

## Пэгинтерферон $\alpha$ -2а (40 кД) и рибавирин в лечении хронического гепатита С с нормальной активностью АлАТ

### Краткое содержание

Больные хроническим гепатитом С, у которых активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) остается нормальной, как правило, исключаются из крупных контролируемых испытаний, поэтому эффективность и безопасность противовирусной терапии у них неизвестна.

**Методы.** В ходе международного исследования больные, у которых на протяжении 18 мес активность АлАТ по данным трехкратного измерения находилась в пределах нормы, были случайным образом распределены на три группы в соотношении 3:3:1. Первая группа (212 больных) получала пэгинтерферон  $\alpha$ -2а (180 мкг/нед) в сочетании с рибавирином (800 мг/сут) на протяжении 24 нед; вторая (210 больных) — те же препараты на протяжении 48 нед; третья группа (69 больных) лечения не получала. Наблюдение вели в течение 72 нед. Главным критерием эффективности был устойчивый вирусологический ответ, заключающийся в том, что к концу 24-й недели после окончания терапии РНК вируса гепатита С не определялась с помощью качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

**Результаты.** В контрольной группе, не получавшей лечения, вирусная РНК определялась у всех больных. В группах, получавших терапию на протяжении 24 и 48 нед, устойчивый вирусологический ответ отмечался с частотой 30 и 52% соответственно. Среди больных, зараженных вирусом генотипа 1, частота устойчивого вирусологического ответа составила 13% при 24-недельном курсе лечения и 40% при 48-недельном курсе ( $P < 0,0001$ ). Среди больных, зараженных вирусом генотипа 2 или 3, частота устойчивого вирусологического ответа при 24- и 48-недельных курсах лечения составила соответственно 72 и 78% ( $P = 0,452$ ). Повышения активности АлАТ на фоне терапии не было.

**Выводы.** Эффективность и безопасность комбинированной терапии пэгинтерфероном  $\alpha$ -2а и рибавирином при хроническом гепатите С с нормальной активностью АлАТ такие же, как при хроническом гепатите С с повышенной активностью АлАТ. При определении показаний к лечению гепатита С исходную активность АлАТ можно не принимать в расчет.

\*\*\*

Источник: Stefan Zeuzem (Saarland University Hospital, Homburg/Saar, Germany); Moisés Diago (Hospital General de Valencia, Valencia, Spain); Edward Gane (Middlemore Hospital, Auckland, New Zealand); K. Rajender Reddy (Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania); Paul Pockros (The Scripps Clinic, La Jolla, California); Daniele Prati (IRCCS Ospedale Maggiore, Milan, Italy); Mitchell Shiffman (VCU Health System, Richmond, Virginia); Patrizia Farci (Università di Cagliari, Cagliari, Italy); Norman Gitlin (Emory University, Atlanta, Georgia); Christopher B. O'Brien (University of Miami, Miami, Florida); François Lamour (Roche, Basel, Switzerland); Pilar Lardelli (Roche, Basel, Switzerland) от имени Исследовательской группы испытания PEGASYS NR16071. Peginterferon Alfa-2a (40 Kilodaltons) and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C and Normal Aminotransferase Levels. *Gastroenterology* 2004; 127:1724–1732.

Комбинированная терапия пэгинтерфероном (интерфероном, конъюгированным с полиэтиленгликолем) и рибавирином у больных хроническим гепатитом С с повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ) в 54–63% случаев дает устойчивый вирусологический ответ [1–3] и является общепринятым методом лечения [4]. Примерно у 30% больных хроническим гепатитом С сохраняется нормальная активность АлАТ [5]. В ряде исследований у таких больных было обнаружено выраженное поражение печени вплоть до цирроза [6–8], однако надежного метода выявления тех, кому грозит опасность тяжелого поражения печени, нет. Эту категорию пациентов обычно исключают из крупных клинических испытаний, поэтому сведения об эффективно-

сти интерферонов у них скудны. Американские и европейские эксперты высказались против применения в подобных случаях интерферонов — до тех пор, пока не появятся данные крупных многоцентровых исследований [4, 9]. Это — первое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии пегинтерфероном  $\alpha$ -2a и рибавирином у больных хроническим гепатитом С с нормальной активностью АЛАТ в сыворотке.

## Методы

### Больные

В исследование включали ранее не леченных пациентов, достигших 18 лет, у которых имелись антитела к вирусу гепатита С, в сыворотке определялась РНК вируса гепатита С (Cobas AmpliCor HCV, версия 2.0; Roche Molecular Systems, Бранчбург, Нью-Джерси; нижний порог количественного определения — 1000 МЕ/мл), результаты биопсии печени подтверждали диагноз хронического гепатита С, а активность АЛАТ была нормальной. Активность АЛАТ считалась нормальной, если результаты по крайней мере трех измерений не превышали верхнюю границу нормы и при этом измерения были разделены как минимум четырьмя неделями, хотя бы одно значение было получено в ходе 42-дневного предварительного обследования и хотя бы одно — за 6–18 мес до него.

Чтобы сгладить региональные различия, активность АЛАТ измерялась на местах. Это позволяло отбирать больных в соответствии с нормальным диапазоном активности АЛАТ для каждой местности и гарантировало, что результаты исследования будут приближены к клинической практике. Измеренные значения преобразовывали в унифицированные, для чего их умножали на коэффициент, представляющий собой отношение верхней границы нормы, принятой в исследовании (30 МЕ/л), к тому же показателю, принятому в местной лаборатории. В статье приводятся унифицированные значения.

Биоптаты печени, полученные не более чем за 36 мес до начала исследования, оценивались по индексу гистологической активности Исхака [10]. Из исследования исключались больные без гистологических признаков поражения печени и те, у кого в предшествующие 18 мес активность АЛАТ хотя бы однажды превышала верхнюю границу нормы. Больные с начальными или выраженными гистологическими признаками цирроза печени, кровотечением из варикозных вен пищевода в анамнезе и другими проявлениями печеночной недостаточности исключались из исследования, поскольку у них активность АЛАТ могла вернуться к норме вследствие декомпенсации функции печени. Кроме того, критериями исключения служили: нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее  $1500 \text{ мкл}^{-1}$ ); тромбоцитопения (менее  $90\,000 \text{ мкл}^{-1}$ ); анемия (гемоглобин ниже  $120 \text{ г/л}$  у женщин и  $130 \text{ г/л}$  у мужчин) либо заболевание, спо-

собное значительно ухудшиться при анемии; наличие антител к ВИЧ и вирусам гепатитов А и В; уровень креатинина в сыворотке, более чем в 1,5 раза превышающий верхнюю границу нормы. Исключали также реципиентов внутренних органов и больных с тяжелыми заболеваниями сердца, тяжелыми психическими расстройствами (особенно депрессией) в анамнезе, наркоманией и алкоголизмом в течение предшествующего года, другими тяжелыми системными заболеваниями. Кроме того, из исследования исключались беременные и кормящие женщины и их половые партнеры. Все фертильные мужчины и женщины, участвовавшие в исследовании, в ходе терапии и на протяжении 6 мес после ее окончания должны были пользоваться сразу двумя надежными методами контрацепции.

### Структура исследования

Данное международное рандомизированное неслепое контролируемое клиническое испытание проводилось в 70 клиниках Австралии, Европы, Новой Зеландии, Северной и Южной Америки. Больных случайным образом разделили на три группы. Группа А получала пегинтерферон  $\alpha$ -2a (40 кД) (Пегасис; Roche, Базель, Швейцария) в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно плюс рибавирин (Copegus; Roche) в дозе 400 мг 2 раза в сутки на протяжении 24 нед. Группа Б получала ту же комбинацию препаратов на протяжении 48 нед; в группе В терапия не проводилась. Чтобы увеличить количество получающих лечение, пациенты были распределены на группы в соотношении 3:3:1. Рандомизация проводилась централизованно, группы стратифицировали по географическому положению и генотипу вируса гепатита С (генотип 1 либо все остальные генотипы). Идентификационные коды присваивались последовательно, в порядке включения пациентов в исследование. Процедуру рандомизации подготовила и провела корпорация Interactive Clinical Technologies, Inc. (Ламбертвилл, Нью-Джерси). Наблюдение вели в течение 72 нед: 24 нед терапии и 48 нед наблюдения после ее окончания (группа А), 48 нед терапии и 24 нед наблюдения после ее окончания (группа Б), 72 нед наблюдения (группа В).

При выраженных побочных эффектах допускалась поэтапная коррекция доз: пегинтерферона  $\alpha$ -2a — до 135, 90 и 45 мкг в неделю, рибавирина — до 600 мг в сутки. Дозу рибавирина уменьшали, если уровень гемоглобина опускался ниже  $100 \text{ г/л}$ . Больным с патологией сердечно-сосудистой системы и стабильным состоянием дозу рибавирина снижали до 600 мг в сутки, если уровень гемоглобина на протяжении любых четырех недель снижался более чем на  $20 \text{ г/л}$ . Если через 4 нед приема рибавирина в уменьшенной дозе уровень гемоглобина опускался ниже  $85 \text{ г/л}$  (а у больных с патологией сердечно-сосудистой системы и стабильным состоянием — ниже  $120 \text{ г/л}$ ), препарат отменяли. В случае отмены рибавирина продолжали монотерапию пегинтерфероном  $\alpha$ -2a; монотерапия рибавирином не допускалась.

От больных требовали вести дневник приема и инъекций препаратов. Соблюдаемость врачебных предписаний оценивали путем сравнения записей в дневнике и количества возвращаемых упаковок из-под лекарств.

### Оценка эффективности

В анализ эффективности были включены все пациенты первых двух групп, получившие хотя бы одну дозу одного из исследуемых препаратов, и все пациенты контрольной группы, хотя бы однажды обследованные после начала испытания. РНК вируса гепатита С в сыворотке определяли качественно при помощи ПЦР (Cobas Amplicor HCV Monitor Test, версия 2.0; предел чувствительности — 50 МЕ/мл) на 4, 12 и 24-й неделе терапии в группах А и Б, на 36-й и 48-й неделе терапии в группе В, а также через 12 и 24 нед после окончания терапии в группах А и Б. В группе В (контрольной) концентрацию вирусной РНК определяли на 4, 12, 24, 36, 48, 60 и 72-й неделе исследования. При положительном результате качественного анализа применяли количественный метод (Cobas Amplicor HCV Monitor Test, версия 2.0; предел чувствительности — 600 МЕ/мл).

Главным критерием эффективности был устойчивый вирусологический ответ, заключающийся в том, что к концу 24-й недели после окончания терапии РНК вируса гепатита С не определялась с помощью качественной ПЦР. Если данные по больному за период наблюдения отсутствовали, лечение считали неэффективным.

Генотипирование вируса гепатита С путем определения нуклеотидной последовательности 5'-некодирующей области, а также качественное и количественное определение РНК вируса гепатита С проводилось в Институте Николса (Сан-Хуан-Капистрано, Калифорния).

### Статистический анализ

Исследование было спланировано так, чтобы вероятность выявить различия в частоте устойчивого вирусологического ответа между контрольной группой (5%) и обеими группами больных, получавших препараты (22—25%), составляла 80% при двустороннем уровне значимости, равном 0,05. Парные сравнения между тремя группами проводили с использованием критерия Кокрена—Мантеля—Хенцеля; группы стратифицировали по исходному генотипу вируса гепатита С и географическому положению.

Чтобы изучить влияние различных прогностических факторов на частоту устойчивого вирусологического ответа у тех, кто получал лечение, был запланирован и проведен предварительный анализ, в ходе которого о вирусологическом ответе судили на основании однократного определения вирусной РНК в периоде наблюдения. Для оценки категориальных и непрерывных переменных применяли соответствующую логистическую регрессию и ковариационный анализ. Прогностические факторы включали возраст, пол, этническую принадлежность, вес, площадь поверх-

ности тела, исходную концентрацию вирусной РНК и продолжительность терапии. Поскольку генотип вируса гепатита С является значимым и независимым прогностическим фактором, для больных, зараженных вирусом генотипа 1 и вирусом всех остальных генотипов, анализ проводили отдельно.

### Проведение исследования

Структура исследования была разработана его спонсором совместно со специалистами-гепатологами. Наблюдательные советы всех клиник, принимавших участие в исследовании, одобрили протокол исследования и все поправки к нему. Все больные дали письменное согласие на участие в исследовании. Сбором данных занималась международная исследовательская группа по применению препарата Пегасис. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и с правилами проведения клинических испытаний, установленными «Сводом федеральных нормативных актов» США, а также законами и нормативными актами других стран, в которых проводилось исследование.

## Результаты

### Характеристика групп

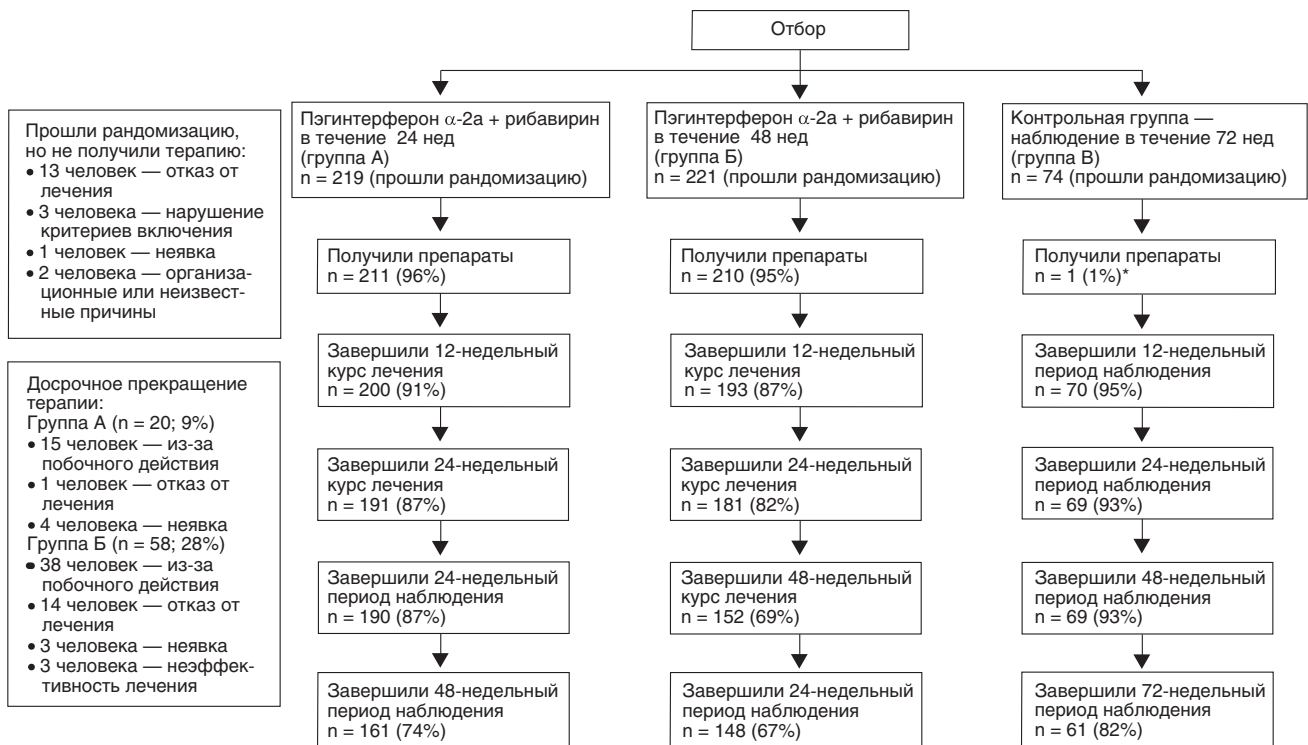
Набор пациентов начался в августе 2000 г., исследование было завершено в апреле 2003 г. Численность больных в группах на протяжении исследования показана на рис. 1. В группы А и Б, получавшие лечение, всего было включено 440 человек; 421 из них хотя бы один раз получил один из исследуемых препаратов. Контрольная группа состояла из 74 человек; один из них по ошибке в течение 24 нед получал лечение и при анализе эффективности и безопасности был включен в группу А.

По своим исходным характеристикам группы были достаточно однородны (табл. 1). У десяти пациентов активность АЛТ при одном или более измерениях превысила верхнюю границу нормы. Поскольку эти нарушения протокола исследования были обнаружены уже после начала терапии, ее продолжали по этическим соображениям. При биопсии печени у 18% больных выраженность фиброза была оценена как 2, у 9,5% — как 3 или 4. Среднее значение этого показателя составляло 1,4. В группу Б попал и прошел курс терапии один пациент с циррозом печени. У пяти пациентов (по два в группах А и Б и один в группе В) результаты биопсии печени отсутствовали.

### Эффективность лечения

Устойчивый вирусологический ответ наблюдался у 30 и 52% пациентов, получавших лечение в течение 24 и 48 нед соответственно (отношение шансов 1,7; 95% доверительный интервал 1,4—2,2;  $P < 0,001$ ) (табл. 2). В контрольной группе, не получавшей лечения, вирусная РНК определялась у всех больных.

Среди зараженных вирусом генотипа 1 частота устойчивого вирусологического ответа была статисти-



**Рисунок 1.** Численность групп на протяжении исследования.

\* Один пациент при рандомизации был включен в контрольную группу, но из-за регистрационной ошибки попал в список группы А и получил полный 24-недельный курс терапии. При анализе результатов его включили в группу А.

чески значимо выше при 48-недельном курсе лечения (40%) по сравнению с 24-недельным курсом (13%) (отношение шансов 3,1; 95% доверительный интервал 1,9—4,9;  $P < 0,001$ ). Для зараженных вирусом генотипа 4 были получены аналогичные результаты (13% при 24-недельном курсе и 56% при 48-недельном). Среди зараженных вирусом генотипа 2 или 3 различия между 24- и 48-недельным курсом лечения по частоте устойчивого вирусологического ответа были недостоверными (72 и 78% соответственно; отношение шансов 1,1; 95% доверительный интервал 0,9—1,3;  $P = 0,452$ ).

У пациентов, зараженных вирусом генотипа 1 или 4, частота устойчивого вирусологического ответа зависела от концентрации вирусной РНК (табл. 2). У зараженных вирусом генотипа 2 или 3 подобная зависимость отсутствовала и при 24-недельном курсе лечения, и при 48-недельном.

### Благоприятные прогностические факторы

У зараженных вирусом генотипа 1 продолжительность терапии (24 против 48 нед: отношение шансов 4,39; 95% доверительный интервал 2,42—7,98) и исходная концентрация вирусной РНК ( $> 8 \times 10^5$  против  $\leq 8 \times 10^5$  МЕ/мл: отношение шансов 2,21; 95% доверительный интервал 1,20—4,09) статистически значимо и независимо друг от друга влияли на частоту устойчивого вирусологического ответа. Другие факторы не

оказывали статистически значимого влияния на частоту устойчивого вирусологического ответа. При исходной концентрации вирусной РНК  $\leq 8 \times 10^5$  МЕ/мл вероятность устойчивого вирусологического ответа была на 77% выше, чем при исходной концентрации РНК  $> 8 \times 10^5$  (нескорректированное отношение шансов 1,77; 95% доверительный интервал 1,12—2,82). У зараженных вирусом всех остальных генотипов ни продолжительность терапии, ни исходная концентрация вирусной РНК не оказывали заметного влияния на частоту устойчивого вирусологического ответа; единственной независимой переменной, которая достоверно влияла на прогноз у таких больных, был возраст ( $\leq 40$  лет против  $> 40$  лет: отношение шансов 2,31; 95% доверительный интервал 1,02—5,24). У пациентов 40 лет и моложе вероятность устойчивого вирусологического ответа оказалась на 26% выше, чем у пациентов старше 40 лет (отношение шансов 1,26; 95% доверительный интервал 1,02—1,55).

### Безопасность лечения

Сведения о побочных эффектах, в том числе тяжелых, и об отклонениях в лабораторных показателях, которые привели к преждевременной отмене терапии или снижению доз препаратов, приведены в табл. 3. Побочные эффекты, отмечавшиеся у пациентов групп А и Б, были типичными для комбинации пэгинтерферона α-2а с рибавирином; побочных эф-

Таблица 1. Характеристика групп

|   | Пегинтерферон $\alpha$ -2а +<br>рибавирин в течение<br>24 нед (n = 212) | Пегинтерферон $\alpha$ -2а +<br>рибавирин в течение<br>48 нед (n = 210) | Контрольная группа<br>(n = 69) |
|---|---|---|--------------------------------|
| Число мужчин/женщин (% мужчин)  | 90/122 (42)   | 82/128 (39)   | 26/43 (38)                     |
| Возраст, годы <sup>а</sup>  | 43,8 ± 10,0   | 43,9 ± 9,7  | 41,0 ± 10,2                    |
| Вес, кг <sup>а</sup>  | 73,9 ± 16,4   | 73,7 ± 16,8   | 71,1 ± 15,1                    |
| Площадь поверхности тела, кв. м <sup>а</sup>                            | 1,8 ± 0,2   | 1,8 ± 0,2   | 1,8 ± 0,2                      |
| Этническая принадлежность, число (%) больных                            |   |   |                                |
| Белые   | 183 (86)  | 180 (86)  | 57 (83)                        |
| Негры   | 17 (8)  | 20 (10)   | 3 (4)                          |
| Азиаты  | 5 (2)   | 4 (2)   | 3 (4)                          |
| Прочие  | 7 (3)   | 6 (3)   | 6 (9)                          |
| Путь заражения, число (%) больных                                       |   |   |                                |
| Инъекция наркотика  | 64 (30)   | 63 (30)   | 24 (35)                        |
| Переливание крови   | 43 (20)   | 57 (27)   | 14 (20)                        |
| Другой  | 36 (17)   | 22 (10)   | 9 (13)                         |
| Неизвестен  | 69 (33)   | 68 (32)   | 22 (32)                        |
| Максимальная активность АЛАТ, МЕ/л <sup>а,б</sup>                       | 23,7 ± 6,7  | 24,5 ± 6,4  | 23,9 ± 4,9                     |
| Максимальный показатель активности АЛАТ, число (%) больных <sup>в</sup> |   |   |                                |
| 0—1   | 209 (99)  | 204 (97)  | 68 (99)                        |
| От > 1 до 1,5   | 1 (< 1)   | 3 (1)   | 1 (1)                          |
| От > 1,5 до 3   | 2 (< 1)   | 3 (1)   | 0                              |
| Индекс гистологической активности (по Исхаку)                           |   |   |                                |
| Активность процесса, число (%) больных                                  |   |   |                                |
| < 5   | 156 (74)  | 157 (75)  | 55 (80)                        |
| 5—10  | 53 (25)   | 50 (24)   | 13 (19)                        |
| > 10  | 1 (< 1)   | 1 (< 1)   | 0                              |
| Нет данных  | 2 (< 1)   | 2 (< 1)   | 1 (1)                          |
| Средний показатель активности процесса                                  | 3,7 ± 1,87  | 3,5 ± 1,80  | 3,3 ± 1,56                     |
| Выраженность фиброза, число (%) больных                                 |   |   |                                |
| 0—1   | 140 (56)  | 145 (69)  | 53 (77)                        |
| 2   | 45 (21)   | 43 (20)   | 10 (14)                        |
| 3—4   | 25 (12)   | 19 (9)  | 5 (7)                          |
| > 4   | 0   | 1 (< 1)   | 0                              |
| Нет данных  | 2 (< 1)   | 2 (< 1)   | 1 (1)                          |
| Средний показатель выраженности фиброза                                 | 1,2 ± 1,02  | 1,2 ± 1,0   | 1,0 ± 0,85                     |
| Концентрация вирусной РНК, 10 <sup>3</sup> МЕ/мл <sup>а</sup>           | 1222 ± 1452   | 1055 ± 1287   | 1303 ± 1302                    |
| Медиана (диапазон) концентрации вирусной РНК, 10 <sup>3</sup> МЕ/мл     | 525 (10—10 600)   | 521 (10—10 700)   | 600 (14—4980)                  |
| Генотип вируса гепатита С, число (%) больных                            |   |   |                                |
| Генотип 1   | 144 (68)  | 141 (67)  | 47 (68)                        |
| 1а  | 77 (36)   | 88 (42)   | 26 (38)                        |
| 1b  | 65 (31)   | 53 (25)   | 21 (30)                        |
| Другие  | 2 (< 1)   | 0   | 0                              |
| Генотипы, отличные от 1   | 68 (32)   | 69 (33)   | 22 (32)                        |
| 2   | 38 (18)   | 41 (20)   | 13 (19)                        |
| 3   | 20 (9)  | 18 (9)  | 6 (9)                          |
| 4   | 8 (4)   | 9 (4)   | 2 (3)                          |
| 5   | 1 (< 1)   | 0   | 0                              |
| 6   | 1 (< 1)   | 1 (< 1)   | 1 (1)                          |

Сумма процентных величин в группе из-за погрешностей при округлении может отличаться от 100%.

<sup>а</sup> Среднее ± стандартное отклонение.

<sup>б</sup> Максимальное из трех значений, по которым пациента включали в исследование.

<sup>в</sup> Максимальное из трех значений, по которым пациента включали в исследование, деленное на верхнюю границу нормы.

**Таблица 2.** Показатели эффективности лечения: устойчивый вирусологический ответ

|   | Пэгинтерферон $\alpha$ -2a + рибавирин в течение 24 нед (n = 212) | Пэгинтерферон $\alpha$ -2a + рибавирин в течение 48 нед (n = 210) | Разность шансов, % (95% доверительный интервал) | Отношение шансов, 48 нед к 24 нед (95% доверительный интервал) |
|---|---|---|---|--|
| Все больные   | 63/212 (30; 23,6–35,9) <sup>a</sup>                               | 109/210 (52; 45,1–58,7) <sup>a</sup>                              | 22 (13–31)                                      | 1,7 (1,4–2,2)<br><i>P</i> < 0,001                              |
| <b>Зависимость частоты устойчивого вирусологического ответа от генотипа вируса и исходной концентрации вирусной РНК<sup>б</sup></b> |   |   |   |  |
| Генотип 1   | 19/144 (13; 7,7–18,7) <sup>a</sup>                                | 57/141 (40; 32,3–48,5) <sup>a</sup>                               | 27 (17–37)                                      | 3,1 (1,9–4,9)<br><i>P</i> < 0,001                              |
| Низкая концентрация вирусной РНК  | 14/87 (16)  | 42/89 (47)  |   |  |
| Высокая концентрация вирусной РНК   | 5/55 (9)  | 14/51 (27)  |   |  |
| Генотипы, отличные от 1   | 44/68 (65)  | 52/69 (75)  |   |  |
| Низкая концентрация вирусной РНК  | 25/36 (69)  | 30/38 (79)  |   |  |
| Высокая концентрация вирусной РНК   | 19/32 (59)  | 22/31 (71)  |   |  |
| Генотип 2 или 3   | 42/58 (72; 60,9–83,9) <sup>a</sup>                                | 46/59 (78; 67,4–88,5) <sup>a</sup>                                | 6 (от –10 до 21)                                | 1,1 (0,9–1,3)<br><i>P</i> = 0,452                              |
| Низкая концентрация вирусной РНК  | 24/30 (80)  | 25/31 (81)  |   |  |
| Высокая концентрация вирусной РНК   | 18/28 (64)  | 21/28 (75)  |   |  |
| Генотип 4   | 1/8 (13)  | 5/9 (56)  |   |  |
| Низкая концентрация вирусной РНК  | 1/6 (17)  | 4/6 (67)  |   |  |
| Высокая концентрация вирусной РНК   | 0/2 (0)   | 1/3 (33)  |   |  |

Для трех испытуемых, зараженных вирусом генотипа 1, исходные показатели отсутствовали.

<sup>a</sup> Диапазон в скобках – 95% доверительный интервал.

<sup>б</sup> Низкая:  $\leq$  800 000 МЕ/мл. Высокая:  $>$  800 000 МЕ/мл.

фактов, не наблюдавшихся ранее, не было. Большинство побочных эффектов были легкими. Чаше других наблюдались головная боль, утомляемость и миалгия. В контрольной группе на нежелательные явления жаловалась значительная часть пациентов (77%), причем чаще всего встречались утомляемость и астения. Побочные эффекты и отклонения в лабораторных показателях, требующие преждевременной отмены терапии или снижения доз препаратов, в группе А (24-недельный курс терапии) встречались реже, чем в группе Б (48-недельный курс) (табл. 3). У пяти больных из группы А (2%) и у шести из группы Б (3%) возникла тяжелая депрессия; курс терапии из-за депрессии был преждевременно прерван у одного (< 1%) и семи (3%) больных соответственно. В контрольной группе частота депрессии составляла 6%.

Во всех трех группах в ходе исследования наблюдались кратковременные повышения активности АЛАТ (табл. 3). Умеренное повышение активности АЛАТ у получавших лечение больных, как правило, совпадало по времени с рецидивом виремии. В контрольной

группе медиана активности АЛАТ оставалась постоянной. У получавших лечение она снизилась до 10 МЕ/л и среди достигших устойчивого вирусологического ответа оставалась низкой (рис. 2).

## Обсуждение

В настоящем исследовании устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 30 и 52% больных хроническим гепатитом С с нормальной активностью АЛАТ при 24- и 48-недельном курсах терапии соответственно. В контрольной группе, не получавшей лечения, вирусная РНК определялась у всех больных. Ранее было неоднократно показано, что у больных с повышенной активностью АЛАТ рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном намного эффективнее подавляет репродукцию вируса гепатита С, чем рибавирин в комбинации с обычным интерфероном [1–3]. В группе Б (48-недельный курс терапии) частота устойчивого вирусологического ответа (52%) оказалась выше, чем полученная ранее в

Таблица 3. Побочные эффекты и изменения дозы

|   | Пэгинтерферон $\alpha$ -2a +<br>рибавирин в течение<br>24 нед (n = 212) | Пэгинтерферон $\alpha$ -2a +<br>рибавирин в течение<br>48 нед (n = 210) | Контрольная группа<br>(n = 69) |
|---|---|---|--------------------------------|
|   | Число больных (доля больных, %)   |   |                                |
| Все побочные эффекты  | 209 (99)  | 207 (99)  | 53 (77)                        |
| Среднетяжелые и тяжелые побочные эффекты  | 56 (26)   | 70 (33)   | 10 (14)                        |
| Угрожающие жизни побочные эффекты   | 3 (1)   | 8 (4)   | 2 (3)                          |
| Побочные эффекты, вызванные терапией <sup>a</sup>                                     | 204 (96)  | 206 (98)  | —                              |
| Тяжелые побочные эффекты <sup>a</sup>   | 18 (8)  | 34 (16)   | 4 (6)                          |
| Тяжелые побочные эффекты, вызванные терапией <sup>a</sup>                             | 6 (3)   | 20 (10)   | —                              |
| Смерть  | 0   | 0   | 1                              |
| Прекращение терапии из-за побочных эффектов или отклонений в лабораторных показателях | 15 (7)  | 38 (18)   | —                              |
| Коррекция дозы из-за побочных эффектов  |   |   |                                |
| Пэгинтерферон $\alpha$ -2a  | 23 (11)   | 40 (19)   | —                              |
| Рибавирин   | 42 (20)   | 62 (30)   | —                              |
| Коррекция дозы из-за отклонений в лабораторных показателях                            |   |   |                                |
| Пэгинтерферон $\alpha$ -2a  | 23 (11)   | 40 (19)   | —                              |
| Рибавирин   | 42 (20)   | 62 (30)   | —                              |
| Частота побочных эффектов <sup>b</sup>  |   |   |                                |
| Головная боль   | 93 (44)   | 117 (56)  | 5 (7)                          |
| Утомляемость  | 109 (51)  | 107 (51)  | 12 (17)                        |
| Миалгия   | 81 (38)   | 93 (44)   | 5 (7)                          |
| Лихорадка   | 64 (30)   | 90 (43)   | 2 (3)                          |
| Бессонница  | 74 (35)   | 76 (36)   | 5 (7)                          |
| Тошнота   | 68 (32)   | 84 (40)   | 1 (1)                          |
| Артралгия   | 68 (32)   | 62 (30)   | 3 (4)                          |
| Депрессия   | 55 (26)   | 57 (27)   | 4 (6)                          |
| Раздражительность   | 58 (27)   | 55 (26)   | 1 (1)                          |
| Озноб   | 50 (24)   | 53 (25)   | 1 (1)                          |
| Алопеция  | 43 (20)   | 59 (28)   | 0                              |
| Астения   | 47 (22)   | 48 (23)   | 7 (10)                         |
| Понос   | 40 (19)   | 55 (26)   | 3 (4)                          |
| Зуд   | 34 (16)   | 42 (20)   | 1 (1)                          |
| Частота отклонений в лабораторных показателях   |   |   |                                |
| Уровень гемоглобина < 100, но $\geq$ 85 г/л   | 10 (5)  | 24 (11)   | 0                              |
| Уровень гемоглобина < 85 г/л  | 3 (1)   | 1 (< 1)   | 0                              |
| Число нейтрофилов < $0,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$                                  | 10 (5)  | 10 (5)  | 0                              |
| Число тромбоцитов < $50 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$                                   | 3 (1)   | 4 (2)   | 0                              |
| Гипотиреоз <sup>b</sup>   | 0   | 5 (2)   | 0                              |
| Гипертиреоз <sup>b</sup>  | 1 (< 1)   | 3 (1)   | 0                              |
| Частота повышения активности АЛАТ   |   |   |                                |
| > 30, но < 60 МЕ/л  | 84 (40)   | 79 (38)   | 31 (45)                        |
| От 60 до < 150 МЕ/л   | 29 (14)   | 23 (11)   | 4 (6)                          |
| $\geq$ 150 МЕ/л   | 4 (2)   | 2 (1)   | 1 (1)                          |

Учтены все больные из групп А и Б, которые хотя бы один раз получили один из исследуемых препаратов и которым после начала исследования хотя бы однократно проводилась оценка безопасности.

<sup>a</sup> Побочные эффекты, которые, по мнению исследователя, могли быть обусловлены терапией.

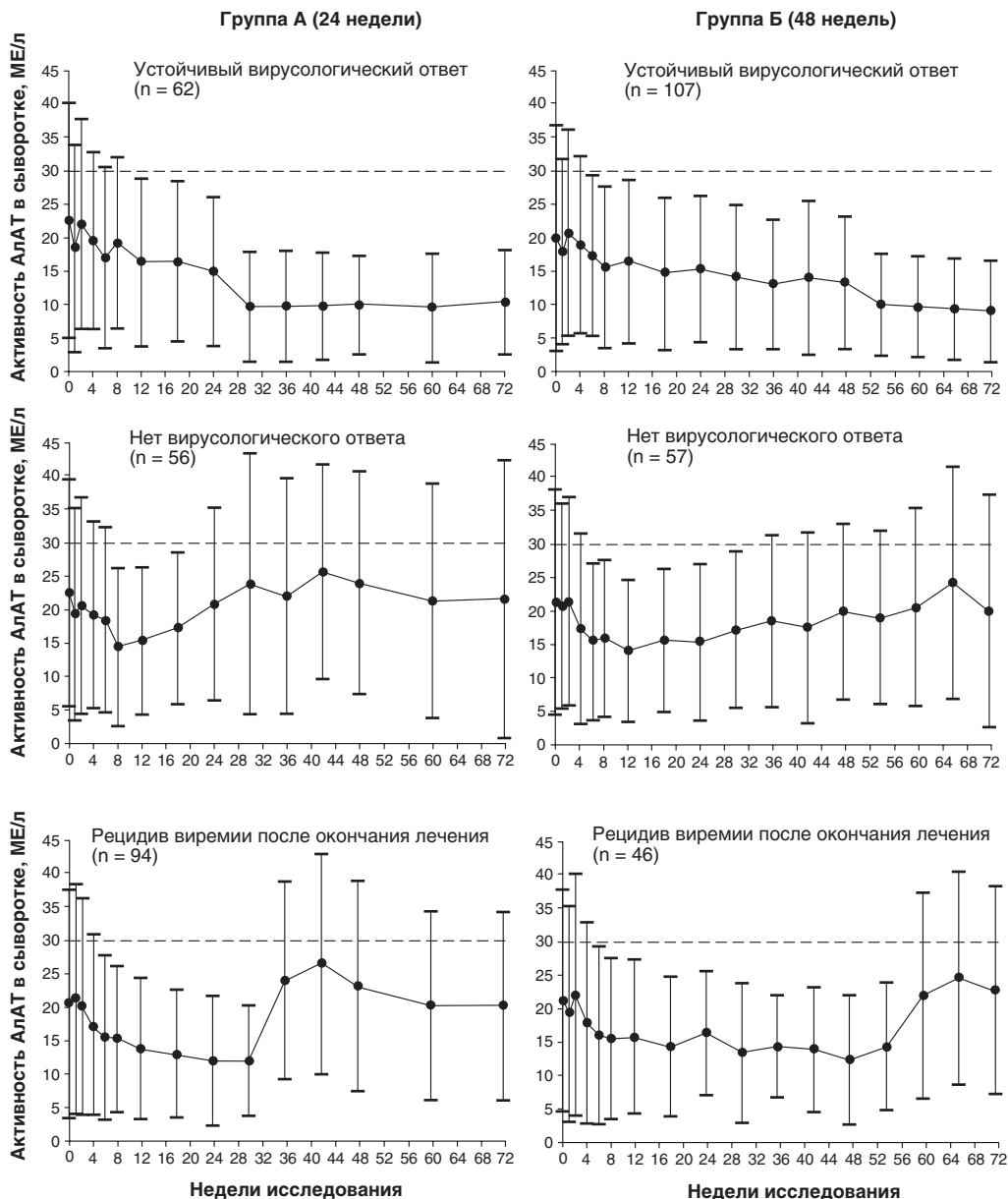
<sup>b</sup> Перечислены побочные эффекты, которые отмечались не менее чем у 20% больных в любой из групп.

<sup>c</sup> Число (доля) больных, которым потребовались снижение дозы или прекращение терапии. Нарушения функции щитовидной железы проявлялись только отклонениями в сывороточных концентрациях гормонов.

небольших испытаниях обычного интерферона и рибавирина на больных с нормальной активностью АЛАТ [11, 12]. На этом основании мы полагаем, что комбинация пэгинтерферона и рибавирина является наилучшим методом лечения хронического гепатита С с нормальной активностью АЛАТ.

На частоту устойчивого вирусологического ответа существенно влияли генотип вируса и продолжительность терапии. У зараженных вирусом генотипа 1 устойчивый вирусологический ответ отмечался с

частотой 40% при 48-недельном курсе терапии и с частотой 13% при 24-недельном. У зараженных вирусом генотипа 2 или 3 частота устойчивого вирусологического ответа от продолжительности терапии не зависела (72 и 78%). Эти данные согласуются с результатами многоцентрового испытания комбинации пэгинтерферона  $\alpha$ -2а (180 мкг/нед) и рибавирина (800 мг/сут) на больных с повышенной активностью АЛАТ, не страдающих циррозом печени [2]. Частота устойчивого вирусологического ответа в том



**Рисунок 2.** Зависимость активности АЛАТ от вирусологического ответа к концу периода наблюдения у пациентов, получивших 24- или 48-недельный курс терапии.

Представлены медианы  $\pm$  интерквартильный размах. Верхняя граница нормы обозначена пунктирной линией. Все пациенты были включены в анализ безопасности. Десять пациентов из 491 (2%) не удовлетворяли критериям включения в исследование: хотя бы одно значение активности АЛАТ у них превышало верхнюю границу нормы.

испытании составила 45% у зараженных вирусом генотипа 1 после 48 нед лечения и 87% у зараженных вирусом генотипа 2 или 3 после 24 нед лечения. Когда возбудитель имеет генотип 1, более высокие дозы рибавирина, рассчитанные на вес тела (1000 или 1200 мг/сут), оказываются эффективнее низкой фиксированной дозы препарата (800 мг/сут) [2]. Можно ожидать, что у больных хроническим гепатитом С, зараженных вирусом генотипа 1 и имеющих нормальную активность АЛАТ, более высокие дозы рибавирина, рассчитанные на вес тела, позволят повысить частоту устойчивого вирусологического ответа.

Побочные эффекты были сходны с теми, которые наблюдаются у больных с повышенной активностью АЛАТ во время лечения пэгинтерфероном  $\alpha$ -2а и рибавирином. Наиболее распространенные из них (устоляемость, головная боль, бессонница, депрессия) отмечались и у 5–10% больных из контрольной группы. Поэтому не исключено, что некоторые побочные эффекты, обычно приписываемые интерферону, на самом деле являются клиническими проявлениями хронического гепатита С.

Нормальный диапазон активности АЛАТ в сыворотке — величина условная; по мере накопления знаний о факторах, влияющих на активность АЛАТ, он неизбежно будет уточняться. Об этом говорят результаты недавнего обследования в Италии 6835 доноров крови [13]. После исключения из выборки тех доноров, у которых нашли не выявленный ранее гепатит С, и тех, чей образ жизни был сопряжен с высоким риском заражения инфекциями, передающимися с кровью, верхняя граница нормы для активности АЛАТ у женщин оказалась не 30, а 19 МЕ/л, у мужчин — не 40, а 30 МЕ/л. Анализ выявил также сильную корреляцию между активностью АЛАТ и индексом массы тела, сохраняющуюся после введения поправок на возможные скрытые факторы. Таким образом, при определении нормального диапазона активности АЛАТ из выборки следует исключать и тучных людей [13].

В настоящем исследовании снижение медианы активности АЛАТ совпало с началом терапии. Оно сохранялось во время лечения и, в случае достижения устойчивого вирусологического ответа, во время последующего наблюдения. В отсутствие вирусологического ответа медиана активности АЛАТ после непродолжительного снижения возвращалась к исходным значениям. Восстановление исходной активности АЛАТ происходило и у тех больных, у которых после окончания терапии наблюдался рецидив виремии. Сходные результаты уже публиковались ранее [11]; не исключено, что у данной группы больных активность АЛАТ, наблюдаемая до начала лечения и считающаяся нормальной, на самом деле превышает индивидуальную норму и что исчезновение виремии и стихание воспалительных явлений в печени сопровождаются снижением активности АЛАТ до уровня, присущего здоровому организму.

Примечательно, что у 52% больных из контрольной группы во время исследования активность АЛАТ тоже периодически превышала верхнюю границу нормы. Частота таких превышений была выше, чем в предыдущих исследованиях [6, 14, 15], что подтверждает ранее высказанное предположение [8]: у многих больных активность АЛАТ не «удерживалась» бы постоянно в нормальных пределах, если бы ее чаще измеряли. Подъемы активности АЛАТ нельзя предвидеть, и не исключено, что они отражают риск прогрессирования гепатита [16]. Отсюда следует, что активность АЛАТ может оказаться ненадежным ориентиром при выборе тактики ведения больного. Поскольку в контрольной группе на протяжении всего исследования вирусная РНК определялась у всех больных, полученные результаты являются доводом против консервативного подхода, то есть выжидательной тактики. В лечении хронического гепатита С следует опираться на вероятность уничтожения вируса, клиническую и гистологическую картину, ожидаемое течение инфекции и риск ее передачи окружающим (например, у работников здравоохранения), а не на единственный биохимический показатель. Другими словами, больные не должны оставаться без лечения оттого, что у них «нормальная» активность АЛАТ.

В заключение следует отметить, что эффективность комбинации пэгинтерферон  $\alpha$ -2а плюс рибавирин у больных с нормальной активностью АЛАТ сравнима с эффективностью этих препаратов у больных с повышенной активностью АЛАТ. Терапия не вызывала резких подъемов активности АЛАТ, польза лечения явно превышала риск осложнений. Для каждого из генотипов вируса гепатита С частота устойчивого вирусологического ответа при нормальной активности АЛАТ оказалась сходной с таковой при повышенной активности АЛАТ. Следовательно, в обоих случаях можно использовать одни и те же лечебные алгоритмы.

\*\*\*

Спонсор исследования — компания Roche, Базель, Швейцария — отвечал за хранение и статистическую обработку данных. Главным исследователем был предоставлен неограниченный доступ ко всем касающимся исследования данным. Спонсор не выдвигал никаких требований в отношении публикации. Все окончательные решения по данной статье принимались первым автором. Каждый из авторов внес существенный вклад в анализ результатов исследования и написание данной статьи.

Помимо авторов настоящей статьи в состав Исследовательской группы испытания PEGASYS NR16071 входят: R. Andrade (Hospital Clinico Universitario, Malaga, Spain), S. Arora (University of New Mexico — Albuquerque Health, Albuquerque, NM), A. Baltch (Stratton VA Medical Center, Albany, NY), T. Berg (Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany), C. Berg (University of Virginia, Charlottesville, VA), B. Bilir (Centra-Porter Hospital, Swedish Hospital, Denver, CO),

D. Botta (Hospital De La Conception, Marseille, France), T. Box (Mountain West Gastroenterology, Salt Lake City, UT), G. Cadeo (Spedali Civili-Brescia, Brescia, Italy), F. Calinas (Hospital Santo Antonio Capuchos, Lisbon, Portugal), G. Carosi (Clinic of Infectious and Tropical Diseases, Brescia, Italy), B. Cecil (Hepatitis C Treatment Centers Inc, Louisville, KY), S. Cohen (Infectious and Immunologic Diseases, Sacramento, CA), E. L. Concia (University of Verona, Verona, Italy), G. Cooksley (Royal Brisbane Hospital, Brisbane, Queensland, Australia), P. Couzigou (Hopital Du Haut-Leveque, Pessac, France), D. Crawford (Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland, Australia), M. De la Mata (Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain), P. Desmond (University of Melbourne, St. Vincent's Hospital, Fitzroy, Melbourne, Victoria, Australia), P. Escartín (Universidad Autonoma de Madrid, Madrid, Spain), H. Fromm (Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH), J. George (University of Sydney, Westmead, New South Wales, Australia), A. Gibas (Lancaster Regional Medical Center, Lancaster, PA), T. Goeser (Universitat Koeln, Koeln, Germany), K. Gutfreund (University of Alberta Hospital, Edmonton, Alberta, Canada), M. Heim (Kantonsspital Gastroenterologie, Basel, Switzerland), C. Hezode (Hopital Henri Mondor, Creteil, France), N. Hilzenrat (Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada), H. Hinrichsen (University of Kiel Medical Department, Kiel, Germany), G. Ideo (S. Giuseppe Hospital, Milano, Italy), B. Kallinowski (Medizinische Klinik, Heidelberg, Germany), R. Koff (University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA), A. Kools (Health Research Center, Saint Louis Park, MN), K. Lindsay (University of Southern California, Los Angeles, CA), M. Manns (Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany), P. Marcellin (Service d'HepatoLOGIE, Clichy, France), A. Martinelli (Hosp. De Clinicas Da Faculdade De Medicina de Ribeirao, USP Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil), J. Menzel (Medizinische Universitätsklinik, Muenster, Germany), L. Mucoz-Espinoza (E. De Santis Hospital, Monterrey, Nuevo Leon, Mexico), J. Palazón Azorín (Hospital General de Alicante, Alicante, Spain), G. Pape (Med. Klinik II, Klinikum Grosshadern, Munchen, Germany), R. Parana (University Hospital of Bahia — Brazil, Salvador, Brazil), H. Pérez-Gómez (Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, Mexico), F. Pons Romero (Hospital Marques De Valdecilla, Santander, Spain), C. Puoti (E. De Santis Hospital, Genzano di Roma, Italy), R. Reindollar (Carolinas Center for Liver Disease, Charlotte, NC), E. L. Renner (Universitaetsspital Zuerich, Zuerich, Switzerland), S. Roberts (The Alfred Hospital, Prahran, Victoria, Australia), M. Rodríguez-Torres (Fundacion Gastroenterologia de Diego, Santurce, Puerto Rico), M. Romero-Gómez (Hospital Universitario De Valme, Seville, Spain), T. Sauerbruch (Allgemeine Innere Abteilung, Bonn, Germany), T. Shaw-Stiffel (Center for Liver Diseases, Pittsburgh, PA), K. Sherman (University of Cincinnati Medical School, Cincinnati, OH), C. Smith (Minnesota Clinical Research

Center, Saint Paul, MN), R. Stauber (Medizinische, Graz, Austria), M. Swain (Gastrointestinal Research Group, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada), D. F. Tavarela-Veloso (Hospital de S. Joao, Porto, Portugal), M. Tong (Huntington Memorial Hospital, Pasadena, CA), A. Tran (Hopital de l'Archet, Nice, France), and J. Zarski (Chru De Grenoble — Hopital De La Tronche, Grenoble, France).

## Литература

1. Fried MW, Shiftman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Hoffman J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982.
2. Hadziyannis SJ, Sette HJ, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer HJ, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-355.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiftman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-965.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1):S3-S20.
5. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1): S179-S184.
6. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, Levy S, Degott C, Valla DC, Marcellin P. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001; 34: 1000-1005.
7. Alberti A, Noventa F, Benvegna L, Boccato S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002; 137:961-964.
8. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban J-I, Weiland O, Marcellin P, Badalamenti S, Trepo C. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002; 36:973-977.
9. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl):3-8.
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-699.
11. Hasan F, Asker H, Al-Khalid J, Al-Mekhaizeem K, Al-Shamali M, Siddique I, Al Nakib B. Interferon-alpha in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in patients with persistently normal aminotransferase levels. *Digestion* 2002; 65:127-130.
12. Hui CK, Monto A, Belaye T, Lau E, Wright TL. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminases. *Gut* 2003; 52:1644-1648.
13. Prati D, Taioli E, Zanella A, Delia Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte

- D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:1-10.
14. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N, Bellis L, Precone DF, Corvisieri P, Puoti M, Minola E, Gaeta GB. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37:117-123.
  15. Tsuji K, Yamasaki K, Yamanishi M, Kawakami M, Shirahama S. Risk of alanine aminotransferase flare-up among asymptomatic hepatitis C virus RNA carriers: a 10-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:536-540.
  16. Rumi MG, De Filippi F, Donato MF, Del Ninno E, Colombo M. Progressive hepatic fibrosis in healthy carriers of hepatitis C virus with a transaminase breakthrough. *J Viral Hepat* 2002; 9:71-74.