

Голубовская О.А., Шкурба А.В., Пронюк К.Е.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovskaya O., Shkurba A., Pronuk K.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

## Результаты открытого исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Альфапег® (пегинтерферон альфа-2b рекомбинантный человека) у взрослых при хроническом гепатите С в составе комплексной терапии (по ограниченной программе)

The results of open-label study evaluating the efficacy and safety of the drug Alfapeg® (recombinant human peginterferon alfa-2b) in adults with chronic hepatitis C in the complex therapy (accordingly the limited program)

---

### Резюме

---

В работе представлены результаты проведенного исследования по применению украинского пегинтерферона альфа-2b рекомбинантного человека – Альфапег® у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С в составе комплексной терапии с рибавирином. Представлена информация о соблюдении требований ICH GCP и этики в проведении исследования. Детально охарактеризованы методы исследований, использованные в работе. Представлена схема дизайна, процедур и фаз исследования. Подробно представлены результаты оценки эффективности применения исследуемого препарата у больных с не 1-м генотипом вируса гепатита С, общей оценки переносимости лечения, в том числе по частоте остановки лечения, снижения дозы, побочным реакциям/явлениям. Оценены результаты анализа параметров биохимических и гематологических показателей крови. На основе проведенных тестов сделан вывод об удовлетворительной и хорошей переносимости исследуемого препарата, высоком комплаенсе за счет удобного применения, высокой противовирусной активности, высокой эффективности и безопасности при применении у взрослых больных хроническим гепатитом С.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, лечение, пегинтерферон альфа-2b.

---

---

**Resume**

---

The paper presents the study results of the domestic human recombinant peginterferon alfa-2b – Alfapeg® application in adult patients with chronic hepatitis C in the complex therapy with ribavirin. It provides the information on compliance with ICH GCP and ethics of the conducted study. The methods of research used in the study are characterized in details. A scheme design, procedures and phases of the study are presented. The detailed results show the effectiveness of the drug during the trial in patients with no-1-genotype HCV, the assessment of total tolerability, including the frequency of treatment cessation, dose reduction, adverse reactions/events. During the analysis we valued the biochemical and whole-blood parameters. On the basis of the conducted tests, the conclusion about satisfactory and fine tolerability of the studied drug, its high compliance due to suitable application and high antiviral activity, great efficiency and safety in adult patients with chronic hepatitis C is made.

**Keywords:** chronic hepatitis C, treatment, peginterferon alfa-2b.

---

Поскольку хронический гепатит С (ХГС) является одной из основных причин тяжелых поражений печени, поиск эффективных методов его лечения остается важной задачей современной гепатологии [1]. Несмотря на значительные достижения мировой медицины в лечении заболевания, в частности с 1-м генотипом вируса гепатита С (тройная терапия), в настоящее время основной стратегией терапии в нашей стране остается комбинация применения пегилированных интерферонов и рибавирина, что связано, прежде всего, с дороговизной препаратов, делающих их абсолютно недоступными для большинства пациентов, и отсутствием государственной поддержки финансирования современных схем терапии [2]. С другой стороны, эффективность тройной терапии пациентов с 3-м генотипом вируса, для которых двойная терапия остается практически единственным доказанным действенным методом лечения, в мировой медицинской практике весьма сомнительна [3]. По данным нашей клиники, комбинация пегилированного интерферона и рибавирина приводит к достижению стойкого вирусологического ответа у 64% больных с 1-м генотипом вируса и у 87% больных с 3-м генотипом вируса [4].

Успешное пегилирование – соединение молекулы интерферона с полиоксизетиленгликолем (ПЭГ) позволило увеличить продолжительность полувыведения интерферона и создать более стабильную его концентрацию в крови, что сделало возможным введение такого комбинированного вещества в препарате 1 раз в неделю и повысило его противовирусную активность [5].

Альфапег® представляет собой пегилированную форму интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного, украинского производства. Альфапег® вводят подкожно в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю. На кафедре инфекционных болезней в 2010–2011 гг. проводилось открытое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Альфапег® (пегинтерферон альфа-2b рекомбинантный человека) у взрослых при хроническом гепатите С в составе комплексной терапии (по ограниченной программе).

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное клиническое испытание было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации, правил Надлежащей клинической практики (ICH GCP), Законом Украины «О лекарственных средствах», положениями руководства по клиническим испытаниям, действующими нормативными документами сферы клинических испытаний [6–7] и в соответствии с протоколом исследования.

В исследование было включено 30 пациентов. Все пациенты отвечали всем требованиям критериев включения/невключения и все они согласно правилам этических исследований добровольно дали письменное согласие на участие в исследовании. Формы данных документов были одобрены ЦЭК Минздрава и рассмотрены ЛЭК Киевской городской клинической больницы № 9.

Для обследования пациентов, определения показателей эффективности и переносимости были использованы следующие методы:

- 1) физикальное исследование (пальпация и перкуссия живота, аускультация сердца и легких, осмотр кожи и видимых слизистых оболочек, измерения АД (ДАД, САД), ЧСС;
- 2) лабораторное исследование:
  - панель гепатита (генотип HCV, ПЦР-диагностика, определение ANA, определение анти-HCV IgG);
  - печеночные пробы (определение активности АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, уровня билирубина общего, фракций билирубина);
  - общий анализ крови (определение эритроцитов, гемоглобина, цветного показателя, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ);
  - общий анализ мочи (цвет, pH, удельный вес, прозрачность, белок, сахар, лейкоциты, эритроциты, соли);
  - биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, белковые фракции, уровень креатинина, холестерина, тимоловая проба);
- 3) инструментальное исследование: УЗИ органов брюшной полости (аппарат УЗИ Voluson 730 Expert (Германия, 2004) с использованием 3D+PD-режима).

Оценка терапевтической эффективности исследуемого препарата проведено на основе:

- определения генотипа HCV в скрининге (в исследование включались только пациенты с не 1-м генотипом);
- определение анти-HCV IgG в скрининге;
- проведение ПЦР-диагностики HCV в скрининге, на 4-й, 12-й и 24-й неделях лечения и через 24 нед. после окончания лечения;
- определение антинуклеарных антител перед началом исследования, а также в динамике исследования (по решению ответственного исследователя в индивидуальных случаях);
- определение активности АЛТ, АСТ, ГГТП в крови на 4-й, 8-й, 12-й, 24-й неделях лечения и через 24 нед. после окончания лечения.

Всем пациентам было проведено УЗИ-обследование на аппарате УЗ-диагностики кафедры инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца, который позволил исследовать органы в режиме 3D-визуализации (сканированные органы рассматриваются в вертикальном, горизонтальном и сагиттальном срезах). Комплексное УЗ-исследование проводили на аппарате УЗ-диагностики последнего

поколения Voluson 730 Expert с использованием конвексных датчиков с частотой 3,5 МГц для двухмерного и трехмерного изображения.

Клиническое испытание запланировано и проведено без контрольной группы, эффективность терапии исследуемым препаратом сравнивалась с литературными данными по применению препаратов пегилированных интерферонов у взрослых, больных ХГС.

Для статистических расчетов использовали программы MS Excel и SPSS 13.0.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного испытания была оценка эффективности и безопасности препарата Альфапег® (пегинтерферон альфа-2b) при лечении взрослых пациентов с ХГС.

Основные задачи:

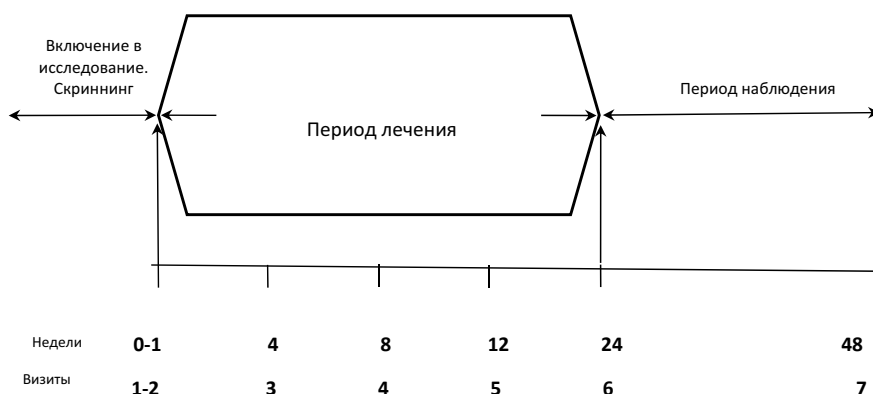
- изучение переносимости препарата Альфапег®;
- изучение эффективности препарата Альфапег® при лечении взрослых пациентов с ХГС;

Данное клиническое испытание было запланировано и проведено по дизайну открытого контролируемого клинического исследования. Эффективность терапии оценивалась в сравнении с литературными данными по применению препаратов пегилированных интерферонов.

На рис. 1 представлена диаграмма дизайна, процедур и фаз клинического испытания.

Пациентам-участникам испытания был назначен исследуемый препарат Альфапег® в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в комбинации с рибавирином. После растворения Альфапег® вводился подкожно. Курс лечения составлял 24 нед. Пациенты получали рассчитанное индивидуально необходимое количество препарата Альфапег® и препарата рибавирина (Ливел).

Также назначались препараты для симптоматического лечения, коррекции побочных реакций лекарственными средствами, применение которых не повлияло на результаты клинического испытания (например, нестероидные противовоспалительные средства).



**Рис. 1. Диаграмма дизайна, процедур и фаз проведенного клинического исследования**

Результаты открытого исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Альфапег® (пегинтерферон альфа-2b рекомбинантный человека) у взрослых при хроническом гепатите С в составе комплексной терапии (по ограниченной программе)

**Таблица 1**  
**Балльная шкала оценки эффективности лечения**

Критерий оценки эффективности	Расшифровка критерия	Балл
Клиническая ремиссия	Отсутствие клинических проявлений	1
Биохимическая ремиссия	Нормальные показатели активности АЛТ спустя 24 нед. после окончания лечения	2
Вирусологическая ремиссия	Отсутствие HCV РНК в сыворотке крови спустя 24 нед. после окончания лечения	3

**Таблица 2**  
**Шкала обобщенной оценки лечения**

Категория эффективности	Баллы
Отсутствие эффективности	0–1
Умеренная эффективность	2–3
Высокая эффективность	5–6

**Таблица 3**  
**Результаты оценки общей эффективности**

Категория эффективности	n	%
Отсутствие эффективности	2	6,67
Умеренная эффективность	1	3,33
Высокая эффективность	27	90,00

Критерии оценки эффективности:

- биохимический ответ;
- стойкий биохимический ответ;
- ранний вирусологический ответ;
- устойчивый вирусологический ответ.

Баллы, полученные по шкале, представленной в табл. 1, суммировались, обобщенная оценка эффективности формировалась по сумме баллов на основании шкалы, представленной в табл. 2.

Результаты оценки общей эффективности приведены в табл. 3.

Таким образом, высокая эффективность наблюдалась у 90,0% пациентов. Стойкий вирусологический ответ был достигнут у 28 пациентов (93,3%).

Результаты оценки переносимости по шкале, приведенной в табл. 4, представлены в табл. 5.

**Таблица 4**  
**Шкала оценки переносимости**

Переносимость	Расшифровка
Неудовлетворительная	Неожидаемые побочные реакции/побочные явления со значительным негативным влиянием на состояние пациента требуют отмены препарата и использования дополнительных медицинских мероприятий
Удовлетворительная	Наличие незначительных побочных реакций/побочных явлений, которые не причинили серьезных проблем пациенту и не требовали отмены препарата
Хорошая	Побочные реакции/побочные явления не отмечены

**Таблица 5**  
**Результаты оценки переносимости**

Категория переносимости	n	%
Неудовлетворительная	0	0,00
Удовлетворительная	26	86,67
Хорошая	4	13,33

Таким образом, хорошая переносимость препарата отмечена у 13,33% пациентов, удовлетворительная – у 86,67%.

Результаты анализа переносимости по частоте остановки лечения, снижения дозы и побочным реакциям/побочным явлениям приведены в табл. 6.

На основании данных табл. 6 можно сделать вывод, что побочные реакции были типичными для лечения пегилированными интерферонами с рибавирином и сопоставимы с таковыми при лечении другими пегилированными интерферонами.

**Таблица 6**  
**Результаты анализа переносимости по частоте остановки лечения, снижения дозы и побочным реакциям/побочным явлениям**

Отмена по причине побочных реакций /побочных явлений				0
Снижение дозы Альфапег				4
Снижение дозы Ливел + 1 кратковременная отмена				5
Побочные реакции/побочные явления	Число пациентов	Серьезная/несерьезная	Причинно-следственная связь	Комментарии
Анемия	4	Несерьезная	+ (с Ливелом)	Клинически значимая анемия, потребовала снижения дозы
Кашель	1	Несерьезная	+ (с Ливелом)	–
Гранулоцитопения	5	Несерьезная	+	Клинически значимая, потребовала снижения дозы
Другие гематологические нарушения	20	Несерьезная	+	–
Лихорадка/гриппоподобный синдром	18	Несерьезная	+	–
Сухость кожи и слизистых оболочек	12	Несерьезная	+	–
Кожные высыпания	2	Несерьезная	+	–
Нарушения сна/бессонница	1	Несерьезная	+	–
Алопеция	1	Несерьезная	+	–
Депрессия	1	Несерьезная	+	Не нуждалась в отмене препарата; принятые меры – психологическая поддержка

Таким образом, на основании анализа динамики клинических проявлений, динамики общеклинических и молекулярно-генетических исследований можно сделать следующие выводы по эффективности и безопасности применения отечественного пегилированного интерферона Альфапег® с рибавирином в лечении больных с ХГС 3-го генотипа:

1. Переносимость терапии указанным препаратом была хорошей или удовлетворительной.
  2. Лечение указанным препаратом имеет высокий комплаенс за счет удобного по частоте применения.
  3. Лечение указанным препаратом имеет хорошую противовирусную эффективность.
  4. Побочные реакции были типичными для лечения пегилированным интерфероном с рибавирином.
  5. Показана высокая эффективность и безопасность препарата Альфапег® в лечении данной категории больных.
- 

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J. of hepatology*. – Vol. 55. – Is. 2. – August 2011.
2. Бездетко, Н.В. Фармакоэкономические аспекты применения пегилированных интерферонов у больных с хроническим вирусным гепатитом С // *Сучасна гастроентерологія*. – № 6 (56). – 2010. – С. 77–82.
3. Stefan Zeuzem, Rolf Hultcrantz, Marc Bourliere, Tobias Goeser, Patrick Marcellin, Jose Sanchez-Tapias, Christoph Sarrazin, Joann Harvey, Clifford Brass, Janice Albrecht Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3 // *J. of Hepatology*. – Vol. 40, Is. 6, P. 993–999, June 2004.
4. Голубовская, О.А. Проблемные вопросы лечения больных гепатитом С [Электронный ресурс] – Режим доступа: [www.intranet.tdmu.edu.ua](http://www.intranet.tdmu.edu.ua)
5. Thomas, H., Foster, G., Platis, D. (February 2004). «Corrigendum to «Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues» // *J. Hepatol.* – 39 (2003) S93–S98. – Vol. 40, Is. 2, P. 364, February 2004.
6. Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань».
7. Наказ МОЗ України від 03.08.2012 № 616 «Типове положення про комісію з питань етики».