



Эффективность цепэгинтерферона альфа в различных популяциях больных хроническим гепатитом С

Ежегодный конгресс «Гепатология сегодня» традиционно собирает множество российских и иностранных специалистов в области заболеваний печени. Участники мероприятия обмениваются информацией, практическими рекомендациями, данными последних научных исследований. В рамках конгресса, состоявшегося 1 апреля 2015 г., особый интерес аудитории вызвал доклад заведующего кафедрой инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессора Андрея Анатольевича ШУЛЬДЯКОВА. Его выступление было посвящено терапии больных хроническим гепатитом С с анализом имеющихся новых схем и доступных для России опций, в том числе с использованием препарата цепэгинтерферона альфа-2b.



В начале своего выступления профессор А.А. Шудьяков отметил, что нельзя недооценивать влияние инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), на течение жизни пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС). Совсем недавно завершился ряд больших эпидемиологических исследований, результаты которых показали, что инфицирование вирусом значительно сокращает продолжительность жизни больных. Хроническая ВГС-инфекция повышает смертность от печеночных и внепеченочных заболеваний¹.

Основной задачей лечения ХГС является элиминация вируса и, как следствие, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества.

Достижение больными ХГС устойчивого вирусологического ответа

(УВО), который расценивается как отрицательный результат обнаружения РНК ВГС через 24 недели после проведенного курса противовирусной терапии, связано со снижением смертности от всех причин.

Таким образом, цель стартовой терапии ВГС-инфекции – снижение смертности от всех причин, но в первую очередь от заболеваний, связанных с поражением печени. Среди ранее не леченных пациентов выделяют самые тяжелые группы больных, нуждающихся в неотложной терапии. В группы с высоким риском тяжелых осложнений входят больные с фиброзом (стадии F3–F4), циррозом, криоглобулинемией (2-й и 3-й типы), тяжелым поражением почек (протеинурией, нефротическим синдромом, мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом),

а также пациенты после трансплантации.

Группа пациентов высокого приоритета для лечения ВГС-инфекции, но с возможностью на непродолжительное время отложить терапию включает больных с фиброзом печени стадии F2, коинфекцией с ВИЧ или вирусом гепатита В, иными сопутствующими заболеваниями печени, синдромом хронической усталости, сахарным диабетом и др. Последние 15 лет в гепатологии отмечены выдающимися достижениями в области лечения ХГС, в том числе 1-го генотипа. Если в начале этого века эффективность терапии составляла 42–46% в плане достижения УВО, то с 2013 г., с появлением препаратов прямого противовирусного действия, она достигла 90–100%.

Основные группы современных противовирусных препаратов

¹ Lee M.H., Yang H.I., Lu S.N. et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study // J. Infect. Dis. 2012. Vol. 206. № 4. P. 469–477.



Сателлитный симпозиум компании «БИОКАД»

прямого действия – ингибиторы протеазы, ингибиторы полимеразы, ингибиторы NS5A. Они характеризуются так называемым прямым противовирусным действием, при этом блокируют ключевые внутриклеточные этапы размножения вируса. К преимуществам препаратов прямого противовирусного действия, используемых в терапии ВГС-инфекции, относятся эффективность, упрощенные схемы и мониторинг, высокий уровень безопасности, удобство использования. Однако, применяя препараты прямого противовирусного действия, необходимо учитывать первичную и вторичную резистентность вируса к ним, неодинаковую эффективность в отношении различных генотипов вируса, латентные резервуары вируса, безопасность и переносимость препаратов и их комбинаций, особенно у пациентов с циррозом печени, различия в эффективности препаратов. Не следует забывать и о возможном нарушении пациентами режима приема лекарственных средств, неадекватном назначении терапии, сопутствующих заболеваниях. Но самым главным лимитирующим фактором для широкого использования в клинической практике препаратов с прямым противовирусным действием остается их очень высокая стоимость.

Эффективным подходом к решению одной из проблем терапии ВГС-инфекции является определение перед началом лечения резистентности вируса к препаратам, что должно быть закреплено в соответствующих рекомендациях. Необходимо также учитывать возможность межлекарственных взаимодействий, которые могут обуславливать увеличение токсичности препаратов или снижение их эффективности. Это особенно актуально при использовании этих лекарственных средств у ВИЧ-инфицированных лиц, вынужденных принимать пожизненно по меньшей мере три антиретровирусных препарата. В то

же время, как отметил профессор А.А. Шульдяков, все недостатки прямых противовирусных препаратов меркнут на фоне их цены. Несмотря на высокую распространенность ХГС в мире, стоимость препаратов для лечения данного заболевания чрезвычайно высока. Например, 12-недельный курс лечения препаратами зарубежных компаний обойдется пациенту в 84 000–95 000 долларов. Существующие в России реалии таковы, что в ближайшее время прямые противовирусные препараты по государственным программам закупаться не будут. В связи с этим в качестве терапии первой линии ХГС оправдано использование пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) альфа в сочетании с рибавирином.

Лечение ХГС с использованием ИФН достаточно затруднительно, поскольку требует более продолжительных сроков и инъекционного введения, сопровождается более выраженными нежелательными явлениями, сопряжено со сложным мониторингом в процессе терапии. Несмотря на это, за прошлые годы достигнуты положительные результаты в терапии ВГС-инфекции препаратами ИФН.

В ряде исследований доказана эффективность комбинации ПЭГ-ИФН с ИФН-альфа и рибавирином в лечении ХГС у больных в зависимости от генотипа. Больные ХГС даже со сложным для терапии 1-м генотипом при благоприятных предикторах в течение 24 недель достигали быстро вирусологического ответа (БВО) в 90% случаев. Значение имеет и то, что ПЭГ-ИФН-альфа хорошо изучены, в том числе в плане отдаленных побочных эффектов, широко используются для лечения ХГС и знакомы практикующим врачам. На отечественном фармацевтическом рынке появился препарат, разработанный российской биотехнологической компанией «БИОКАД». Препарат содержит оригинальную молекулу ПЭГ-ИФН-альфа со стабильной струк-

турой. Препарат отличается наличием одного изомера, что гарантирует стабильную прогнозируемую противовирусную активность за счет отсутствия гетерогенности биологических свойств других изомеров. Новый препарат имеет устойчивую связь между полиэтиленгликолем и ИФН-альфа, что обуславливает его стабильность. Учитывая уникальные свойства препарата, эксперты Всемирной организации здравоохранения присвоили ему новое международное непатентованное наименование – цепэгинтерферон альфа-2b. Торговое название лекарственного средства – Альгерон.

Противовирусной эффективностью препарата Альгерон в терапии ХГС посвящен ряд исследований. В многоцентровом открытом рандомизированном сравнительном исследовании участвовали 150 взрослых больных ХГС, ранее не леченных препаратами ИФН. Пациенты были стандартно стратифицированы по четырем признакам – возрасту, полу, генотипу и вирусной нагрузке. Больных рандомизировали на три группы. В двух основных группах больные получали Альгерон в дозе 1,5 или 2,0 мкг/кг один раз в неделю в комбинации с рибавирином (800–1400 мг/сут), в группе активного контроля – ПЭГ-ИФН-альфа-2b (ПерИнтрон) 1,5 мкг/кг один раз в неделю в комбинации с рибавирином (800–1400 мг/сут). После 12 недель терапии оценивали эффективность лечения путем определения частоты достижения БВО (после четырех недель) и раннего вирусологического ответа (после 12 недель). По прошествии 24 недель после последнего приема препаратов у пациентов оценивали УВО.

При изучении распределения генотипов ВГС среди пациентов отмечалось преобладание генотипов 1b и 3a, что характерно для Российской Федерации.

Оценка раннего вирусологического ответа показала, что в группе Альгерона 1,5 мкг/кг ранних

часть препаратов



NB

Препарат Альгерон

Альгерон является собственной разработкой ЗАО «БИОКАД» и представляет собой лекарственную форму рекомбинантного человеческого пегилированного интерферона альфа-2b с оригинальной структурой молекулы. Альгерон не уступает зарубежным аналогам по основным фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам, обладает сходным профилем безопасности. Препарат предназначен для лечения первичного хронического гепатита С в составе комбинированной терапии с рибавирином у взрослых пациентов с положительной РНК вируса гепатита С, в том числе со стабильной ВИЧ-инфекцией, при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени.

ответ наблюдался у 100% пациентов с 2-м и 3-м генотипом ХГС. У пациентов с 1-м генотипом этот показатель достигал 88,5%. В группе Альгерона 2,0 мкг/кг ранний вирусологический ответ зарегистрирован у 92,6% пациентов с 1-м генотипом и у 95,7% – с 2-м и 3-м генотипом. На основании этих данных была выбрана терапевтическая доза Альгерона 1,5 мкг/кг, которую впоследствии получали все пациенты в группах Альгерона. Сопоставимые результаты получены в группе больных, принимавших ПегИнtron.

Частота достижения УВО среди всех пациентов независимо от генотипа в группе Альгерона составила 75%, в группе ПегИнтрона – 68% ($p > 0,05$). У пациентов с 2-м или 3-м генотипом, использовавших Альгерон, УВО отмечался в 83% случаев. В группе сравнения этот показатель составил 81,8%. Среди пациентов с 1-м генотипом УВО наблюдался в 67,9 и 57,1% случаев соответственно ($p > 0,05$). По мнению профессора А.А. Шульдякова, отсутствие БВО – не приговор для продолжения лечения. Как показали результаты исследования, даже в отсутствие БВО на терапию цепэгинтерфероном альфа-2b 55,6% больных удалось

достичь УВО. При отсутствии БВО необходимо дальнейшее снижение вирусологической нагрузки. Следует продолжать терапию в соответствии с рекомендациями по лечению ХГС для достижения УВО.

Оценка безопасности терапии больных ХГС препаратами Альгерон и ПегИнtron продемонстрировала, что наиболее частой нежелательной реакцией на лечение было появление гриппоподобного синдрома. В целом частота нежелательных явлений в обеих группах не имела статистически значимых различий. Результаты исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность отечественного препарата Альгерон в подавлении репродукции вируса гепатита С².

Как известно, коинфекция вирусом гепатита С и ВИЧ достаточно распространена. Доказано, что наличие ХГС определяет заболеваемость и смертность ВИЧ-инфицированных больных.

В рандомизированном исследовании эффективности и безопасности терапии цепэгинтерфероном альфа-2b (Альгерон) участвовали пациенты, инфицированные ВГС и ВИЧ. Больные были равномерно распределены в группы по генотипу вируса, массе тела, возрасту,

сопутствующей антиретровирусной терапии. 140 пациентов были рандомизированы на две равные группы Альгерона и ПегИнтрона. Результаты исследования показали, что общее количество пациентов, достигших раннего вирусологического ответа, среди коинфицированных пациентов, получавших Альгерон, составило 90%. В группе сравнения этот показатель составил 81,4%. Следует отметить, что лечение ВИЧ-инфицированных больных – сложная задача, обусловленная многообразием вирусных агентов, угнетением иммунной системы. Поэтому такие пациенты, как правило, показывают невысокие результаты вирусологического ответа.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой противовирусной активности Альгерона, как минимум не уступающей зарегистрированному по этому показанию препарату ПегИнtron, а также позволяют рассчитывать, что у абсолютного большинства пациентов эффект от терапии будет стойким.

В заключение профессор А.А. Шульдяков констатировал, что не всегда имеется возможность использовать препараты с прямым противовирусным действием. В этих случаях надо выделять группы больных, нуждающихся в неотложной терапии, и обеспечивать их доступными интерфероновыми схемами. Конечно, необходим мониторинг ближайших перспектив на обеспечение препаратами прямого противовирусного действия для определения групп больных, у которых лечение интерфероновыми схемами может быть отложено на незначительное время.

Появление отечественного препарата Альгерон существенно облегчает схему терапии у больных ХГС, которые нуждаются в неотложном лечении. По сравнению с зарубежными аналогами этот препарат экономически выгоднее. ☉

² Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А. и др. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепэгинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014. № 2. Т. 1. С. 53–64.

АЛЬГЕРОН®

цепэгинтерферон альфа-2b

www.kurs.biocad.ru



www.algeron.ru

СВЕТЛЫЙ МИР ВПЕРЕДИ!

- 📍 Первый российский оригинальный препарат пегилированного интерферона альфа*
- 📍 Высокие показатели вирусологического ответа**
- 📍 Длительная циркуляция ИФН-α в крови за счет стабильной связи с ПЭГ***
- 📍 Готовая форма раствора для инъекции
- 📍 Высокая удельная противовирусная активность***

* Препарат охраняется патентом RU 2447083, опубликованным 10.04.2012 г.

** «Многоцентровое открытое рандомизированное проспективное исследование эффективности и безопасности применения препарата Альгерон® (цепэгинтерферон альфа-2b, ЗАО «БИОКАД», Россия) в сравнении с препаратом ПегИнtron® (пегинтерферон альфа-2b, Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия) в рамках комбинированной терапии хронического гепатита С»

*** Данные по изучению физико-химических и фармакокинетических свойств молекулы цепэгинтерферон альфа-2b

На правах рекламы.

Альгерон® (цепэгинтерферон альфа-2b (20 kDa))

Рег. Удостоверение: ЛП-002017 от 28.02.2013

Показания: Лечение первичного хронического активного гепатита С в составе комбинированной терапии с рибавирином у взрослых пациентов с положительной РНК HCV при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к препаратам интерферона, полиэтиленгликолю или любому другому компоненту препарата. Декомпенсированный цирроз печени. Цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у больных с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С (индекс Чайлд-Пью ≥6). Аутоиммунный гепатит. Нарушения функции щитовидной железы. Эпилепсия и/или нарушение функции центральной нервной системы. Тяжелые психические заболевания. Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, нестабильные или неконтролируемые в течение, как минимум, 6 месяцев, предшествующих лечению. Злокачественные новообразования. Беременность и период лактации. Детский возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы: При комбинированной терапии с рибавирином Альгерон® применяется в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на кг массы тела 1 раз в неделю.

Срок годности: 2 года.

Фармакотерапевтическая группа: Цитокин. Код АТХ: L03AB

Побочные реакции: Аллергические реакции: возможны аллергические реакции, включая сыпь, зуд. Могут наблюдаться тошнота, диарея, озноб, повышение температуры тела, утомляемость, потеря аппетита, мышечные и головные боли, боли в суставах, депрессии, эмоциональная лабильность, изменения в месте введения, потливость, а также лейко-и тромбоцитопения.

Категория отпуска: По рецепту.

Данная информация предназначена исключительно для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников.

BIOCAD
Biopharmaceutical Company

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна,
ул. Связи, д. 34, лит. А. Тел.: +7 (812) 380 49 33,
biocad@biocad.ru www.biocad.ru