



И.А. Зайцев, Ю.Я. Бабаев, О.Н. Домашенко,
А.А. Заплотная, Т.С. Миронова, Д.С. Паниева
Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Эффективность и безопасность противовирусной терапии хронического гепатита С препаратами «Альфарекин» и «Ливел» у больных, инфицированных 2(3)-м генотипами вируса

Ключевые слова

Хронический вирусный гепатит С, устойчивый вирусологический ответ, побочные эффекты.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГ-С) является одной из важных проблем здравоохранения. Число инфицированных вирусом гепатита С (HCV) в мире приближается к 150–200 млн, из них около 10 млн приходится на страны Восточной Европы [1]. В США ХВГ-С является ведущей причиной хронических болезней печени и наиболее частым показанием для трансплантации печени. Точных данных о распространенности ХВГ-С в Украине нет, тем не менее скрининг декретированных контингентов населения в Донецкой области позволяет говорить о среднем уровне инфицированности, превышающем 3%. Не менее чем у четверти больных хроническим гепатитом развивается цирроз печени, ограничивающий продолжительность их жизни.

Современная комбинированная противовирусная терапия пегилированным интерфероном (ИФН) и рибавирином (РБВ) позволяет добиться полного выздоровления у 50–60% больных [2]. К сожалению, высокая стоимость препаратов ограничивает их применение в Украине небольшой группой пациентов из огромного количества нуждающихся в терапии. Поэтому с точки зрения соотношения эффективность-стоимость лечения менее эффективные,

однако более дешевые схемы терапии могут оказаться достаточно актуальными.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии ХВГ-С отечественным препаратом интерферона α -2b «Альфарекин®» («Про-Фарма», Украина) и рибавирином «Ливел®» (Корея).

Материалы и методы

Отбор пациентов

В исследование включали больных ХВГ-С, диагноз у которых был подтвержден обнаружением антител к HCV не менее чем за 6 мес до начала терапии, отсутствием коинфекции другими гепатотропными вирусами и ВИЧ. Всем больным проведено качественное исследование на наличие РНК HCV, определение вирусной нагрузки и генотипирование вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В исследование включали пациентов, инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса, поскольку именно для этой категории больных соотношение эффективности — стоимость лечения препаратами линейного ИФН и РБВ является оптимальным.

Исключающими критериями были концентрация альфа-фетопротейна более 50 нг/мл, психические нарушения, декомпенсированные заболе-

вания сердечно-сосудистой системы, гемофилия, декомпенсированный сахарный диабет и любые аутоиммунные заболевания.

Дизайн и организация исследования

Отбор и включение пациентов в исследование продолжались в течение 2011 и 2012 гг. Последний пациент, включенный в исследование, пришел на финальный визит в клинику в ноябре 2012 г. Всего в исследование было включено 26 больных.

Все пациенты получали ИФН подкожно по 3 МЕ 3 раза в неделю и РБВ внутрь в суточной дозе 1000 мг для пациентов с массой тела до 75 кг или 1200 мг для пациентов, чей вес превышал 75 кг. Оба препарата начинали и прекращали принимать в одно и то же время. Продолжительность лечения составляла 24 нед.

Состояние пациентов и результаты анализов оценивали до начала лечения, на 4, 8, 12, 20 и 24-й неделе лечения, а затем через 24 нед после прекращения терапии.

Все биохимические и гематологические исследования выполняли в одной и той же лаборатории. РНК HCV (качественное исследование) определяли на 4, 12 и 24-й неделе лечения и через 24 нед после прекращения терапии.

Изучали наличие быстрого (БВО), раннего (РВО) вирусологического ответа, ответа к концу лечения (ОКЛ) и устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Побочные эффекты классифицировали по выраженности на мягкие, умеренные и тяжелые.

Оценка эффективности

Главной конечной целью было достижение УВО, определяемого по отсутствию РНК HCV в сыворотке крови через 24 нед после завершения лечения.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета описательной статистики.

Результаты

Характеристика пациентов

Возраст больных варьировал от 30 до 59 лет (табл. 1). Большую часть обследованных составили мужчины (65,4 %). Главными путями инфицирования, с точки зрения больных, были медицинские манипуляции (73,1 %), в том числе гемотрансфузии (7,7 %). Внутривенное введение наркотиков подтвердили 2 (7,7 %) пациента. Установленная по этим данным приблизительная давность заболевания у большинства больных не превышала 10 лет (в среднем —

(5,93 ± 1,4) года) и варьировала от 1 года до 20 лет. У 4 (15,4 %) пациентов путь инфицирования установлен не был.

У 9 больных можно было предполагать наличие сопутствующей жировой болезни печени: 5 указали на злоупотребление алкоголем, у 2 больных был сахарный диабет 2 типа, еще у 2 — ожирение. У 3 пациентов был диагностирован компенсированный (класс А по Чайльду-Пью) цирроз печени (у 2 — клинически, у 1 — на основании фибротеста).

Практически у всех пациентов (92,3 %) был повышен уровень сывороточных трансаминаз (у 30,8 % АЛТ была повышена менее чем в 3 раза, у остальных — в 3–10 раз). Вирусная нагрузка ожидаемо варьировала от $1,0 \cdot 10^5$ до $6,4 \cdot 10^6$ МЕ/мл и у 62,5 % могла быть классифицирована как высокая (более $4 \cdot 10^5$ МЕ/мл).

Вирусологический ответ

Из 26 больных лечение завершили 22 (табл. 2). Из них 1 пациент был исключен из-за некомплаентности (после 2-го месяца лечения), 1 — вследствие развития декомпенсации цирроза (после 2-го месяца терапии) и еще 2 — из-за отсутствия вирусологического ответа на терапию (ноль-ответчики).

БВО развился у 84,6 % больных, в том числе у одного больного с циррозом. Из 4 пациентов без БВО у 2 был цирроз, из них у одного впоследствии развился РВО, у другого (без РВО) лечение было прекращено. 1 пациент с БВО выбыл из исследования до 12-й недели вследствие некомплаентности.

РВО развился у 22 из 24 пациентов, получивших лечение в течение 12 нед, у одного из них РНК к концу лечения была выявлена вновь (вирусологический прорыв). Это была пациентка 52 лет с давностью заболевания около 20 лет, на основании чего можно предположить наличие

Таблица 1. **Характеристика пациентов на момент включения в исследование**

Показатель	Значение
Возраст, лет	42,7 ± 9,6
Мужчины/женщины	17/9
АЛТ/верхняя граница нормы	2,92 ± 2,12
АСТ/верхняя граница нормы	1,87 ± 0,87
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	1233967,9 ± 512543,5
2-й генотип	8 (30,7 %)
3-й генотип	18 (69,3 %)

Таблиця 2. Частота вірусологічного відповіді на терапію «Альфарекином» і «Лівелом»

Вірусологічний відповідь	Кількість хворих з відповіддю/кількість завершивших данню фазу терапії
К концу 4-й недели (БВО)	22/26 (84,6 %)
К концу 1-й недели (РВО)	22/24 (91,7 %)
К концу лечения (ОКЛ)	21/24 (87,5 %)
К концу последующего наблюдения (УВО)	18/24 (75,0 %)
Неотвѣтившие на лечение	
Ноль-ответчики	2/24 (8,3 %)
Вірусологічний прорыв	1/24 (4,2 %)
Рецидив	3/21 (14,3 %)

тяжелого фиброза как причины отсутствия ответа на лечение.

У 3 из 21 больного с ОКЛ развился рецидив болезни. Одна из пациенток имела цирроз печени, подтвержденный фибротестом. Еще у одного больного имела место избыточная масса тела, диабет. Причины рецидива у 3-го пациента остались неясными.

Таким образом, БВО был хорошим предиктором вирусологического ответа на лечение. У всех больных с УВО имел место БВО.

Показатели, связанные с вирусологическим ответом

Очевидно, что наличие цирроза является неблагоприятным фактором вирусологического ответа. У одной из пациенток с циррозом, несмотря на развитие БВО, РВО, ОКЛ УВО на лечение так и не развился. На развитие УВО оказывает влияние наличие ожирения, сахарного диабета. Однако малое число наблюдений не позволяет нам статистически обосновать правоту такого вывода.

Развитие УВО, по нашим данным, никак не коррелировало с исходной активностью сывороточных трансаминаз и вирусной нагрузкой. Имеющееся противоречие с литературными данными является кажущимся, поскольку в исследование включали пациентов исключительно с повышенным, а не нормальным уровнем АЛТ и АСТ (у последних частота вирусологического ответа на лечение обычно меньше на 7–8 %) [4, 6]. Мы также не обнаружили существенных различий в величине вирусологического ответа в зависимости от пола больного.

Таблиця 3. Частота побочных эффектов при лечении «Альфарекином» і «Лівелом»

Побочные эффекты	Кількість
Гематологические	
Снижение гемоглобина на 10 г/л и более	16 (61,54 %)
Тромбоцитопения	23 (88,46 %)
Лейкопения	16 (61,54 %)
Гриппоподобный синдром	
Головная боль	23 (88,46 %)
Усталость	26 (100,00 %)
Недомогание	24 (92,31 %)
Миалгии/артралгии	10 (38,46 %)
Лихорадка	26 (100,00 %)
Гастроинтестинальные симптомы	
Анорексия или снижение аппетита	16 (61,54 %)
Диспепсия	10 (38,46 %)
Сухость в полости рта	21 (80,77 %)
Диарея	10 (38,46 %)
Запоры	3 (11,54 %)
Психиатрические симптомы	
Беспокойство	5 (19,23 %)
Депрессия	7 (26,92 %)
Нарушение сна	12 (46,15 %)
Раздражительность	16 (61,54 %)
Респираторные симптомы	
Кашель	3 (11,54 %)
Конъюнктивит	2 (7,69 %)
Ринит	2 (7,69 %)
Дерматологические	
Алопеция	14 (53,85 %)
Зуд	7 (26,92 %)
Сухая кожа	19 (73,08 %)
Воспаление в месте инъекции (боль в месте инъекции)	10 (38,46 %)
Побочных эффектов на 1 больного	12,5

Безопасность

Побочные эффекты (табл. 3) встречались достаточно часто: в среднем на 1 пациента приходилось 12,8 из 25 анализируемых возможных побочных эффектов (ПЭ).

Снижение концентрации гемоглобина (на 10 г/л и более), связанное в первую очередь с приемом РБВ, наблюдали более чем у половины больных. Однако только у 1 пациентки со снижением уровня гемоглобина менее 100 г/л потребовалась коррекция дозы РБВ, что позволило вернуться к исходной дозе препарата. Тромбоцитопения встречалась практически у 90 % пациентов, однако ни у одного не достигла критически низкого уровня (менее $50 \cdot 10^9$ /л). Лейкопения также могла быть отнесена к частым побочным эффектам. Выраженная гранулоцитопения (менее $750/\text{мм}^3$), потребовавшая коррекции дозы препарата, имела место у 2 больных циррозом. Наиболее часто гематологические нарушения встречались в период между 1-м и 2-м месяцами терапии.

Гриппоподобный синдром был ожидаемо частым в связи с использованием линейного ИФН. Диспепсия, диарея и запоры встречались примерно у каждого третьего пациента, однако наиболее частыми из диспептических явлений были снижение аппетита, сухость во рту, которые отмечали 60–80 % больных. После 2-го месяца терапии больные адаптировались к действию препарата и редко предъявляли жалобы подобного характера.

Психические отклонения были относительно редкими. Также, как и при лечении другими ИФН, включая пегилированные, превалировали раздражительность и нарушение сна.

Респираторные симптомы встречались относительно редко. Чаще всего больных беспокоил кашель (12 %).

Сухость кожи была наиболее частым дерматологическим симптомом, наибольшая частота которого регистрировалась к 3–4-му месяцу лечения. Напротив, алопеция чаще встречалась к концу лечения.

В одном случае мы наблюдали развитие декомпенсации цирроза печени (появление асцита), что можно расценивать как серьезный побочный эффект, который был причиной прекращения терапии. Однако это не является особенностью

именно этого лекарственного препарата. Развитие декомпенсации возможно при применении любых ИФН.

Обсуждение

Проведенное исследование показало высокую эффективность комбинации «Альфарекина» и «Ливела» в лечении больных ХВГ-С, инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса. Частота УВО на лечение (75 %) в нашем исследовании сопоставима с результатами рандомизированных клинических исследований эффективности комбинации интерферона α -2b и рибавирина (68,8 % и 78,6 % в цитируемых работах, соответственно) [4, 6]. Частота побочных эффектов при лечении «Альфарекином» и «Ливелом» была примерно в 2 раза выше, чем в упомянутых исследованиях, в первую очередь за счет большей частоты гриппоподобного, гастроинтестинального и дерматологического синдромов. Респираторные симптомы у наших больных встречались значительно реже (в 9,3 % случаев по сравнению с 15,5 % в исследовании [3, 5]). Однако при лечении «Альфарекином» и «Ливелом» была меньше частота снижения дозы рибавирина (3,8 по сравнению с 7 % в исследовании [5]) и досрочного прекращения терапии вследствие побочных эффектов (3,8 по сравнению с 8 %).

Выводы

Таким образом, комбинированная терапия препаратами «Альфарекин» и «Ливел» высокоэффективна у больных хроническим вирусным гепатитом С, инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса.

Развитие быстрого вирусологического ответа является хорошим предиктором устойчивого вирусологического ответа на лечение.

Побочные эффекты терапии хронического вирусного гепатита С «Альфарекином» и «Ливелом» встречаются часто, однако у большинства больных не требуют модификации дозы используемых препаратов и не являются причиной прекращения терапии.

Список литературы

- Alberti A. Hepatitis C. Epidemiology Update // Peginteron Investigators' Update Meeting.— Barcelona, Spain, 2002.
- Hadziyannis S.J., Sette H., Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Int. Med.*— 2004.— Vol. 140(5).— P. 346–355.
- Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet.*— 2001.— Vol. 358 (9286).— P. 958–965.
- Marcellin P., Levy S., Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels // *Hepatology.*— 1997.— Vol. 26 (suppl. 1).— P. 133S–136S.
- McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 339 (21).— P. 1485–1492.
- NIH Consensus Statement. Management of hepatitis C. National Institutes of Health.— 1997.— N 15.— P. 1–41.

І.А. Зайцев, Ю.Я. Бабаєв, О.М. Домашенко,
Г.О. Заплотна, Т.С. Миронова, Д.С. Панієва

Ефективність і безпечність протівірусної терапії хронічного гепатиту С препаратами «Альфарекін» і «Лівел» у хворих, інфікованих 2(3)-м генотипами вірусу

Наведено результати оцінки ефективності і безпечності комбінованої терапії хронічного вірусного гепатиту С препаратом «Альфарекін» (по 3 МО тричі на тиждень) у комбінації з препаратом «Лівел» (1000 або 1200 мг залежно від маси тіла внутрішньо щодня) впродовж 24 тиж у хворих, інфікованих 2-м або 3-м генотипом вірусу. Ефективність терапії оцінювали за досягненням стійкої вірусологічної відповіді. Стійкої вірусологічної відповіді (відсутність РНК вірусу гепатиту С через 24 тиж після завершення лікування) досягнуто у 18 з 24 пацієнтів (75,0 %). Розвиток швидкої вірусологічної відповіді є добрим предиктором стійкої вірусологічної відповіді на лікування. Побічні ефекти терапії хронічного вірусного гепатиту С препаратами вітчизняного виробництва «Альфарекін» і «Лівел» трапляються часто, проте у більшості хворих не потребують модифікації дози і не є причиною припинення терапії.

I.A. Zaytsev, Yu.Ya. Babayev, O.N. Domashenko,
A.A. Zaplotna, T.S. Mironova, D.S. Paniyeva

Efficacy and safety of the antiviral therapy of chronic hepatitis C with preparations Alpharekin and Livel in patients infected with 2(3) genotypes of virus

The article present results of the assessment of efficacy and safety of the combined therapy of chronic viral hepatitis C with combination of *Alpharekin* (3 IU three times a week) and *Livel* (1000 or 1200 mg orally, daily, depending on body mass) during 24 weeks in patients infected with 2(3) genotypes of virus. The efficacy of therapy was assessed upon the achievement of the sustained virologic response. The sustained virologic response (absence of the RNA of the hepatitis C virus after 24 weeks of treatment completions) was gained in 18 from 24 patients (75.0 %). The development of the rapid virologic response is the favorable predictor of the sustained virologic response on the treatment. The side effects of the chronic viral hepatitis C treatment with the domestic preparations *Alpharekin* and *Livel* occurred frequently, however they did not require the dose modification and did not serve the reason for therapy cancelling in the most part of patients. □

Контактна інформація

Зайцев Ігор Анатолійович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
83000, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (62) 381-16-65

Стаття надійшла до редакції 21 січня 2013 р.