

LIVER INTERNATIONAL

**ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ МЕЖДУНАРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ
ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ ПЕЧЕНИ**

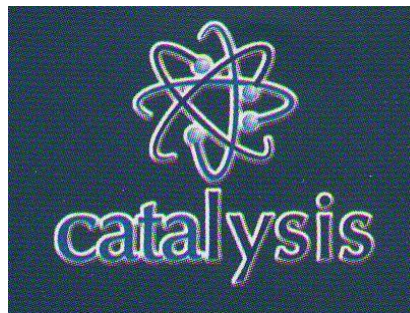
**МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ
ПЕЧЕНИ**

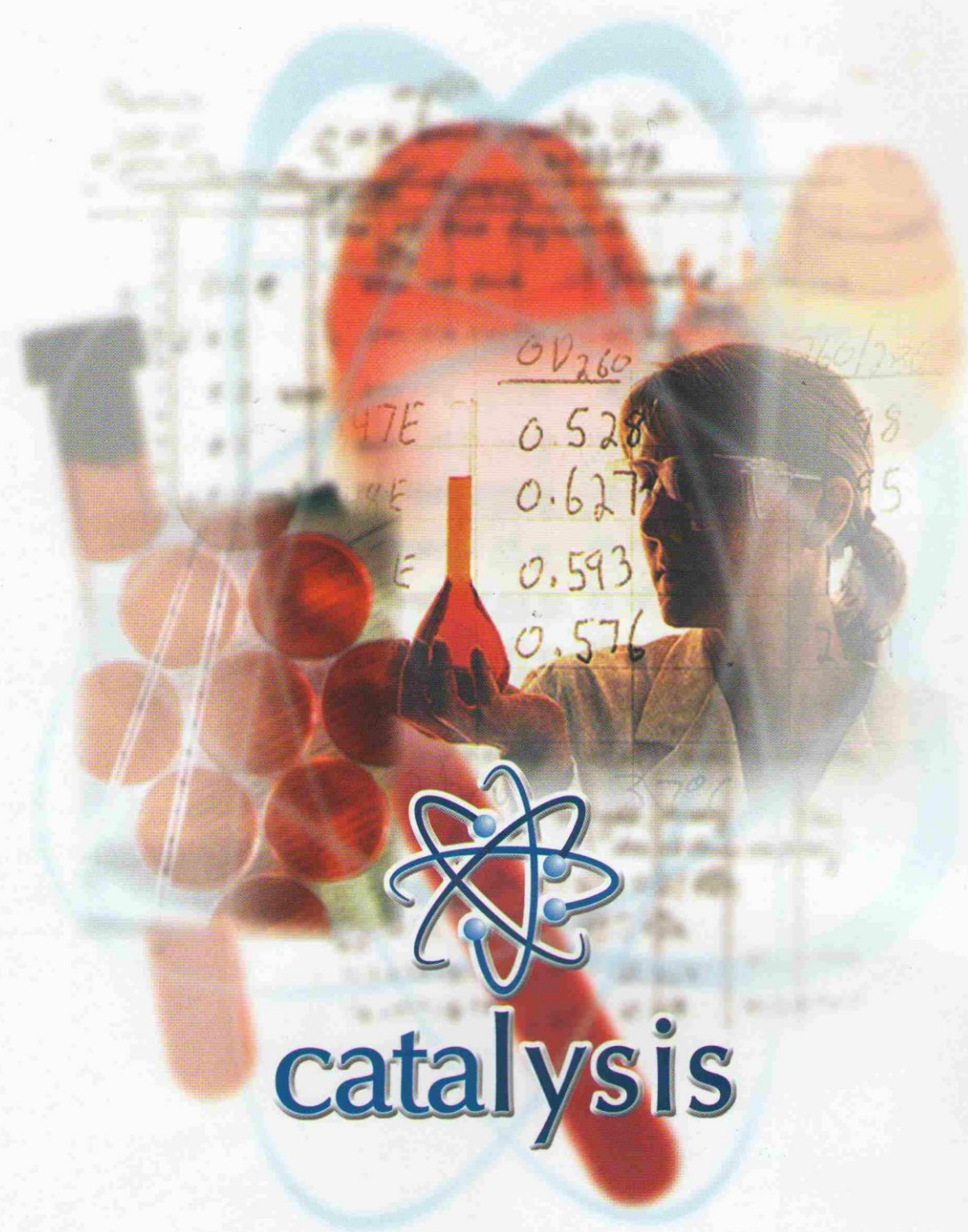
**Виусид в сочетании с интерфероном и рибавирином у больных с
хроническим гепатитом С**

Журнал "Liver International" 2007 год, № 27, 247-259.

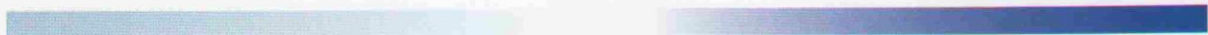
VIUSID ®

Повышенный окислительный стресс





catalysis



Виусид, в сочетании с интерфероном α -2b и рибавирином у больных с хронически гепатитом С

Эдуардо Вилар Гомез¹, Биенвенидо Гра Драмас², Энрике Арус Солен¹, Раймундо Лланио Наварро³ и Каридад Руэенс Домечи

1 Кафедра гепатологии, Национальный институт гастроэнтерологии, Гавана, Куба

2 Кафедра патологии, Национальный институт гастроэнтерологии, Гавана, Куба

3 Кафедра гастроэнтерологии, Национальный институт гастроэнтерологии, Гавана, Куба

Ключевые слова

антивиротерапия - хронический гепатит С
дополнительная терапия - питательная
дополнение - рандомизированное контролируемое исследование

Корреспонденция

Эдуардо Вилар Гомез, Кафедра
гепатологии, Национальный институт
гастроэнтерологии, Гавана, Куба, 23 Авеню,
503, Ведадо, Гавана, Куба
Тел: +5378325067
Факс: +5378333 253
э-почта: vilar@infomed.sld.cu

Получено 7 марта 2006 г.

Принято 3 ноября 2006 г.

DOI:10.1111/j. 1478-3231.2006.01411.x

Краткое изложение

История вопроса: Патогенез хронического гепатита С (ХГС) связан с сильным окислительным стрессом, который ведет к некро-воспалению и развитию фиброза. Предыдущие испытания указывают на то, что антиоксидантная терапия может оказывать благотворительное воздействие. Мы оценили эффективность и безопасность Виусида в сочетании с интерфероном α -2b (IFN α -2b) и рибавирином на пациентах с ХГС. **Методика:** Мы наугад выбрали 100 пациентов в период с октября 2002 года по декабрь 2004 года с разделением на две группы: IFN α -2b (5 МЕ через день), рибавирин с дозировкой 13 мг/кг ежедневно и Виусид (три пакетика ежедневно) против IFN α -2b (5 МЕ через день), рибавирин с дозировкой 13 мг/кг ежедневно и рибавирин (три пакетика ежедневно). Субъекты исследования прошли курс лечения в течение 48 недель, а потом дополнительно еще в течение 24 недель. Основной конечной точкой была то, что гистологическая реакция (снижение, по крайней мере, на 2 пункта без ухудшения фиброза в итоговом показателе в Индексе гистологической активности). **Результаты:** У значительно большей части пациентов, которые прошли курс комбинированной терапии вместе Виусидом, гистологическая реакция была лучше, чем те пациенты, которые приняли IFN α -2b и рибавирин (57% против 37%, $P = 0.03$). Пациенты с вирусологической реакцией достигли наибольшего процента гистологической реакции независимо от пройденного курса лечения. Среди пациентов, у которых не была реакция, наибольшее снижение в среднем изменении с базисной шкалой некро-воспалительной активности (НА) и фиброза (Ф) отмечено в пациентах, прошедших курс лечение с Виусидом [НА, -1.50 (Виусид), -1.20 (без Виусида); Ф, -0.31 (Виусид), 0.00 (без Виусида)]. Устойчивая нормализация концентрации аланинаминотрансферазы сывороточного альбумина была наибольшей в группе Виусида по сравнению со стандартным курсом лечения (67% против 41%, $P = 0.009$). В обеих группах общие показатели безопасности были идентичными, но интересно то, что анемия была менее интенсивной в группе с Виусидом ($P = 0.04$). **Выводы:** Наши результаты показывают, что тройная терапия с Виусидом, IFN α -2b и рибавирином хорошо переносится и может оказывать благотворительное воздействие на гистологические и биохимические переменные. Интенсивность анемии снижается в пациентах, прошедших курс лечения с Виусидом.

Текущее международное стандартное лечение хронического гепатита С (ХГС), пегинтерферон (PEGIFN) α -2b в сочетании с рибавирином, оказался высокоэффективным достигая устойчивое уничтожение вирусов примерно у 54-61% пациентов (1-3). Однако, лечение дорогое и оно полностью не удаляет инфекцию вирусного гепатита С (ВГС); оно не подходит для всех пациентов и связано со значительной заболеваемостью. Поэтому нет очевидной необходимости в продолжительном развитии новых противовирусных средств для пациентов с ВГС. Хотя основной целью терапии в хроническом гепатите С является длительное уничтожение вирусов, вторичные цели, выражающиеся в

снижении воспаления печени и предотвращении развития фиброза, также важны. Комбинация с противовирусными, противовоспалительными (антиоксидантными) и антифиброзными средствами могут увеличить благотворительное воздействие лечения, особенно пациенты, которые не поддаются антивиротерапии. Виусид, имеет химические ингредиенты (аскорбиновая кислота, цинк и глицирризин) с признанными иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами (4-8). Различные смеси этой добавки активированы методом молекулярной активации, который весьма увеличивает их биологическую активность

без изменения их структуры. Это метод при котором, молекулы обрабатываются под определенным электрическим полем в течение заранее рассчитанного промежутка времени и в определенных особых для каждого вида молекулы условиях (4). Химический состав приведен в таблице 1. Глицирризиновая кислота (ГЛ), являющийся важнейшей молекулой препарата, известна тем, что она имеет различные иммуномодулирующие, противовирусные действия и действия медиаторов биологической реакции. ГЛ используется у пациентов, страдающих от гепатита, для лечения воспалительного процесса и снижения вирусной нагрузки, особенно у пациентов с хроническим гепатитом (10, 11). В последнее время большой интерес вызвало применение антиоксидантных и иммуномодулирующих средств для различных нарушений, включая ХГС; однако между схемами лечения в любом из испытаниях наблюдались неоднородные или противоречивые результаты на вирусологической, биохимической и гистологической стадиях (12-17). В клинических испытаниях не были оценены вспомогательные выгоды антиоксидантной смеси, добавленной к сочетанию IFN кратковременного действия и рибавирина для пациентов с ХГС. Поэтому было проведено рандомизированное, контролируемое и пробное исследование для оценки связи добавления Виусида к лечению с применением IFN кратковременного действия и рибавирина с гистологическим улучшением по сравнению с терапией с двойным интерфероном и рибавирином у не прошедших курс лечения и ранее лечившихся пациентов с ХГС.

Методика

Выбор пациентов

В исследование были привлечены пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, у которых положительный результат в тесте на наличие антител ВГС, РНК ВГС, обнаруживаемые в сыворотке диагностикой ПЦР, с аланиновой аминотрансферазой (АЛТ), > устойчиво увеличивалось более чем 1,5 раза верхнего предела нормы (ВПН) по крайней мере в двух случаях, биопсия печени в соответствии с пациентами с хроническим гепатитом и не прошедших курс лечения с IFN, или тех пациентов, не поддающихся предыдущему лечению с IFN.

Таблица 1. Ингредиенты Виусида

Яблочная кислота	0.666 г.
Глицирризин	0.033 г.
Глюкозамин	0.666г.
Аргинин	0.666г.
Глицин	0.333 г.
Пантотенат кальция	0.002 г.
Аскорбиновая кислота	0.020 г.
Фолиевая кислота	66 мкг.
Цианокобаламин	0.3 мкг.
Сульфат цинка	0.005 г.
Пиридоксин	0.6 мг.

Критериями исключения служили сосуществующие серьезные медицинские или психиатрические заболевания, наличие других заболеваний печени, декомпенсированный цирроз печени, инфекция ВИЧ и ВГБ, трансплантация органов, аутоиммунные болезни, тяжелая ретинопатия, концентрация сыворотки α -фетопротеина выше 50 нг/мл и ультразвуковое исследование без симптомов гепатоцеллюлярного рака, в течение 3 месяцев до рентгеноскопии, количество нейтрофилов ниже 1500 мл^{-3} , количество тромбоцитов ниже 75000 мл^{-3} , концентрация гемоглобинов ниже 12г/дл, для женщин и 13г/дл для мужчин, концентрация креатинина > более чем 1,5 раза верхнего предела нормы или нежелание применять средств контрацепции.

План и организация исследования

Настоящее пробное, открытое и рандомизированное исследование с параллельной дозой было проведено только в одном центре (Национальный институт гастроэнтерологии, Гавана, Куба) в период с октября 2002 года по декабрь 2004 года. Исследование было проведено в соответствии с Декларацией Хельсинки и было утверждено комитетом по этике и Экспертным советом организации. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие. В исследование были включены последовательные пациенты, которые удовлетворяли критериям приемлемости. Путем простой рандомизации были отобраны пациенты, которым случайным образом были распределены в соответствии с компьютерной схемой, сгенерированной Центром прикладной логики (Гавана). Случайно выбранные номера были последовательно распределены в порядке набора пациентов для исследования. Исследователь и пациенты не знали о методе случайного выбора. Пациенты, которые удовлетворяли всем критериям приемлемости, были наугад отобраны (с соотношением 1:1) в группу, в которой они будут принимать: Виусид, три пакетики для приема внутрь (50 мг) ежедневно; IFN α -2b (Хеберон, Центр биотехнологии и генной инженерии, Гавана, Куба) по дозе 5 МЕ через день и рибавирин для приема внутрь в режиме, основанном на весе ($13 \text{ мг} \times \text{кг}$ веса пациента ежедневно; $n = 49$) или IFN α -2b плюс рибавирин для приема внутрь по той же дозе и продолжительностью, что и у экспериментальной группы ($n = 51$). Субъекты исследования прошли курс лечения в течение 48 недель, а потом дополнительно еще в течение 24 недель.

Для определения уровня сывороточной РНК ВГС, концентрации АЛТ, вирусного генотипирования, а также для гистологической оценки биопсийных материалов были проведены лабораторные исследования с периодическими интервалами на всем протяжении исследования. Во время лечения была произведена оценка пациентов в амбулаторных условиях на 2 и 4 неделях, потом через каждые 4 недели на время лечения и во время последующего наблюдения. Биохимические и гематологические пробы были проведены с такой же частотой. Сывороточная РНК ВГС (монитор ВГС Amplicor, версия 2.0; порог обнаружения, 50МЕ/мл; Roche Molecular Systems, Базель, Швейцария) был измерен до лечения и во время курса лечения в 4, 12 и 24-неделях и 48 и 24-неделях после окончания курса лечения. Генотипирование ВГС было осуществлено характерными генотипам синтетическими пептидами,

извлеченными из аминокислотной последовательности NS4 методом твердофазного иммуносорбентного анализа (ELISA) для обнаружения наличия типоспецифических антител (HC02, Abbott Murex Laboratories, Abbott Park, IL, USA). До начала курса лечения и спустя 24 недели после него была проведена гистологическая оценка. Биопсийные материалы были изучены без скрывания метода рандомизации и оценены параллельно на 72-неделе патологоанатомом, который не знал о назначении лечения для пациента, реакции или сроков проведения биопсии относительно курса лечения. В исследовании не было применено правило преждевременной остановки, основанное на генотипе и уровне РНК ВГС. Субъекты исследования прошли курс лечения в течение 48 недель независимо от уровня РНК ВГС после 12 и 24 недель лечения. Пациенты были выведены из исследования, если они пропустили непрерывно 4 недели курса лечения или если исследователь беспокоился об их безопасности. Анализы проводились полностью единым слепым методом на всех уровнях (вирусология, гистология, АЛТ и побочные эффекты).

Оценка эффективности

Единицы измерения эффективности (конечная точка)

Анализ эффективности включил в себя всех выбранных наугад пациентов, которые приняли, по крайней мере, одну дозу исследуемого лекарства. Основной конечной точкой была гистологическая реакция. Гистологическая реакция описана как снижение, по крайней мере, на 2 пункта без ухудшения фиброза в модифицированном Индексе гистологической активности (ИГА) по шкале Исхака (18) по сравнению с показателями до лечения. Показатели данного индекса могут варьировать с 0 до 24 с воспалением, классифицированным с 0 (нет болезни) до 18 (тяжело) и фиброзом, классифицированным с 0 (нет болезни) до 6 (цирроз печени). У пациентов, у которых были исследованы биопсийные материалы их печени до и после лечения, были независимо оценены их некрвоспалительная активность и фиброз. Оба показателя были классифицированы как улучшенные, без изменения и ухудшенные. Вторичной целью была устойчивая вирусологическая реакция, описанная как необнаруживаемый уровень сывороточной РНК ВГС спустя 24 недели после завершения курса лечения. Продолжительная вирусологическая реакция, описанная как нормализация уровня АЛТ в конце срока наблюдения. Пациенты, без данных в течение последующего наблюдения, оценены как не имеющих реакцию.

Анализ безопасности

Нежелательные явления, биохимические и гематологические измерения, клинические измерения и основные показатели состояния организма считались в качестве единицы измерения безопасности. Все возможные нежелательные явления, которые наблюдались в связи с использованием IFN, рибавирина и Виусида, были выяснены (54 пунктов [частые и редкие нежелательные явления]). Исследователи записали нежелательные явления в стандартной форме и классифицировали их тяжесть как легкие, средние, тяжелые и потенциально опасные для жизни в соответствии с измененными инструкциями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Более того, исследователи сделали попытку определить некоторым образом причины нежелательных явлений.

Во время лечения пациенты были оценены в амбулаторных условиях на 1, 2, 4, 6, 8 и 12-неделях, потом через каждые 4 недели на время лечения, а также в течение 4, 12 и 24 недель после завершения лечения. Все выбранные наугад пациенты, которые приняли, по крайней мере, одну дозу исследуемого лекарства, были включены в анализ безопасности. Изменение дозы IFN α -2b к IFN α -3 или 1.5 МЕ разрешались в пациентах, которые испытали клинически значительные нежелательные явления или лабораторные нарушения. Терапия постоянно прерывалась из-за опасности для жизни, после чего пациент наблюдался в течение 24 недель или через 2 недели после лечения до устранения такого явления или же до стабилизации состояния пациента. Все 3 степени нежелательных явлений за исключением гриппозных симптомов контролировались путем уменьшения дозы; доза увеличивалась, если нежелательное явление улучшалось до степени 1 или больше не происходило. Дозы рибавирина уменьшались до 800 мг при снижении концентрации гемоглобина ниже 9 г/дл или прерывались у пациентов с уровнем гемоглобина менее чем 8 г/дл. Использование эритропоэтина было запрещено.

Статистический анализ

Описательная статистика пациентов сообщена. Непрерывные переменные были обобщены как методы \pm СО. Измерение эффективности включал в себя всех пациентов, которые приняли, по крайней мере, одну дозу исследуемого лекарства. Целью исследования была получение статистического показателя в 80% для обнаружения абсолютной разницы 28% в нормах гистологической реакции (67% в группе с Виусидом против группы стандартного сочетания) на 5%-ом уровне значимости, и, принимая во внимание, что в каждую группу были включены 51 и 49 пациентов. За исключением изменений с исходного уровня в гистологических данных, все конечные точки эффективности были оценены с целью обработки анализа. Никакие промежуточные анализы не были произведены. Основной целью является сравнение гистологической реакции между обеими группами лечения. Анализ гистологической конечной точкой включал в себя всех пациентов с оцениваемым исходным уровнем биопсийных материалов. Пациенты, у которых отсутствуют данные о биопсии после курса лечения, оценены как не имеющие гистологическую реакцию. Разницы между показателями гистологической реакции были испытаны точным критерием Фишера по уровню значимости $\alpha = 0.05$. Изменение с исходного уровня в итоговом счете ИГА было анализировано только у пациентов, которые подверглись биопсии печени до и после лечения. Использовался двусторонний критерий Стьюдента для оценки значимости изменения показателей в каждой терапевтической группе. Точный критерий Фишера был использован для сравнения вирусологической, биохимической и гистологической реакции между каждой терапевтической группой. Использовался двусторонний критерий Стьюдента для оценки значимости изменения средней концентрации аминотрансферазы, гемоглобина и рибавирина между каждой терапевтической группой. Произведены статистические анализы с помощью SPSS Inc. для Windows, 10-выпуск, Чикаго, IL. Все доверительные интервалы, критерии значимости и конечные значения P были двусторонними с уровнем 0,05. Пациенты, у которых отсутствуют вирусологические и

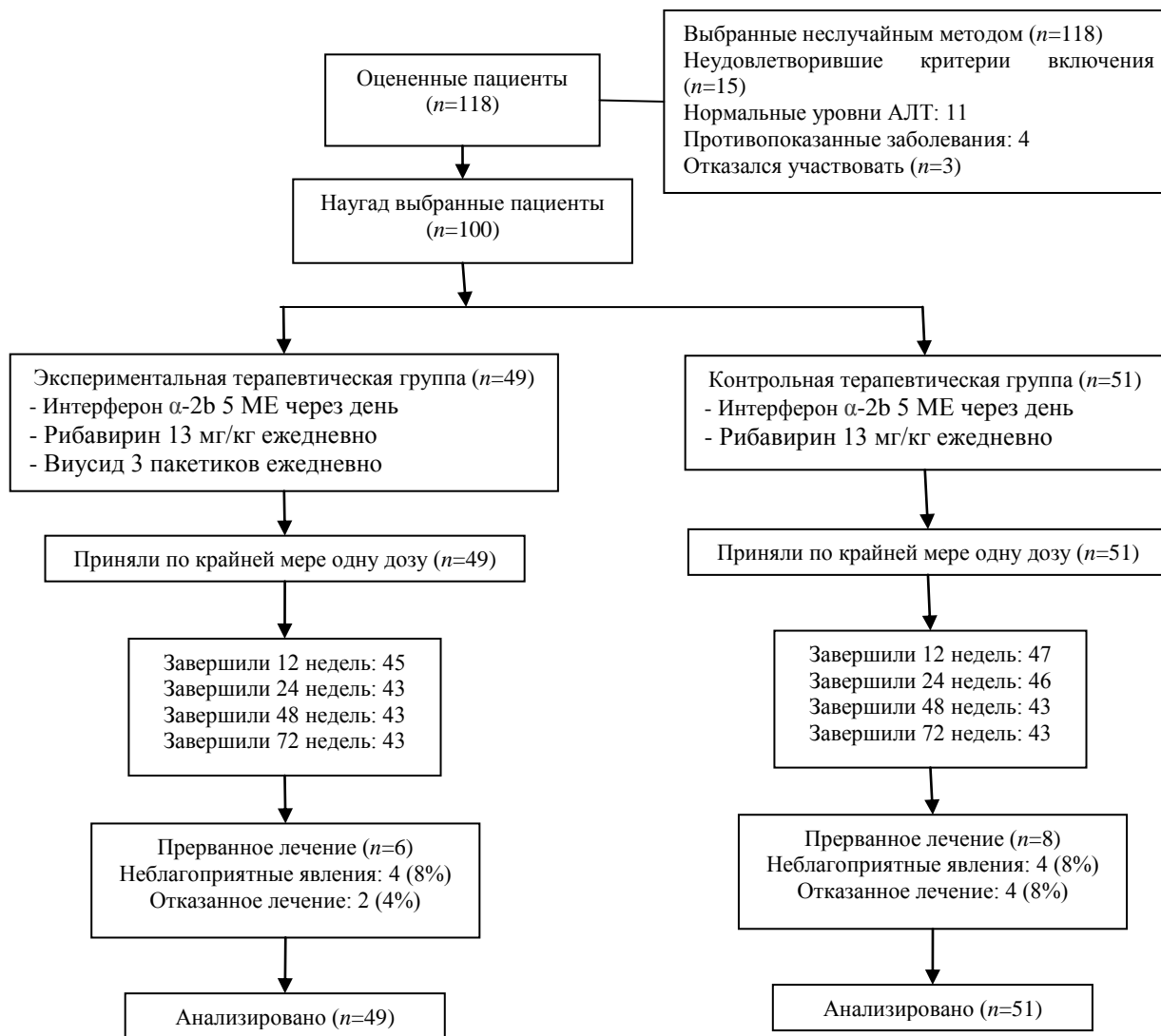


Рис. 1. Текущность участников во время исследования.

биохимические данные до исходного уровня, оценены как не имеющие реакцию.

Результаты

Характеристика пациентов на исходных уровнях

Набор в исследование начался в марте 2002 года, а исследование завершилось в октябре 2004 г. В общей сложности были обследованы 118 пациентов, из которых были отобраны, распределены случайным методом и прошли курс лечения 100 пациентов (Рис. 1). У двух групп исходные демографические показатели и характеристика заболеваний были сопоставимы (Таблица 2). Большинство пациентов были инфицированы с генотипом ВГС 1. Из отобранных 100 пациентов 86 завершили курс лечения. До конца оцениваемого периода дошли 43 пациента в каждой терапевтической группе. После завершения лечения велось непрерывное наблюдение за каждым пациентом. Пациенты, у которых прервалось медикаментозное лечение, были оценены до 72-недели. Основными причинами для исключения из курса лечения были печёночная недостаточность, отказ от лечения или лабораторные нарушения. Ни один из пациентов не подвергся во время испытания дополнительным вмешательствам, которые нанесли бы ущерб результатам.

Гистологическая реакция (основная цель)

Основной анализ основывался на 100 пациентах с оцениваемым исходным уровнем биопсийных материалов (анализ всех включённых пациентов). В общей сложности у 75 пациентов (74%) были оцениваемые исходные уровни биопсийных материалов (37 и 38 пациентов в контрольной и Виусидной группы соответственно).

Гистологическое улучшение, описанное как снижение, по крайней мере, на два пункта ИГА без ухудшения фиброза, наблюдался у 57% (28/29) пациентов, распределённых к группе Виусида по сравнению с 37% (19/51) пациентами в контрольной группе ($P=0.036$), с абсолютной разницей в 19,9% и 95% доверительного интервала для разницы 1 – 39 (отношение шансов, 2,25 (95% доверительного интервала (CI): 1,01-5,01); относительный риск, 1,53 (95% CI: 1,00-2,36)]. Дополнительный анализ был проведён только на основании парной биопсии печени. Анализируемые группы были классифицированы по вирусологической и биохимической реакциям (респонденты и нереспонденты), а также по гистологической реакции (улучшение показателей некровоспалительной активности и фиброза по ИГА). Улучшение показателей некровоспалительной активности и фиброза по ИГА было также клинически выраженным в общей группе, которые приняли Виусид в сочетании со стандартной терапией.

Таблица 2. Основные характеристики пациентов

Характеристика	IFN α -2b плюс	
	Рибавирин n=51	Рибавирин/ Виусид n=49
Возраст (лет), средний±стандартное отклонение(CO)*	48.8 ±10. 7	48.2 ±11. 5
Пол, кол-во (%)		
Мужчины	22 (43)	21 (43)
Женщины	29 (57)	28 (57)
АЛТ(U/L), средний±CO*	88.3 ±18.3	78.7±11
Индекс массы тела (средний±CO*)	21 ±2. 99	20.6±2.98
Пред-е лечение от ВГС, кол-во (%)		
Не подвергавшиеся	39 (76)	36 (73)
Нереспонденты к интерферону	12(24)	13(27)
Генотип ВГС, кол-во (%)		
1	43 (84)	46 (94)
2/3	4(8)	-
Неизвестно	4(8)	3(6)
Вирусная нагрузка, кол-во (%)		
>800 000 МЕ	36 (70)	34 (69)
<800 000 МЕ	12(24)	14(29)
Неизвестно	3(6)	1(2)
Гистологический диагноз		
Шкала Исхака (средний±CO*)		
Итого	6.88±3.54	6.28±3.87
Некроспалительная активность	4.04±1.52	3.65±1.85
Фиброз	2.84±2.64	2.63±2.60
Полосатый фиброз, кол-во (%)	3(6)	2(4)
Цирроз печени, кол-во (%)	19(37)	16(33)
Все величины, указанные с плюсом/минусом, являются средними значениями (CO) IFN α -2b, интерферон α -2b.		

Показатели ИГА улучшились у 28 из 38 пациентов, прошедших курс лечения с Виусидом по сравнению с 19 из 37 пациентов, прошедших курс лечения только с комбинированной терапией (95% CI: 1-44%; $P = 0.038$) [отношение шансов, 2.65 (95% CI: 1.01-6.98); относительный риск 1.43, (95% CI: 0.99-2.07)]. Более того, соотношение пациентов с улучшением некротоспалительной активности (НА) и фиброзов (Ф), хотя это не было статистически значительно, было клинически более высоко в группе пациентов, принимающих Виусид (НА, 28 из 38 пациентов [74%]; Ф, 11 из 38 пациентов [29%]) по сравнению с группой пациентов, принимающих рибавирин (НА, 22 из 37 пациентов [59%]; Ф, 7 из 37 пациентов [19%]). У пациентов с устойчивой вирусологической реакцией (УВР) были более высокие показатели гистологической реакции в процентном выражении, несмотря на схему их лечения. Среди нереспондентов 47% пациентов, принимающих Виусид, были некоторые признаки улучшения ИГА по сравнению с 32% пациентами, прошедших курс лечения с IFN и рибавирином. В то же время улучшение НА и фиброзов чаще наблюдалось у пациентов-нереспондентов, принимающих Виусид в сочетании с IFN и рибавирином. К тому же, более высокое снижение в среднем изменении с базисными показателями для НА и фиброзов отмечено у пациентов-нереспондентов, прошедших курс лечения с Виусидом по сравнению с теми, которые прошли стандартный курс лечения [НА, — 1.50 (Виусид), -1.20 (без Виусида); фиброзы, -0.31 (Виусид), 0.00 (без Виусида)]. В таблице 3 обобщены гистологическая реакция у пациентов с парной биопсией печени. Подобная вирусологической реакции, биохимическая реакция связана с явным гистологическим улучшением, несмотря на назначенную схему лечения. Среди пациентов, которые не достигли устойчивой биохимической реакции, чаще наблюдалось улучшение ИГА, НА и фиброза в группе, прошедшей курс лечения с Виусидом по сравнению с контрольной группой [шкала ИГА, -1.75 (Виусид), -0.66 (без Виусида); НА, - 1.62 (Виусид), - 1.16 (без Виусида); фиброз, - 0.20 (Виусид), 0.50

(без Виусида)].

Вирусологическая реакция (вторичная цель)

В обеих группах можно сравнивать скорость УВР: пациенты, прошедшие курс лечения с Виусидом (49% [24/49]) в сочетании IFN и рибавирина, и пациенты, прошедшие стандартный курс комбинированного лечения (43% [22/51] (95% CI: -14 to 25%; $P = 0.68$). Вирусологическая реакция обобщена в таблице 2. Среди субъектов исследования, у которых первоначально более чем 24 недели после начала лечения не была обнаруживаемая вирусная РНК, четыре пациента, которым был назначен прием Виусида, достигли в конце лечения вирусологической реакции по сравнению только с одним пациентом, который лечился IFN и рибавирином. Необнаруживаемая или 2-записная или более значительное снижение сывороточной РНК ВГС наблюдалось на 12-неделе у 73% (36/49) пациентов, которым был назначен прием Виусида, по сравнению с 65% (33/51) субъектами исследования, которые принимали только IFN и рибавирин ($P = 0.21$).

В вирусологическом плане не было никакой пользы от сочетания Виусида для пациентов с генотипом 1, высокой вирусной нагрузкой и выраженным фиброзом (циррозом печени или полосатым фиброзом). Общая картина вирусологической реакции дана в таблице 4.

Биохимическая реакция (вторичная цель)

В конце лечения (48-неделя) пропорция пациентов с нормализованными уровнями АЛТ составляла 77% (38/49) в группе Виусида по сравнению с 58% (30/51) в контрольной группе (95% CI: 1-37%; $P = 0.036$) [отношение шансов, 2.42 (95% CI: 1.01-5.79); относительный риск, 1.32 (95% CI: 1.00-1.74)]. Пропорция субъектов исследования с нормальным уровнем АЛТ в конце периода наблюдения была значительно больше в группе Виусида [67% (33/49)] чем в контрольной группы [41% (21/51)] (95% CI: 7-45%; $P = 0.009$) [отношение шансов, 2.95 (95% CI: 1.30-6.67); относительный риск, 1.64 (95% CI: 1.12-2.40)]. У пациентов, у которых во время лечения не было вирусологической реакции, процент нормализации был значительно выше в группе Виусида (10/24 [42%]) по сравнению с пациентами, которые прошли стандартный курс лечения (2/22 [9%]; $P = 0.018$) [отношение шансов, 7.14 (95% CI: 1.35-37.75); относительный риск, 4.58 (95% CI: 1.13-18.65)]. Биохимическая реакция обобщена в таблице 4. медиальные уровни АЛТ были одинаково низкими во время лечения и наблюдения после лечения у субъектов исследования, принявших Виусид, по сравнению с пациентами, прошедшими курс лечения с IFN и рибавирином.

Структура уровней АЛТ во время исследования показаны в таблице 2. Корреляция прочности наблюдалась между уровнями АЛТ и гистологической реакции во время лечения до конца срока наблюдения. В группе Виусида 25 из 28 пациентов (89%) с гистологическим улучшением достигли нормальных показателей АЛТ к 12-неделе по сравнению с 15 из 19 пациентов (79%), прошедших стандартный курс лечения. В конце срока наблюдения у всех пациентов с гистологическим улучшением и независимо от назначенного курса лечения были нормальные уровни АЛТ.

Таблица 3. Показатели гистологической реакции и изменений в некрвоспалительной активности с базисных показателей в 72-неделе

Переменные: все субъекты исследования с парными биопсиями	IFN α -2b			
	Рибавирин n=37		Рибавирин/Виусид n=38	
	Кол-во и % пациентов с улучшенным состоянием	Среднее изменение в показателе	Кол-во и % пациентов с улучшенным состоянием	Среднее изменение в показателе
Итоговый показатель*				
Все пациенты	19(51)	-2.25	28 (74)	-1.95
Вирусологические респонденты	16(73)	-3.41	23 (96)	-2.60
Вирусологические нереспонденты	9(31)	-1.20	1 2 (48)	-1.50
Биохимические респонденты	15(71)	-3.65	23 (70)	-2.28
Биохимические нереспонденты	8(26)	-0.66	10(62)	-1.75
Некрвоспалительная активность ‡				
Все пациенты	22 (59)	-2.25	28 (74)	-1.95
Вирусологические респонденты	18(81)	-3.41	22(91)	-2.60
Вирусологические нереспонденты	1 0 (45)	-1.20	14(58)	-1.50
Биохимические респонденты	16(76)	-2.92	24(72)	-1.87
Биохимические нереспонденты	10(33)	-1.16	10(62)	-1.62
Фиброз †				
Все пациенты	7(19)	-0.27	1 1 (29)	-0.44
Вирусологические респонденты	6(27)	-0.58	8(33)	-0.90
Вирусологические нереспонденты	3(10)	0.00	6(24)	-0.31
Биохимические респонденты	6(29)	-0.55	9(27)	-0.70
Биохимические нереспонденты	1 (4)	0.50	5(31)	-0.20

*Гистологическая реакция, описанная как улучшение на 2 пункта по шкале ИГА без улучшения фиброза.

‡ Улучшение некрвоспалительной активности описано как снижение на 2 пункта.

† Улучшение фиброза описано как снижение, по крайней мере, на 1 пункт.

<p>Комбинированная реакция Комбинированные показатели устойчивой биохимической и вирусологической реакций составляли 43% (21 из 49 пациентов) в группе, прошедшей курс лечения с Виусида по сравнению с 31% (16 из 51 пациентов) в группе, прошедшей курс лечения с IFN и рибавирином (95% CI: - 7 к 30%; P = 0.16).</p>	<p>Безопасность В обеих группах степень прерывания лечения была низкой. В группе IFN и рибавирина наблюдалось два случая смерти. В качестве причины смерти указывалась печёночная недостаточность.</p>
---	---

Таблица 4. Показатели вирусологической, биохимической и гистологической реакции*

Переменные	IFN α -2b, кол-во (%) [95% CI]†		
	Рибавирин (n=51)	Рибавирин/Виусид (n=49)	P-значение
Вирусологическая реакция			
Неделя 4	12(24)[13-38]	14 (29) [17-43]	0.36
Неделя 12	32 (63) [48-76]	36 (73) [59-85]	0.17
Неделя 24	30 (59) [44-72]	28(57)[42-71]	0.64
Неделя 48	28 (55) [40-69]	32 (65) [50-78]	0.19
Неделя 72	22 (43) [29-58]	24 (49) [34-64]	0.35
Биохимическая реакция			
Неделя 12	30 (59) [44-72]	38 (78) [63-88]	0.036
Неделя 24	32 (63) [48-76]	40(82)[68-91]	0.029
Неделя 48	30 (58) [44-72]	38 (77) [63-82]	0.036
Неделя 72	21 (41) [28-56]	33 (67) [52-80]	0.009
Комбинированная реакция			
Неделя 72	16(31)[19-46]	21 (43) [29-58]	0.16
Гистологическая реакция			
Неделя 72	19(37)[24-51]	28 (57) [42-71]	0.036

*Оценка эффективности произведена путем анализ всех включённых пациентов. Вирусологическая реакция была определена как необнаруживаемая РНК ВГС (< 50МЕ/л). Биохимическая реакция была определена как нормализация уровней АЛТ ниже верхнего предела нормы (49МЕ/л). Комбинированная реакция была определена как комбинация необнаруживаемой РНК ВГС плюс нормализация АЛТ. Гистологическая реакция была определена как снижение, по крайней мере, на 2 пункта без сопутствующего ухудшения фиброза в модифицированном Индексе гистологической активности (ИГА) по шкале Исхака и др. (8). Пациенты без парных биоптатов были классифицированы как не имеющие реакции.

†CI обозначает доверительный интервал (точный 95%-ный доверительный интервал для вероятностей биномиального распределения)

Сывороточная АЛТ

Недели исследования

Рис. 2. Средние сывороточные уровни АЛТ в течение 72-недельного исследования

Рис. 3. Среднее изменение концентрации гемоглобина в течение 72-недельного лечения

Они произошли у пациентов, ранее болевших от компенсированного цирроза печени спустя 18 и 20 недель после конца лечения, соответственно. Необходимо было изменить дозу рибавирина из-за анемии у 15 из 51 пациентов (29%), которым было назначено IFN и рибавирин, по сравнению с 6 из 49 (12%) тех пациентов, которым было назначен Виусид ($P = 0.030$) [отношение шансов, 2.99 (95% CI: 1.05-8.49); относительный риск, 2.40 (95% CI: 1.01-5.69)]. Средняя доза рибавирина в начале лечения ВГС была такой же, как и у обеих группах наблюдения (1173 ± 68.1 мг/день в обычной группе 1173 ± 69.4 мг/день в группе Виусида). В группе Виусида средняя доза рибавирина с ее исходного уровня существенно не изменялась (1145 ± 124 мг/день) до 12 недель лечения по сравнению с группой, прошедшей курс лечения без Виусида (1073 ± 159 мг/день, $P = 0.020$). Не отмечалось прекращения приема рибавирина.

В течение первых 12 недель лечения больше всего встречалась анемия. Внезапное снижение концентрации гемоглобина более чем 4 г/дл отмечено в течение первых 12 недель лечения у 23 из 51 пациентов, которым был назначен прием IFN и рибавирин (44%) по сравнению с 13 из 49 пациентов, которым был назначен прием Виусида (26%) [отношение шансов, 2.27 (95% CI: 1.01-5.27); относительный риск, 1.70 (95% CI: 1.00-2.96); $P = 0.046$].

Концентрация гемоглобина снизилась до 10 г/дл у 43% и 29% пациентов, прошедших курс лечения с IFN и рибавирина и в сочетании с Виусида, соответственно ($P = 0.036$); и до 8.5 г/дл у 27% пациентов без Виусида и 14 пациентов с Виусидом ($P = 0.08$). В исходном уровне средняя концентрация гемоглобина была похожей в обеих группах (13.3 г/дл). Однако средняя концентрация гемоглобина в течение 48 недель лечения была выше в группе, принимающей Виусид (Рис. 3).

У большинства пациентов общее количество тромбоцитов оставалось выше нормального уровня. Ни у одного пациента в обеих группах количество тромбоцитов во время лечения не было ниже 100,000 мл-3, а также ни у одного пациента не было прерываний лечения из-за тромбоцитопенической анемии. В обеих группах пропорция пациентов со сниженным количеством нейтрофилов была одинаковой (10%). Ни одному пациенту не потребовалось уменьшение дозы из-за нейтропении. Количество нейтрофилов, а также тромбоцитов и концентрация гемоглобина, вернулись к исходным уровням вскоре после прекращения лечения. Ни один пациент не прервал лечение из-за анемии, тромбоцитопенической анемии или нейтропении. В обеих группах отношении нежелательных явлений было идентичным. В таблице 5 подведен итог нежелательных явлений, которые произошли в течение первых 12 недель лечения. Самыми распространёнными нежелательными явлениями были те, которые отмечались у IFN и рибавирина, в том числе лихорадка, слабость, мышечная боль, раздражительность, депрессия, бессонница и анорексия. Тошнота наблюдалась у 49% пациентов, принимавших Виусид и у 39% тех пациентов, которые принимали IFN и рибавирин. Анорексия и головокружение отмечались чаще в группе, в которой изначально назначался стандартный курс лечения по сравнению с группой, принимавшейся Виусид. Серьезные нежелательные явления случались нечасто. Одна тяжелая инфекция (бактериальный эндокардит) отмечалась в группе Виусида. Печеночная декомпенсация наблюдалась у ранее болевших от компенсированного цирроза печени пациентов каждой группы во время лечения.

Обсуждение

Сама или в сочетании с рибавирином гистология печени является дополнительной целью долгосрочной эффективности лечения с IFN. Гистологическая реакция

явно связана с противовирусной реакцией (1-3, 19-24). Недавние несколько больших многоцентровых РКИ (1-3) показали, что пегилированный IFN в сочетании с рибавирином, производит высокий процент вирусологической реакции и впоследствии высокий процент гистологического улучшения; однако у тех пациентов без вирусологической реакции, гистологическое улучшение ограничено. В своем исследовании мы определили гистологическую реакцию как снижение, по крайней мере, на 2 пункта в ИГА без сопутствующего ухудшения фиброза. Однако, в дополнительном анализе мы определили гистологическую реакцию как уменьшение, по крайней мере, на 2 пункта в показателях фиброза (стадийность) относительно исходного уровня биопсии или уменьшение, по крайней мере, на 2 пункта в показателях активности (классификация). Эти определения составлены на основании рекомендаций, указанных в новейших согласованных отчетах EASLD и НИГ (25, 26). В настоящем исследовании мы убедились в том, что Виусид в сочетании с IFN и рибавирина, значительно снижает показатели ИГА по сравнению со стандартной комбинационной схемой лечения. Абсолютная разница между стандартной и экспериментальной схемой составляла 19.9% (95% CI: 1-39%). Никаких клинически значимых улучшений не наблюдались. Степень гистологического фиброза является важным показателем стадии заболеваний (27), так как течение естественной динамики гепатита С включает в себя постепенное развитие

Таблица 5. Степень прерывания лечения, изменение дозы и нежелательные явления*

Переменные, кол-во (%)	IFN α -2b [†]	
	Рибавирин n=51	Рибавирин/ Виусид n=49
Прерывание лечения		
Из-за нежелательных явлений	4(8)	4(8)
Из-за отказа от лечения	4(8)	2(4)
Изменение дозы		
Из-за нежелательных явлений	2(4)	2(4)
Из-за лабораторных нарушений §		
Анемия	15(29)	6(12)
Нейтропения	5(10)	5(10)
Нежелательные явления		
Гриппозные симптомы		
Лихорадка	45 (88)	40 (82)
Слабость	44 (86)	43 (85)
Мышечная боль	39 (76)	34 (69)
Усталость	23 (45)	22 (45)
Головная боль	23 (45)	22 (45)
Психиатрические симптомы		
Раздражительность	33 (65)	32 (65)
Депрессия	31 (61)	29 (59)
Бессонница	26(51)	29(59)
Нервные симптомы		
Нарушение концентрации	22 (43)	19(39)
Головокружение	22 (43)	14(29)
Судороги	19(37)	20(41)
Желудочно-кишечные симптомы		
Анорексия	41 (80)	33 (67)
Тошнота	20 (39)	24 (49)
Боли в верхнем животе	15(29)	13(26)
Диарея	8(16)	13(22)
Дерматологические симптомы		
Сухая кожа	25 (49)	22 (45)
Зуд	22 (43)	25(51)
Облысение	14(27)	13(26)

*В список были включены только симптомы, произошедшие, по крайней мере, у 20% пациентов. У пациентов могло бы быть только одно нежелательное явление.

[†]Интерферон α -2b.

§ Смерть двух пациентов из-за печеночной недостаточности, произошедший в контрольной группе.

§ Другие лабораторные нарушения состоят из тромбоцитопенической анемии, гипотиреозидизма и гипертиреозидизма.

фиброза печени, что в конечном итоге приведет к циррозу печени. Курс лечения, который мог задерживать или уменьшать развитие фиброза, было бы теоретически полезным (28). Благоприятный эффект антивирусоотерапии на печеночной гистологии, включая фиброз, был доказан в большинстве клинических испытаний. Эти испытания показали, что улучшение фиброза у 14-22% пациентов, прошедших курс лечения с различными стратегиями лечения с краткосрочным и пегилированным IFN в монотерапии или в сочетании с рибавирином соответственно (1, 19-24, 28-33). В настоящем исследовании мы наблюдали, что добавление Виусида в обычный курс лечения, имело клиническое влияние на уменьшение фиброза (29%) по сравнению с сочетанием краткосрочного IFN и рибавирина, хотя эти различия не были статистически значимыми. Основной целью лечения у пациентов-нереспондентов является гистологическое улучшение, а особенно фиброз. До сегодняшнего дня сочетание пегилированного IFN α -2b и рибавирина было наилучшим подходом для прекращения или снижения развития фиброза у тех пациентов, которые не поддавались противовирусной терапии (28). Недавно Пойнард и др. (29) сообщили, что подобные соотношения улучшения фиброза у пациентов без вирусологической реакции с комбинированной терапией с краткосрочным (17%) или пегилированным IFN (18%) и рибавирином. В настоящем исследовании мы наблюдали, что Виусид, в дополнение к стандартному сочетанию, имел клинически важное улучшение фиброза в вирусологической (24% [Виусид] против 10% [стандартное сочетание]) и биохимической (36% [Виусид] против 4% [стандартное сочетание]) пациентов-нереспондентов по сравнению со стандартной терапией. В конце концов было отмечено важное среднее снижение по шкале фиброза Исхака у пациентов-нереспондентов, прошедших курс лечения с Виусидом по сравнению с неизменными или увеличенными показателями пациентов, прошедших курс лечения со стандартным сочетанием. Подобным образом незначительное среднее снижение (-0.1 [краткосрочный IFN и рибавирин]) или увеличение ($+0.2$ [пегилированный IFN и рибавирин]) в показателях фиброза было отмечено у пациента, прошедшего курс лечения с краткосрочным или пегилированным IFN и рибавирином (1, 19, 20, 22). Добавление Виусида к терапии с краткосрочным IFN и рибавирином окончательно показало, что значительного улучшения в плане фиброза можно достичь у пациентов без вирусологической и биохимической реакций, а также в меньшей степени у всех пациентов и тех, у которых есть вирусологическая реакция. Однако есть только предварительные результаты наблюдения, которые нуждаются в осторожной интерпретации. Дальнейшие исследования могут потребовать оценку гистологического эффекта Виусида на пациентов-нереспондентов наряду с противовирусной терапией пациентов в запущенной стадии фиброза (F3 — F6). Механизмы, отвечающие за разъяснение эффекта Виусида на гистологию печени неизвестны. Несмотря на это, предварительные исследования обнаружили, что ГЛ (очень важный ингредиент Виусида) оказывает противовоспалительное действие на гистологию печени пациентов с хроническим гепатитом (34, 35).

ГЛ имеет различные противовоспалительные свойства [увеличенное производство IL-10 (является сильнодействующим противовоспалительным цитокином, который ингибирует синтез многих провоспалительных протеинов)] (36), антиапоптотическое действие (37), пролиферация гепатоцитов (38), и стабилизация клеточных мембран печени (39). С другой стороны, хорошо известна иммуномодулирующая и антиоксидантная роль аскорбиновой кислоты и цинка в различных заболеваниях (5-8). Тем не менее, точный механизм повреждения печени и фиброза в ХГС неясен. Есть научное доказательство того, что окислительный стресс может играть важную роль в повреждении печени ХГС. Доказательством окислительного стресса в качестве патогенетического механизма является повышенный уровень продуктов перекисного окисления липидов, высокая активность супероксиддисмутазы и повышенная глутатионно-биосинтетическая активность в сыворотках пациентов с ХГС по сравнению с медицинским контролем (40-45). Полагается, что повышенный окислительный стресс в печени с ХГС (46) стимулирует каскад изменений, ведущий к активному фиброгенезу. Окислительный стресс и реактивные альдегиды активизируют звездчатые клетки печени. Активация звездчатых клеток печени является решительным шагом в фиброзе печени, так как активация заметно стимулирует производство коллагенов этими клетками. Прием антиоксидантов для различных заболеваний, включая ХГС, недавно вызвал большой интерес. Роль Виусида в гистологическом улучшении может быть подкреплена антиоксидантными свойствами различных смесей данной добавки, однако это только гипотеза, необходимо провести дальнейшие исследования для оценки потенциального механизма Виусида у пациентов с хроническим гепатитом С.

Пропорция субъектов исследования, которые испытали устойчивую нормализацию АЛТ, было больше среди пациентов УВР по сравнению с теми субъектами исследования, у которых был рецидив или не было никакой реакции. Общая группа, прошедшая курс лечения с Виусидом, обнаружила наивысшие показатели нормализации АЛТ по сравнению с группой, принимающей только IFN и рибавирин. Польза от лечения Виусидом при нормализации АЛТ также была высокой у пациентов с рецидивом или без реакции на противовирусное лечение. Эти результаты могли быть очень обнадеживающими, так как устойчивая биохимическая реакция связана с уменьшенной печеночной воспалительной активностью и может быть предотвращено дальнейшее развитие повреждения печени. Были обнаружены несколько лекарственных продуктов и добавок из растений с потенциальными вирусологическими и биохимическими действиями при лечении ХГС; однако согласно недавнему обзору статей на основе стандартизованного анализа, не выявлены никакие значительные и устойчивые действия в вирусологической и биохимической реакциях (47). Вообще, побочные эффекты, которые наблюдались в обеих группах, были похожими. Частота возникновения головокружения была наименьшей у пациентов, прошедших курс лечения с Виусидом. У пациентов, принимавших Виусид, самой выраженной была тошнота. Никаких новых побочных эффектов не наблюдались, но для пациентов, принимавших Виусид потребовались менее частые изменения дозы рибавирина, особенно для анемии. Количество прерываний курса лечения из-за нежелательных явлений в каждой группе было идентичным.

Добавление Виусида в комбинированную терапию улучшило анемию, вызванную терапией ВГС. Пациенты, принявшие Виусид, демонстрировали среднее изменение в концентрации гемоглобина = 1 г/дл к 12-неделю, по сравнению с пациентами, прошедшими курс лечения с IFN и рибавирином. Более того, тяжесть анемии в течение первых 12 недель лечения была меньшей в группе Виусида; из-за резкого снижения концентрации гемоглобина больше чем 4 г/дл, была устранена в большинстве пациентов. Эти результаты являются очень обнадеживающими, так как анемия, связанная с рибавирином у пациентов с ХГС, может изменить приверженность к лечению со снижением вирусологической реакцией (48-50). Однако, эти результаты должны быть интерпретированы с большой осторожностью, и не должны быть объяснены как добавление Виусида до проведения новых исследований. Существует различные подходы к лечению анемии во время комбинированной терапии (51-53). До сегодняшнего дня, терапия с рекомбинантным человеческим эритропоэтином представляла собой альтернативу для улучшения анемии и качества жизни после приема рибавирина; однако, недавние исследования показали, что эритропоэтин не является рентабельным средством для генотипа 1 пациентов с ВГС, у которых развилась анемия из-за принятого им курса лечения (54, 55).

Недавно был описан механизм возникновения анемии, вызванной приемом рибавирина. Согласно основной гипотезе накопление рибавирина в эритроцитах ведет к чрезвычайному окислительному стрессу (56). Антиоксидантное действие Виусида восстановленным глутатионом (ВГТ) могло быть важным механизмом улучшения анемии вызванной приемом рибавирина. Недавнее исследование показало, что стабильное и постепенное увеличение концентрации ВГТ у пациентов, прошедших курс лечения с Виусидом в течение 12 недель по сравнению с исходными уровнями (57). Увеличение концентрации ВГТ ведет к улучшению антиоксидантного механизма, что приводит к меньшему окислительному повреждению мембраны. Поэтому эритроцит менее чувствителен к окислительному стрессу.

Наблюденные в нашем исследовании различные результаты должны быть интерпретированы с большой осторожностью из-за малого размера образцов и открытого исследования (оно не должно быть плацебо-контролируемым исследованием). Они были основными ограничениями исследования.

В заключение мы показали, что добавление Виусида в IFN и рибавирин связано с улучшением при печеночной гистологии и устойчивой нормализации показателей АЛТ, особенно у пациентов, у которых не развилась устойчивая вирусологическая реакция. Наши данные показывают, что Виусид может быть возможным методом лечения для улучшения анемии, вызванной приемом рибавирина при сохранении оптимальных доз рибавирина. Однако, требуется дальнейшие исследования для оценки потенциального действия Виусида в сочетании с пегилированным IFN и рибавирина.

Благодарность

Мы очень признательны д-ру Скотт Л. Фридману, д.м.к., из Медицинской школы Горы Синай, Нью-Йорк, за его рецензию во время подготовки рукописи.

Согласие комитета по этике: Исследование было одобрено Экспертным советом организации и Комитетом по этике Национального института гастроэнтерологии, Гавана, Куб.

Сведения о спонсоре: Catalysis, Мадрид, Испания.

Заявление о конкурирующих интересах: Грант был получен от Catalysis Laboratories, Испания. Виусид и диагностический комплект для выявления РНК вируса гепатита С были предоставлены Catalysis Laboratories. Исследователи имели доступ ко всем данным исследования, взяли на себя ответственность за верность анализов, и обладали всеми и независимыми полномочиями на подготовку рукописи и решения, касающегося ее опубликования.

Конфликт интересов: Отсутствует

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, *et al.* Peginterferon alfa-2a (40 KD) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively controlled multicenter study. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
3. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, *et al.* Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
4. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 85-94.
5. Duarte TL, Lunec J. Review: when is an antioxidant not an antioxidant? a review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic Res* 2005; 39: 671-86.
6. Cuevas LE, Koyanagi A. Zinc and infection: a review. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25: 149-60.
7. Oteiza PI, Mackenzie GG. Zinc, oxidant-triggered cell signaling, and human health. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 245-55.
8. Kang YJ, Zhou Z. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 391-404.
9. Miyaji C, Miyakawa R, Watanabe H, *et al.* Mechanism underlying the activation of cytotoxic function mediated by hepatic lymphocytes following the administration of glycyrrhizin. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 1079-86.
10. van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, *et al.* Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2432-7.
11. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, *et al.* The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997; 79: 1494-500.
12. Look MP, Gerard A, Rao GS, *et al.* Interferon/antioxidant combination therapy for chronic hepatitis C - a controlled pilot trial. *Antiviral Res* 1999; 43: 113-22.
13. Ideo G, Bellobuono A, Tempini S, *et al.* Antioxidant drugs combined with alpha-interferon in chronic hepatitis C not responsive to alpha-interferon alone: a randomised, multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1203-7.
14. Grant PR, Black A, Garcia N, *et al.* Combination therapy with interferon-alpha plus N-acetyl cysteine for chronic hepatitis C: a placebo controlled double blind multicentre study. *J Med Virol* 2000; 61: 439-42.
15. Takagi H, Nagamine T, Abe T, *et al.* Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2001; 8: 367-71.
16. Fujiyama S, Chikazawa H, Honda Y, *et al.* Treatment of chronic active hepatitis C with interferon alpha 2b alone and in combination with Stronger Neo Minophagen C. *Biother Jpn* 1998; 12: 1495-513.
17. Suzuki Y, Ikeda K, Saitoh S, *et al.* A prospective randomised administration of stronger neo minophagen C as an adjuvant therapy for chronic hepatitis type C treated with interferon. *Acta Hepatol Jpn* 1996; 37: 363-7.
18. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
19. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
20. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
21. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-80.
22. Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, *et al.* A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
23. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, *et al.* Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with to interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433-8.

Среднее значение (в пакетиках)

Антивирусные:	Виусид Глюкозамин Оксиянтарная кислота	666 мг 666 мг 33 мг
Минерал:	Гидратированный Сульфат цинка	5 мг
Аминокислоты:	Аргинин Глицин	666 мг 333 мг
Витамины:	Витамин С Пантоценат Калиция Витамин В6 Фолиевая кислота Витамин В12	20 мг 2 мг 0,6 мг 66 мкг 0,3 мкг

Вспомогательные средства:

Мед 833 мг, лимон 666 мг, ментол 33 мг

Неогесперидин 5 мг, Натрий Метилпарабена 3 мг и Гуаровая смесь 68 мг

Назначение:

Виусид следует принимать после принятия еды, растворить или разбавить в воде, фруктовом соке или молоке

Для взрослых:

1 пакетик Виусида каждые 8 часов или

30 мл Виусида жидкости для перорального применения каждые 8 часов

Детям от 6 лет:

1 пакетик Виусида каждые 12 часов или

30 мл Виусида для перорального применения каждые 12 часов

Детям до 6 лет (новорожденным и грудным):

10 мл Виусида для перорального применения каждый день

Продолжительность лечения:

Лечение должно длиться по меньшей мере 1 месяц.

Виусид также можно применять и для более продолжительного периода времени без каких либо побочных эффектов

Коробочка с 90 и 21 пакетики по 4 гр в каждом

Раствор для перорального применения, бутылка объемом в 100 мл

Catalysis, S.L.

Макарена, 14. 280016 Мадрид.Испания

Тел: (34) 913 456 902 Факс: (34) 913 459 725

Web www.cata.ysis.es. E-mail catalysis@catalysis.es