



С. В. ЖАВОРОНОК, В. М. МИЦУРА, Е. Л. КРАСАВЦЕВ,
И. Л. ПАВЛОВИЧ, Л. М. КРАСАВЦЕВА, В. В. КАРМАЗИН

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Гомельский государственный медицинский университет, Гомельская областная клиническая инфекционная больница

Лечение хронического гепатита С (ХГС) представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения. Быстрый темп накопления научных данных, привлечение в исследования крупных коллективов клиницистов и ученых создают базу не только для усовершенствования возможностей лечения этих пациентов, но и для создания принципиально новых методов и средств терапии. Основу противовирусной терапии ХГС составляет α -интерферон (ИФН), который применяется для лечения гепатитов с 1976 г. и последние 20 лет не имеет альтернативы [2, 7]. В настоящее время можно говорить об известных преимуществах ИФН-терапии перед использованием других препаратов и вместе с тем стремиться к ее дальнейшему совершенствованию. На Международной консенсус-конференции по вирусному гепатиту (Париж, 1999 г.) были выработаны показания к противовирусной терапии, которые в настоящее время характеризуют как наблюдательные и выжидательные [8]. Поскольку заболевание не всегда прогрессирует, эксперты постановили, что показаниями к этиотропной терапии ХГС являются:

- 1) выявление РНК вируса гепатита С (ВГС);
- 2) гистологические показатели умеренной/тяжелой активности и/или фиброза;
- 3) цирроз печени без декомпенсации — для снижения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Для детей показания такие же, как и для взрослых, за исключением маленьких детей (первые 2 года жизни), когда следует учитывать возможность задержки роста. У пожилых необходимо принимать во внимание общее состояние здоровья, в особенности — сердечно-сосудистой системы.

В последнее время были унифицированы критерии оценки эффективности с выделением биохимического (нормализация АЛТ) и вирусологического (элиминация РНК или снижение титра РНК ВГС на 2 порядка и более) ответа. При этом выделяют следующие варианты [8]:

- 1) ранний ответ — спустя 12 нед от начала терапии;
- 2) первичный ответ — на момент завершения лечения;
- 3) устойчивый ответ — через 6 мес после окончания терапии;
- 4) длительный ответ — через 12 мес;
- 5) отсутствие ответа;
- 6) частичный ответ — только биохимический.

Однако, несмотря на накопленный опыт в лечении ХГС, не найдены окончательные оптимальные режимы дози-

рования и длительности лечения [7, 10, 12]. Известно, что лишь у 15—20% больных отмечается устойчивый ответ после первичного курса ИФН-терапии и у 40—50% — транзиторный ответ [3, 5]. Хуже отвечают на лечение лица, инфицированные ВГС генотипа 1b [11].

Обобщая данные многочисленных публикаций отечественных и зарубежных авторов, можно сказать, что в последнее время наметилась тенденция к увеличению доз ИФН и удлинению сроков терапии до 12—24 мес [1, 9, 12].

Клиническая ценность каждого лекарственного препарата определяется его эффективностью, переносимостью и безопасностью. В связи с появлением на фармацевтическом рынке большого количества препаратов у медицинских работников появилась возможность выбора оптимальной терапии с точки зрения фармакоэкономической оценки [6]. Внедрение такой методологии позволяет, по оценкам экспертов, снизить себестоимость медицинских услуг ориентировочно на 10—20% за счет оптимизации лечебного процесса, сокращения сроков терапии, применения наиболее эффективных средств [4, 6]. Приемлемое соотношение стоимости и эффективности и/или стоимости и полезности в некоторых странах стало необходимым условием включения лекарственных средств в лекарственные формуляры, дотируемые государством [4].

В целом, несмотря на имеющиеся показания и противопоказания к ИФН-терапии, ясно, что каждый больной требует индивидуального подхода, а лечение препаратами ИФН должно быть обоснованным.

Целью исследования был анализ эффективности противовирусной терапии ХГС при использовании 4 различных схем ИФН-терапии, выбор оптимальной схемы терапии с позиций фармакоэкономики.

Материал и методы

В соответствии с получаемой схемой терапии больные были разделены на 4 группы: 1-я группа состояла из 42 больных (мужчины — 64,3%, женщины — 35,7%; средний возраст $25,77 \pm 1,8$ года, диагноз установлен $1,88 \pm 0,37$ года тому назад), которые получали ИФН по 3 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 6—12 мес; ко 2-й группе отнесены 30 пациентов (мужчины — 70%, женщины — 30%; средний возраст $36,03 \pm 2,07$ года, диагноз установлен $3,77 \pm 0,82$ года тому назад), получавшие сначала по 6 млн МЕ ИФН 3 раза в неделю в течение 3 мес и затем по 3 млн МЕ 3 раза в неделю 6—12 мес; в 3-ю группу вошли 10 больных (мужчины — 70%, женщины — 30%; средний возраст $31,1 \pm 3,96$ года, диагноз установлен $3,66 \pm 0,5$ года тому назад), получавшие комбинированную терапию, включавшую препараты интерферона и рибавирин или его аналоги; 4-я группа образована из 26 человек (мужчины — 54%, женщины — 46%; средний возраст $30,2 \pm 2,2$ года, диагноз установлен $4,32 \pm 1,4$ года тому назад; генотип 1b ВГС выявлен у 6 из 10 обследованных), получавших комбинированную терапию, состоявшую из препаратов интерферона и рекомбинантного интерлейкина-2 (рИЛ-2, препарат «Ронколейкин»). Ронколейкин (с альбуми-

ном) применяли в дозе 500 000 МЕ внутривенно 2 раза в неделю в течение 8 нед.

Диагноз был подтвержден у всех больных — до начала проведения противовирусной терапии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена РНК ВГС.

Проведен анализ соотношения затрат и эффективности для оценки фармакоэкономической эффективности примененных схем лечения ХГС [4].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы STATISTICA v.5.5.

Результаты и обсуждение

Оценивали вирусологический ответ (ВО) и биохимический ответ (БО) в различные сроки лечения в 4 группах пациентов. Эффективность лечения во 2-й, 3-й и 4-й группах сравнивали с таковой в 1-й группе, лечение в которой считали стандартным. Использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Результаты представлены в таблице.

При анализе результатов лечения через 3 мес в 1-й группе ранний ВО наблюдался у 13 из 19 пациентов, у которых удалось провести определение РНК ВГС в эти сроки. Ранний БО отмечен в этой группе у 28 из 41 больного. Во 2-й группе ранний ВО зарегистрирован у 17 из 22 пациентов, у которых проведено вирусологическое исследование в эти сроки, а ранний БО — у 17 из 30 больных. В 3-й группе ранний ВО наблюдался у 4 больных из 7 обследованных, а БО — у 6 из 9 пациентов. Одному пациенту терапия была отменена в связи с неэффективностью. В 4-й группе ВО отмечен в 2 случаях из 15, БО — в 13 случаях из 26. Более низкий ранний ВО в 4-й группе по сравнению с 1-й ($P=0,002$) связан с тем, что для включенных в нее пациентов были характерны прогностические признаки неэффективности терапии (преобладание генотипа ВГС1b, большая длительность заболевания, у 4 пациентов предшествующий курс ИФН-терапии был неэффективен).

После 6 мес лечения в 1-й группе ВО зарегистрирован у 5 из 14 больных, БО — у 25 из 37 пациентов. Препараты ИФН были отменены 5 больным в связи с неэффективностью через 3 мес лечения. Во 2-й группе ВО в эти сроки наблюдался у 2 из 8 больных, БО — у 5 из 16 пациентов (на 31,3% ниже по сравнению с 1-й группой, $P=0,014$). У 14 пациентов в этой группе лечение препаратами ИФН было прекращено в связи с неэффективностью или отказом от дальнейшего лечения спустя 3 мес. Через 6 мес лечения в 3-й группе ВО отмечен у 2 из 5 больных, БО — у 5 из 8 пациентов. В 4-й группе ВО зарегистрирован у 6 из 18 пациентов, БО — у 10 из 22 больных.

При анализе результатов лечения через 12 мес в 1-й группе первичный ВО определен у 3 из 7 пациентов, БО — у 10 из 15 больных. Во 2-й группе первичный ВО зарегистрирован у 7 из 9 пациентов, у которых проводили определение РНК ВГС в эти сроки, а первичный БО — у 7 из 12 больных. Остальные больные обеих групп получали 6-месячный курс терапии. Лечение в течение 12 мес проводили лишь у 2 больных из 3-й группы. У одного из них после 12 мес лечения ВО сочетался с отсутствием БО, у другого в эти сроки также не зарегистрировано БО (определение РНК ВГС не проводили). В 4-й группе ВО отмечен у 11 из 26 больных, БО — у 12 из 26 пациентов. Статистически значимых различий не выявлено.

Устойчивый или длительный ВО в 1-й группе наблюдался лишь у 2 из 10 больных, у которых проводили определение РНК ВГС после окончания лечения через 6 и более месяцев, причем у 4 пациентов с ВО на фоне лечения после завершения курса ИФН-терапии вновь выявлялась РНК ВГС. БО в эти сроки зарегистрирован в этой группе только у 1 пациента из 7. Во 2-й группе устойчивый или длительный ВО определялся у 4 из 10 больных. Устойчивый или длительный ВО отмечен у 2 больных, у которых РНК ВГС выявлялась на фоне лечения, а у 3 пациентов, у которых не определялась РНК ВГС на фоне лечения, после ее завершения она обнаруживалась. БО в эти сроки зарегистрирован у 2 из 6 пациентов. Устойчивый или длительный ВО прослеживался у 5 пациентов 3-й группы. У 2 больных отмечен ВО, в отношении одного больного лабораторией был определен слабopоложительный ответ, еще у 2 больных РНК ВГС продолжала определяться. БО в эти сроки отмечен у пациента, который сдавал кровь на биохимический анализ, у других пациентов проводили только вирусологические исследования. У больных 4-й группы устойчивый или длительный ВО зарегистрирован у 5 из 17 пациентов, БО — у 17 из 26 больных, что превышает показатель в 1-й группе ($P=0,016$).

Следует отметить, что устойчивый или длительный ВО после лечения препаратами ИФН наблюдался как у больных с отрицательными результатами выявления РНК ВГС на фоне лечения, так и с положительными. Отрицательные результаты при обнаружении РНК ВГС во время лечения не всегда соответствовали устойчивому или длительному ВО после окончания лечения.

Для анализа показателя «затраты—эффективность» сделаны следующие допущения. Затраты, предшествовавшие лечению (обследование, включающее биопсию печени, выявление РНК ВГС методом ПЦР, биохимический анализ крови), считали одинаковыми для всех исследованных схем терапии. Длительность те-

Эффективность ИФН-терапии больных ХГС при различных схемах лечения (%)

Группа больных	Ответ на интерферонотерапию							
	ранний		через 6 мес лечения		первичный		устойчивый или отдаленный	
	ВО	БО	ВО	БО	ВО	БО	ВО	БО
1-я	68,4	68,3	35,7	67,6	42,9	66,7	20,0	14,3
2-я	77,3	56,7	25,0	31,3*	77,8	58,3	40,0	33,3
3-я	57,1	66,7	40,0	62,5	100,0	0,0	40,0	100,0
4-я	13,3*	50,0	33,3	45,5	42,3	46,2	29,4	65,4*

* Различия статистически достоверны, $P<0,05$ при сравнении с результатами в 1-й группе.

рапии считали равной 12 мес, так как в Республике Беларусь преобладает 1 генотип ВГС, длительность терапии должна составлять не менее 12 мес. Критерием эффективности лечения принято определение устойчивого ВО [3, 11].

Схема 1. Монотерапия препаратами ИФН в стандартной дозе — 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес. Курсовая доза — 432 млн МЕ. Эффективность такой схемы — 20%. Чаще всего применяли реалдирон. Стоимость 1 ампулы (3 млн МЕ) реалдирина в аптечной сети Республики Беларусь — \$19; курс лечения (\$19·144 инъекции) обходится в \$2740. Чтобы оценить стоимость достижения 1 ремиссии, необходимо затраты разделить на эффективность (в долях от единицы), то есть соотношение затраты/эффективность = \$2740/0,2 = \$13700.

Схема 2. Монотерапия препаратами ИФН в первые 3 мес по 6 млн МЕ 3 раза в неделю, затем до 12 мес — по 3 млн МЕ препарата 3 раза в неделю. Курсовая доза составляет 540 млн МЕ. Эффективность такой схемы — 40%. Чаще всего использовали также реалдирон. Стоимость курса лечения — (\$19·180 инъекций) равна \$3420. Соотношение затраты/эффективность = \$3420/0,4 = \$8550.

Схема 3. Комбинированная терапия препаратами ИФН (реалдирон) и рибавирина. Курсовая доза ИФН составляет 432 млн МЕ, стоимость курсовой дозы реалдирина (см. схему 1) — \$2740. Наиболее доступным препаратом рибавирина является рибамидил (Россия). Суточная доза (средняя) — 1000 мг (5 таблеток). Стоимость одной упаковки препарата (20 таблеток) — \$39, на курс терапии (12 мес) — 90 упаковок·\$39 = \$3510. Стоимость комбинированной терапии = \$2740 + \$3510 = \$6250. Терапевтическая эффективность схемы — 40%. Соотношение затраты/эффективность = \$6250/0,4 = \$15630.

Схема 4. Комбинированная терапия препаратами ИФН и рИЛ-2. Предложенная схема терапии включает применение препарата рИЛ-2 (ронколейкин, Россия) в виде 16 внутривенных инфузий по 500 000 МЕ. Стоимость 1 ампулы препарата в аптечной сети — \$17. Курсовая доза — \$17·16 = \$270. Чаще всего из препаратов α-ИФН использовали реалдирон. Курс лечения реалдирином обходится в \$2740 (см. схему 1). Стоимость курса комбинированной терапии (реалдирон + ронколейкин) = \$2740 + \$270 = \$3010. Эффективность данной схемы (УВО) — 29,4%. Соотношение затраты/эффективность = \$3010/0,294 = \$10238.

Как видно из представленных данных, наилучшее соотношение цена/качество установлено для схемы 2 и схемы 4.

Таким образом, ранний ВО и БО наблюдали примерно с одинаковой частотой при применении изученных схем терапии препаратами интерферонов. Однако первичный и устойчивый или длительный ВО регистрировали чаще при использовании высоких начальных доз и комбинированной терапии препаратами интерфе-

рона с рибавирином. Устойчивый или длительный ВО после лечения препаратами интерферонов отмечен у больных как с отрицательными результатами выявления РНК ВГС на фоне лечения, так и с положительными. Отрицательные результаты при обнаружении РНК ВГС во время лечения не всегда соответствовали устойчивому или длительному ВО после окончания лечения. В настоящее время необходимо шире использовать фармакоэкономические принципы в анализе различных схем терапии. При лечении хронического гепатита С необходимо ориентироваться не только на клиническую, но и фармакоэкономическую эффективность терапии. Высокая стоимость современных схем противовирусной терапии не пропорциональна их эффективности в сравнении с таковой монотерапии ИФН. С помощью анализа «затраты—эффективность» установлено, что наилучшим соотношением цена/качество обладают схема 2 (монотерапия ИФН в больших дозах в начальный период лечения) и схема 4 (комбинированная терапия с применением ронколейкина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы // Информ. бюл.— 2000 — № 3 — С. 3—9.
2. Волкова Л. В., Кузнецов В. П. // Антибиотики и химиотерапия — 2002 — Т. 47, № 11 — С. 30—37.
3. Ключарева А. А., Голобородько Н. В., Жмуровская Л. С. и др. Лечение вирусных гепатитов // Под ред. А. А. Ключаревой — Минск, 2003.
4. Лопатин П. В., Котельникова И. Г. // Фармация. — 2000. — № 5—6. — С. 34—35.
5. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. — М., 2002.
6. Цыркунов В. М., Ларионова Л. Г., Матиевская Н. В., Салко О. Н. // Рецепт. — 2001 — № 1—2 — С. 40—45.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практич. рук-во. — М., 1999.
8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C // J. Hepatol. — 1999 — Vol. 30 (Suppl. 2). — P. 956—961.
9. Frulli-Venezzi-Giolia (FGV) HCV Study group // Hepatol — 1997 — Vol. 26 (Suppl. 1). — CO 1/107.
10. Hoofnagle J. H., Di Bisceglie A. M. // N. Engl. J. Med. — 1997 — Vol. 336, № 5. — P. 347—356.
11. National Institute of Health USA Consensus development conference statement // Hepatol — 2002 — Vol. 36, № 5 (Suppl. 1). — P. 2—20.
12. Poynard T., Leroy V., Cohard M. et al. // Hepatology — 1996 — Vol. 24. — P. 778—789.

Поступила 18.07.07.

INTERFERON THERAPY VARIOUS REGIMES FOR MANAGING CHRONIC HEPATITIS C

S. V. Zhavoronok, V. M. Mitsura, Ye. L. Krasavtsev, I. L. Pavlovich, L. M. Krasavtseva, V. V. Karmazin

Efficiency of four different therapeutic regimes based on interferon preparations was assessed in managing patients suffering from chronic hepatitis C. The virologic and biochemical responses were determined in 3, 6, 12 months after the therapy had been started and in 6—12 months after it had been completed. Basing on the results received and considering the therapy cost the pharmaco-economic analysis was performed the ratio cost/efficiency calculated. The interferon monotherapy the initial doses of the preparation being high and the combined therapy included interferon and recombinant interleukin 2 were shown to be the best.