

УДК 615.40:54(075.8)

М.К. МАМЕДОВ¹, Н.М. НАГИЕВА², Х.Ф. АХМЕДБЕЙЛИ², А.Э. ДАДАШЕВА³¹Национальный центр онкологии,²Центральная больница нефтянников,³Мемориальная клиника Н. Туси, Баку/

Фармакотерапевтическая характеристика различных двухкомпонентных программ противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С

Резюме

Статья посвящена сравнительной характеристике двухкомпонентных программ антивирусной терапии больных хроническим гепатитом С, включающих препараты рекомбинантного интерферона (ИФН) и пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН).

Авторы отмечают, что программы, включающие препараты ИФН, не менее эффективны, чем программы, включающие препараты ПЭГ-ИФН. В то же время, программы, включающие препараты ИФН, характеризуются меньшей стоимостью и могут использоваться в странах с ограниченными материальными ресурсами.

Ключевые слова: гепатит С, препараты интерферонов

Противовирусная терапия (ПВТ) больных хроническим гепатитом С (ХГС) началась с применением лекарственных препаратов на основе натуральных и, главное, рекомбинантных альфа-интерферонов (ИФН). Первоначально при ХГС целый ряд лет их применяли в режиме монотерапии, а с 1997 г. стали использовать в комбинации с приемом рибавирина (РВ), т.е. по двухкомпонентной программе «ИФН + РВ» [1].

В 1998 г. с целью повышения эффективности ПВТ начали испытывать 3-компонентные программы ПВТ, включавшие другие препараты (амантадин, тимозин-альфа 1 и др.). Однако вскоре выяснилось, что эффективность ПВТ при ХГС может быть повышена при применении нового типа препаратов ИФН, полученных путем конъюгации молекул рекомбинантных ИФН с полиэтиленгликолем и названных «пегилированными» ИФН (ПЭГ-ИФН) [2].

В силу более удобного введения и более совершенной фармакокинетики эти препараты быстро вытеснили препараты ИФН в программах ПВТ ХГС и уже в 2003 г. двухкомпонентная программа «ПЭГ-ИФН + РВ» была признана «золотым стандартом» лечения больных ХГС [3]. Вместе с тем, применение препаратов ПЭГ-ИФН привело к повышению стоимости лечения, как минимум, в 2 раза.

И, наконец, в 2011 г. для ПВТ больных ХГС начали все шире применять препараты из группы ингибиторов вирусных ферментов. Это не только заметно повысило эффективность лечения и расширило возможности ПВТ, но и уменьшило перечень противопоказаний для терапии [4]. Однако при этом стоимость лечения повысилась еще в несколько раз и достигла уровня, практически недоступного малообеспеченным слоям населения.

Между тем, согласно официальным рекомендациям ВОЗ, стратегия стран по финансированию ПВТ больных ХГС должна

строиться исходя из экономических ресурсов каждой страны и должна быть ориентированной на предпочтительное применение ПВТ, наиболее доступной для основной части населения страны [5]. Ясно, что в странах с ограниченным бюджетом такая политика должна направляться на первоочередное обеспечение граждан лечением, если не самым эффективным, то наиболее доступным для основной части населения страны.

Такие рекомендации привели к возобновлению интереса к препаратам ИФН, как к более доступному компоненту программы ПВТ больных ХГС и потому перспективному для широкого применения, по крайней мере, в странах с ограниченным бюджетом. На основании этого существует мнение о том, что в силу экономических факторов препараты на основе ИФН, как и препараты ПЭГ-ИФН, и сегодня могут сохранить за собой определенное место в ПВТ больных ХГС.

Однако утверждение о целесообразности использования препаратов ИФН в лечении ХГС оставалось недостаточно обоснованным, поскольку точно определить величину соотношения эффективность/цена для препаратов ИФН и объективно соотнести ее с таковой для препаратов ПЭГ-ИФН оказалось довольно сложным.

Это побудило нас на основе мета-анализа материала, собранного в ходе многолетних наблюдений за больными ХГС, получавшими ПВТ, попытаться дать сравнительную клинико-фармакологическую оценку нескольким использованным нами двухкомпонентным программам ПВТ, что и стало целью исследования.

Учитывая, что результаты этих наблюдений уже опубликованы [6, 7], ниже мы приводим данные, позволяющие количественно оценить и сравнить между собой эффективность каждой

из использованных нами программ ПВТ и, в частности, частоту регистрации после лечения устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Материалы и методы исследования

Наблюдения были осуществлены в Национальном центре онкологии, Центральной больнице нефтянников и Мемориальной клинике Н. Туси в г. Баку за период 1998–2015 гг.

Мета-анализу подвергли сведения, касающиеся только находившихся под наблюдением 1030 первичных больных ХГС, имевших примерно равное число предикторов курабельности ХГС и не имевших прямых противопоказаний к назначению тех препаратов, которые были использованы для их лечения.

В ходе этих наблюдений были использованы препараты ИФН (интерферон б-2b, интерферон альфа реаферон, реальдирон и укрферон); препарат ПЭГ-ИФН (пэгинтерферон альфа 2a) и РВ. Эти препараты назначали в соответствии с одной из двух типовых программ ПВТ: «ПЭГ-ИФН + РВ» и «ИФН + РВ». РВ во всех случаях больные принимали в дозе 0,8–1,2 г, в зависимости от массы тела пациента.

Программу «ПЭГ-ИФН + РВ», включавшую введение пэгинтерферона альфа 2a в дозе 180 мг в режиме 1 инъекция в неделю, получили 554 больных.

Программу «ИФН + РВ» реализовывали в одном из 3 вариантов, которые отличались лишь разовыми дозами препаратов ИФН и режимами их введения.

1-й вариант программы включал введение препарата ИФН в дозе 3,0 млн МЕ в режиме 3 инъекции в неделю. Этот вариант программы получили 237 больных.

2-й вариант включал введение препарата ИФН в дозе 3,0 млн МЕ в режиме 5 инъекций в неделю. Этот вариант программы был использован для лечения 168 больных.

Наконец, 3-й вариант программы предусматривал 2 этапа: на первом из них в течение 4 недель больным ежедневно вводили по 18 млн МЕ препарата ИФН, а на втором – в течение еще 44 недель вводили по 5,0 млн МЕ препарата ИФН в режиме 3 инъекции в неделю. Такое лечение получил 71 больной ХГС, вызванным вирусом гепатита С (ВГС) генотипа 1.

Выбор программы ПВТ осуществлялся в зависимости от особенностей, как заболевания (давность инфицирования, тяжесть течения и др.), так и состояния организма пациента (наличие сопутствующих заболеваний, ограничивающих возможности терапии).

Длительность ПВТ во всех случаях зависела от генотипа ВГС, вызвавшего гепатит. Больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1, лечили 48 недель, а больных ХГС, вызванным ВГС генотипами 2 или 3, лечили лишь 24 недели. Величину УВО регистрировали через 12 месяцев после окончания ПВТ.

Кроме того, у больных, получивших лечение по разным программам, мы сопоставили частоту и выраженность наиболее часто встречающихся ранних и поздних эффектов побочного токсического действия препаратов, как ИФН, так и ПЭГ-ИФН.

Результаты и их обсуждение

Проанализировав полученные результаты, мы определили УВО для больных ХГС, которые получили ПВТ по одинаковым программам. Для наглядности сравнения этих величин мы представили их в сводной таблице.

Таблица. Устойчивый вирусологический ответ у больных ХГС, получивших лечение по разным 2-компонентным программам

Программы лечения	Вирус генотипа 1, %	Вирус генотипов 2, 3, %
ПЭГ-ИФН + РВ	56,3±2,6	76,8±3,0
ИФН + РВ		
1-й вариант	45,7±4,2	61,2±4,9
2-й вариант	49,8±5,0	68,2±6,8
3-й вариант	64,8±5,7	-

Очевидно, что величины УВО у больных, которые получили ПВТ по 1-му варианту программы «ИФН + РВ» действительно оказались существенно меньше таковых, отмеченных в предыдущей группе больных ($p < 0,05$). В то же время, величины УВО у больных, которые получили ПВТ по 2-му варианту программы «ИФН + РВ» с более частым введением препарата ИФН уже не имели статистически устойчивого отличия от соответствующих величин УВО, отмеченных в группе больных, лечение которых осуществлялось с использованием ПЭГ-ИФН.

Величина УВО, отмеченная у больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1, получивших терапию препаратом ИФН по двухэтапной программе, оказалась практически неотличимой от аналогичного показателя у больных ХГС, вызванного ВГС генотипа 1, которых лечили по программе «ПЭГ-ИФН + РВ».

Эти факты позволяют считать, что используя препараты ИФН можно получить терапевтический эффект, вполне сопоставимый с таковым при применении препаратов ПЭГ-ИФН.

И, наконец, проведенный сравнительный анализ показал, что частота регистрации и выраженность побочных токсических эффектов, отмеченных у больных, лечившихся по программе ПЭГ-ИФН + РВ, практически не отличались от таковых у больных, получивших ПВТ по 1-му и 2-му вариантам программы «ИФН + РВ». Лишь у больных, получивших ПВТ по 3-му варианту этой программы, частота этих проявлений, в среднем менее, чем на 15% превышала таковую в группе больных, которые лечились по программе «ПЭГ-ИФН + РВ» [8].

Последнее обстоятельство позволяет полагать, что препараты рекомбинантного интерферона (р-ИФН) мало отличаются от препаратов ПЭГ-ИФН не только по фармакотерапевтическим, но и по клинико-токсикологическим свойствам.

Из представленных выше данных следует, что применение более высоких доз препаратов р-ИФН для лечения больных ХГС позволяет, без клинически существенного повышения регистрации и усиления выраженности побочных токсических действий у большинства пациентов, получить эффект, который по выраженности сопоставим с таковым при использовании с этой же целью препаратов ПЭГ-ИФН.

Иными словами, препараты ИФН в лечении больных ХГС и сегодня могут рассматриваться в качестве альтернативы препаратам ПЭГ-ИФН.

Сравнивая эти препараты надо иметь в виду, что в основе их фармакологического действия лежит активность одного и того же вещества. Именно поэтому они имеют практически идентичные перечни как показаний, так и противопоказаний. В частности, ясно, что назначать их следует лишь пациентам с ХГС, вызванным ВГС генотипов 2 или 3, а также тем больным ХГС, вызванным ВГС генотипа 1, у которых ген интерлейкина-28b представлен вариантом СС [5]. В то же время, пациентам, имеющим противопоказания к назначению препаратов ПЭГ-ИФН, не следует назначать и препараты р-ИФН [2].

При этом привлекательность препаратов ИФН для применения при лечении ХГС обусловлена по, меньшей мере, двумя причинами.

Во-первых, они более доступны по цене и стоимость ПВТ ХГС, проведенной даже оригинальными препаратами ИФН, как минимум, в 2 раза ниже стоимости ПВТ, проведенной препаратами ПЭГ-ИФН. Если же применять генерические препараты ИФН, изготовленные по стандартам GMP, то стоимость лечения может оказаться в 3–5 раз ниже стоимости ПВТ, проведенной препаратами ПЭГ-ИФН.

Во-вторых, их преимуществом является возможность индивидуального выбора дозы препаратов и режима их введения. Так, используя более высокие их дозы и/или интенсивные режимы введения, можно, без заметного усиления побочных эффектов, добиться повышения УВО до уровня, сопоставимого с таковым при применении препаратов ПЭГ-ИФН. С другой стороны, при выраженности побочных эффектов ИФН и при плохой переносимости ПВТ пациентами можно использовать более низкие дозы препаратов ИФН, приемлемые для применения у конкретных больных.

Выводы

Изложенное выше позволяет полагать, что применение программ ПВТ больных ХГС, включающих препараты ИФН, может рассматриваться как экономически целесообразная альтернатива использованию программ ПВТ, включающих препараты ПЭГ-ИФН.

Это обусловлено тем, что не будучи самыми эффективными, но являясь наиболее доступными, препараты ИФН при рациональном применении позволяют при лечении ХГС получить терапевтический эффект, лишь незначительно уступающий эффекту при применении препаратов ПЭГ-ИФН.

Список использованной литературы

1. Мамедов М. К. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном / под ред. М. В. Невского / М. К. Мамедов, Б. Я. Шапиро. – Ташкент : Юлдыз, 1999. – 100 с.
2. Мамедов М. К. Интерфероны и их применение в клинической медицине / М. К. Мамедов, А. А. Кадырова. – М. : Кристалл, 2005. – 288 с.
3. Мамедов М. К. Вирусный гепатит С / М. К. Мамедов. – Баку : Элм, 2010. – 192 с.
4. Нагиева Н. М. Применение лекарственных препаратов на основе ингибиторов вирусных ферментов, как возможность совершенствования этиотропной терапии больных вирусным гепатитом С / Н. М. Нагиева, М. К. Мамедов // Современные достижения азербайджанской медицины. – 2013. – № 1. – С. 52–54.
5. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. – WHO, 2014. – 122 p.
6. Мамедов М. К. О результатах применения препаратов человеческого рекомбинантного интерферона альфа для лечения больных хроническим гепатитом С / М. К. Мамедов, Х. Ф. Ахмедбейли, А. Э. Дадашева // Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 20–22.
7. Оценка эффективности разных программ противовирусного лечения больных хроническим вирусным гепатитом С, включающих лекарственные препараты рекомбинантных и пегилированных интерферонов / М. К. Мамедов, А. Э. Дадашева, С. М. Сафарова [и др.] // Биомедицина. – 2014. – № 4. – С. 18–20.
8. Нагиева Н. М. О "ранних" и "поздних" проявлениях побочного действия двух различных препаратов рекомбинантного альфа-интерферона человека у больных хроническими вирусными гепатитами / Н. М. Нагиева, М. К. Мамедов // Врач-аспирант. – 2015. – № 2.2. – С. 230–234.

Резюме

Фармакотерапевтична характеристика різних двокомпонентних програм протівірусної терапії хворих на хронічний гепатит С

М.К. Мамедов¹, Н.М. Нагієва², Х.Ф. Ахмедбейли², А.Е. Дадашева³

¹Национальный центр онкологии,

²Центральна лікарня нафтовиків,

³Меморіальна клініка Н. Туси, м. Баку

У статті розкриті питання порівняльної характеристики двокомпонентних програм антивірусної терапії хворих на хронічний гепатит С, що включають препарати рекомбінантного інтерферону (ІФН) та пегільованого інтерферону (ПЕГ-ІФН).

Автори зазначають, що програми, які включають препарати ІФН, є менш ефективними, ніж програми, які включають препарати ПЕГ-ІФН. Водночас програми, до складу яких входять препарати ІФН, характеризуються меншою вартістю і можуть використовуватись в країнах з обмеженими матеріальними ресурсами.

Ключові слова: гепатит С, препарати інтерферонів

Summary

Pharmacotherapeutic characteristic of different two-component programmes of antiviral therapy of chronic hepatitis C

M.K. Mamedov¹, N.M. Nagiyeva², Kh.F. Akhmedbelly², A.E. Dadasheva³

¹National Center of Oncology,

²Central Hospital of Oil Workers,

³Memorial Hospital by N. Tusi, Baku

The article is dedicated to comparative characteristic of two-component programmes of antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C included preparations of recombinant interferons (IFN) and pegylated IFN (PEG-IFN).

The authors noted that programmes included IFN are characterised with less effectivity than programmes included PEG-IFN. In the same time programmes included IFN are characterized by less cost and can be utilized in countries with limited economic resources.

Key words: hepatitis C, interferons' preparations

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.