

## НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

В апреле 2006 г. в Вене состоялась 41-я конференция Европейской ассоциации исследований заболевания печени (EASL). Обсуждали актуальные вопросы гепатологии. Особое внимание было уделено лечению хронических вирусных гепатитов.

### **«Пегасис» — новые перспективы в лечении пациентов, которые не отвечают на терапию «Пегинтроном»\***

Уже ни у кого не вызывает сомнения необходимость в этиотропной терапии вирусного гепатита С (ГС) вследствие возможности развития таких форм инфекции, как хронический гепатит, цирроз и рак печени, приводящих к летальному исходу. С 90-х годов XX ст. основным этиотропным средством для лечения хронических вирусных гепатитов были интерфероны (ИФН). Они тормозят процессы фиброобразования в печени и соответственно — формирования цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Это позволяет считать их препаратами выбора при хроническом гепатите С (ХГ-С). В настоящее время активно обсуждается проблема лечения ГС в связи с особенностями течения заболевания и возможностью развития резистентности возбудителя на фоне неадекватно подобранной схемы терапии.

Новые возможности для лечения ХГ-С открываются с появлением пегилированного ИФН- $\alpha$ , который представляет собой стандартный интерферон, конъюгированный с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Процесс пегилирования ИФН- $\alpha$  привел к снижению скорости выведения препарата почками, увеличению периода полураспада, более длительной циркуляции его в крови в необходимой концентрации, что позволяет уменьшить количество инъекций до 1 раза в 1 нед. Благодаря этим свойствам пегилированный ИФН имеет, сравнительно со стандартным ИФН- $\alpha$ , большую противовирусную активность и низкую антигенность.

Существует два поколения пегилированных ИФН. Пегинтерферон  $\alpha$ -2b («Пегинтрон») относится к первому поколению и является пролекарством ИФН с молекулярной массой 12 кДа, в котором молекула ПЭГ присоединена к интерферону нестабильной связью (эфирная связь, которая легко поддается гидролизу). Вследствие этого препарат выпускают в виде сухого вещества, и его разводят непосредственно перед использованием. В организме пегинтерферон  $\alpha$ -2b быстро метаболизируется пептидазами. Клинически доказано, что достаточная для ви-

русной супрессии концентрация препарата поддерживается на протяжении 72—80 ч, то есть 3—3,5 сут. Особенностью пегинтерферона  $\alpha$ -2b является достаточно резкое колебание концентрации препарата в сыворотке, что вызывает большое количество побочных эффектов. Дозу пегинтерферона  $\alpha$ -2b определяют из расчета на 1 кг массы тела. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что через 72 ч после введения пегинтерферона  $\alpha$ -2b повышается вирусная нагрузка. Так, Formanн, Ferenc и соавторы (2002) показали, что пегинтерферон  $\alpha$ -2b необходимо назначать 2 раза в 1 нед, поскольку его терапевтическая концентрация 1 мкг/кг в плазме не сохраняется в течение 7 сут.

«Пегасис» (пегинтерферон  $\alpha$ -2a) — представитель новой генерации пегилированных ИФН, является стабильной молекулой с разветвленным ПЭГ массой 40 кДа, связанной с молекулой ИФН ковалентным амидным мостиком в области лизина. Доказано, что «Пегасис» является единственным пегилированным ИФН, применяемым для лечения хронических вирусных гепатитов, который сохраняет постоянную концентрацию в плазме в течение 168 ч. Именно благодаря этому свойству гарантируется постоянная и стабильная вирусная супрессия и достигаются наивысшие результаты устойчивого вирусологического ответа. Благодаря отсутствию колебаний концентрации «Пегасиса» в сыворотке крови побочные явления наблюдаются реже, чем при терапии обычными ИФН. Вследствие ограниченного распределения «Пегасис» применяют в фиксированной дозе 180 мкг независимо от массы тела, так как объем крови у людей достаточно стабилен даже при значительной разнице массы тела (Lamb и соавт., 2000).

У больных ХГ-С нередко возникает необходимость в повторном лечении препаратами ИФН, преимущественно при рецидивировании заболевания или отсутствии ответа после первого курса терапии. Повторные курсы терапии ИФН у «отрицательных» респондентов, то есть больных ХГ-С, у которых уже при первой попытке применения ИФН во время трехмесячного контроля не выявили положительных сдвигов, дальнейшее продолжение лечения, как и назначение повторных курсов, было нецелесообразным (P. Marcellin и соавт., 1994; Bonkovsky и соавт., 1996). Но в связи с разработкой пегилированных ИФН, эффективность которых вдвое превышает таковую стандартного ИФН (S. Zeuzem и соавт., 2000), и ввиду различий в эффективности разных поколений пегилированных ИФН вследствие указанных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики

\* По материалам:

Marcellin P., Teuber G., Canva V. et al. Efficacy of standard-dose and fixed-dose induction peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) among pegylated interferon alfa-2b (12KD)/ribavirin non-responders: interim analysis of the REPEAT study. Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 26—30, 2006; Vienna, Austria. Abstract 11.

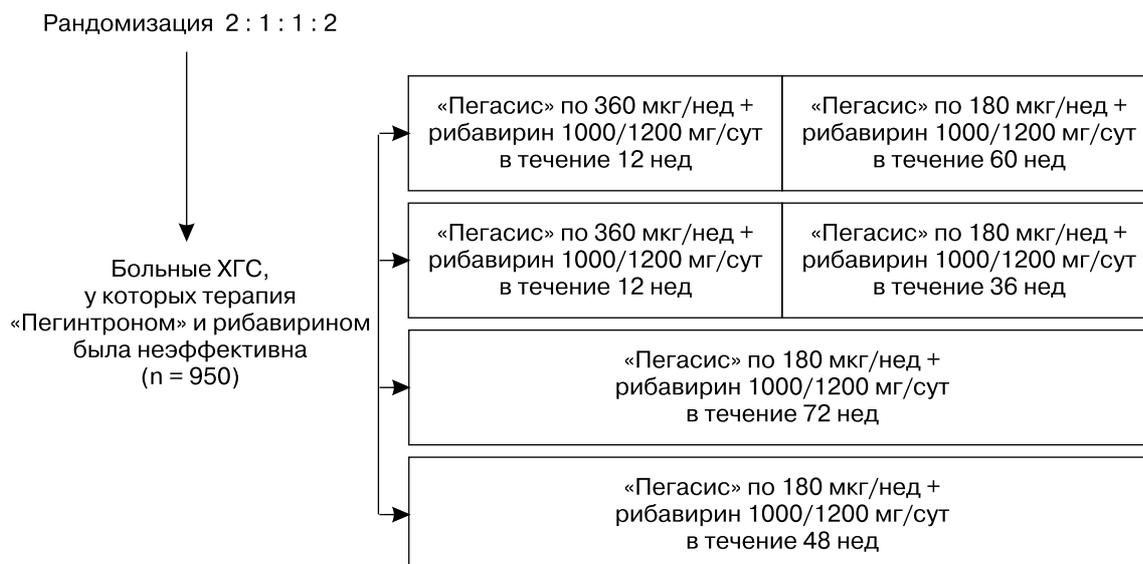


Рисунок. Дизайн исследования REPEAT

возникла необходимость в изучении эффективности повторной ИФН-терапии больных ХГ-С, не ответивших на предшествующий курс лечения.

REPEAT (REtreatment with PEGasys in pATients not responding to Peg-Intron therapy) — первое глобальное исследование эффективности комбинации «Пегасиса» и «Копегуса» у больных ХГ-С (рисунок), не ответивших на комбинированную терапию пегинтерфероном  $\alpha$ -2b («Пегинтрон») и рибавирином (P. Marcellin, G. Teuber, V. Canva, и соавт.).

В исследование включены 950 пациентов, у которых на 12-й неделе или в конце лечения «Пегинтроном» и рибавирином определяли РНК ВГС. Участники исследования распределены на 4 группы. Больные групп А и В принимали «Пегасис» по 360 мкг/нед в течение 12 нед (индукционная доза), а затем по 180 мкг/нед в последующие 60 или 36 нед соответствен-

но. Пациенты из групп С и D получали «Пегасис» в дозе 180 мкг/нед в течение 72 или 48 нед соответственно. Все группы были сопоставимы по исходным характеристикам (табл. 1). Все пациенты получали «Копегус» (рибавирин) в дозе 1000—1200 мг/сут. РНК ВГС определяли качественным и количественным методами ПЦР. Данные, полученные в группах А и В (индукционная доза «Пегасиса»), а также в группах С и D («Пегасис» в стандартной дозе) были объединены.

Основные промежуточные результаты исследования REPEAT представлены в табл. 2.

• У 45% больных, получавших стандартные дозы «Пегасиса» и «Копегуса», был достигнут ранний вирусологический ответ (РВО), который определялся как отсутствие в крови РНК ВГС или снижение ее уровня на  $\geq$  Ig 2 по сравнению с исходным (n = 469). В группе пациентов, получавших индукционные дозы

Таблица 1. Исходные характеристики групп пациентов

Показатель	«Пегасис» по 180 мкг/нед (n = 469)	«Пегасис» по 360 мкг/нед (n = 473)
Мужчины	68	63
Средний возраст, годы	27,4	48,3
Индекс массы тела $\pm$ SD, кг/м <sup>2</sup>	28 $\pm$ 5,0	28 $\pm$ 5,5
Европейская раса, %	88	88
Негроидная раса, %	9	8
Средний уровень АЛТ, МЕ/л	54,5	52,1
1-й генотип ВГС, %	91	91
Цирроз или мостовидный фиброз, %	28	25
Средний уровень РНК ВГС $\pm$ SD, 10 <sup>6</sup> МЕ/мл	4,9 $\pm$ 5,7	5,4 $\pm$ 6,6
Средняя длительность предшествующей терапии «Пегинтроном», нед	28	28

Примечание. SD — стандартное отклонение.

Таблиця 2. Промежуточные результаты исследования REPEAT (через 12 нед)

Показатель	Доза «Пегасиса»		P
	Стандартная (180 мкг/нед; n = 469)	Фиксированная индукционная (360 мкг/нед; n = 473)	
РНК ВГС < 50 МЕ/мл	13	20	0,003
РНК ВГС < 600 МЕ/мл	25	42	< 0,0001
Снижение РНК ВГС Ig 2 МЕ/мл	45	62	< 0,0001

«Пегасиса» в течение первых 12 нед терапии, уровень РВО составил 62%.

- РВО у больных с выраженным фиброзом или циррозом печени, получавших «Пегасис» в индукционной дозе, был достигнут в 50% случаев (n = 119).

- Профиль и частота возникновения неблагоприятных эффектов сопоставимы у больных, получавших «Пегасис» в стандартных и индукционных дозах. Из побочных эффектов наблюдались слабость, головная боль и тошнота.

В целом через 12 нед терапии фиксированная индукционная доза «Пегасиса» 360 мг была эффективнее стандартной.

Предварительные результаты исследования REPEAT дают надежду на излечение даже таком трудной для терапии категории пациентов, как неответчики на пегинтерферон 1-го поколения («Пегинтрон»). Окончательные результаты исследования REPEAT будут доступными в 2007 г.

**Информация предоставлена  
компанией «Хоффманн Ля Рош»**