таблица 5. Регистрация сероконверсии (HBeAg на анти-HBeAb) у больных, получавших противовирусную терапию (в%)**

Установление ремиссии	I-я группа (циклоферон + ламивудин), n=84	II-я группа (реаферон + ламивудин), n=78	III-я группа (интерферон- $\alpha$ + циклоферон), n=68
Через 3 месяца от начала лечения	36,9	43,5	50,0
После окончания курса лечения	57,1	64,1	66,2
Через 6 месяцев после окончания лечения	39,2	41,0	45,5

лишь у 44,1% больных (см. табл. 2). Основной причиной низкой эффективности ламивудина, по-видимому, является отсутствие возможности у препарата «убрать» существовавшую до начала лечения ДНК или возникающую во время терапии вирусную резистентность путём селекции мутантов по YMDD-мутации в HBV-полимеразе. Следствием этих процессов является возобновление репликации вируса и повышение АЛТ в сыворотке крови, несмотря на продолжающуюся терапию.

Мутация в пре С-зоне HBV у пациентов, принимавших ламивудин, регистрировалась у 8 (8,6%) человек, YMDD-мутации в ВГВ-полимеразе у 44 (47%) человек. В то же время необходимо отметить, что у больных, получавших циклоферон, мутантные вирусы не возникали, а применение комбинированной терапии снижало их выявление до 14%, эффективность же терапии за счёт этого возрасла до 54,1%, то есть применение комбинированной терапии (циклоферона + ламивудина) является перспективным направлением.

При изучении различных схем противовирусного лечения у больных ХГВ, резистентных к монотерапии ламивудином, эффективность лечения оценивалась у 84 человек I группы (циклоферон + ламивудин), у 78 — из II группы (интерферон- $\alpha$  + ламивудин) и у 68 человек — из III группы (интерферон- $\alpha$  + циклоферон). Не учитывались результаты лечения пациентов с длительностью терапии менее 3 месяцев.

Наблюдение показало, что 57,7% больных, получавших терапию циклофероном и ламивудином, а также 76,4% пациентов, лечившихся интерфероном- $\alpha$  с циклофероном, обращали внимание на значительное субъективное улучшение самочувствия (повышение работоспособности и исчезновение слабости). Пациенты, получавшие реаферон + ламивудин, субъективно оценивали терапию негативно: 53,3% больных предъявляли жалобы, отмечали ухудшение самочувствия и снижение работо-

способности и всего лишь 22,2% больных не отмечали изменений в состоянии здоровья.

Показатели цитолиза и холестаза достоверно улучшались вне зависимости от используемого препарата. Однако при обследовании больных через 6 месяцев после окончания терапии зарегистрированы биохимические рецидивы у трёх человек I группы, у двух — II группы и у четырёх — III группы.

У больных, лечившихся интерфероном в комбинации с циклофероном, полная ремиссия получена у 58,8% с сохранением её до конца курса терапии. Кроме того, еще у 4 (5,8%) пациентов имела место неполная ремиссия с отсутствием в сыворотке крови HBeAg при наличии высоких титров HBeAb, но с сохранением ДНК HBV (табл. 4). В то же время, через 6 месяцев после окончания лечения у 10 (14,7%) пациентов возобновилась вирусологическая активность процесса с сохранением нормальных показателей АЛТ, при этом у 6 пациентов отсутствовал в сыворотке крови HBeAg, сохранялись HBeAb, но выявлялась ДНК HBV, а у 4 остальных отмечалось появление и HBeAg, и ДНК HBV.

Вирусологический ответ после курса терапии ламивудином с циклофероном был ниже, в сравнении с применением ламивудина и реаферона (47,6 против 50,0%), а ремиссия сохранялась длительно соответственно у 35,7 и 39,7% больных.

Используемые противовирусные препараты оказывали выраженное влияние и на наступление сероконверсии (табл. 5). Так, элиминация HBeAg с появлением HBeAb выявлялась у 57,1% больных, получавших циклоферон и ламивудин, у 64,1% пациентов, лечившихся интерфероном с ламивудином, и у 66,2% больных, в терапию которых был включен интерферон с циклофероном.

За время наблюдения (в течение 24 недель после окончания терапии) частота стойкого ответа с сохранением нормального уровня трансаминаз, отсутствием HBeAg, ДНК HBV и появлением

НВеАб у наблюдаемых больных (I, II и III групп) составила соответственно 35,7, 39,7 и 44,1%.

Необходимо отметить, что использование реферона и ламивудина у 44,4% больных сопровождалось нежелательными реакциями на фоне лечения (головные боли, головокружение и артралгии, депрессивный синдром, выраженное снижение массы тела, выпадение волос), при применении интерферона в комбинации с циклофероном — у 13,75%, ламивудина и циклоферона — у 6,33% пациентов.

У больных, не ответивших ранее на монотерапию ламивудином и получавших позже различные препараты, мутантные штаммы не возникали, а эффективность терапии за счёт этого возрастала до 35,7—44,1%.

### Заключение

Установлена эффективность терапии больных ХГВ с использованием различных схем

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ohata K., Hamasaki K., Toriyama K. et al.* High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 6: 670—675.
2. *Kobayashi M., Suzuki F., Arase Y. et al.* Infection with hepatitis B virus genotype A in Tokyo, Japan during 1976 through 2001. *J Gastroenterol* 2004; 9: 39: 844—850.
3. *Norder H., Courouge A. M., Coursaget P. et al.* Genetic diversity of hepatitis B virus strains-derived worldwide: genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes. *Intervirology* 2004; 6: 47: 289—309.
4. *Hess G., Weber C., Rossol S.* Treatment of hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive chronic hepatitis with recombinant alpha-A-interferon. Results of a phase II study. *Z Gastroenterol* 1988; 7: 26: 380—387.
5. *Asselah T., Castelnau C., Marcellin P.* Treatment of chronic hepatitis B. *Presse Med.* 2004; 2: 327—334.
6. *Danalioglu A., Kaymakoglu S., Cakaloglu Y. et al.* Efficacy of alpha interferon therapy for lamivudine resistance in chronic hepatitis B. *Int. J Clin Pract* 2004; 7: 58: 659—661.
7. *Farell G. C., Teoh N. C.* Management of chronic hepatitis B virus infection: a new era of disease control. *Int Med J* 2006; 2: 36: 100—113.
8. *Foldes I., David K., Horvath G. et al.* Thyroid dysfunctions in patients with viral hepatitis treated with interferon-alpha. *Orv Hetil* 2004; 23: 145: 1211—1216.
9. *Jang M. K., Chung Y. H., Choi M. H.* Combination of alpha-interferon with lamivudine reduces viral breakthrough during long-term therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 12: 19: 1363—1368.
10. *Kaygusuz I., Ozturk Kaygusuz T., Ozturk A.* Effects of interferon-alpha2b on hearing. *Int J Audiol* 2004; 8: 43: 438—441.
11. *Lau G. K., Piratvisuth T., Luo T. H. et al.* Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 26: 352: 2682—2695.
12. *Marcellin P., Boyer N., Asselah T.* Medical therapy of patients affected by HBe-Ag-negative chronic hepatitis B. *Minerva Gastroenterol. Dietol* 2006; 1: 52: 23—38.
13. *Milkiwitz P., Yim C., Pache I. et al.* Diffuse skin reaction in patients with hepatitis B, treated with two different formulations of pegylated interferon. *Can J Gastroenterol* 2005; 11: 19: 677—678.
14. *Liaw Y. F., Chien R. N., Yeh C. T.* No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Antivir Ther* 2004; 2: 9: 257—262.
15. *Kiyosawa K., Tanaka E.* Strategy for lamivudine-resistant YMDD mutant-associated chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2001; 2: 38: 139—141.
16. *Tazulakhova E. J., Parshina O. V., Guseva T. S., Ershov F. J.* Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 2: 21: 65—73.
17. *Zarubaev V. V., Slita A. Y., Krivitskaya V. Z. et al.* Direct antiviral effects of cycloferon (10-carboxymethyl-9-acridanone) against adenovirus type 6. *Antiviral Res* 2003; 2: 58: 131—137.
18. *Авксентьева М. В., Воробьев П. А., Герасимов В. Б. и др.* Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: 2000.
19. *Еришов Ф. И., Киселев О. И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: 2005.