
**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ
НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ПЕГИЛИРОВАННОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА «АЛЬГЕРОН»
(результаты клинического исследования I фазы)**

А.И. Тукач, С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева,

А.В. Возжаев, В.А. Якушев

Кафедра общей и клинической фармакологии
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Р.А. Иванов, Ю.Н. Линькова,

Т.В. Черновская

ЗАО «Биокад»
ул. Связи, 34 А, Санкт-Петербург, п. Стрельна, Россия, 198515

Гепатит С является одной из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения. Золотым стандартом при лечении хронического гепатита С является совместное назначение пегилированного интерферона альфа и рибавирина. Высокая социально-экономическая значимость данного заболевания диктует необходимость активного поиска новых препаратов и повышения доступности существующих схем комбинированной терапии гепатита С. Разработка отечественного оригинального препарата пегилированного интерферона альфа Альгерон (МНН: цепэгинтерферон альфа-2b) на ранних фазах предусматривала оценку переносимости и безопасности данного лекарственного средства у здоровых добровольцев, определение максимально переносимой дозы. Использовалась схема поэтапной эскалации доз Альгерона в группах из нескольких человек (схема «3+3»).

Данные проведенного исследования позволили заключить, что профиль безопасности Альгерона не имеет существенных отличий от такового для аналогичных препаратов пегилированного интерферона-альфа, что позволяет продолжать изучение данного препарата в рамках дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: пегилированный интерферон альфа, цепэгинтерферон альфа-2b, переносимость, побочные реакции.

Согласно эпидемиологической оценке ведущих специалистов, в настоящее время 2—3% населения планеты инфицировано вирусом гепатита С. В абсолютных цифрах это составляет 130—170 млн человек, причем, по мнению ученых, тенденция к росту заболеваемости будет сохраняться к 2018—2020 гг. [1]. По данным отечественных специалистов, в России инфицировано около 4% населения или 5,8 млн человек [2].

Опасность хронического гепатита С в качестве предшественника цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при прогрессировании патологического процесса оценивается специалистами как достаточно высокая. Поскольку установить индивидуальный для пациента риск прогрессирования заболевания печени в настоящее время невозможно, то следует считать, что каждый больной хроническим гепатитом С с вирусемией является потенциальным кандидатом для проведения противовирусного лечения.

Затраты на лечение пациентов, страдающих хроническим гепатитом С, в России ориентировочно составляют до 750 тысяч — 1,5 млн руб. на человека, в перспективе они еще возрастут [2].

Несмотря на активный поиск новых мишеней в борьбе с вирусом гепатита С, золотым стандартом терапии хронической HCV-инфекции является комбинация интерферона-альфа и рибавирина [3].

Одним из направлений повышения эффективности интерферонотерапии вирусных гепатитов стало создание препаратов пролонгированного действия путем модификации молекулы интерферона- α посредством пегилирования.

Представленные на российском рынке пегилированные интерфероны- $\alpha 2$ отличаются высокой стоимостью, что определяет недоступность использования большинством пациентов высокоэффективного лечения хронического гепатита С. Вышесказанное явилось предпосылкой к разработке отечественного оригинального препарата пегилированного интерферона альфа Альгерон (МНН: цепэгинтерферон альфа-2b), которая преследует цель снижения затрат на терапию хронического гепатита С и преодоления импортозависимости от препаратов аналогичного механизма действия иностранного производства.

Цель исследования: оценить безопасность и переносимость здоровыми добровольцами нового российского препарата цепэгинтерферона альфа-2b — Альгерона.

Материалы и методы. Для участия в исследовании было рекрутировано 18 здоровых добровольцев мужского пола, они были распределены в 6 групп по 3 человека, в которых проводилось поэтапное повышение (эскалация) дозы Альгерона. В первой группе добровольцы получали только Альгерон в виде подкожной инъекции однократно в дозе 0,5 мкг/кг. В пяти других группах проводилась эскалация дозы Альгерона с 0,5 мкг/кг до 3,0 мкг/кг (однократно) в комбинации с рибавирином, принимаемым в течение 7 дней в дозе 1000—1200 мг/сутки. Использовалась следующая схема эскалации: 0,5—1 — 1,5—2 — 3 мкг/кг.

Для оценки безопасности и переносимости использовались данные, полученные в ходе клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования. До введения препарата у добровольцев оценивались витальные показатели, общее состояние здоровья, проводились анализы крови, мочи, ЭКГ.

В ходе исследования первые 48 часов после введения Альгерона добровольцы находились в условиях стационара. В течение периода стационарного наблюдения в определенные временные точки у каждого добровольца оценивались витальные показатели, фиксировались побочные реакции. В ходе амбулаторных визитов состояние добровольцев оценивалось на 3, 4, 5, 6, 7, 8 и 38 дни с момента введения препарата. Общий и биохимический анализы крови проводились на 2, 4, 8 и 38 дни с момента введения препарата. Общий анализ мочи и ЭКГ выполнялись на 2, 8 и 38 дни.

Результаты. В группах эскалации дозы все нежелательные явления были расценены как связанные, в той или иной степени, с препаратами Альгерон или Ребетол (рибавирин).

Случаев серьезных нежелательных явлений за время исследования не наблюдалось. В течение первых 9 ч после инъекции витальные показатели (АД, ЧСС, частота дыхания) были в норме. Почти все побочные реакции были характерны для препаратов ИФН и рибавирина (описаны в инструкциях по применению для препаратов Пегинтрон, Пегасис, Ребетол).

Единственной побочной реакцией, не описанной в инструкциях, была протеинурия. Данное нежелательное явление отмечалось только на максимальной дозе Альгерона — 3,0 мкг/кг — и было оценено как слабой степени выраженности.

Наиболее характерными побочными реакциями были (табл. 1): гриппоподобный синдром, включавший в себя лихорадку, озноб, общую слабость, боли в суставах, мышцах, пояснице; головная боль, реакции в местах введения (в виде пятен гиперемии или бледно-розового цвета), лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, гипогликемия. Более редко отмечались: ринит, местные инфекционные осложнения (блефарит, герпес на губах), кожная сыпь, боль в животе, тошнота, диарея, тахикардия, изменения в биохимии крови, протеинурия.

Все случаи гематологической токсичности не сопровождалась какими-либо осложнениями и не требовали медикаментозной коррекции.

Переносимость терапии в группах 1, 2, 3 и 4, т.е. при дозах Альгерона 0,5—1,5 мкг/кг, была хорошая. В отличие от групп № 1—4, при последующей эскалации, в группе 5 (2,0 мкг/кг) выраженность нежелательных явлений увеличивалась из-за более выраженных явлений гриппоподобного синдрома, которые зачастую требовали терапии и влияли на повседневную активность. Наконец, в группе № 6 (3,0 мкг/кг) отмечалось наиболее высокое число нежелательных явлений. У всех добровольцев группы № 6 развивалась высокая температура тела с резко выраженными явлениями гриппоподобного синдрома, всем добровольцам потребовалась медикаментозная коррекция состояния (прием жаропонижающего средства). При этом такие симптомы, как общая слабость, головная боль, артралгии, миалгии, тошнота в остаточном виде сохранялись до 7 дней после инъекции Альгерона. Также в этой группе отмечались нежелательные явления, которых не было в предыдущих группах (кожные инфекции, протеинурия).

В отличие от клинических реакций четкой дозозависимой динамики выраженности лабораторных отклонений не наблюдалось.

Таким образом, по результатам оценки безопасности и переносимости в группах эскалации дозы установлено, что максимально переносимая доза Альгерона у здоровых добровольцев составляет 3,0 мкг/кг.

Таблица 1

**Частота побочных реакций, развивавшихся
после приема Альгерона в различных дозировках**

Симптом	0,5 мкг\кг (n = 3) абс/%	0,5 мкг\кг и Рибави- рин (n = 3) абс/%	1,0 мкг\кг и Рибави- рин (n = 3) абс/%	1,5 мкг\кг и Рибави- рин (n = 3) абс/%	2,0 мкг\кг и Рибави- рин (n = 3) абс/%	3,0 мкг\кг и Рибави- рин (n = 3) абс/%
Лихорадка	2/67	1/33	3/100	2/67	3/100	3/100
Озноб	1/33	2/67	2/67	2/67	3/100	3/100
Общая слабость	1/33	3/100	3/100	2/67	3/100	3/100
Боль в пояснице	1/33	2/67	2/67	1/33	1/33	—
Головная боль	1/33	2/67	2/67	1/33	2/67	3/100
Боль в суставах	1/33	1/33	—	—	3/100	3/100
Боль в мышцах	1/33	—	1/33	—	3/100	3/100
Местные реакции	2/67	2/67	1/33	3/100	2/67	1/33
Тяжесть в эпигастрии	—	—	1/33	—	—	3/100
Тошнота	—	—	1/33	—	1/33	3/100
Протеинурия	—	—	—	—	—	3/100

Обсуждение. В ходе исследования были отмечены все наиболее типичные реакции, вызываемые непродолжительным введением препаратов интерферонового ряда, зарегистрированные в мировой практике [5; 6]. Как правило, все они носили дозозависимый характер. Интенсивность лихорадки, озноба, общей слабости и головных болей продемонстрировала четкую зависимость от дозы. На любой дозировке у всех добровольцев ко 2—3 дню данные явления исчезали или уменьшались настолько, что не мешали повседневной активности. Миалгии и боли в суставах, возникавшие при повышении дозы Альгерона, не требовали специального вмешательства, переносились на приемлемом уровне.

Согласно сложившимся представлениям, тошнота и боли в эпигастрии — частые и характерные для приема рибавирина побочные реакции. При интерпретации результатов были расценены как реакция организма на рибавирин.

Местные реакции не продемонстрировали тенденции к зависимости от дозы препарата, отражали индивидуальные реакции организма на препарат, проходили самостоятельно, без лечения, добровольцев не беспокоили.

Реакции крови на препарат на самочувствии и образе жизни добровольцев не сказывались, даже на максимальной дозе. Лимфоцитопения, эритроцитопения и тромбоцитопения на всех уровнях режима дозирования никак не сказывались на самочувствии и образе жизни добровольцев.

Выводы

1. Профиль безопасности отечественного препарата пегилированного интерферона — альгерона — характеризовался побочными реакциями, типичными для препаратов данной группы.

2. Альгерон продемонстрировал приемлемый уровень переносимости, прием препарата практически не сказывался на самочувствии и образе жизни добровольцев.

3. Выявленные побочные реакции по большей части носили дозозависимый характер и имели тенденцию к самопроизвольному разрешению.

4. Максимально переносимая доза альгерона у здоровых добровольцев составила 3,0 мг/кг. Доза препарата 1,5 мг/кг рекомендована для применения в клинической практике, как не вызывающая серьезных нежелательных явлений и характеризующаяся хорошей переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Lavanchy D.* Evolving epidemiology of hepatitis C virus // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2011. — V. 17. — P. 107—115.
- [2] *Алексеева В.М., Абдурахманов Д.Т. и др.* Клинико-экономический анализ лечения хронического гепатита С // *Экономика здравоохранения*. — 2010. — № 150. — С. 27—36.
- [3] *Абдурахманов Д.Т.* Новые препараты в лечении хронического гепатита С // *Фарматека*. — 2010. — № 15. — С. 50—53.
- [4] *Ющук Н.Д., Климова Е.А. и др.* Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2010. — № 6. — С. 24—32.
- [5] *C. Manns M., Zeuzem S. et al.* Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis // *Journal of Hepatology*. — 2011 — V. 55. — Issue 3. — P. 554—563.

- [6] *Chen-Hua Liu, Chun-Jen Liu et al.* Pegylated Interferon-a-2a plus Ribavirin for Treatment-Naive Asian Patients with Hepatitis C Virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial // *Clinical infectious diseases*. — 2008. — V. 47. — Issue 10. — P. 1260—1269.

REFERENCES

- [1] *Lavanchy D.* Evolving epidemiology of hepatitis C virus // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2011. — V. 17. — P. 107—115.
- [2] *Alekseev V.M., Abdurakhmanov D.T. et al.* Clinical and economic analysis of the treatment of chronic hepatitis C // *Health Economics*. 2010. — № 150. — P. 27—36.
- [3] *Abdurakhmanov D.T.* New drugs in the treatment of chronic hepatitis C // *Farmateka*. — 2010. — № 15. — P. 50—53.
- [4] *Yushchuk N.D., Klimova E.A. et al.* Protocol of diagnostics and treatment of virus hepatitis B and C // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. — 2010. — № 6. — P. 24—32.
- [5] *C. Manns M., Zeuzem S. et al.* Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis // *Journal of Hepatology*. — 2011. — V. 55. — Issue 3. — P. 554—563.
- [6] *Chen-Hua Liu, Chun-Jen Liu et al.* Pegylated Interferon-a-2a plus Ribavirin for Treatment-Naive Asian Patients with Hepatitis C Virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial // *Clinical infectious diseases*. — 2008 — V. 47. — Issue 10. — P. 1260—1269.

SOME SAFETY ASPECTS OF A NEW RUSSIAN PEGYLATED INTERFERON-A MEDICATION “ALGERON” (phase 1 clinical trial)

A.I. Tukach, S.B. Fitilev, I.I. Shkrebniova,

A.V. Vozzhaev, V.A. Yakushev

Department of general and clinic pharmacology

Peoples' Friendship University of Russia

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

R.A. Ivanov, Yu.N. Lin'kova, T.V. Chernovskaya

«Biocad», Research and Development

Svyazi str., 34-A, Strelna, Saint-Petesburg, Russia, 198515

Treatment of hepatitis C is one of the most acute international healthcare problems. High standard in management of patients with HCV virus is combined therapy with pegylated interferon-a plus ribavirin. A necessity to develop new medications and to improve current treatment regimens is determined by high social and economic significance of this disease. Safety and tolerance assessment in healthy volunteers, definition of maximum tolerated dose are conducted in first phase clinical trial of original, Russian medication — pegylated interferon-a, named Algeron (INN — Cepeginterferon alfa-2b).

Step by step dose escalation of Algeron in groups of several healthy volunteers was applied in this trial.

Results of this trial demonstrated, that safety profile of Algeron has no significant differences with safety profiles of analogical pegylated interferon-a medications. Thus Algeron can be recommended for the second phase clinical trials.

Key words: hepatitis C, maximum tolerated dose, pegylated interferon-a, Cepeginterferon alfa-2b, safety profile, step by step dose escalation.