

© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.36-002:615.281.8 (082)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ ПО ДВУМ ЦЕНТРАМ ЮЖНОГО РЕГИОНА)

Н.И. Гейвандова¹, А.В. Ягода¹, Ю.М. Амбалов², И.Ю. Хоменко³,
П.В. Корой¹, А.П. Коваленко², О.Ю. Хоменко³

¹Ставропольская государственная медицинская академия

²Ростовский государственный медицинский университет,

³Ростовский городской гепатологический центр

Хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) в настоящее время представляет собой чрезвычайно актуальную проблему, что связано с широкой распространенностью среди трудоспособного населения, нередко прогрессирующим течением, приводящим к инвалидизации [1, 3, 4]. По последним данным, вирусом гепатита С инфицировано примерно 170 миллионов человек [7]. Однако, учитывая частоту бессимптомного носительства HCV, можно предположить, что распространенность этой инфекции значительно выше. Примерно у 20-30% инфицированных со временем формируется цирроз печени (ЦП). Таким образом, особую значимость приобретает проблема противовирусной терапии (ПВТ) этой категории больных. Этиотропное лечение не только способствует элиминации вируса, но и предотвращает такие грозные осложнения хронической HCV-инфекции, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [2, 9].

В настоящее время в лечении ХВГ С применяется комбинация препаратов интерферона-α (ИФН-α) с рибавирином. Предпочтение отдается интерферонам пролонгированного действия – пегилированным препаратам. Однако интерфероны короткого действия все еще применяются в практике врачей гепатологов [2, 6, 8]. Имеется ряд зарубежных мультицентровых исследований эффектив-

ности и безопасности различных схем ПВТ хронического гепатита С [8, 9, 10, 11]. Однако в России исследование такого рода, проводящееся одновременно более, чем в 70 центрах, впервые было начато только в 2002 году – разработка программы, мониторинг и спонсорство компанией Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Базель, Швейцария). Мы представляем предварительные результаты исследования ML 16709 «Многоцентровая, открытая программа по изучению безопасности и переносимости комбинированной терапии Интерфероном альфа-2а (Роферон-А), с последующей заменой его на Пэгинтерферон альфа-2а (40кДа) (Пегасис) и Рибавирином (Копегусом) у больных хроническим гепатитом С» по данным двух крупных гепатологических центров Южного Федерального округа (из 5 центров Южного региона) за период с июля 2002 года по 1 января 2006 года включительно.

Материал и методы. В исследование были включены 169 пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С: 45 женщин и 123 мужчины в возрасте от 20 до 58 лет. У всех больных в сыворотке крови выявлялись anti-HCV (метод ИФА), а также HCV-RНК (метод полимеразной цепной реакции). Условия исследования предусматривали возможность лечения пациентов с компенсированным циррозом печени (класс А по Child-Pugh).

Критериями исключения являлись: прием пре-

паратов интерферона или рибавирина, а также прием противоопухолевых или иммуномодулирующих препаратов в течение предшествующих 6 месяцев, гепатит А, гепатит В, хроническое поражение печени, не обусловленное вирусами гепатита (гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, метаболические заболевания, алкогольное поражение печени), гепатоцеллюлярная карцинома, беременность, кормление грудью. Кроме того, в исследование не включались больные с декомпенсированным ЦП, нейтропенией ($<1,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенией ($<90 \times 10^9/\text{л}$), депрессией, серьезными психическими заболеваниями, аутоиммунными болезнями, патологией щитовидной железы, наркоманией.

81 больной (47,9%) имел 1 генотип вируса, 86 пациентов (50,9%) – другие генотипы HCV. У 2 больных (1,2%) генотип с помощью доступных тест-систем установить не удалось. Обращало внимание, что часть пациентов была инфицирована сразу несколькими генотипами вируса гепатита С (рис. 1).

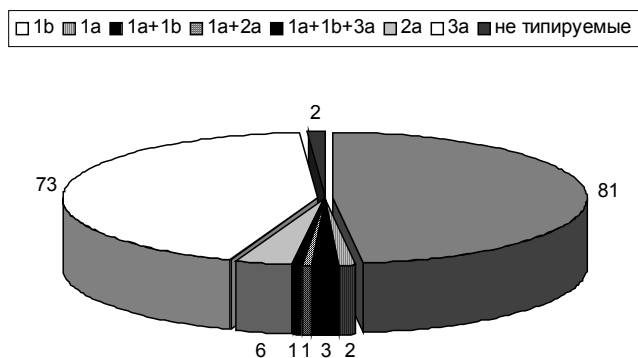


Рис. 1. Распределение больных вирусным гепатитом С по генотипам HCV.

У 59% пациентов с ХВГ С уровень АлАТ не превышал трех норм, у 33% активность АлАТ колебалась от 3 до 5 норм и только в 8% случаев активность ферментов цитолиза превышала пятикратный уровень увеличения. По данным морфологического исследования биопсий печени, средний показатель индекса гистологической активности (ИГА) составил $5,81 \pm 0,45$ баллов, а характеризующий уровень печеночного фиброза индекс Десмета – $1,21 \pm 0,13$ баллов.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В группе А (87 больных) проводили лечение короткодействующим ИФН альфа-2а (Роферон-А) в дозе 3 млн. единиц 3 раза в неделю подкожно с помощью ручки (Роферон-Пен) в комбинации с рибавирином (Копегусом) в дозе 800-1200 мг в сутки с учетом веса пациента в течение 48 (1 генотип) или 24 (не-1 генотип) недель. Больные группы В (82 человека) получали пэгинтерферон альфа-2а (Пегасис) по 180 мкг подкожно 1 раз в неделю в комбинации с рибавирином (800-1200 мг в сутки) при той же длительности терапии. Условия программы предусматривали переход пациентов из группы А в

группу В на 12 или 24 неделе терапии. Период наблюдения за пациентами после окончания терапии составил 24 недели. Оценивали следующие критерии эффективности: ранний вирусологический ответ (РВО) – отсутствие вирусной РНК через 12 недель лечения, устойчивый вирусологический ответ (УВО) – отсутствие вирусной РНК через 24 недели после окончания терапии. Кроме того, по условиям протокола ML 16709 всем пациентам на 2, 4, 8, 12, 24, 36 и 48 неделе лечения проводилось исследование общего анализа крови и изучение биохимических показателей. Это позволяло своевременно выявлять и корректировать возможные осложнения терапии.

Результаты и обсуждение. После 12 недель ПВТ ранний вирусологический ответ зафиксирован: в группе А у 79,5% больных, в группе В – в 93,3% случаев. При этом у пациентов, получавших Роферон, лучший результат был получен при не-1 генотипе HCV: 94,4% против 55,2% у пациентов с 1 генотипом. При назначении пэгинтерферона альфа-2а РВО был сопоставим при разных генотипах вируса (соответственно 94,7% и 90,9% в случаях не-1 и 1 генотипа) (рис. 2).

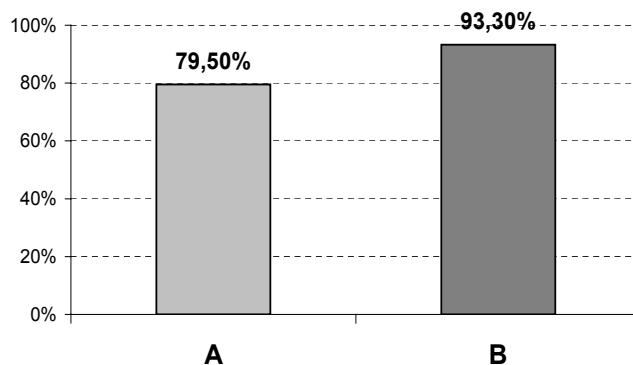


Рис. 2. Ранний вирусологический ответ у больных ХВГ С в зависимости от вида ПВТ: группа А – Роферон-Пен + Копегус, группа В – Пегасис + Копегус.

На момент завершения лечения HCV-РНК в сыворотке крови не выявлялась: в группе А у 40,9% больных с 1 генотипом и у 100% с не-1 генотипом вируса (в среднем у 80,3%); в группе В у 93,9% больных с 1 генотипом и 96,1% с генотипом не-1 (в среднем у 94,9%).

Однако оказалось, что за 24-недельный период наблюдения после окончания ПВТ у части больных были отмечены рецидивы виремии, то есть эти пациенты перешли в разряд нон-респондеров. Наибольшее число рецидивов наблюдалось у больных с 1 генотипом вируса, получавших роферон в сочетании с рибавирином. В этой группе больных число пациентов с отсутствием через 24 недели в крови вирусной РНК упало до 15,4%, что ставит под сомнение целесообразность использования препаратов ИФН-α короткого действия в лечении пациентов с ХВГ С и 1 генотипом HCV из-за их низкой эффективности в данной клинической ситуа-

ции. В то же время, в группе А у пациентов с не-1 генотипом, леченных короткодействующим препаратом, УВО оказался достаточно высоким и составил 71%. Пегилированный препарат ИФН- α продемонстрировал высокую эффективность в лечении хронического вирусного гепатита С, сопоставимую с аналогичными данными ранее проведенных международных исследований [6, 8, 10, 11]. Так, у пациентов с 1 генотипом вируса УВО при использовании пэгинтерферона альфа-2а (Пегасиса) составил 58,8%, а у больных с не-1 генотипом HCV он оказался равным 94,4%. В целом по группе В удалось достигнуть стабильной ремиссии у 77,1% пациентов. Данные о достижении УВО в результате комбинированной ПВТ в зависимости от вида примененного интерферона и генотипа вируса представлены на рисунке 3.

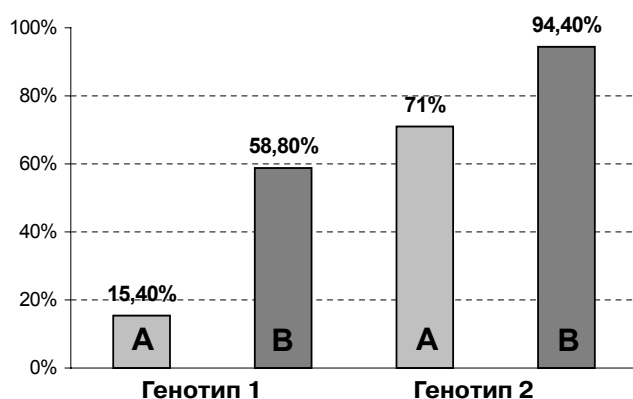


Рис. 3. Устойчивый вирусологический ответ у больных ХВГ С в зависимости от генотипа HCV и вида ПВТ. Группа А – пациенты, получавшие Роферон-Пен + Копегус, группа В – Пегасис + Копегус.

Известно, что комбинированная ПВТ является весьма сложным методом лечения, влекущим целый ряд побочных эффектов и осложнений. Это вызывает необходимость регулярной корректирующей терапии и требует от врача, проводящего мониторинг пациента, определенного опыта, внимания и терпения.

Наиболее частым побочным эффектом интерферонов в нашей выборке явился гриппоподобный синдром – 94,7% всех случаев. Максимально температура поднималась после первой инъекции и, как правило, через 2-4 недели ее уровень снижался после введения препарата до субфебрильных цифр. Гриппоподобную реакцию при первой инъекции обычно удавалось купировать приемом парацетамола в дозе 0,5 г. Кроме того, на фоне лечения у больных были отмечены следующие побочные эффекты: снижение массы тела (95,9%), сухость кожи, зуд, высыпания, шелушение (14,2%), выпадение волос (11,8%), аутоиммунный тиреодит (1,8%), хейлит (0,6%), множественные абсцессы кожи (0,6%), сухой кашель (0,6%), полиартрит (0,6%).

Индукцированная интерферонами миелодепрессия проявлялась следующим образом: нейтро-

пения менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (3,5%), тромбоцитопения менее $90 \times 10^9/\text{л}$ (0,6%). Эти изменения гемограммы не потребовали редукции дозы препарата или введения колониестимулирующих факторов. Гемолитический эффект рибавирина констатировали при снижении гемоглобина более чем на 20 г/л, это побочное действие препарата было отмечено всего у 5,9% пациентов. Почти у всех больных (97,6%) наблюдались той или иной выраженности проявления депрессии: подавленность настроения, раздражительность, плаксивость. Небольшая часть пациентов по поводу депрессивных явлений принимала антидепрессанты короткими курсами.

Тем не менее следует отметить, что подавляющее большинство побочных эффектов имело обратимый характер и полностью регрессировало после окончания лечения или его отмены. Частота побочных эффектов, потребовавших отмены лечения, составила менее 5%. При этом показатели частоты встречаемости побочных эффектов ПВТ не превысили средних статистических данных, продемонстрированных зарубежными исследователями [5].

Выводы

1. Комбинированная противовирусная терапия с использованием пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) и рибавирина (Копегуса) позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа у 77,1% больных хроническим вирусным гепатитом С, максимальный эффект удается достигнуть у пациентов с не-1 генотипом HCV.

2. Назначение препаратов интерферона альфа-2а короткого действия в комбинации с рибавирином больным с 1-м генотипом вируса нецелесообразно из-за низкой эффективности (15,4%). Их применение оправдано только у больных с не-1 генотипом вируса.

3. Побочные эффекты при применении Роферона или Пегасиса у больных хроническим вирусным гепатитом С в сочетании с рибавирином (Копегусом) не превысили по частоте средние статистические данные и, как правило, не требовали прекращения противовирусного лечения.

Литература

1. Гепатит С: Консенсус 2002 (Национальный институт здоровья США) // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: Информ. бюллетень. – 2002. – №2 (15). – С. 3-11.
2. Никитин, И. Г. Пегилированные альфа-интерфероны: новый подход в лечении хронического гепатита С / И. Г. Никитин // Медицинская кафедра. – 2003. – №1 (5). – С. 41-50.
3. Онищенко, Г. Г. Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в России / Г. Г. Онищенко // Медицинская кафедра. – 2002. – №2. – С. 18-22.
4. Alberti, A. Natural history of hepatitis C and prognostic factors of disease progression / A. Alberti // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. – Paris, 2004. – P. 35-46.
5. Fried, M.F. Pegylated (40kDa) interferon alfa-2a (PEGASYS) in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study / M.F. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // Gastroenterology. – 2001. – Vol.120, suppl.1. – A.55.
6. Grace, M.J. Peginterferons for the treatment of chronic hepatitis C /

- M.J. Grace, R.W. Borden, D.L. Cutler // *Hepatology*. – 2005. – Vol.2, № 1. – P. 3-9.
7. Hadziyannis, S. HCV: an evolving disease / S. Hadziyannis // *European interactive summit on hepatitis 2. Abstract book*. – 2006. – P.8-9.
 8. Manns, M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: randomized trial / M.P. Manns, J.P. McHutchison, S.C. Gordon et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol.357. – P. 958-965.
 9. Poynard, T. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin

on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, J. McHutchison, M. Manns et al. // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol.122, suppl.5. – P. 1303-1313.

10. Zeuzem, S. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C // S. Zeuzem, S.V. Feinman, J. Rasenack et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1666-1672.
11. Zeuzem, S. Peginterferon α -2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels / S. Zeuzem, M. Diago, E. Gane et al. // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 127. – P. 1724-1732.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
(ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО
КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ ПО ДВУМ
ЦЕНТРАМ ЮЖНОГО РЕГИОНА)**

**Н.И. ГЕЙВАНДОВА, А.В. ЯГОДА, Ю.М. АМБАЛОВ,
И.Ю. ХОМЕНКО, П.В. КОРОЙ, А.П. КОВАЛЕНКО, О.Ю.
ХОМЕНКО**

В рамках многоцентровой, открытой программы по изучению безопасности и переносимости комбинированной терапии ИФН альфа-2а (Роферон-А), с последующей заменой его на Пэгинтерферон альфа-2а (Пегасис) и рибавирином (Копегусом) у больных хроническим гепатитом С проведен сравнительный анализ результатов применения препаратов ИФН короткого (Роферон) и длительного (Пегасис) действия. При комбинированной терапии пегасисом и рибавирином устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигнут у 77,1% больных, особенно эффективно лечение оказалось при не-1 генотипе HCV (94,4%). Короткодействующий ИФН- α в сочетании с рибавирином может быть использован при не-1 генотипе вируса; его применение нецелесообразно в случаях 1 генотипа HCV из-за низкого УВО. Побочные эффекты при использовании комбинированной терапии, как правило, не требовали ее прекращения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусное лечение

**EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED ANTIVIRAL THERAPY
IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C (PRELIMINARY RESULTS OF
MULTI-CENTRAL CLINICAL STUDY IN RUSSIA: TWO CENTERS
OF SOUTH REGION)**

**N.I. GEYVANDOVA, A.V. YAGODA, Y.M. AMBALOV, I.Y. KHO-
MENKO, P.V. KOROY, A.P. KOVALENKO, O.Y. KHOMENKO**

Within multi-central open program on safety and acceptability of combined therapy with IFN- α -2a (Roferon-A) following by Peginterferon- α -2a (Pegasis) and ribavirin (Kopegus) in chronic hepatitis C compared analysis of the results of treatment with short-range (Roferon) and long-term (Pegasis) IFN-preparations was carried out. Combined therapy with Pegasis and ribavirin resulted in stable viral respond (SVR) in 77, 1 % of patients. Great effect was observed in the cases of non-1 HCV genotype (94, 4 %). Short-range IFN- α in combination with ribavirin should be used in non-1 HCV genotype but it is inexpedient in genotype 1 HCV because of low SVR level. Side effects of combined therapy didn't terminate it.

Key words: chronic viral hepatitis C, antiviral treatment