

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАНИЯ ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА С УРСОДЕЗОКСИХОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *

S. Kiso, S. Kawata, S. Tamura, Y. Imai, Y. Inui, T. Nagase, Y. Maeda, E. Yamasaki, H. Tsushimo, T. Igura, S. Himeno, K. Seki, Y. Matsuzava

Медицинский факультет университета города Осаки, Япония

Ключевые слова: интерферон- α , урсодезоксихолиевая кислота, хронический гепатит С, вирус гепатита С.

Интерферонотерапия является единственным стандартным методом лечения хронического вирусного гепатита С (HCV). Нормализация сывороточных уровней аминотрансфераз наблюдается приблизительно у 50% пациентов, лечившихся в течение 6—9 мес. Однако приблизительно у половины «ответивших» на терапию пациентов бывают рецидивы после ее прекращения. Только около 25% больных гепатитом, леченных интерфероном, отмечают длительный эффект. Оптимальная доза и продолжительность терапии интерфероном еще не установлена, так как у большей части японцев, больных хроническим гепатитом С, выделяют возбудителя HCV типа 1b (прежде Okamoto, тип 2), а при этом типе вируса интерферонотерапия менее эффективна, чем при типе 2a или 2b (прежде Okamoto, тип 3 или 4). Следовательно, усилия должны быть направлены на увеличение отдаленного эффекта лечения интерфероном и поиск антивирусных средств, которые можно использовать в комбинации с интерфероном.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) оказывает некоторый эффект в отношении хронического гепатита С, хотя механизмы действия УДХК, обеспечивающие улучшение функциональных проб печени, не ясны. Цель исследования — изучить, оказывает ли комбинированная терапия интерфероном и УДХК благоприятное воздействие на больных с хроническим гепатитом С.

Пациенты

Восемьдесят японцев, больных хроническим гепатитом С, принимали участие в исследовании с 1 апреля 1992 г. по 31 марта 1993 г. Биохимические, вирусологические и гистологические особенности организма пациентов отражены в табл 1. У всех их были очень высокие уровни сывороточных АЛТ (по крайней мере, в 2 раза выше верхнего предела нор-

мы) в течение 3 мес до их участия в исследовании. У всех выделяли HbsAg (поверхностный антиген гепатита В) при помощи коммерческого радиоиммунного анализа (RIA; Ausria 11-125, Dainabot). Другие возможные причины заболевания печени были исключены. Выявлены как первое (C100-3, Ortho HCV Ab IRMA test, Ortho Diagnostic System), так и второе поколения (mixture of C 100-3, C22, and C33) анти-HCV. РНК HCV определяли в сыворотке по методу обратной транскрипционной (RT) и полимеразной цепной реакции (PCR). Количественный анализ РНК HCV проведен конкурентным RT-PCR методом, который описан выше. HCV генотип определен методом PCR с использованием смешанного главного комплекта. Образцы биопсии были получены перед началом исследования. Их оценивали согласно числовой шкале по методу Knodell и др.

Схема лечения

Чтобы оценить эффективность комбинированной терапии с использованием УДХК, каждый пациент после его согласия был слепым методом определен в одну из групп. Группа А получала только интерферон, а группа Б — интерферон и урсодезоксихолиевую кислоту (УДХК). В обеих группах интерферон (человеческий лейкоцитарный интерферон; Sumitomo Pharmaceuticals, Osaka, Japan) вводили внутримышечно ежедневно в течение 2 нед, затем 3 раза в 1 нед в течение 22 нед. Весь этот период наблюдали за больными. Суточная доза интерферона составляла 6 МЕ. Группа Б дополнительно принимала УДХК перорально по 600 мг/сут в течение 48 нед. Всем пациентам ежемесячно выполняли клинические и биохимические исследования (уровни аминотрансфераз, белка, билирубина, протромбиновое время, общий анализ крови и анализ мочи). Количество копий HCV определяли еще до исследования, а РНК HCV — методом RT-PCR в конце лечения и 24-недельного периода наблюдения. Пациенты были на диспансеризации в течении 6 мес после интерферонотерапии.

* J. Gastroenterol.— 1997.— 32 (1).— P. 56—62.

Таблиця 1. Клинические и лабораторные характеристики организма больных

Показатель	Группа А (n = 40)	Группа Б (n = 40)
Возраст, годы	54,0 ± 7,6*	52,4 ± 9,3*
М/Ж	24/16	27/13
АСТ	70,6 ± 30*	64,0 ± 32*
АЛТ	114 ± 79*	102 ± 62*
НСV генотип:		
1a;	0 (0%)	0 (0%)
1b;	30 (75%)	30 (75%)
2a;	9 (22%)	8 (21%)
2b	1 (3%)	2 (4%)
РНК НCV (log10 copy no./50 ml)	5,8 ± 0,97*	5,5 ± 1,3*

Примечание. * Среднее значение ± стандартное отклонение.

Определение ответа

Если уровень АЛТ оставался нормальным в течение 24 нед после окончания лечения, а сывороточные РНК НCV были негативными в конце 24-й недели наблюдения, отмечался стойкий результат лечения.

Статистическая оценка

Этот объем выборки (40 и 40) был определен тем, что частота нормализации АЛТ при монотерапии интерфероном будет 30%, а при комбинированном лечении — 60%. Статистический анализ выполнен с использованием χ^2 -критерия или более достоверного критерия Фишера (two-tailed). Все значения P приведены согласно критерию Фишера. Различия при P < 0,05 рассматривались как достоверные.

Результаты

Обе группы больных были идентичны по возрасту, полу, уровню значений АЛТ, преобладанию НCV geno-

типа, количеству копий НCV и гистологической картине печени (см. табл. 1). Из исследования исключены по одному пациенту в обеих группах (А — из-за интерстициальной пневмонии, Б — лейкопении и тромбоцитопении). В конце 24-й недели у 23 пациентов группы А (58%) и 24 группы Б (60%) были нормальные значения АЛТ. Клиренс РНК НCV почти не отличался в конце терапии (55 и 48%). Спустя 24 нед после терапии показатели АЛТ нормализовались в группах А и Б (35 и 43%). Однако элиминация РНК НCV была более высокой в группе Б (40%) по сравнению с группой А (23%), хотя различия не были достоверными (P = 0,14).

В конце 24-й недели наблюдения, у 7 пациентов (18%) из группы А и 15 (38%) из группы Б нормализовались значения АЛТ, а в сыворотке не выявили РНК НCV. То есть у большего количества пациентов из группы Б по сравнению с группой А был стойкий полный ответ, хотя различия не были достоверны

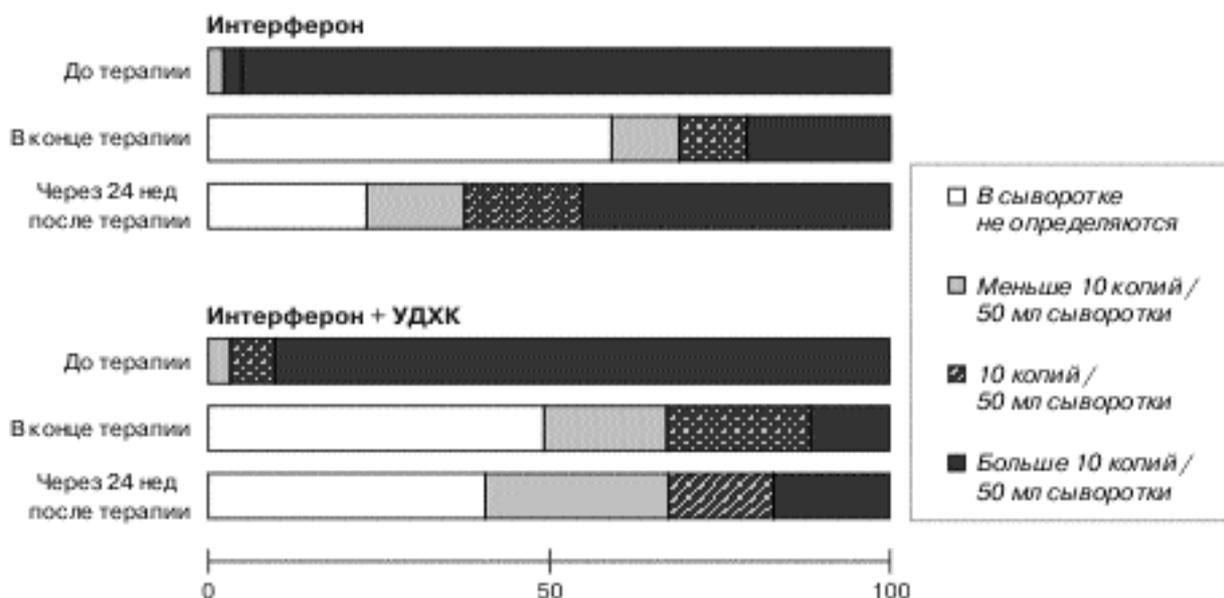


Рис. 1. Эффективность комбинированной терапии, определяемая по количеству РНК НCV в сыворотке крови

Таблиця 2. Коэффициент стойкого полного ответа и результаты гистологии печени, количество РНК HCV и HCV генотипа у пациентов, получавших интерферон и УДХК

Параметр	Частота стойкого полного ответа		
	Группа А	Группа Б	P
Гистология печени: хронический персистирующий гепатит хронический активный гепатит	2/6 (33%) 5/34 (15%)	4/5 (80%) 11/35 (31%)	0,24 0,15
Количество РНК HCV: ≥ 10 копий / 50 мл < 10 копий / 50 мл	3/25 (12%) 4/15 (27%)	4/20 (20%) 11/20 (55%)	0,68 0,16
Генотип: Тип 1b; Тип 2a или 2b	3/30 (10%) 4/10 (40%)	9/30 (30%) 6/10 (60%)	0,10 0,65

(P = 0,08). Мы также сравнили изменения количества РНК HCV у группах в конце терапии и 24-й недели наблюдения (рис. 1). В конце терапии количество РНК HCV уменьшилось у больных обеих групп. Однако при 24-недельном наблюдении оно явно увеличилось снова в группе А. В отличие от группы А, в группе Б увеличения этого показателя не наблюдалось. После 24 нед наблюдения частота реактивации HCV после прекращения терапии интерфероном была ниже в группе Б (16%), чем в группе А (59%) (P < 0,01).

Мы обследовали больных обеих групп, чтобы определить, коррелирует ли стойкий полный ответ с результатами гистологии печени, количеством РНК HCV и генотипом HCV (табл. 2). Частота стойкого полного ответа была выше в группе Б, чем в группе А у пациентов с хроническим персистирующим и активным гепатитом, хотя различия не были достоверны. У пациентов с меньшим, чем 106 количеством копий в

50 мл частота была выше в группе Б, чем в группе А (различия не достоверны). У пациентов с большим, чем 106 количеством копий в 50 мл, отличий не наблюдалось. Частота была выше, но незначительно в группе Б у пациентов с типом 1b HCV (P = 0,10), в то же время она не отличалась при типе 2a или 2b HCV.

Изменения количества лейкоцитов и тромбоцитов во время и после терапии не отличались в обеих группах (рис. 2). Другие неблагоприятные эффекты (лихорадка, общее недомогание и анорексия) также были идентичными. Нарушение функции печени из-за применения УДХК не наблюдалось.

Дискуссия

УДХК — антихолестатическое средство, которое, по мнению экспертов, эффективно заменяет токсичные гидрофобные желчные кислоты. Способствует улучшению биохимических показателей при хроническом

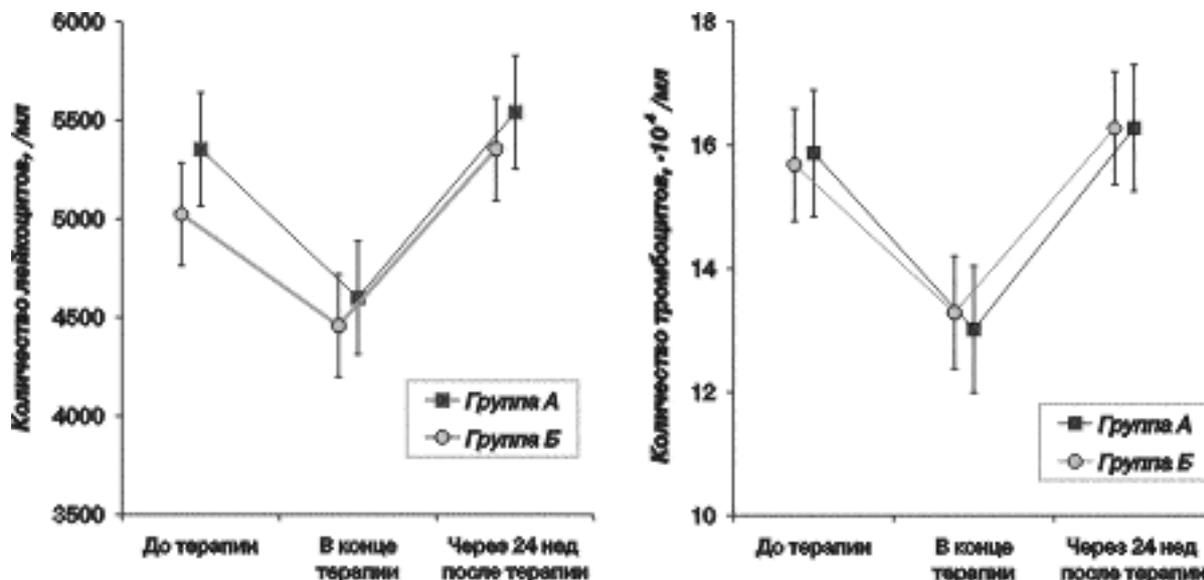


Рис. 2. Изменения количества лейкоцитов и тромбоцитов в конце терапии интерфероном и УДХК и через 24 нед наблюдения (среднее значение ± стандартное отклонение)

гепатите С. Mazella и соавторы сообщили, что УДХК стимулировала нормализацию АЛТ у больных хроническим гепатитом С, не реагирующих на интерферон.

В этом исследовании применяли комбинацию интерферона и УДХК. Показатели АЛТ в конце терапии интерфероном нормализовались в одинаковой степени у больных, которые принимали УДХК, и у тех, кто не принимал ее. В конце 24-й недели наблюдения частота стойкой нормализации уровня АЛТ была также одинакова в обеих группах. Это свидетельствует о том, что УДХК не влияла на эффективность интерферона в плане времени изменения уровня сывороточных трансаминаз. Однако частота исчезновения РНК HCV в конце 24-й недели наблюдения после того, как лечение интерфероном было прекращено, был выше в группе Б (40%), чем А (23%; $P = 0,14$), хотя различий не наблюдалось в конце лечения интерфероном. В группе Б у большего количества пациентов определялся стойкий полный ответ (38%) по сравнению с группой А (18%), хотя различия не были достоверны ($P = 0,08$).

После прекращения лечения интерфероном частота увеличения РНК HCV была более низкой в группе Б (см. рис. 1). Кроме того, частота реактивации HCV после прекращения терапии интерфероном в конце 24-й недели наблюдения была значительно ниже в группе Б ($P < 0,01$). Эти результаты свидетельствуют о том, что УДХК может подавлять реактивацию HCV после прекращения интерферонотерапии. Механизм, посредством которого УДХК подавляет реактивацию HCV, остается не ясным. Необходимо провести серию дополнительных исследований, чтобы объяснить этот механизм и эффективность УДХК в подавлении реактивации HCV после прекращения терапии интерфероном.

При хроническом персистирующем и активном гепатите у большего количества пациентов из группы Б, чем из группы А, был стойкий полный ответ, хотя различия не были достоверны (см. табл. 2). Количество РНК HCV в сыворотке увеличивается с прогрессированием гистологических изменений в печени.

Количество РНК HCV в сыворотке обратно коррелировало с ответом на интерферон. Большее количество пациентов с низкими титрами РНК HCV (< 10 копий / 50 мл сыворотки) входило в группу Б. У всех их был стойкий полный ответ. У пациентов же с высокими титрами РНК HCV (> 10) частота стойкого полного ответа не отличалась в обеих группах (см. табл. 2). Эти результаты свидетельствуют, что терапия интерфероном с УДХК может способствовать увеличению стойкого полного ответа у пациентов с низкими титрами РНК HCV в сыворотке крови.

Генотип РНК HCV является также ключевым фактором эффективности интерферона при хроническом гепатите С. Большая часть больных хроническим гепатитом С являются носителями генома типа 1b HCV. Интерферонотерапия намного менее эффективна при HCV типа 1b, чем при типах 2a и 2b. В нашем исследовании частота стойкого полного ответа у пациентов с HCV типа 1b была выше в группе Б, чем А, хотя различия не были достоверны ($P = 0,10$). Наши результаты свидетельствуют, что при комбинированной терапии увеличивается эффективность интерферона у пациентов с HCV типа 1b, хотя степень этого увеличения незаметна.

Комбинация УДХК с интерфероном не сопровождалась увеличением частоты побочных эффектов, поэтому ее можно использовать для стимуляции стойкого полного ответа на интерферон.

Выводы

Итак, исследование продемонстрировало, что первичный ответ при лечении интерфероном не отличался в обеих группах. Однако после 24 нед наблюдения у пациентов, которые принимали его вместе с УДХК, был более низкий коэффициент реактивации HCV после прекращения терапии интерфероном. Хотя комбинированная терапия значительно не увеличивала стойкий полный ответ, она могла служить стимулятором антивирусной терапии после окончательного определения дозировки и схемы введения.

**Статья предоставлена
представительством компании
«Д-р Фальк Фарма» в Украине**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Davis G.L., Balart L.A., Schiff E.R. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: A multicenter randomized, controlled trial // *N. Engl. J. Med.*— 1989.— 321.— P. 1501—1506.
2. Di Bisceglie A.M., Martin P., Kassianides C. et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *N. Engl. J. Med.*— 1989.— 321.— P. 1506—1510.
3. Saez-Royuela F., Porres J.C., Moreno A. et al. High doses of recombinant α -interferon or α -interferon for chronic hepatitis C: A randomized, controlled trial // *Hepatology.*— 1991.— 13.— P. 327—331.
4. Marcellin P., Boyer N., Giostra E. et al. Recombinant human α -interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: A multicenter randomized controlled trial from France // *Hepatology.*— 1991.— 13.— P. 393—397.
5. Reichard O., Foberg U., Fryden A. et al. High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon- α for 60 weeks // *Hepatology.*— 1994.— 19.— P. 280—285.

6. Kanai K., Kako M., Okamoto. H. HCV genotypes in chronic hepatitis C and response to interferon // *Lancet.*— 1992.— 339.— P. 1543.
7. Yoshioka K., Kakumu S., Wakita T. et al. Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon- α , therapy: Relationship to genotypes of hepatitis C virus // *Hepatology.*— 1992.— 16.— P. 293—299.
8. Crosignani A., Battezzati P.M., Setchell K.D.R. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes and bile acid metabolism in chronic active hepatitis: A dose-response study // *Hepatology.*— 1991.— 13.— P. 339—344.
9. Rolandi E., Franceschini R., Cataldi A. et al. Effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on serum liver damage indices in patients with chronic active hepatitis. A double-blind controlled study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1991.— 40.— P. 473—476.
10. Kiso S., Kawata S., Imai Y. et al. Prominent effect of ursodeoxycholic acid on γ -glutamyltranspeptidase in patients with chronic type C hepatitis (abstract) // *Hepatology.*— 1991.— 14.— P. 82A.
11. Kiso S., Kawata S., Imai Y. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid therapy in chronic viral hepatitis C with high serum γ -glutamyltranspeptidase levels // *J. Gastroenterol.*— 1996.— 31.— P. 75—80.

12. Garson J.A., Tedder R.S., Briggs M. et al. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by «nested» polymerase chain reaction and prediction of infectivity // *Lancet*.— 1990.— 335.— P. 1419—1422.

13. Chayama K., Tsubota A., Arase Y. et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA by competitive nested polymerase chain reaction // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1993.— 8.— P. 40—44.

14. Okamoto H., Sugiyama Y., Okada S. et al. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: Application to clinical surveys and tracing infectious sources // *J. Gen. Virol.*— 1992.— 73.— P. 673—679.

15. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*.— 1981.— 1.— P. 431—435.

16. Mazzella G., Cipolla A., Novelli V. et al. Can UDCA increase

response to interferon in chronic hepatitis C (abstract) // *Gastroenterology*.— 1994.— 106.— P. A941.

17. Hagiwara H., Hayashi N., Mita E. et al. Quantitation of hepatitis C virus RNA in serum of asymptomatic blood donors and patients with type C chronic liver disease // *Hepatology*.— 1993.— 17.— P. 545—550.

18. Yuki N., Hayashi N., Kasahara A. et al. Quantitative analysis of antibody to hepatitis C virus envelope 2 glycoprotein in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Hepatology*.— 1996.— 23 (5).— P. 947—952.

19. Kato N., Yokosuka O., Hosoda K. et al. Quantification of hepatitis C virus by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: increase of the virus in advanced liver disease // *Hepatology*.— 1993.— 18 (1).— P. 16—20.

20. Tsubota A., Chayama K., Ikeda K. et al. Factors predictive of response to interferon-alpha therapy in hepatitis C virus infection // *Hepatology*.— 1994.— 19 (5).— P. 1088—1094.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНУ-АЛЬФА З УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЮ КИСЛОТОЮ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С: РАНДОМІЗОВАНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

S. Kiso, S. Kawata, S. Tamura, Y. Imai, Y. Inui, T. Nagase, Y. Maeda, E. Yamasaki, H. Tsushimo, T. Igura, S. Himeno, K. Seki, Y. Matsuzava

Ефективність терапії інтерфероном при хронічному гепатиті С усе ще недостатня. Визначали ефективність комбінування інтерферону з урсодезоксихолевою кислотою (УДХК) при хронічному гепатиті С в процесі рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного в Японії. Вісімдесят хворих на хронічний гепатит С сліпим методом були розділені на дві групи по 40 чоловік: група А одержувала інтерферон, Б — комбінацію інтерферону з УДХК. Людський інтерферон (6 МЕ/добу) вводили внутрішньом'язово протягом 2 тиж, а потім — по 3 рази на тиждень протягом 22 тиж. 24-тижневий період дослідження супроводжувався 24 тижнями спостереження. Хворим групи Б УДХК вводили в дозі 600 мг/добу перорально, спочатку з інтерфероном, а потім протягом ще 48 тиж — у вигляді монотерапії. Швидкість нормалізації АЛТ і кліренсу вірусів гепатиту С (HCV) при вірусемії наприкінці 24-тижневої терапії інтерфероном були ідентичні в групах А і Б (58 проти 60% і 55 проти 48% відповідно). Наприкінці 24-тижневого спостереження швидкість нормалізації рівня АЛТ в обох групах не відрізнялася (35 проти 43%), у той час як швидкість кліренсу вірусів була вищою в групі Б (40%), чим А (23%), але розходження не були достовірними ($P = 0,14$). Стійка повна відповідь, тобто РНК HCV негативний результат наприкінці спостереження і підтримка АЛТ у нормальних межах у періоді спостереження, частіше зустрічалася в групі Б (38%), чим А (18%), хоча розходження не були достовірні ($P = 0,08$). Частота реактивації HCV після інтерферонотерапії була нетривалою і значно нижчою в групі Б (16%), чим А (59%; $P < 0,01$). Хоча це комбіноване лікування не призводило до досить тривалої повної відповіді, воно могла служити як допоміжна антивірусна терапія при визначеному дозуванні і тривалості.

EFFICACY OF COMBINATION THERAPY OF INTERFERON-ALPHA WITH URSODEOXYCHOLIC ACID IN CHRONIC HEPATITIS C: A RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL

S. Kiso, S. Kawata, S. Tamura, Y. Imai, Y. Inui, T. Nagase, Y. Maeda, E. Yamasaki, H. Tsushimo, T. Igura, S. Himeno, K. Seki, Y. Matsuzava

The efficacy of interferon-alpha therapy in the treatment of chronic hepatitis C is still limited. A combination therapy of interferon-alpha with ursodeoxycholic acid (UDCA) was tested for its efficacy in the treatment of chronic hepatitis C by a randomized controlled study. Eighty consecutive Japanese patients with chronic hepatitis C were randomly divided into two groups: one group was treated with interferon-alpha (group A, $n = 40$) and the other with a combination of interferon-alpha and UDCA (group B, $n = 40$). In both groups, human interferon-alpha (6 million units per day) was intramuscularly injected daily for 2 weeks and then three times a week for 22 weeks; this 24-week period was followed by 24 weeks of observation. In group B, UDCA was also administered, daily at a dose of 600 mg orally, from the beginning of the interferon therapy and administration was continued for 48 weeks. The rates for ALT normalization and clearance of hepatitis C virus (HCV) viremia at the end of the 24-week interferon therapy were similar for groups A and B (58% vs 60% and 55% vs 48%, respectively). At the end of the 24-week follow-up, the sustained normalization rates for ALT levels for the two groups were not different (35% vs 43%), while the rate of clearance was higher in group B (40%) than in group A (23%), but the difference was not significant ($P = 0.14$). The sustained complete response, i. e., HCV RNA negativity at the end of the follow-up, as well as the maintenance of ALT normalization during the follow-up period, was more frequent in group B (38%) than in group A (18%) although the difference was not significant ($P = 0.08$). The rate of HCV reactivation after interferon was discontinued was significantly lower in group B (16%) than in group A (59%) ($P < 0.01$). Although this combination therapy did not lead to a sufficiently sustained complete response, it could serve as adjuvant antiviral therapy when a suitable dosage and administration period are determined.