



УДК 616.172]0.02

ANTONIO ASCIONE¹, MASSIMO DE LUCA¹, MARIA TERESA TARTAGLIONE¹, FILIPPO LAMPASI¹,
GIOVAN GIUSEPPE DI COSTANZO¹, ALFONSO GALEOTA LANZA¹, FRANCESCO PAOLO PICCIOTTO¹,
GIUSEPPINA MARINO-MARSILIA², LUCA FONTANELLA³, GIOACCHINO LEANDRO⁴

¹Department of Gastroenterology, Liver Unit, Cardarelli Hospital, Napoli, Italy

²Pathology Unit, Cardarelli Hospital, Napoli, Italy

³Department of Medicine, Centre for Liver Disease, Fatebenefratelli Hospital, Napoli

⁴Gastroenterology Unit, IRCSS de Bellis, Castellana Grotte, Italy

КОМБИНАЦИЯ ПЕГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2А И РИБАВИРИНА БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С, ЧЕМ КОМБИНАЦИЯ ПЕГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В И РИБАВИРИНА

Резюме. Цель. Для лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) обычно применяется комбинация пегилированного интерферона (пегинтерферона) и рибавирина. В данном исследовании проводилось сравнение эффективности и безопасности пегинтерферона альфа-2а и пегинтерферона альфа-2в, каждый из которых принимался пациентами в сочетании с рибавирином.

Методы. В исследовании принимало участие 320 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, не получавших лекарственной терапии, у которых определялась РНК ВГС. Пациенты были рандомизированы в две терапевтические группы: группа А получала лечение пегинтерфероном альфа-2а по 180 мкг один раз в неделю в сочетании с рибавирином, а группа Б — пегинтерфероном альфа-2в в дозе 1,5 мкг/кг в сочетании с рибавирином. Доза рибавирина составляла 1000 (при массе тела пациента < 75 кг) или 1200 мг/сут (при массе тела пациента ≥ 75 кг). Длительность терапии составляла 48 (для генотипа 1 или 4) и 24 недели (для генотипа 2 и 3). Первичной конечной точкой было наличие устойчивого вирусологического ответа (УВО) у всех пациентов, получавших лечение.

Результаты. УВО был достигнут в большей степени у пациентов группы А, чем в группе Б (110/160 [68,8 %] по сравнению с 87/160 [54,4 %], $P = 0,008$). В группе А были получены более высокие уровни УВО, чем в группе Б: у пациентов с генотипом 1 и 4 они составляли соответственно 51/93 [54,8 %] по сравнению с 37/93 [39,8 %], $P = 0,04$; а у пациентов с генотипом 2 и 3 — 59/67 [88,1 %] против 50/67 [74,6 %], $P = 0,046$; у пациентов без цирроза — 96/127 [75,6 %] по сравнению с 75/134 [55,9 %], $P = 0,005$; и у пациентов с исходным уровнем РНК ВГС > 500 000 МЕ/мл 58/84 [69 %] против 43/93 [46,2 %], $P = 0,002$. У пациентов с исходным уровнем РНК ВГС ≤ 500 000 МЕ/мл, а также у пациентов с циррозом УВО в группах А и Б статистически не отличался (52/76 [68,4 %] по сравнению с 44/67 [65,7 %], $P = 0,727$ и 14/33 [42,4 %] против 12/26 [46,1 %], $P = 0,774$ соответственно).

Выводы. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С при применении комбинации пегинтерферона альфа-2а и рибавирина частота УВО была выше, нежели при использовании комбинации пегинтерферона альфа-2в и рибавирина.

Комбинация пегилированного интерферона (пегинтерферона) и рибавирина является методом выбора при лечении хронического вирусного гепатита С (ВГС). При введении пегилированной формы препарата период полувыведения интерферона увеличился вследствие ковалентного связывания молекулы полиэтиленгликоля с фрагментом молекулы интерферона. В результате комбинация пегин-

терферона и рибавирина привела к увеличению частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО) с < 20 до > 60 % у больных с хроническим гепатитом С [1–4].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке присутствует 2 вида пегинтерферонов, и рандомизированные контролируемые исследования показали, что как пегинтерферон альфа-2а, так и пегинтерферон

альфа-2b в комбинации с рибавирином являются эффективными и безопасными средствами. Данные, полученные в 2 небольших клинических исследованиях, демонстрируют, что при применении пегинтерферона альфа-2a ранний вирусологический ответ (РВО) и УВО регистрируются на 14–15 % чаще, чем при использовании пегинтерферона альфа-2b, хотя оба исследования не смогли показать статистически значимых различий из-за недостаточных размеров выборки [5, 6].

Настоящее исследование направлено на сравнение эффективности и безопасности пегинтерферона альфа-2a и пегинтерферона альфа-2b в комбинации с идентичными дозами рибавирина у пациентов с хроническим гепатитом С.

Пациенты и методы

Отбор пациентов

В данное исследование были включены взрослые пациенты (в возрасте 18 лет и старше) гепатологического отделения клиники Кардарелли (Неаполь, Италия), ранее не проходившие курс терапии интерфероном, которые имели хроническую инфекцию ВГС. Критерии включения: наличие диагностируемого уровня РНК ВГС в сыворотке; уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ), превышающий более чем в 1,5 раза верхний предел нормы в течение 6 месяцев; выполнение биопсии печени, результаты которой оценивались по критериям Scheuer [7] (кроме случаев отсутствия данных или отказа пациента), на протяжении 12 месяцев после начала лечения; отрицательный результат теста на беременность; использование методов контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после ее окончания и воздержание от употребления алкоголя на протяжении по меньшей мере 6 месяцев. Цирроз оценивали на основании результатов клинических и лабораторных исследований, а у пациентов, не подходящих для проведения биопсии печени или отказавшихся от данной процедуры, диагноз подтверждался на основании ультразвукового исследования (УЗИ) печени и селезенки и эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Критериями исключения были: уровень гемоглобина < 120 г/л; количество нейтрофилов < $1,5 \cdot 10^9$ /л или тромбоцитов < $70 \cdot 10^9$ /л; отклонение от нормы уровня сывороточного креатинина; положительный анализ на поверхностный антиген гепатита В или вирус иммунодефицита человека; наличие любой другой причины заболевания печени; наличие печеночной декомпенсации в анамнезе; выраженные клинические проявления депрессии или любой другой психиатрической болезни; наличие злокачественного заболевания; тяжелое течение заболевания сердца, легких или почек, сахарного диабета в стадии декомпенсации или тяжелой гипертензии с сосудистыми осложнениями, включая ретинопатию.

Дизайн исследования

Данное проспективное рандомизированное открытое одноцентровое исследование было проведено в гепатологическом отделении клиники Кардарелли.

Дизайн исследования был одобрен независимым этическим комитетом учреждения, и все пациенты дали письменное информированное согласие на лечение. Пациенты, которые принимали лечение, на основе генерируемого компьютером списка рандомизации подлежали разделению на 2 терапевтические группы; информация об этом не была доступна лечащему врачу. Врач получал сообщение о каждом пациенте от независимого исследователя, который не знал пациента и не имел никаких данных о нем, кроме генотипа, чтобы использовать список, подготовленный для генотипа 1 или 4, или список для генотипа 2 или 3. В конце диагностического процесса, если информация принималась и пациенты подлежали лечению, их рандомизировали в терапевтические группы.

Пациенты, рандомизированные в группу А, получали подкожно пегинтерферон альфа-2a в дозе 180 мкг один раз в неделю (Пегасис; «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) и рибавирин (Копегус; «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария). А пациенты, рандомизированные в группу Б, получали подкожно пегинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг массы тела один раз в неделю (пегинтрон; «Шеринг-Плау», Кенилворт, Нью-Джерси) и рибавирин (ребетол; «Шеринг-Плау»). Дозировка рибавирина зависела от массы тела пациента (1000 мг/сут у пациентов с массой тела < 75 кг, 1200 мг/сут — ≥ 75 кг). Лечение проводилось в течение 24 недель у пациентов, инфицированных генотипом 2 или 3, 48 недель — генотипом 1 или 4. Дозировка препаратов и продолжительность терапии определялись в соответствии с рекомендациями Итальянской ассоциации по изучению печени (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato).

Соблюдение режима и схемы терапии оценивалось в соответствии с правилом 80/80/80 [8], в котором говорится о количестве вводимого пегинтерферона и рибавирина (в процентах от запланированной общей дозы) и общей продолжительности лечения (в процентах от запланированного срока). Пациентов, которые приняли по крайней мере 80 % от количества двух препаратов на протяжении как минимум 80 % запланированного времени, считали соблюдавшими режим и схему терапии.

Сывороточный уровень РНК ВГС оценивался с помощью качественной полимеразной цепной реакции (Cobas Amplicor HCV Test v2.0, Roche Diagnostics («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Базель, Швейцария); предел обнаружения составлял 50 МЕ/мл) до лечения (0-я неделя), на 12, 24, 48-й неделях исследования у всех пациентов и спустя 72 недели — у инфицированных генотипом 1 или 4. Количественный тест по определению РНК ВГС (Cobas Amplicor HCV Monitor Test v2.0, Roche Diagnostics; предел дозировки составил 600 МЕ/мл) проводили на 0, 12 и 24-й неделе. Генотип ВГС оценивали по INNO-LiPA тесту для определения ВГС (Innogenetics NV, Гент, Бельгия).

Оценка пациентов осуществлялась каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев и каждый месяц после этого периода во время лечения, а также через 3 и 6 ме-

сяцев после окончания терапии. Общий анализ крови и сывороточные уровни аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ) определяли каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев терапии и ежемесячно после этого или чаще, если это было необходимо. Результаты исследования уровня сывороточного креатинина и обычных лабораторных тестов проверялись ежемесячно. Функции щитовидной железы оценивались в начале исследования и каждые 3 месяца после этого или чаще, если это было необходимо. Оценка деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной системы и органов зрения осуществлялась до лечения и по его окончании. УЗИ гепатобилиарной системы проводилось в начале исследования, затем каждые 6 месяцев во время исследования и в периоды последующих наблюдений.

Определение ответа и конечных точек

Результат, полученный по завершении периода лечения (РЗЛ), и УВО определялись соответственно как отсутствие РНК ВГС в конце лечения и спустя 24 недели при последующем наблюдении после прекращения лечения. РВО определялся как отсутствие РНК ВГС (полный РВО) или понижение значения $\log_{10}$ МЕ/мл > 2 на 12-й неделе (частичный РВО) по сравнению с исходным уровнем РНК ВГС. Все пациенты, у которых на 24-й неделе обнаруживалась РНК ВГС, прекратили лечение и были классифицированы как не ответившие на него. Рецидив виремии определялся как возврат пациента, у которого ранее был неопределяемый уровень РНК ВГС (< 50 МЕ/мл), к положительному статусу в отношении РНК ВГС в конце лечения. В течение каждого амбулаторного визита регистрировали нежелательные явления. Ни один пациент не получал лечение эритропоэтином или гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Конечной точкой исследования являлся УВО.

Изменения дозировки

Если количество нейтрофилов снижалось до $< 0,75 \cdot 10^9$ /л или тромбоцитов — до $< 50 \cdot 10^9$ /л, дозу пегинтерферона снижали вдвое. Если число нейтрофилов было $< 0,50 \cdot 10^9$ /л или тромбоцитов — $< 25 \cdot 10^9$ /л, лечение пегинтерфероном прекращали. При возникновении побочных эффектов дозы пегинтерферона снижали на 25 % или отменяли препарат. При необходимости, если уровень гемоглобина снижался до < 100 г/л или на 30 г/л, а также в случае возникновения сильного кашля или невыносимого зуда, дозировку рибавирина уменьшали на 200 мг. В случае когда уровень гемоглобина снижался до < 85 г/л, лечение рибавирином прекращали.

Результаты

В период с марта 2004 года по декабрь 2006 года обследованы 408 пациентов, из которых 320 (78 %) были отобраны для проведения исследования. Все пациенты — белой расы, а исходные характеристики обеих терапевтических групп были идентичными (табл. 1).

У 230 пациентов с хроническим гепатитом (88,1 %) была выполнена биопсия печени, степень фиброза у

них составляла $2,13 (\pm 1,03)$. Тридцать один пациент (9,7 %) отказался от биопсии. В этой группе мы использовали критерии для диагностики, изложенные в разделе «Пациенты и методы», поскольку было чрезвычайно необходимо исключить цирроз печени. У пациентов с выраженными признаками цирроза (19/320 [5,9 %]) выполнение биопсии не было оправдано с этической точки зрения в связи с риском и отсутствием какой-либо пользы. Критерии, которые мы использовали для клинической диагностики цирроза, включали в себя наличие варикозно расширенных вен пищевода при эндоскопии, низкого уровня тромбоцитов ($< 100 \cdot 10^9$ /л) и ультразвуковых изменений, характерных для цирроза печени. Диагноз считался достоверным только при наличии всех 3 критериев.

Эффективность

В целом РВО, как показано в табл. 2, был получен у 253 из 320 пациентов (79,1 %): у 85 % — в группе А и у 73 % — в группе Б. Это различие является статистически значимым (различие 12 %, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,9–21 %, $P = 0,009$). У большинства пациентов получен полный РВО, а тех, у кого достигнут частичный РВО, было только 8,8 %, при этом различий между группой А и группой Б не отмечалось.

РЗЛ был получен у 237 пациентов (74,1 %): 83,8 % в группе А и 64,4 % в группе Б (различие 19,4 %, 95% ДИ 9,8–28,5 %, $P < 0,0001$), УВО — у 197 (61,6 %, 95% ДИ 56,2–66,9 %), в том числе у 68,8 % (95% ДИ 61,6–75,9 %) в группе А и 54,4 % пациентов (95% ДИ 46,7–62,1 %) в группе Б. Различие между двумя группами составляет 14,4 % (95% ДИ 3,7–24,6 %, $P = 0,008$). Общее число пациентов, у которых развился рецидив в течение периода наблюдения, составляло 40 из 320 (12,5 %), включая 15 % пациентов из группы А и 10 % — из группы Б (различие 5 %; 95% ДИ 2,3–12,4 %, $P = 0,176$). Среди пациентов без цирроза УВО был достигнут у 65,5 % пациентов, в том числе у 75,6 % в группе А и у 55,9 % в группе Б (различие 19,7 %, 95% ДИ 8,11–30,4 %, $P = 0,005$). Среди 59 пациентов с циррозом печени УВО был получен у 26 (44,1 %) чел., в том числе у 42,4 % в группе А и 46,1 % в группе Б (различие 3,7 %, 95% ДИ 20,4–27,6 %, $P = 0,774$). Среди пациентов с исходным уровнем РНК ВГС $\leq 500\,000$ МЕ/мл УВО был получен у 67,1 % чел., в том числе у 68,4 % в группе А и 65,7 % в группе Б (различие 2,7 %, 95% ДИ 12,4–17,9 %, $P = 0,727$). Из 177 пациентов с исходным уровнем РНК ВГС $> 500\,000$ МЕ/мл УВО был получен у 101 (57,1 %), в том числе у 69 % в группе А и 46,2 % в группе Б (различие 22,8 %, 95% ДИ 8,2–36,0 %, $P = 0,002$). РЗЛ был получен у 116 из 186 пациентов (62,4 %), инфицированных генотипом 1 или 4, в том числе у 75,3 % в группе А и 49,5 % в группе Б (различие 25,8 %, 95% ДИ 11,9–38,4 %, $P = 0,0003$), а УВО — у 88 из 186 пациентов (47,3 %), в том числе у 54,8 % в группе А и 39,8 % в группе Б (различие 15 %, 95% ДИ 0,72–28,5 %, $P = 0,040$). В целом в течение периода наблюдения у 28 пациентов (15,1 %) произошел рецидив, в том числе у 19 из 93 (20,4 %) в группе А и у 9 из 93 (9,7 %)

в группе Б (различие 10,7 %, 95% ДИ 0,38–21,1 %, $P = 0,040$). Среди 134 пациентов, инфицированных генотипом 2 или 3, у 90,3 % удалось достичь РЗЛ, в том числе у 95,5 % в группе А и 85,1 % в группе Б (различие 10,4 %, 95% ДИ 0,16–21,3 %, $P = 0,80$), а УВО был получен у 81,3 % пациентов, в том числе у 88,1 % из группы А и 74,6 % из группы Б (различие 13,5 %, 95% ДИ 0,14–26,4 %, $P = 0,046$). В общей сложности у 12 из 134 пациентов, инфицированных генотипом вируса 2 или 3, в течение периода наблюдения имел место рецидив (8,9 %), в том числе у 5 (7,5 %) из 67 в группе А и у 7 (10,4 %) из 67 в группе Б (различие 2,9 %, 95% ДИ 7,32–13,5 %, $P = 0,54$). Пациенты, инфицированные генотипом 2 вируса, имели более высокий общий уровень УВО (83/99; 83,8 %) по сравнению с теми, кто был инфицирован генотипом 3 вируса (26/35; 74,3 %), хотя разница между ними не была статистически значимой ($P = 0,21$). Среди пациентов, инфицированных

генотипом 2 вируса, УВО был получен у 91,8 % в группе А и 76 % в группе Б ($P = 0,06$); генотипом 3 — у 77,8 % в группе А и 70,6 % в группе Б ($P = 0,92$).

Факторы, связанные с УВО

Согласно многомерному ступенчатому анализу мы включили в модель следующие предварительно выбранные переменные: возраст, массу тела, индекс массы тела, пол, отсутствие цирроза, уровень АЛТ, РНК ВГС, генотип ВГС и схему лечения. Пациенты мужского пола (отношение шансов 1,93, 95% ДИ 1,17–3,20, $P = 0,011$), отсутствие цирроза (отношение шансов 2,36, 95% ДИ 1,28–4,41, $P = 0,007$), лечение пегинтерфероном альфа-2а (отношение шансов 2,32, 95% ДИ 1,39–3,88, $P = 0,001$) и инфицирование генотипом 2 или 3 (отношение шансов 4,83, 95% ДИ 2,81–8,31, $P < 0,0001$) независимо ассоциировались с УВО.

Таблица 1 — Исходные характеристики

	Группа А: комбинация пегинтерферона альфа-2а с рибавирином (n = 160)	Группа Б: комбинация пегинтерферона альфа-2б с рибавирином (n = 160)	Всего (n = 320)
Демографические и антропометрические данные			
Средний возраст (СО), лет	51,3 (10,3)	48,9 (11,3)	50,2 (10,9)
Пол муж./жен. (% мужчин)	81/79 (50,6)	94/66 (58,8)	175/145 (54,7)
Средняя масса тела (СО), кг	70,4 (10,6)	69,9 (10,7)	70,0 (10,7)
Средний индекс массы тела (СО), кг/м ²	25,5 (3,1)	25,3 (3,0)	25,4 (3,1)
Масса тела < 75 кг, n (%)	107 (66,9)	110 (68,8)	217 (67,8)
Масса тела ≥ 75 кг, n (%)	53 (33,1)	50 (31,3)	103 (32,2)
Диагноз, n (%)			
Хронический гепатит	127 (79,4)	134 (83,7)	261 (81,6)
Цирроз	33 (20,6)	26 (16,3)	59 (18,4)
С биопсией	21 (13,1)	19 (11,9)	40 (12,5)
Без биопсии	12 (7,5)	7 (4,4)	19 (5,9)
Сывороточный уровень РНК ВГС			
Средний уровень (диапазон) РНК ВГС (МЕ/мл · 10 ³)	570 (0,37–8550)	604 (0,20–10 800)	600 (0,20–10 800)
Пациенты с уровнем РНК ВГС ≤ 500 МЕ/мл · 10 ³ , n (%)	76 (47,5)	67 (41,9)	143 (44,7)
Пациенты с уровнем РНК ВГС > 500 МЕ/мл · 10 ³ , n (%)	84 (52,5)	93 (58,1)	177 (55,3)
Генотип 1/4, медиана (диапазон)	600 (0,37–8550)	654 (0,86–10 800)	610 (0,37–10 800)
Генотип 2/3, медиана (диапазон)	530 (11,9–8138)	600 (0,20–5170)	594 (0,20–8138)
Генотип, n (%)			
1	89 (55,6)	92 (57,5)	181 (56,6)
2	49 (30,6)	50 (31,2)	99 (30,9)
3	18 (11,3)	17 (10,6)	35 (10,9)
4	4 (2,50)	1 (0,62)	5 (1,6)
1/4	93 (66,3)	93 (66,3)	186 (58,1)
2/3	67 (33,7)	67 (33,7)	134 (41,9)
1/4, хронический гепатит/цирроз	69 (74,2)/24 (25,8)	75 (88,1)/18 (11,9)	144 (77,4)/42 (22,6)
2/3, хронический гепатит/цирроз	58 (86,6)/9 (13,4)	59 (88,1)/8 (11,9)	117 (87,3)/17 (12,7)
Средний (СО) уровень АЛТ	2,36 (1,44)	2,45 (1,82)	2,40 (1,64)

Примечание. СО — стандартное отклонение.

Побочные эффекты и снижение дозы

Доза пегинтерферона и/или рибавирина была снижена у большинства пациентов, и только у 30 из 320 пациентов (9,4 %) сообщалось об отсутствии побочных эффектов. Тип и частота побочных эффектов в обеих терапевтических группах были очень похожи. 26 пациентов (8,1 %) были классифицированы как не ответившие на терапию вследствие ее прерывания по причине развития любого вида побочного эффекта, 4 (15,4 %) из 26 пациентов были из группы А и 22 (84,6 %) из 26 — из группы Б ($P = 0,0005$). Среди побочных эффектов причинами прекращения терапии у пациентов группы А были: дерматит (1), тяжелая депрессия (1), зуд (1) и гипертиреоз (1), а у пациентов группы Б — утомляемость (2), миалгия (2), тяжелая депрессия (3), тошнота (1), зуд (2), алоpecia (1), раздражительность (1), гипертиреоз (1), снижение аппетита (2), дерматит (1) и кашель (1). Среди 5 пациентов с отклонениями лабораторных показателей один пациент прекратил лечение вследствие значительного снижения количества тромбоцитов, 2 — вследствие нейтропении и оставшиеся 2 пациента — вследствие анемии. Использование эритропоэтина и факторов роста и стимуляции гранулоцитов на момент планирования исследования было запрещено национальной системой здравоохранения. Только недавно, чтобы избежать потери терапевтического ответа, национальная система здравоохранения разрешила использо-

вать эти 2 препарата, но только у пациентов, у которых был достигнут лечебный эффект; однако их применение у наших пациентов было запоздалым, в них уже не было необходимости, поскольку клиническое исследование подходило к концу.

Более 50 % пациентов не смогли соблюдать правило 80/80/80, особенно лица, инфицированные генотипом 1 или 4 (табл. 3). Все пациенты подлежали последующему наблюдению. Серьезных побочных эффектов отмечено не было. К предполагаемым серьезным побочным эффектам относились следующие: смерть, любой из эффектов, представляющий угрозу для жизни, а также любое негативное влияние терапии, требующее госпитализации.

Обсуждение

В этом исследовании значительно большая частота УВО у пациентов с хроническим гепатитом С наблюдалась при использовании пегинтерферона альфа-2а, нежели пегинтерферона альфа-2b. Противовирусная активность и фармакокинетические свойства 2 форм выпуска препарата изучались в предыдущих сравнительных исследованиях [9–11]. Фармакокинетический анализ у 22 пациентов показал, что пегинтерферон альфа-2а обнаруживался еще в течение 168 ч после введения в дозе 180 мкг/нед, в то время как пегинтерферон альфа-2b, вводимый в дозе 1,0 мкг/кг/нед

Таблица 2 — Вирусологический ответ в процессе терапии и по окончании периода последующего наблюдения

	Группа А: комбинация пегинтерферона альфа-2а с рибавирином (n = 160)	Группа Б: комбинация пегинтерферона альфа-2b с рибавирином (n = 160)	Всего (n = 320)	Значение P для сравнения группы А с группой Б
РВО, n (%)	136 (85)	117 (73,1)	253 (79,1)	0,009
Полный	121 (75,6)	104 (65)	223 (69,7)	0,037
Частичный	15 (9,4)	13 (8,1)	28 (8,8)	0,692
РЗЛ, n (%)	134 (83,8)	103 (64,4)	237 (74,1)	< 0,0001
УВО, n (%)	110 (68,8)	87 (54,4)	197 (61,6)	0,008
РВО по генотипам вируса, кол-во/общее число (%)				
1/4	72/93 (77,4)	62/93 (66,7)	134/186 (72,0)	0,102
2/3	64/67 (95,5)	55/67 (82,1)	119/134 (88,8)	0,028
2	47/49 (95,9)	41/50 (82,0)	88/99 (88,9)	0,059
3	17/18 (94,4)	14/17 (82,4)	31/35 (88,6)	0,554
УВО по генотипам вируса, кол-во/общее число (%)				
1/4	51/93 (54,8)	37/93 (39,8)	88/186 (47,3)	0,04
2/3	59/67 (88,1)	50/67 (74,6)	109/134 (81,3)	0,046
2	45/49 (91,8)	38/50 (76,0)	83/99 (83,8)	0,062
3	14/18 (77,8)	12/17 (70,6)	26/35 (74,3)*	0,92
УВО в зависимости от диагноза, кол-во/общее число (%)				
Хронический гепатит	96/127 (75,6)	75/134 (55,9)	171/261 (65,5)	0,005
Цирроз	14/33 (42,4)	12/26 (46,1)	26/59 (44,1)	0,774
УВО в зависимости от исходного сывороточного уровня РНК ВГС, кол-во/общее число (%)				
≤ 500 000 МЕ/мл	52/76 (68,4)	44/67 (65,7)	96/143 (67,1)	0,727
> 500 000 МЕ/мл	58/84 (69,0)	43/93 (46,2)	101/177 (57,1)	0,002

Примечание. * — $P = 0,21$ для сравнения частоты УВО у пациентов, инфицированных генотипом 2 и 3.

(т.е. в дозе ниже, чем в настоящем исследовании), не был обнаружен у 92 % пациентов [9].

На 12-й неделе средние уровни РНК ВГС в сыворотке были значительно ниже у пациентов, получавших пегинтерферон альфа-2а, чем пегинтерферон альфа-2b ($P < 0,01$). В противоположность этому, фармакодина-

мический профиль (индукция 2'-5'-олигоденилат-синтетазы, неоптерина и β_2 -микроглобулина) у одних и тех же пациентов был одинаковым для обоих пегинтерферонов [10].

В другом исследовании [11] с участием 36 пациентов, инфицированных генотипом 1, в группе, получав-

Таблица 3 — Побочные эффекты, включая те, частота возникновения которых была более 5 %

	Группа А: комбинация пегинтерферо- на альфа-2а с рибавирином (n = 93) у паци- ентов, инфи- цированных генотипом 1 и 4	Группа Б: комбинация пегинтерферона альфа-2b с рибавирином (n = 93) у пациентов, инфицированных генотипом 1 и 4	Группа А: комбинация пегинтерферона альфа-2а с рибавирином (n = 67) у пациентов, инфицированных генотипом 2 и 3	Группа Б: комбинация пегинтерферо- на альфа-2b с рибавирином (n = 67) у па- циентов, ин- фицированных генотипом 2 и 3	В целом
Выбыли из иссле- дования	3 (3,2)	13 (14)	1 (1,5)	9 (13,4)	26 (8,1)
По причине измен- ений лаборатор- ных показателей	0	5 (5,4)	0	0	5 (1,6)
По причине появ- ления побочных эффектов	3 (3,2)	8 (8,6)	1 (1,5)	9 (13,4)	21 (6,6)
Коррекция дозы					
Анемия	17 (18,3)	20 (21,5)	13 (19,4)	10 (14,9)	60 (18,7)
Нейтропения	3 (3,2)	3 (3,2)	1 (1,5)	1 (1,5)	8 (2,5)
Тромбоцитопения	4 (4,3)	3 (3,2)	3 (4,5)	3 (4,5)	13 (4,1)
Побочные эф- фекты	33 (35,5)	33 (35,5)	19 (28,4)	23 (34,3)	108 (33,7)
Правило 80/80/80*	43 (46,2)	20 (21,5)**	48 (71,6)	42 (62,7)***	153 (47,8)
Отсутствие по- бочных эффектов	9 (9,7)	7 (7,5)	7 (10,4)	7 (10,4)	30 (9,4)
Любого рода побочные эффекты					
Усталость	54 (58,1)	55 (59,1)	39 (58,2)	31 (46,3)	
Артралгия	34 (36,6)	42 (45,2)	14 (20,9)	24 (35,8)	
Раздражитель- ность	30 (32,3)	30 (32,3)	23 (34,3)	19 (28,4)	
Понижение аппе- тита	23 (24,7)	21 (22,6)	7 (10,4)	13 (19,4)	
Лихорадка	22 (23,7)	44 (47,3)	8 (11,9)	31 (46,3)	
Зуд	15 (16,1)	16 (17,2)	12 (17,9)	8 (11,9)	
Головная боль	14 (15,1)	18 (19,4)	11 (16,4)	10 (14,9)	
Кашель	14 (15,1)	15 (16,1)	6 (9,0)	5 (7,5)	
Миалгия	14 (15,1)	16 (17,2)	9 (13,4)	14 (20,9)	
Дерматит	13 (14,0)	7 (7,5)	6 (9,0)	2 (3,0)	
Тошнота	10 (10,8)	12 (12,9)	4 (6,0)	3 (4,5)	
Одышка	11 (11,8)	13 (14,0)	2 (3,0)	6 (9,0)	
Нарушение фун- кции щитовидной железы	10 (10,8)	9 (9,7)	2 (3,0)	0	
Бессонница	7 (7,5)	8 (8,6)	4 (6,0)	9 (13,4)	
Алопеция	6 (6,5)	13 (14,0)	3 (4,5)	9 (13,4)	
Депрессия	5 (5,4)	6 (6,5)	6 (9,0)	3 (4,5)	

Примечания: все величины выражены в n (%); * — пациенты, которые принимали по крайней мере 80 % доз обоих препаратов на протяжении как минимум 80 % запланированного времени;

** — $P = 0,0004$ для сравнения между пегинтерфероном альфа-2а и пегинтерфероном альфа-2b у пациентов, инфицированных генотипами 1 и 4; *** — $P = 0,27$ для сравнения между пегинтерфероном альфа-2а и пегинтерфероном альфа-2b у пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3.

шей пегинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед, отмечен значительно больший терапевтический эффект, чем у получавших пегинтерферон альфа-2a в дозе 180 мкг/нед (рибавирин в дозе 13 мкг/кг/нед вводился после 4-й недели). У пациентов, получавших пегинтерферон альфа-2b, также имелся больший максимум $\log_{10}$, а среднее значение средневзвешенного по времени $\log_{10}$ сывороточных уровней РНК ВГС уменьшалось; и, соответственно, большая доля пациентов, пролеченных пегинтерфероном альфа-2b, достигала снижения значения $\log_{10}$ сывороточных уровней РНК ВГС в сыровотке к 8-й неделе до ≥ 2 (72 по сравнению с 44 % пациентов, пролеченных пегинтерфероном альфа-2a, $P = 0,09$). Эти данные могут свидетельствовать о том, что пегинтерферон альфа-2b обладает лучшей биологической активностью, однако различия между группами не были статистически значимыми.

На момент проведения данного исследования только в 2 рандомизированных клинических исследованиях выполняли сравнительный анализ эффективности форм выпуска пегинтерферона, и ни один из них не продемонстрировал достоверной, статистически значимой разницы в частоте возникновения УВО [5, 6]. В одном из исследований, несмотря на 15% различие в частоте возникновения РВО между пациентами, получавшими пегинтерферон альфа-2a в дозе 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином ($n = 58$) и пегинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед в сочетании с рибавирином ($n = 58$), различие не было статистически значимым (82 по сравнению с 67 % соответственно, $P = 0,08$) [5]. В рамках второго исследования УВО в 48,6 % случаев был достигнут у пациентов, инфицированных генотипом 1, получавших пегинтерферон альфа-2a в дозе 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином ($n = 37$), и в 35,1 % — у получавших пегинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед в сочетании с рибавирином ($n = 37$), но размер выборки был слишком мал, чтобы показать статистически значимые различия [6]. Различия в частоте возникновения УВО 14,4 % в пользу пегинтерферона альфа-2a в настоящем исследовании согласуется с различиями между терапевтическими группами, равными 14–15 %, по частоте РВО и УВО в этих 2 исследованиях.

На ретроспективном этапе крупного исследования PROBE ($n = 2149$) (при поддержке компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд») [12] частота возникновения УВО была выше у пациентов, инфицированных генотипом 1, получавших пегинтерферон альфа-2a, по сравнению с получавшими пегинтерферон альфа-2b (45 против 38,4 %, $P = 0,04$). Проспективная фаза этого исследования еще не завершена.

Подобно исследованию PROBE, в недавно опубликованном экспериментальном ретроспективном исследовании большой популяции ($n = 9544$) ветеранов США [13] сообщено о том, что лечение пациентов, инфицированных генотипом 1, пегинтерфероном альфа-2a было связано с более высокой вероятностью УВО, чем лечение пегинтерфероном альфа-2b.

В настоящем исследовании обе формы пегинтерферона вводили в дозах, рекомендованных руководством

по лечению при размере выборки, адекватной для получения достоверных выводов относительно эффективности и безопасности. Рибавирин вводили в дозах из расчета на вес, которые были стабильны в ходе исследования, так что единственной независимой переменной являлся тип пегинтерферона. УВО был достигнут у 68,8 % пациентов, рандомизированных для введения пегинтерферона альфа-2a, и у 54,4 % пациентов — пегинтерферона альфа-2b (различие 14,4 %, 95% ДИ 3,7–24,6 %, $P = 0,008$). Явно высокая частота развития УВО может быть связана с небольшим количеством пациентов с циррозом печени, включенных в исследование ($n = 59$; 18,4 %).

При анализе подгрупп частота возникновения УВО была 47,3 % у пациентов, инфицированных генотипом 1/4 (54,8 % у получавших пегинтерферон альфа-2a и 39,8 % — пегинтерферон альфа-2b; различие 15 %, $P = 0,040$). Случаи инфицирования генотипом 4 на юге Италии были очень редкими. В табл. 1 показано, что таких пациентов было только 5 (1,6 % от общего количества) и они не были равномерно распределены, потому что их рандомизировали вместе с пациентами, инфицированными генотипом 1. По этой причине 4 пациентам проводилось лечение пегинтерфероном альфа-2a и одному — пегинтерфероном альфа-2b. Только один из них ответил на проводимую терапию — пациент, которому вводился пегинтерферон альфа-2b.

Среди инфицированных генотипом 2/3 общая частота ответа была значительно выше (81,3 %). Частота УВО была значительно выше у пациентов, инфицированных генотипом 2, нежели генотипом 3 (83,8 по сравнению с 74,3 % соответственно). И хотя данное различие не является статистически значимым ($P = 0,21$), мы считаем, что эти генотипы не следует больше объединять в одну группу.

Среди пациентов без цирроза УВО наблюдался у 75,6 % чел., получавших пегинтерферон альфа-2a, и у 55,9 % — пегинтерферон альфа-2b ($P = 0,005$); у пациентов с циррозом частота возникновения УВО была соответственно 42,4 и 46,1 % ($P = 0,77$).

Еще одной интересной находкой этого исследования является взаимосвязь между УВО и исходным уровнем РНК ВГС. У 143 пациентов с уровнем РНК ВГС $\leq 500\,000$ МЕ/мл обе схемы лечения статистически не отличались (УВО был достигнут у 68,4 % чел., получавших пегинтерферон альфа-2a, и у 65,7 % — пегинтерферон альфа-2b, $P = 0,727$). Среди пациентов с исходным сывороточным уровнем РНК ВГС $> 500\,000$ МЕ/мл УВО был получен у 69,0 % лиц, принимавших пегинтерферон альфа-2a, и у 46,2 % — пегинтерферон альфа-2b ($P = 0,002$).

Однако важно отметить, что в нашем исследовании анализ в подгруппах проводили по полученным результатам и, таким образом, его результаты следует рассматривать с осторожностью. Результаты, полученные нами в подгруппах, подлежат уточнению в проспективном исследовании, которое должно быть специально разработано и проведено с целью подтвердить или опровергнуть наши результаты.

Многомерный анализ показал, что с УВО были независимо связаны такие факторы, как мужской пол, отсутствие цирроза, использование пегинтерферона альфа-2а и инфицирование генотипом 2/3.

Только 30 из 320 пациентов (9,4 %) не испытывали побочных эффектов от проводимой терапии, при этом различие между группой А и группой Б отсутствовало.

Недавно в Соединенных Штатах Америки были получены результаты очень крупного рандомизированного исследования IDEAL, посвященного сравнению двух схем лечения пегинтерфероном у пациентов, инфицированных генотипом 1 [14]. В исследовании IDEAL не выявили различий в частоте возникновения УВО между пациентами, получавшими пегинтерферон альфа-2а плюс рибавирин и пегинтерферон альфа-2b плюс рибавирин. Между исследованием IDEAL и текущим испытанием имелся ряд фундаментальных различий, которые могут помочь в объяснении различных исходов: 1) первое являлось многоцентровым пострегистрационным исследованием, спонсируемым промышленностью, второе — одноцентровым испытанием, инициированным исследователем; 2) первое исследование охватывало население США с более высоким индексом массы тела и большей долей черного/латиноамериканского населения, второе — европейское население; 3) первое исследование включало 2 различные схемы применения рибавирина с разными начальными дозами и правилами снижения дозы, второе — равные дозы рибавирина для всех пациентов; 4) в первом исследовании изучался только генотип 1, во втором — все генотипы вируса; 5) изучение главного индикатора вирусологического ответа (уровня РНК ВГС с помощью полимеразной цепной реакции) осуществлялось разными лабораториями. В действительности при использовании фиксированной дозы рибавирина в лечении пациентов, инфицированных любыми генотипами вируса, обе терапевтические группы, получавшие различные формы пегинтерферона, должны были бы дать более полное представление о различной эффективности этих двух форм препарата без смешиваемого эффекта различных доз рибавирина и снижений доз. Результаты 2 исследований при совместном анализе действительно могут быть вполне сопоставимы при более внимательном рассмотрении результатов, полученного по завершении периода лечения, и исходов в исследовании IDEAL. Однако поскольку эти исследования были настолько различными по дизайну и проводились в очень разнородных группах населения, страдавшего ВГС, мы не считаем, что они могут быть непосредственно сопоставлены друг с другом. Читателю не следует делать каких-либо выводов в целом по группам пациентов в обоих исследованиях.

В заключение необходимо отметить: данное одноцентровое рандомизированное прямое сравнительное исследование показывает: 1) что профиль безопасности обоих форм пегинтерферона аналогичен; 2) в исследованных популяциях частота УВО, полученная при применении комбинации пегинтерферона альфа-2а с рибавирином, выше, чем при использовании комбинации пегинтерферона альфа-2b и рибавирина.

Список литературы

1. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. 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.
2. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 347. — 975-982.
3. Zeuzem S., Pawlotsky J.-M., Lukasiewicz E. et al., for the DITTO-HCV Study Group. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* — 2005. — 43. — 250-257.
4. Hadziyannis S.J., Sette H. Jr, Morgan T.R. et al.; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — 140. — 346-355.
5. Sporea I., Danila M., Sirli R. et al. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2006. — 15. — 125-130.
6. Yenice N., Mehtap O., Gumrah M. et al. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2006. — 17. — 94-98.
7. Scheuer P., Standish S., Dhillon H. Scoring of chronic hepatitis // *Clin. Liver Dis.* — 2002. — 6. — 335-347.
8. McHutchison J.G., Manns M., Patel K. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. — 2002. — 123. — 1061-1069.
9. Bruno R., Sacchi P., Ciappina V. et al. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b in naive patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study // *Antivir. Ther.* — 2004. — 9. — 491-497.
10. Bruno R., Sacchi P., Scagnolari C. et al. Pharmacodynamic of peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b in interferon-naive patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — 26. — 360-376.
11. Silva M., Poo J., Wagner F. et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE) // *J. Hepatol.* — 2006. — 45. — 204-213.
12. Alberti A., Colombo M., Craxi A. et al., for the PROBE Study Group. HCV-1 subtypes and response to pegylated interferon plus ribavirin therapy. Presented at 12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease; July 1–5, 2006; Paris, France.
13. Backus L.I., Boothroyd D.B., Phillips B.R. et al. Predictors of response of U.S. Veterans to treatment for the hepatitis C virus // *Hepatology*. — 2007. — 46. — 37-47.
14. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 361. — 580-593.

Перевод с англ. П. Огилько
Оригинал статьи опубликован
в *Gastroenterology*, 2010; 138: 116-122
Получено 17.01.14 ■

Antonio Ascione¹, Massimo De Luca¹, Maria Teresa Tartaglione¹, Filippo Lampasi¹, Giovan Giuseppe Di Costanzo¹, Alfonso Galeota Lanza¹, Francesco Paolo Picciotto¹, Giuseppina Marino-Marsilia², Luca Fontanella³, Gioacchino Leandro⁴

¹Department of Gastroenterology, Liver Unit, Cardarelli Hospital, Napoli, Italy

²Pathology Unit, Cardarelli Hospital, Napoli, Italy

³Department of Medicine, Centre for Liver Disease, Fatebenefratelli Hospital, Napoli

⁴Gastroenterology Unit, IRCSS de Bellis, Castellana Grotte, Italy

КОМБІНАЦІЯ ПЕГІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА-2А ТА РИБАВІРИНУ БІЛЬШ ЕФЕКТИВНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С, НІЖ КОМБІНАЦІЯ ПЕГІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА-2В ТА РИБАВІРИНУ

Резюме. Мета. Для лікування пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С (ВГС) зазвичай застосовують комбінацію пегільованого інтерферону (пегінтерферону) та рибавіріну. У цьому дослідженні проводилося порівняння ефективності та безпеки пегінтерферону альфа-2а та пегінтерферону альфа-2в, кожний із яких приймався пацієнтами в поєднанні з рибавірином.

Методи. У дослідженні брали участь 320 пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, які не отримували лікарської терапії, у яких визначалася РНК ВГС. Пацієнти були рандомізовані у дві терапевтичні групи: група А отримувала лікування пегінтерфероном альфа-2а по 180 мкг один раз на тиждень у поєднанні з рибавірином, а група Б — пегінтерфероном альфа-2в у дозі 1,5 мкг/кг у поєднанні з рибавірином. Доза рибавіріну становила 1000 (при масі тіла пацієнта < 75 кг) або 1200 мг/добу (при масі тіла пацієнта ≥ 75 кг). Тривалість терапії становила 48 (для генотипу 1 или 4) та 24 тижні (для генотипу 2 и 3). Первинною кінцевою точкою була наявність стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у всіх пацієнтів, які отримували лікування.

логічної відповіді (СВВ) у всіх пацієнтів, які отримували лікування.

Результати. СВВ була досягнута більшою мірою в пацієнтів групи А, ніж у групі Б (110/160 [68,8 %] порівняно з 87/160 [54,4 %], $P = 0,008$). У групі А були отримані більш високі рівні СВВ, ніж у групі Б: у пацієнтів із генотипом 1 та 4 вони становили відповідно 51/93 [54,8 %] порівняно з 37/93 [39,8 %], $P = 0,04$; а в пацієнтів із генотипом 2 та 3 — 59/67 [88,1 %] проти 50/67 [74,6 %], $P = 0,046$; у пацієнтів без цирозу — 96/127 [75,6 %] порівняно з 75/134 [55,9 %], $P = 0,005$; та в пацієнтів із вихідним рівнем РНК ВГС > 500 000 МО/мл 58/84 [69 %] проти 43/93 [46,2 %], $P = 0,002$. У пацієнтів із вихідним рівнем РНК ВГС ≤ 500 000 МО/мл, а також у пацієнтів із цирозом СВВ у групах А та Б статистично не відрізнялася (52/76 [68,4 %] порівняно з 44/67 [65,7 %], $P = 0,727$ та 14/33 [42,4 %] проти 12/26 [46,1 %], $P = 0,774$ відповідно).

Висновки. У пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С при застосуванні комбінації пегінтерферону альфа-2а та рибавіріну частота СВВ була вищою, ніж при застосуванні комбінації пегінтерферону альфа-2в та рибавіріну.

Antonio Ascione¹, Massimo De Luca¹, Maria Teresa Tartaglione¹, Filippo Lampasi¹, Giovan Giuseppe Di Costanzo¹, Alfonso Galeota Lanza¹, Francesco Paolo Picciotto¹, Giuseppina Marino-Marsilia², Luca Fontanella³, Gioacchino Leandro⁴

¹Department of Gastroenterology, Liver Unit, Cardarelli Hospital, Napoli, Italy

²Pathology Unit, Cardarelli Hospital, Napoli, Italy

³Department of Medicine, Centre for Liver Disease, Fatebenefratelli Hospital, Napoli

⁴Gastroenterology Unit, IRCSS de Bellis, Castellana Grotte, Italy

PEGINTERFERON ALFA-2A PLUS RIBAVIRIN IS MORE EFFECTIVE THAN PEGINTERFERON ALFA-2B PLUS RIBAVIRIN FOR TREATING CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION

Summary. Background & Aims. Patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection are frequently treated with a combination of pegylated interferon (peginterferon) and ribavirin. This study compared the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b, each in combination with ribavirin.

Methods. A total of 320 consecutive, treatment-naïve, HCV RNA-positive patients with chronic hepatitis were randomly assigned to once weekly peginterferon alfa-2a (180 µg, group A) or peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg, group B) plus ribavirin 1000 mg/day (body weight < 75 kg) or 1200 mg/day (body weight ≥ 75 kg) for 48 weeks (genotype 1 or 4) or 24 weeks (genotype 2 or 3). The primary end point was sustained virological response (SVR) by intention-to-treat.

Results. More patients in group A than group B achieved an SVR (110/160 [68.8 %] vs 87/160 [54.4 %]; $P = 0.008$). Higher SVR rates were obtained in group A than group B among patients with genotype 1/4 (51/93 [54.8 %] vs 37/93 [39.8 %]; $P = 0.04$), with genotype 2/3 (59/67 [88.1 %] vs 50/67 [74.6 %]; $P = 0.046$), without cirrhosis (96/127 [75.6 %] vs 75/134 [55.9 %]; $P = 0.005$), and with baseline levels HCV RNA > 500,000 IU/mL (58/84 [69 %] vs 43/93 [46.2 %]; $P = 0.002$). SVR rates in groups A and B were not statistically different among patients with baseline HCV RNA ≤ 500,000 IU/mL (52/76 [68.4 %] vs 44/67 [65.7 %]; $P = 0.727$) or in patients with cirrhosis (14/33 [42.4 %] vs 12/26 [46.1 %]; $P = 0.774$).

Conclusions. In patients with chronic HCV infection, peginterferon alfa-2a plus ribavirin produced a significantly higher SVR rate than peginterferon alfa-2b plus ribavirin.