

Человеческий лейкоцитарный α -интерферон в комбинированной терапии пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных не 1-м генотипом вируса

✎ И.Г. Никитин¹, Л.М. Гогова¹, И.Е. Байкова¹,
М.П. Прушковская², В.А. Кисляков¹, М.В. Самойлов^{1, 2}

¹ Российский государственный медицинский университет

² Центральная клиническая больница Российской академии наук

Эффективность и безопасность лейкоцитарного α -интерферона Альфаферон в составе комбинированного противовирусного лечения оценивали у пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным не 1-м генотипом вируса. В I группе пациентов ($n = 23$) использовался Альфаферон, во II группе ($n = 25$) – интерферон- α_{2b} реаферон. В обеих группах α -интерферон применяли в дозе 6 млн. МЕ ежедневно в сочетании с рибавирином. Курс лечения составил 6 мес с последующим 6-месячным периодом наблюдения. Частота устойчивого вирусологического ответа среди всех больных, включенных в исследование, составила 69% в I группе и 60% – во II группе ($p < 0,05$). Качество жизни снижалось в большей степени у пациентов II группы. Применение лейкоцитарного α -интерферона Альфаферон в составе комбинированного лечения пациентов с не 1-м генотипом вируса гепатита С ассоциировано с хорошим уровнем переносимости, клинической эффективности и безопасности, а также с достоверно меньшей частотой нежелательных эффектов по сравнению с генно-инженерным интерфероном- α_{2b} .

Ключевые слова: хронический гепатит С, лейкоцитарный α -интерферон, лечение, нежелательные эффекты.

С момента открытия М. Houghton et al. в 1989 г. **вируса гепатита С (HCV)** стала интенсивно развиваться фармакотерапия **хронического гепатита С (ХГС)**, поскольку наряду с клиническими и рутинными лабораторными показателями, по которым традиционно оценивали результаты лечения, появились и специфические вирусологические маркеры. С момента первого использования α -интерферонов в качестве этиотропного и патогенетического средства для лечения ХГС прошло немногим более 20 лет. Много это или мало? Однозначно ответить на этот вопрос нельзя. Изучение

биологии вируса за это время позволило существенно расширить наши представления о патогенетическом лечении ХГС: стало очевидным, что лечение данного заболевания должно быть многокомпонентным, направленным на блокаду различных механизмов репликации РНК HCV. И если в лечении хронического гепатита В стали намечаться перспективы использования современных нуклеозидных аналогов без интерферонов, то в лечении ХГС альтернативы **α -интерферонам** пока не предвидится.

В ближайшие годы ожидается инициация множества клинических испытаний,

где в качестве перспективных средств для лечения ХГС планируется использование специфических блокаторов репликации РНК HCV, причем в этих исследованиях отчетливо очерчивается принцип терапии будущего: новый препарат в комплексе с пегилированным α -интерфероном и рибавирином. Таким образом, α -интерфероны пока остаются основным средством этиопатогенетического лечения ХГС.

В настоящее время четко определены стандарты терапии ХГС, согласно которым предпочтительнее использовать **пегилированные α -интерфероны** в комбинированном лечении. Подобная терапия весьма дорогая, но по данным многочисленных исследований, отвечающих принципам доказательной медицины, является наиболее эффективной. В связи со значительной модернизацией этиопатогенетического лечения ХГС справедливо возникает вопрос: есть ли сегодня место для “стандартных” интерферонов в комбинированном лечении гепатита С? Очевидно, что такое лечение может быть показано особым группам пациентов, у которых комбинированное лечение с использованием пегилированных интерферонов сопряжено с высоким риском осложнений. Эти группы включают пациентов с поздними стадиями ХГС (в случае развития осложнений можно быстро отменить терапию), острым гепатитом С и пациентов с не 1-м генотипом вируса, у которых применение “стандартных” α -интерферонов в составе комбинированного лечения характеризуется высокой эффективностью. Во многих странах, где отсутствуют государственные программы поддержки пациентов с ХГС, данные схемы лечения распространены весьма широко.

Спектр α -интерферонов достаточно обширен, а по происхождению эти препараты можно разделить на **генно-инженерные (синтетические)** и **человеческие (лейкоцитарные)**. В России разрешены к использованию генно-инженерные препараты интерферон- α_{2a}

(роферон А), интерферон- α_{2b} (интрон А, реаферон, реальдирон) и лейкоцитарный α -интерферон (Альфаферон). Все эти препараты оказывают как прямое противовирусное, так и антипролиферативное и иммуномодулирующее действие. В силу разных причин наиболее доступным для терапии ХГС остается отечественный интерферон- α_{2b} реаферон, хотя по данным многочисленных исследований и собственному опыту использование реаферона в составе комбинированного лечения у пациентов с 1-м генотипом HCV сопряжено с невысокой эффективностью и значительной вероятностью рецидива. У пациентов с не 1-м генотипом HCV реаферон может применяться в составе комбинированной терапии.

Результаты комбинированной терапии ХГС во многом зависят от **нежелательных эффектов** (НЭ), в том числе вызванных непосредственно интерферонами. Эти НЭ во многом определяют качество жизни больных в процессе лечения и приверженность к терапии. Опубликованы немногочисленные данные по частоте образования специфических **нейтрализующих антител** к различным препаратам α -интерферона. Именно в результате этого феномена при устранении иных неблагоприятных факторов противовирусная терапия может оказаться несостоятельной. При этом продемонстрировано, что наименьшая частота образования нейтрализующих антител к интерферону ассоциирована с использованием лейкоцитарного, или нативного, α -интерферона. Как уже отмечалось, в России официально зарегистрирован и разрешен к использованию, в том числе и для лечения хронических вирусных гепатитов, лейкоцитарный α -интерферон **Альфаферон**. Препарат состоит из различных подтипов α -интерферона, что обеспечивает выраженный терапевтический эффект.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности

Таблица 1. Исходные характеристики групп

Параметры	I группа (n = 23)	II группа (n = 25)
Средний возраст, годы	34,5 ± 2,1	25,5 ± 1,9
Число пациентов с генотипом 2 HCV	8	6
Число пациентов с генотипом 3 HCV	15	19
Индекс фиброза по шкале METAVIR		
F ₀	3	2
F ₁	2	3
F ₂	14	20
F ₃	4	0
Индекс гистологической активности		
A ₁	12	10
A ₂	10	15
A ₃	1	0
Степень вирусемии		
низкая	9	7
умеренная	6	11
высокая	8	7
Уровень АлАТ в сыворотке, МЕ/л	84,6 ± 16,4	74,2 ± 19,1
Протромбиновый индекс, %	89,4 ± 1,0	91,5 ± 1,1
Содержание альбумина в сыворотке, г/л	51,4 ± 2,5	52,4 ± 1,8
Индекс массы тела, кг/м ²	24,4 ± 4,6	22,3 ± 1,2

Обозначения: АлАТ – аланинаминотрансфераза.

Альфаферона в составе комбинированного противовирусного лечения пациентов с не 1-м генотипом HCV. В качестве препарата сравнения был выбран отечественный интерферон- α_{2b} реаферон, причем оба интерферона сочетали с отечественным рибавирином (рибамидил).

Альфаферон использовался у 23 пациентов I группы (18 мужчин и 5 женщин в возрасте от 21 до 48 лет), реаферон применяли у 25 человек II группы (13 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 до 33 лет). После обследования, включавшего у всех пациентов

пункционную биопсию печени на старте лечения, был диагностирован хронический гепатит C, вызванный HCV с не 1-м генотипом. Были исключены болезни накопления, аутоиммунное поражение печени, исследовались уровни тиреотропного гормона, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

Исходные характеристики пациентов в группах, включая индекс фиброза и индекс гистологической активности по данным пункционной биопсии печени, представлены в табл. 1. Практически по всем анализируемым параметрам группы были сопоставимы, однако во II группе отсутствовали пациенты с 3-й степенью фиброза, а также в ней был несколько ниже индекс массы тела. Мы объяснили это более молодым возрастом данной группы пациентов.

Пациентам был назначен один из α -интерферонов в дозе 6 млн. МЕ ежедневно в сочетании с рибавирином, дозированным по массе тела. Целесообразность использования именно этой дозы и ежедневного режима введения α -интерферона базировалась на результатах ряда фармакокинетических исследований, показавших, что такое дозирование обеспечивает наиболее стабильную концентрацию α -интерферона в сыворотке в течение суток.

Общая продолжительность лечения составила 6 мес, последующий период наблюдения – еще 6 мес. Клинический и биохимический анализ крови проводили 1 раз в 2 нед на протяжении первых 2 мес лечения, затем – ежемесячно. Уровень вирусемии определяли на 4-й и 12-й неделе лечения, на 12-й неделе измеряли также уровень в плазме тиреотропного гормона и свободного тироксина. Качество жизни пациентов оценивали по шкале QLSP.

Результаты лечения в динамике и частота **устойчивого вирусологического ответа** (УВО) приведены в табл. 2. Если среди пациентов, завершивших лечение, УВО достигался с практически одинаковой часто-

той (72 и 68%; $p > 0,05$), то при расчете на общее количество пациентов, включенных в исследование, частота УВО достоверно различалась ($p < 0,05$): в I группе она составила 69% (16 из 23 пациентов), а во II группе – 60% (15 из 25). УВО был достигнут у всех пациентов с генотипом 2 HCV, таким образом, не произошло УВО только у части пациентов с генотипом 3 HCV. Досрочное прекращение терапии у 1 пациента из I группы было связано с развитием острого аппендицита, осложненного разлитым перитонитом (на 6-й неделе). Во II группе во всех 3 случаях причиной для прекращения терапии (у 2 человек – на 4-й неделе, у 1 – на 8-й неделе) стала тяжелая депрессия, по мнению психиатра делавшая невозможным продолжение лечения.

В процессе противовирусной терапии существенное снижение качества жизни у пациентов II группы произошло уже на 3-й неделе лечения (в среднем на $25,6 \pm 1,5$ балла) и сохранялось на этом уровне до конца лечения. У пациентов I группы снижение качества жизни отмечено к 6-й неделе лечения (на $20,8 \pm 1,3$ балла), а к 12-й неделе оно в среднем не превышало 16 баллов.

Частота известных НЭ, связанных с проводимым лечением, представлена в табл. 3. Использование генно-инженерного α -интерферона сопряжено с достоверно большей частотой НЭ по сравнению с человеческим лейкоцитарным α -интерфероном. В нашем исследовании именно это послужило причиной различий в достижении УВО (хотя, казалось бы, в обеих группах использовались практически одинаковые схемы лечения). Приверженность пациента к проводимому лечению – вот одно из основных условий достижения максимальной частоты УВО. Переносимость препарата, качество жизни в процессе лечения и, в конечном счете, результат терапии зависят от выбора “стандартного” α -интерферона. Это особенно актуально при лечении онкологических пациентов, у

Таблица 2. Результаты комбинированного лечения в динамике

Показатели	I группа (n = 23)	II группа (n = 25)
На 4-й неделе терапии		
РНК HCV в крови не определяется	4	3
уровень АлАТ в сыворотке в пределах нормы	6	5
На 12-й неделе терапии		
РНК HCV в крови не определяется	19	17
уровень АлАТ в сыворотке в пределах нормы	20	21
Число пациентов, досрочно прекративших терапию	1	3
Частота УВО среди пациентов, завершивших лечение	16/22 (72%)	15/22 (68%)
Частота УВО среди всех пациентов группы	16/23 (68%)	15/25 (60%)

Таблица 3. Нежелательные эффекты, связанные с использованием α -интерферонов

НЭ	I группа (n = 23)	II группа (n = 25)
НЭ, потребовавшие отмены лечения	1	3
Гриппоподобный синдром после 4–5-й инъекции	4	12
Кожный зуд	3	8
Гематологическая токсичность	4	9
Агрессивность, раздражительность, снижение концентрации внимания	5	12
Бессонница	5	11
Выпадение волос	2	6

которых дозы α -интерферона могут достигать 18 млн. МЕ в сутки (меланома, гипернефроидный рак и ряд других заболеваний). Известно, что частота НЭ α -интерферона зависит от дозы, и в этих ситуациях сохранение приемлемого качества

жизни и психологического равновесия чрезвычайно важно.

Мы не изучали связи между частотой достижения УВО и интенсивностью образования специфических нейтрализующих антител к α -интерферонам — это чрезвычайно сложная задача, поскольку до сих пор не стандартизированы методы детекции данной группы антител (именно нейтрализующих, а не общих). Этой проблеме посвящено не очень много работ, но в ряде исследований была показана возможность достижения ответа у пациентов с ХГС, не ответивших на предыдущее лечение, благодаря использованию “стандартных” интерферонов.

Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что использование лейкоцитарного α -интерферона Альфаферон в составе комбинированного лечения больных ХГС, обусловленным не 1-м генотипом HCV, характеризуется хорошей переносимостью и клинической эффективностью, а также достоверно меньшей частотой развития НЭ по сравнению с генно-инженерным аналогом. Сохранение значительно более высокого качества жизни больных ХГС на фоне использования Альфаферона ассоциируется с достоверно большей частотой достижения устойчивого вирусологического ответа. По нашему мнению, использование лейкоцитарного α -интерферона Альфаферон должно быть предпочтительным в тех случаях, когда изначально предполагается использование “стандартных” α -интерферонов: у пациентов с субкомпенсирован-

ным циррозом печени; ожидающих трансплантацию печени; онкологических больных, в состав специфической химиотерапии которых включены α -интерфероны; пациентов с не 1-м генотипом HCV.

Литература

- Bertolino P., Bowen D.G., McCaughan C.W.* Adaptive immune response in acute and chronic hepatitis C virus infection // *Nature*. 2005. V. 436. P. 946–952.
- Edlin B.R., Kresina T.F., Raymond D.B.* Overcoming barriers to prevention, care and treatment of hepatitis C // *Clin. Infect. Dis*. 2005. V. 40. P. S276–S285.
- Grakoui A.* Hepatitis C virus infection: how does the host respond? // *Minerva Gastroenterol. Dietol*. 2004. V. 436. P. 939–945.
- Hayasaka S., Fuji M., Yamamoto Y.* Interferon- α treatment among the patients with chronic viral hepatitis C: pharmacokinetic comparison of two regimes — daily or 3 times weekly? // *Dig. Dis. Sci*. 2000. V. 42. P. 181–187.
- Ishikata N., Goischi R.* Quality of life among the patients with chronic viral hepatitis C treated by different types of interferon- α // *Nippon J. Hepatol. Gastroenterol*. 2006. V. 43. P. 342–354.
- Lauer G.M., Walker B.D.* Hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med*. 2001. V. 345. P. 41–52.
- Lindsay K.L., Davis G.L., Schiff E.R.* Response to higher doses of interferon- α -2b in patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial // *Hepatology*. 2001. V. 24. P. 1034–1040.
- Suzuki T., Aizaki H., Murakami K.* Molecular biology of hepatitis C virus // *J. Gastroenterol*. 2007. V. 42. P. 411–423.

Human Leukocyte alpha-Interferon in Combined Therapy of Patients with Chronic Hepatitis C, Infected with Non 1-st Viral Genotype

I.G. Nikitin, L.M. Gogova, I.E. Baikova, M.P. Prushkovskaya, V.A. Kislyakov, and M.V. Samoilov

Effectiveness and safety of leukocyte alpha-interferon Alphaferon in combined antiviral treatment were evaluated in patients with chronic hepatitis C, infected with non 1-st viral genotype. In the group I (n = 23) Alphaferon was used, in group II (n = 25) — interferon- α_{2b} reafteron. In both groups alpha-interferon was used in doses 6 million MU per day in combination with ribavirin during 6 months with 6 month follow-up period. The frequency of stable viral answer was 69% in group I and 60% in group II. The quality of life was more diminished in group II. The use of human leukocyte alpha-interferon in combined therapy of patients with chronic hepatitis C, infected with non 1-st viral genotype, was associated with good profile of tolerability, clinical efficiency and safety, and besides with lower frequency of adverse effects in comparison with interferon- α_{2b} .

Key words: chronic hepatitis C, leukocyte alpha-interferon, treatment, adverse effects

АЛЬФАФЕРОН

Натуральный интерферон альфа из нормальных лейкоцитов человека

- ▶ Полный курс терапии вирусного гепатита С,
- ▶ в том числе при риске непереносимости других интерферонов альфа, циррозах и цитопениях
- ▶ за счет благоприятного профиля безопасности

Альфаферон (интерферон альфа). Регистрационное удостоверение П N015743/01 от 11.06.2004.

Раствор для инъекций. Одна ампула 1 мл содержит: Интерферон альфа человеческий лейкоцитарный 3 млн МЕ/мл. Цитокин. Натуральный интерферон альфа из нормальных лейкоцитов человека. Показания к применению: Вирусные заболевания: хронический активный гепатит В, хронический гепатит С, острые кондиломы. Неопластические процессы.

Противопоказания: гиперчувствительность к интерферону альфа или какому-либо компоненту препарата, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, выраженные нарушения функции печени и/или почек, хронический гепатит, цирроз печени с явлениями печеночной недостаточности, хронический гепатит у пациентов, получающих или недавно получавших лечение иммунодепрессантами, аутоиммунный гепатит, эпилепсия и/или нарушение функции центральной нервной системы или тяжелые психические нарушения (в т.ч. в анамнезе), заболевания щитовидной железы, не контролируемые традиционной терапией. С осторожностью применяется при заболеваниях сердца (аритмия, постинфарктный кардиосклероз), снижении свертывающей активности крови и угнетении костномозгового кроветворения, при одновременном применении снотворных, седативных средств и опиоидных анальгетиков. Исследование безопасности и эффективности применения Альфаферона у детей и подростков до 18 лет не проводилось. В период беременности Альфаферон назначают только при условии, что ожидаемый эффект для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Режим дозирования устанавливается с учетом формы заболевания и изменяется в процессе лечения в зависимости от индивидуальной реакции пациента. Хронический гепатит С: 3 млн МЕ вводится в/м или п/к 3 раза в неделю максимально в течение 6 месяцев. Если в течение 16 недель терапии не наблюдается снижение уровня печеночных трансаминаз, препарат отменяют. При совместном лечении с рибавирином рекомендуемая доза Альфаферона – 3 млн МЕ вводится п/к 3 раза в неделю. Побочные эффекты: Гриппоподобные симптомы: озноб, головная боль, миалгия, недомогание, в меньшей степени – артралгия, боль в спине, увеличение интенсивности болевого синдрома. Снижение аппетита, изменение вкусовых ощущений, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, изжога, нарушение функции печени, анемия, транзиторная лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, снижение артериального давления, аритмия, головокружение, сонливость, снижение когнитивных функций, снижение концентрации внимания, беспокойный сон, тревожность, парестезии, атаксия, нарушение сознания, изменения на ЭЭГ, эритема и кожная сыпь, зуд, сухость кожи, алопеция, нарушение функции щитовидной железы; кожные реакции в месте введения препарата. Применение препарата изменяет метаболизм теофиллина, циметидина, фенитоина, варфарина, диазепама, пропранолола. Следует избегать совместного применения с препаратами, угнетающими функцию ЦНС, иммунодепрессантами, этанолом. Лечение следует проводить с контролем уровня ТТГ в крови, числа тромбоцитов, показателей биохимического и электролитного баланса крови, функциональной активности печени и почек.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в ООО Альфа Вассерманн.

Информация для медицинских работников (не для пациентов).

AW-RU-ALF-02 (01/09)

ООО Альфа Вассерманн, 115114 Россия, Москва,
Дербеневская наб., д. 11, к. А, сектор 2, офис 74
Тел.: 7-495-913-68-39

ALFA WASSERMANN