

Доказательств преимуществ одного из пегинтерферонов при лечении хронического вирусного гепатита С не существует

Критическая оценка исследований современной противовирусной терапии хронического гепатита С с точки зрения доказательной медицины

С. В. Горяйнов, Н. А. Зорин

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ

РЕФЕРАТ: В настоящее время наиболее эффективным лечением хронического гепатита С (ХГС) считается применение пегилированных препаратов интерферона α -2a и α -2b (ПегИФ α -2b и ПегИФ α -2a) в комбинации с рибавирином. Небольшое число исследований, посвящённых сравнению эффективности этих двух видов интерферона, равно как и обобщающие их обзорные и аналитические статьи, представляют противоречивые результаты. Данные обстоятельства послужили поводом для критической оценки публикаций, сравнивающих эффективность указанных препаратов при лечении ХГС, с позиций доказательной медицины. Анализ показал, что на сегодня не существует доказательных данных о преимуществах в эффективности какого-либо одного из упомянутых препаратов для лечения ХГС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический гепатит С; лечение; пегинтерферон α -2a; пегинтерферон α -2b; эффективность; доказательная медицина

При глобальной нехватке ресурсов здравоохранения одной из стратегически важных задач является рационализация медицинских услуг, одним из вариантов которого выступает финансирование только тех медицинских технологий, чья действенность и безопасность доказаны в доброкачественных клинических исследованиях, а их применение экономически целесообразно.

Проблемы рационализации особенно важны в отношении заболеваний с высокой распространённостью в популяции и имеющих серьёзные как индивидуальные, так и социально-экономические последствия. Именно к таким заболеваниям можно отнести хронический гепатит С (ХГС), являющийся самым частым хроническим заболеванием печени в Европе и Северной Америке. ХГС увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы более чем в 20 раз и занимает первое место в этиологической структуре цирроза печени — самой частой причины смерти вследствие болезней органов пищеварения после опухолей. Если, по данным ВОЗ, сейчас в мире насчитывается около 170 млн больных ХГС [1], то в дальнейшем ожидается увеличение этого показателя, обусловленное, прежде всего, ростом

частоты различных инвазивных вмешательств, а также количества пациентов с хроническими состояниями, ассоциированными с высоким риском заражения вирусом гепатита С: пациенты, получающие пожизненную иммуносупрессивную терапию, находящиеся на гемодиализе, а также пациенты с ВИЧ [2].

Регистрация инфекции, вызванной вирусом гепатита С, в рамках государственного статистического наблюдения была внедрена в России с 1994 г. С 1994 по 2001 г. наблюдался рост заболеваемости острым гепатитом С с 3,2 до 20,9 на 100 тыс. населения. С 2002 г. уровень заболеваемости начал снижаться и к 2008 г. составил 2,84 на 100 тыс. населения. Выявление «носительства» подчиняется той же закономерности, хотя снижение идет более медленными темпами. Заболеваемость ХГС, напротив, неуклонно растет: если в 1994 г. было выявлено всего 0,8 случаев на 100 тыс., то уже в 1995 г. заболеваемость удвоилась, а в 2008 г. составила 39,1 на 100 тыс. населения [3]. В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715 гепатит С включен в перечень социально значимых заболеваний.

Пегилированные интерфероны α -2a и α -2b (ПегИФ α -2b и ПегИФ α -2a) в комбинации с рибавирином являются основой современного и весьма дорогостоящего лечения хронического гепатита С. Результаты оценки их эффективности как в отдельных исследованиях [4 – 19], так и в сделанных на их основе обзорных аналитических работах [20 – 22] — противоречивы, тогда как в вопросе их безопасности, на сегодня признанной равной, у исследователей нет особых разногласий.

Цель исследования: оценить доказательства эффективности двух препаратов, пегинтерферона (ПегИФ) α -2a и ПегИФ α -2b, в лечении ХГС с позиций доказательной медицины (ДМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск исследований

Объектом анализа явились публикации, найденные в базах данных: MEDLINE; филаделфийского института научной информации ISI, регистрах контролируемых испытаний и систематических обзоров Кокрановской библиотеки по ключевым словам: «peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b», «peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b», «peginterferon alpha-2a compared with peginterferon alpha-2b». К этому добавлены релевантные исследования [9 – 18] из библиографии найденных источников [3, 19, 20].

Критерием включения работ в анализ являлось прямое сравнения эффективности препаратов ПегИФ α -2a и ПегИФ α -2b, заявленное в качестве цели исследования. В результате для экспертного анализа было отобрано 16 работ [4 – 19].

Алгоритм оценки найденного материала. Используемые понятия и инструменты

Экспертам предстояло ответить на следующие вопросы:

- Соответствует ли реально проводившаяся методика исследования (дизайн) той, что была заявлена ее авторами?
- Способна ли методика проведения исследования обеспечить оценку эффективности изучаемых препаратов?
- Каковы количественные показатели качества найденных контролируемых клинических испытаний (ККИ) и/или рандомизированных клинических испытаний (РКИ)?

На сегодня «золотым стандартом» для изучения эффекта лечебного вмешательства признается РКИ, а также выполненные на основе качественных РКИ метаанализы (МА).

Для количественной оценки качества публикаций ККИ использовался вопросник Джадада, обоснованность применения которого была дока-

зана в многочисленных исследованиях [23, 24]. Достоверными¹ (и, в частности, пригодными для включения в МА) считаются исследования, имеющие 3 балла и более по шкале Джадада [25], что и было принято как пороговое значение качества работы в данном исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обобщенные данные о результатах проведенных исследований и их методологическом качестве представлены в таблице.

Количественная оценка качества ККИ представлена на рисунке, где видно, что 6 работ (включенных в МА [4]) не доходят до порога пригодности для включения в МА.

В настоящее время основным промежуточным (суррогатным) критерием эффективности противовирусной терапии при ХГС считается наступление устойчивого вирусологического ответа (УВО) — невозможность определить РНК вируса гепатита С в сыворотке крови через 24 недели (6 месяцев) после окончания противовирусной терапии. Именно этот показатель был объявлен необходимым исходом в большинстве анализируемых работ.

Нами были собраны все доступные на текущий момент работы, в которых проводилось прямое сравнение двух видов ПегИФ при лечении ХГС.

При оценке методологического качества работ (см. таблицу) нужно принимать во внимание следующее. Специальными исследованиями было показано, что в испытаниях, где метод маскирования рандомизации был неадекватен, эффект лечения был на 41 % больше [27]. Есть также данные о том, что отсутствие рандомизации или ее неверное проведение приводят либо к переоценке эффекта до 150 %, либо к его недооценке на 90 % [28]. Кроме того, D. Moher с соавторами показали, что, если провести метаанализ РКИ, набравших по шкале Джадада от 0 до 2 баллов, то величина оценки эффекта будет на 34 % выше, чем результаты объединения РКИ, набравших 3 балла и более (относительный риск 0,66; 95 % доверительный интервал 0,52 – 0,83). То есть чем ниже методологическое качество исследования, тем больше ошибка в оценке величины эффекта лечебного вмешательства [25].

Из данных таблицы видно, что методологическое качество имеющихся работ неравноценно. Многие с самого начала планировались для изучения других исходов, нежели УВО, и/или имели неадекватный для изучения эффективности дизайн. Большая часть работ сделана на малом числе ис-

¹ Достоверным исследованием в ДМ называется работа с минимальным количеством систематических ошибок, появление которых зависит от правильности построения её дизайна (не путать с понятием «статистическая значимость», часто неверно обозначаемая как «достоверность» [26]).

Результаты исследований, включенных в анализ, и их основные методологические особенности

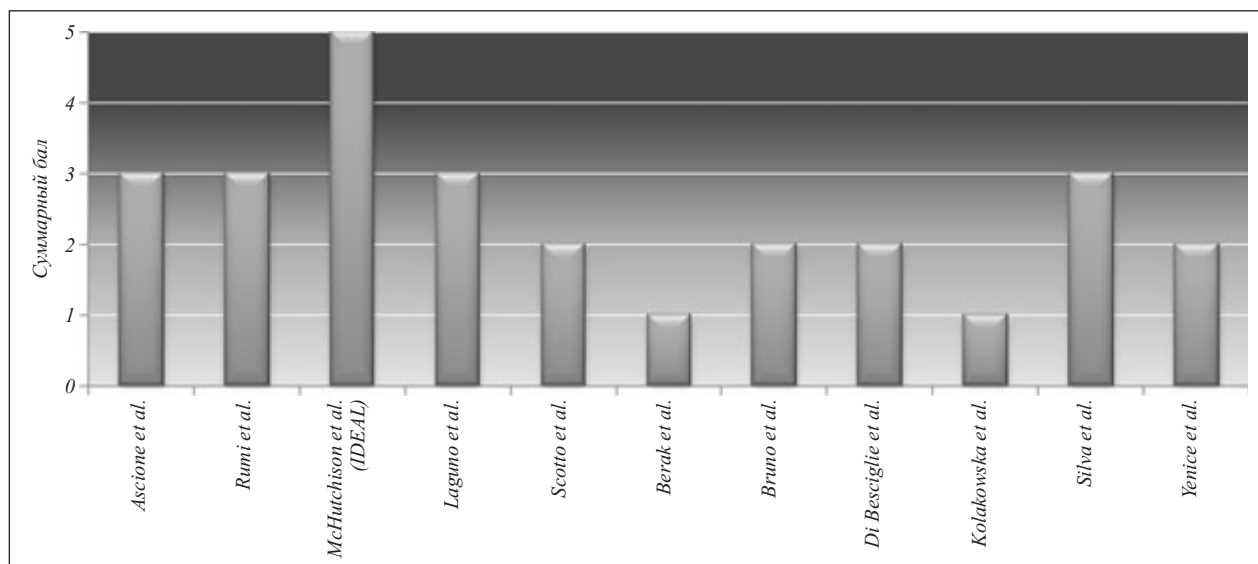
1-й автор/ страна	Дизайн	Выборка	Схема лечения в сравниваемых группах	Факторы, обуславливающие неоднородность групп	Факторы, создающие вероятность систематической ошибки	Результаты (частота наступления устойчивого вирусологического ответа)
Ascione et al./ Италия	Проспективное РКИ	320 чел., не леченные ранее, равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α-2a 180 мкг/1 р. в нед., ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3, 4), различная длительность лечения (при генотипах 2 и 3 — 24 нед., при генотипах 1 и 4 — 48 нед.)	Одноцентровое исследование, отсутствие «слепого» контроля	В группах в целом: ПегИФ α-2a — 68,8 %; ПегИФ α-2b — 54,4 % ($p = 0,008$). При генотипах 1 и 4 суммарно: ПегИФ α-2a — 54,8 %; ПегИФ α-2b — 39,8 % ($p = 0,04$). При генотипе 2: ПегИФ α-2a — 91,8 %; ПегИФ α-2b — 76,0 % ($p = 0,062$). При генотипе 3: ПегИФ α-2a — 77,8 %; ПегИФ α-2b — 70,6 % ($p = 0,92$). При генотипах 2 и 3 суммарно: ПегИФ α-2a — 88,1 %; ПегИФ α-2b — 74,6 % ($p = 0,046$, но при сравнении результатов, полученных отдельно по генотипам 2 и 3 $p = 0,21$)
Rumi et al. (MIST)/ Италия	РКИ	431 чел., не леченные ранее, равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α-2a 180 мкг/1 р. в нед.; ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед.; дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3, 4), различная длительность лечения (при генотипах 2 и 3 — 24 нед., при генотипах 1 и 4 — 48 нед.)	Одноцентровое исследование, отсутствие «слепого» контроля	В группах в целом: ПегИФ α-2a — 66 %; ПегИФ α-2b — 54 % ($p = 0,02$). При генотипе 1: ПегИФ α-2a — 48 %; ПегИФ α-2b — 32 % ($p = 0,04$). При генотипе 2: ПегИФ α-2a — 96 %; ПегИФ α-2b — 82 % ($p = 0,01$). При генотипе 3: ПегИФ α-2a — 65 %; ПегИФ α-2b — 69 % ($p = 0,9$). При генотипе 4: ПегИФ α-2a — 44 %; ПегИФ α-2b — 31 % ($p = 0,5$)
McHutchison et al. (IDEAL)/США	РКИ	3070 чел., не леченных ранее, равное распределение в 3 группы; 118 центров	ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед.; ПегИФ α-2b 1 мкг/кг/1 р. в нед.; ПегИФ α-2a 180 мкг/1 р. в нед.; дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	—	Пациенты только с генотипом 1	ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг — 39,8 %; ПегИФ α-2b 1 мкг/кг 38 %; ПегИФ α-2a 40,9 % (1–3, $p = 0,57$; 1–2, $p = 0,2$)
Laguno et al./ Испания	РКИ	182 чел., не леченные ранее, равное распределение в 2 группы; 5 центров	ПегИФ α-2b 80–150 мкг/1 р. в нед. (в зависимости от массы тела), ПегИФ α-2a 180 мкг/1 р. в нед.; дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3, 4)	Отсутствие «слепого» контроля, сопутствующая ВИЧ-инфекция	В группах в целом: ПегИФ α-2b — 41,86 %; ПегИФ α-2a — 45,83 % ($p = 0,654$). При генотипах 1 и 4 суммарно: ПегИФ α-2b — 27,66 %; ПегИФ α-2a — 32,26 % ($p = 0,677$). При генотипах 2 и 3 суммарно: ПегИФ α-2b — 61,76 %; ПегИФ α-2a — 70,97 % ($p = 0,6$)

1-й автор/ страна	Дизайн	Выборка	Схема лечения в сравниваемых группах	Факторы, обуславливающие неоднородность групп	Факторы, создающие вероятность систематической ошибки	Результаты (частота наступления устойчивого вирусологического ответа)
Scotto et al./ Италия	РКИ	143 чел., резистентных к терапии стандартным ИФ, равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α-2a 180 мкг/1 р. в нед., ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3, 4)	Одноцентровое исследование, отсутствие сведений о методе рандомизации, отсутствие «слепого» контроля, включение пациентов, резистентных к предыдущему лечению	В группах в целом: ПегИФ α-2a — 19,7 %; ПегИФ α-2b — 18,0 % (NS)
Witthoeff et al. (PRACTICE)/ Германия	Ретро- спективное	3470 чел., как леченных, так и не леченных ранее; неравное распределение в 2 группы; 23 центра	ПегИФ α-2b; ПегИФ α-2a, дополнительно — рибавирин. Использовались различные схемы назначения препаратов	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3, 4, 5, 6), различные режимы дозирования препаратов и длительность лечения, определявшиеся индивидуально, включение как не леченных ранее, так и резистентных к первичной терапии пациентов	Неадекватный для сравнения эффективности дизайн, неравные по размерам группы сравнения, не рандомизованное исследование, отсутствие «слепого» контроля	Анализ проводился в группах сравнения, подобранных по различным наборам признаков. При анализе в группах, подобранных по одному набору признаков: в целом ПегИФ α-2a — 59,9 %, ПегИФ α-2b — 55,9 % ($p = 0,051$); при генотипе 1 — ПегИФ α-2a — 48,7 %, ПегИФ α-2b — 44,1 %; при генотипах 2 и 3 ПегИФ α-2a — 78,7 %, ПегИФ α-2b — 76,0 %, соответственно (NS). При анализе в группах, подобранных по другому набору признаков: в целом ПегИФ α-2a — 59,1 %, ПегИФ α-2b — 54,4 % ($p = 0,054$); при генотипе 1 — ПегИФ α-2a — 49,6 %, ПегИФ α-2b — 43,7 % ($p = 0,047$); при генотипах 2 и 3 — ПегИФ α-2a — 78,3 %, ПегИФ α-2b — 76,8 % (NS)
Craxi et al. (PRO- BE)/ Италия	Проспективное обсервационное	1017 чел., неравное распределение в 2 группы; 167 центров	ПегИФ α-2b; ПегИФ α-2a. Наличие в терапии рибавирина не указано.; использовались разные режимы назначения	Различные режимы дозирования препаратов и длительность лечения, определявшиеся каждым центром индивидуально	Неадекватный для сравнения эффективности дизайн, включение только пациентов с генотипом 1, не равные по размеру группы, не рандомизованное исследование, отсутствие «слепого» контроля	Другая цель исследования — определение предикторов УВО. В группах в целом: ПегИФ α-2a — 36 %; 2-я — 29 % ($p = 0,02$)
Backus et al. (US Veterans)/ США	Ретроспективное обсервационное когортное	5944 чел., как леченных, так и не леченных ранее; 121 центр	ПегИФ α-2b; ПегИФ α-2a, дополнительно — рибавирин; использовались разные режимы назначения	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3), включение как леченных ранее пациентов, так и резистентных к первичной терапии, различные режимы дозирования и длительность лечения	Неадекватный для сравнения эффективности дизайн, различные по размерам группы, исследование среди специфической когорты (ветераны), нет рандомизации и «слепого» контроля, при оценке результатов не учитывались случаи лечения ПегИФ α-2b ранее 2003 г.	Основная цель исследования — определение предикторов УВО. В целом: ПегИФ α-2a — 41 %, ПегИФ α-2b — 36 % ($p < 0,001$)

Продолжение таблицы

1-й автор/ страна	Дизайн	Выборка	Схема лечения в сравниваемых группах	Факторы, обуславливающие неоднородность групп	Факторы, создающие вероятность систематической ошибки	Результаты (частота наступления устойчивого вирусологического ответа)
Berak et al./ Польша	ККИ	237 чел.; 1 центр	ПегИФ α-2a; ПегИФ α-2b, дополнительно — рибавирин. Дозировки препаратов не указаны	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (исключались 2 и 3)	Одноцентровое, нерандомизированное исследование, отсутствие «слепого» контроля	Цель — изучение частоты РВО; УВО не оценивался
Bruno et al./ Италия	РКИ	22 чел., равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α-2a 180 мкг/1 р. в нед., ПегИФ α-2b 1 мкг/кг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	Наличие нескольких вариантов генотипа вируса (1, 2, 3)	Одноцентровое исследование, отсутствие сведений о методе рандомизации, отсутствие «слепого» контроля	Цель — изучение фармакокинетических и фармакодинамических параметров и оценка РВО; УВО не оценивался
Di Besceglie et al./ США	РКИ	380 чел., не леченные ранее, равное распределение в 2 группы; 41 центр	ПегИФ α-2a 180 мкг/1 р. в нед., ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	—	Пациенты только с генотипом 1, отсутствие сведений о методе рандомизации, отсутствие «слепого» контроля	Цель — оценка частоты РВО; УВО не оценивался
Kolakowska et al./ Польша	ККИ	67 чел., не леченные ранее, равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α-2a; ПегИФ α-2b (дозировки не указаны), дополнительно — рибавирин, исходя из массы тела	—	Одноцентровое, нерандомизированное исследование, включение пациентов только с генотипом 3, отсутствие «слепого» контроля	ПегИФ α-2a — 84 %, ПегИФ α-2b — 79 % (NS)
Silva et al./ Аргентина, Мексика, Германия	РКИ в параллельных группах	36 чел., равное распределение в 2 группы; 3 центра	ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед.; ПегИФ α-2a 180 мкг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе 13 мг/кг	—	Включение пациентов только с генотипом 1, отсутствие сведений о методе рандомизации, большой процент выбывания пациентов из исследования (24 %)	Цель — изучение фармакокинетических и фармакодинамических параметров и оценка РВО; УВО не оценивался
Yenice et al./ Турция	РКИ	74 чел., равное распределение в 2 группы; 1 центр	ПегИФ α-2a 180 мкг/1 р. в нед., ПегИФ α-2b 1,5 мкг/кг/1 р. в нед., дополнительно — рибавирин в дозе, исходя из массы тела	—	Одноцентровое исследование, пациенты только с генотипом 1, отсутствие сведений о методе рандомизации, отсутствие «слепого» контроля	ПегИФ α-2a — 48,6 %, ПегИФ α-2b — 35,1 % (p = 0,239)
Awad et al.	МА	5008 чел.	—	Во включённых исследованиях имелись различные варианты генотипа вируса, разные режимы дозирования препаратов и различная длительность лечения	Низкое методологическое качество большинства включённых исследований	ПегИФ α-2a — 47 %, ПегИФ α-2b — 41 % (p = 0,004)

Примечание. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование. ККИ — контролируемое контролируемое исследование. УВО — устойчивый вирусологический ответ. РВО — ранний вирусологический ответ. NS (non-significant) — отсутствие статистически значимых различий.



Количественная оценка достоверности исследований по шкале Джадада

пытуемых, не отражающих в должной мере разнообразие популяции.

Помимо перечисленных в таблице недостатков все исследования формально обладают еще двумя.

Первым является то, что оценка эффективности проводилась только по суррогатному параметру — УВО. Клинические исходы не изучались.

Второй возможный источник систематических ошибок — комбинированное лечение с рибавирином, который выпускается как фирмой-производителем ПегИФ α -2b, так и фирмой-производителем ПегИФ α -2a (Ребетол и Копегус, произведённые Shering-Plough и Hoffmann-LaRoche соответственно). В большинстве исследований, к сожалению, не указано, рибавирин какой фирмы был использован, а в ряде работ [6, 13] одновременно применялся рибавирин обоих производителей. Остается неизвестным насколько препараты рибавирина этих производителей различаются между собой по эффективности, тем более что рекомендуемая схема дозирования этого препарата, которая использовалась в исследованиях [4], у каждого производителя своя.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный обзор обнажил множество интересных и методологически важных проблем. Он показал, что реальный дизайн исследования, во-первых, не всегда соответствует заявленному авторами; во-вторых, еще не является доказательством его качества, что выявляется только после детального анализа.

Исходя из **формальных критериев**, среди отобранных нами работ в 10 случаях исследователями был **заявлен** дизайн, адекватный для решения поставленных задач: один МА [4] и девять РКИ [5 – 9, 11, 12, 14, 15]. Однако известно, что «золотым стандартом» оценки эффективности вмешательств обладают не просто РКИ и МА, а **хорошо сплани-**

рованные большие РКИ и сделанные на их базе МА. Таким критериям отвечает только исследование IDEAL [7].

МА [4], формально занимающий в иерархии доказательности медицинских исследований верхнюю строчку, заслуживает отдельного обсуждения. По мнению его создателей, он показал преимущество ПегИФ α -2a над ПегИФ α -2b в отношении достижения УВО, что и было торжественно зафиксировано в его названии. Однако основан он на результатах исследований в большинстве своём низкого качества, что, в частности, подтверждено при помощи опросника Джадада (см. рисунок), некоторые из которых [10 – 13], несмотря на заявление их авторов, вообще не могут считаться РКИ. Исследования, отличались между собой и по длительности лечения. В дополнение к этому в МА вошли четыре работы, в которых вообще не проводилось изучения частоты наступления УВО. Авторами указано, что они использовались лишь для оценки безопасности.

Лишним доказательством методологического неблагополучия данного МА можно считать тот факт, что его полный текст был найден не в Кокрановской библиотеке, где он зарегистрирован в виде протокола, а в тематическом журнале.

Есть основания полагать, что авторы упоминавшихся в этом тексте обзорных аналитических статей пользовались тем, что многие неискушенные читатели не могли оценить всех сложностей и нюансов анализируемых исследований, и выдвигали на передний план те или иные «контекстуально выгодные» стороны анализируемых ими исследований. Так, S. Zeuzem [20], рассматривая несколько наиболее крупных исследований [5 – 7, 17 – 19], оценивает их результаты без учёта того, насколько верна была исходная методика сбора данных. Рассматривая исследование IDEAL, автор апеллирует

к тому, что частота вирусологического ответа к моменту окончания лечения была выше при применении ПегИФ α -2а, однако не упоминает, что данный показатель не является главным для прогнозирования исхода лечения, и лишь в последнюю очередь говорит о том, что основной критерий эффективности противовирусной терапии — УВО — не имел статистически значимого отличия ни в пользу ПегИФ α -2а, ни в пользу ПегИФ α -2b.

Исследования А. Ascione и М. Rumi, которые выступают «разменной монетой» во многих аналитических статьях, по мнению S. Zeuzem, также показали преимущество ПегИФ α -2а над ПегИФ α -2b для достижения УВО. Однако замалчивается, что они имеют, в частности, разную длительность лечения в зависимости от генотипа вируса. При подсчёте результатов исследователи оценивали частоту УВО в группах в целом, отметив статистически значимую разницу в пользу ПегИФ α -2а, но при этом остаётся вопрос, почему все генотипы были сложены вместе? В этих же исследованиях проводилась оценка частоты УВО по каждому из вариантов генотипа отдельно, и результаты получились совершенно иными (см. таблицу), однако упоминаний об этом в выводах нет. Кроме того, размер выборки данных исследований таков, что не позволяет быть уверенным в клинической значимости полученных результатов.

Дело доходит до смешного. В статье А. Срахі [21] критика в адрес исследования IDEAL содержит как бы в виде упрека тот факт, что исследование сделано только на территории США и включает слишком много афроамериканцев (с. 134). В то же время ни слова не говорится о том, что противопоставляемые IDEAL исследования сделаны в странах с куда менее разнообразным геномом популяции и на ничтожных выборках, собранных в одном лечебном центре. В этой же статье в качестве свидетельства преимущества ПегИФ α -2а (с. 35) приводится ссылка на исследование среди американских ветеранов [18], где американская почва уже перестаёт быть недостатком, равно как и специфический возраст, расовая принадлежность обследованных и т.д. Не говоря уже о том, что дизайн данной работы так же, как и других рассмотренных в данном обзоре исследований (PROBE и PRACTICE) и упомянутых А. Срахі в своей статье, вообще не позволяет проводить исследование сравнительной эффективности препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Все имеющиеся на данный момент исследования обладают общим недостатком, рассматривая в качестве конечных исходов суррогатные критерии (УВО).
2. Из всех рассмотренных нами работ по прямому сравнению ПегИФ α -2а с ПегИФ α -2b только

большое РКИ IDEAL может считаться достоверным, однако полученные в нем данные справедливы только в отношении генотипа 1 вируса гепатита С.

3. Систематический обзор, формально относящийся к исследованиям, занимающим в иерархии доказательности первое место, в данном случае не может считаться достоверным, так как основан на работах низкого качества, значительная часть которых по критериям количественной оценки качества вообще не должны включаться в МА.

4. Проведенный нами анализ не обнаружил доказательств большей эффективности какого-либо из сравниваемых препаратов ПегИФ.

5. Для окончательного решения вопроса об эффективности сравниваемых препаратов требуется проведение дополнительных качественных масштабных РКИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Sherman K. E., Roustier S. D., Chung R. T., Rajcic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2002;34:831–837.
3. Государственный доклад о санитарно-эпидемиологической обстановке в РФ в 2008 г.
4. Awad T., Thorlund K., Hauser G., Stimac D., Mabrouk M., and Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: Systematic review of randomized trials. Hepatology, March 2010.
5. Rumi M., Aghemo A., Prati G. M., D'Ambrosio R., Donato M. F., Soffredini R., Del Ninno E., Russo A., Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin versus peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2010;138:108–115.
6. Ascione A., De Luca M., Tartaglione M. T., Lampasi F., Di Constanzo G., Lanza A. G., Picciotto F. P., Marino-Marsilia G., Fontanella L., and Leandro G. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2010;138:116–122.
7. McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L., Muir A. J., Galler G. W., McCone J., Nyberg L. M., Lee W. M., Ghalib R. H., Schiff E. R., Galati J. S., Bacon B. R., Davis M. N., Mukhopadhyay P., Koury K., Noviello S., Pedicone L. D., Brass C. A., Albrecht J. K., Sulkowski M. S.; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med 2009;361(6):580–93. Erratum in: N Engl J Med 2009;361(10):1027.
8. Laguno M., Cifuentes C., Murillas J., Veloso S., Larrousse M., Payeas A., Bonet L., Vidal F., Milinkovic A., Bassa A., Villalonga C., Pérez I., Tural C., Martínez-Rebollar M., Calvo M., Blanco J. L., Martínez E., Sánchez-Tapias J. M., Gatell J. M., Mallolas J. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. Hepatology. 2009;49(1):22–31. Erratum in: Hepatology. 2009;49(3):1058.
9. Scotto G., Fazio V, Fornabaio C., Tartaglia A., Di Tullio R., Saracino A., Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. J Interferon Cytokine Res 2008;28(10): 623–9.
10. Berak H., Horban A., Wasilewski M., Stanczak J. J., Kolakowska-Rzadzka A. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2A vs alfa 2B treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes-12 week virological response analysis. Hepatology 2005;42(Suppl.):S1.
11. Bruno R., Sacchi P., Ciappina V, Zochetti C., Patruno S., Maiocchi L., et al. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and

peginterferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. *Antivir Ther* 2004;9:491–497.

12. Di Bisceglie A. M., Ghalib R. H., Hamzeh F. M., Rustgi V. K. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Viral Hepat* 2007;14:721–729.

13. Kolakowska A., Berak H., Wasilewski M., Horbon A. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology* 2008;48:1278.

14. Silva M., Poo J., Wagner F., Jackson M., Cutler D., Grace M., et al. A randomized trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *Hepatology* 2006;45:204–213.

15. Yenice N., Mehtap O., Gumrah M., Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:94–98.

16. Sinha S., Gulur P., Patel V., Hage-Nassar G., Tenner S. A randomized prospective clinical trial comparing pegylated interferon alpha 2a/ribavirin versus pegylated interferon alpha 2b/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2004;99:237.

17. Withthoeft T., Hueppe D., John C., Goelz J., Heyne R., Moeller B., Teuber G., Wollschlaeger S., Baumgarten A., Simon K.-G., Moog G., Dikopoulos N., and Mauss S. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: The PRACTICE Study. *J Viral Hepatitis* 2010.

18. Backus L. I., Boothroyd D. B., Phillips B. R., and Mole L. A. Predictors of Response of U. S. Veterans to Treatment for the Hepatitis C Virus. *Hepatology* 2007.

19. Craxi A., Piccinino F., Alberti A., Ascione A., Rizzetto M., Iannaccone C., Sarracino M. Predictors of SVR in naive HCV G1 patients in real life practice: The PROBE.

20. Zeuzem S. Do Differences in Pegylation of Interferon Alfa Matter? *Gastroenterology* 2010;138(1):34–6.

21. Craxi A. PEG IFN alpha-2a vs. alpha-2b: And the winner is...? *J Hepatol* 2010;52:133–135.

22. Сюткин В. Е. Сравнение принципов применения препаратов пегированного интерферона-б-2 в лечение больных хроническим гепатитом С. *Инфекционные болезни* 2009;7:4.

23. Jadad A. R., Cook D. J., Jones A., et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998;280:278–80.

24. Jadad A. R., Moher D., Browman G. P., et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000;320:537–40.

25. Moher D., Pham B, Jones A., Cook D. J. et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352:751–56.

26. Зорин Н. А. О неправильном употреблении термина «достоверность» в российских научных психиатрических и общемедицинских статьях. Интернет-публикация, URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/let1.htm>.

27. Schulz K. F., Chalmers I, Hayes R. J., Altman D. G. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408–12.

28. Kunz R., Oxman A. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998;317:1185–90.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность зав. лабораторией медицинской информатики НЦН РАМН, д.м.н. О. Ю. Ребровой за помощь в трактовке статистических результатов анализируемых исследований, а так же старшему лаборанту отделения гастроэнтерологии и гепатологии университета Сент-Луиса Patricia A. Osmack за предоставление полного текста исследования Di Bisceglie et al.

Сведения об авторах:

Горайнов Сергей Вадимович

младший научный сотрудник лаборатории доказательной медицины НИИ КЭЭФ РГМУ

Зорин Никита Александрович

заведующий лабораторией доказательной медицины НИИ КЭЭФ РГМУ, канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Адрес для переписки:

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Телефон: +7 (495) 245–3807.
E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXAMINATION

Evidence-Based Medicine

There is no evidence of superiority of any pegylated interferon in the treatment of chronic viral Hepatitis C

S. V. Goryajnov, N. A. Zorin

Currently, the most effective treatment for chronic hepatitis C (CHC) is the use of pegylated interferon drugs α -2a and α -2b (PegIF α -2b and PegIF α -2a) in combination with ribavirin. A small number of studies that compared the effectiveness of these two types of interferon, as well as summarizing, analytical articles, and reviews present discrepant data. These circumstances gave rise to a critical evaluation of publications comparing the effectiveness of these drugs in the treatment of chronic hepatitis C from the standpoint of evidence-based medicine. The analysis showed that today there is no evidence of the benefits in the efficacy of any one of the above drugs for the treatment of CHC.

Keywords: chronic hepatitis C; treatment; peginterferon alpha-2a; peginterferon alpha-2b; efficacy ; evidence-based medicine.