

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С. ОПЫТ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

С. В. Ткачева¹✉, Э. Р. Манапова¹, Ю. М. Созинова^{1,2}, Ф. М. Якупова^{1,2}, Ю. В. Фазылова³

¹Кафедра инфекционных болезней, медико-профилактический факультет, Казанский государственный медицинский университет, Казань

²Консультативно-диагностическое отделение, Республиканская клиническая инфекционная больница имени А. Ф. Агафонова, Казань

³Кафедра терапевтической стоматологии, стоматологический факультет, Казанский государственный медицинский университет, Казань

В настоящее время для лечения хронического гепатита С (ХГС) используют как безинтерфероновые, так и интерферонсодержащие схемы противовирусной терапии. Последние достаточно широко используются в России за счет доступности препаратов интерферона широким слоям населения. С 2013 г. в клинической практике используется оригинальный российский препарат — цепэгинтерферон альфа-2b (цепэгиФН альфа-2b; торговая марка «Альгерон», «Биокад», Россия). Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности цепэгиФН альфа-2b при его применении с рибавирином для лечения пациентов с ХГС. Исследование было проведено в 2014–2016 гг., в нем приняли участие 37 пациентов с ХГС (генотип вируса 1): 22 мужчины и 15 женщин (средний возраст — 42,0 ± 5,2 года). Все они впервые получали комбинированную противовирусную терапию (ПВТ): цепэгиФН альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед. и рибавирин в дозе 15 мг/кг/сут. в течение 48 недель. Эффективность ПВТ оценивали по частоте достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) — авиремии через 24 недели после ПВТ. В нашем исследовании УВО достигли 26 пациентов (70,3 %). Зарегистрированные на фоне ПВТ нежелательные явления были характерными для интерферона и рибавирина. Дозу цепэгиФН альфа-2b в связи с развитием нейтропении корректировали 2 пациентам, дозу рибавирина в связи с развитием анемии — 3 пациентам. Полученные результаты позволяют рекомендовать цепэгиФН альфа-2b для включения в схемы комбинированной противовирусной терапии для лечения больных с ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, вирус гепатита С, противовирусная терапия, цепэгинтерферон альфа-2b, рибавирин, вирусологический ответ, эффективность лечения

✉ Для корреспонденции: Ткачева Светлана Васильевна
ул. Бултерова, д. 49, г. Казань, 420012; tkacheva-kgmu@mail.ru

Статья получена: 09.02.2017 Статья принята к печати: 10.03.2017

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TREATMENT WITH DOMESTIC CEPEGINTERFERON ALPHA-2B IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION. ACTUAL CLINICAL EXPERIENCE

Tkacheva SV¹✉, Manapova ER¹, Sozinova YuM^{1,2}, Yakupova FM^{1,2}, Fazylova YuV³

¹ Department of Infectious Diseases, Faculty of Medical and Preventive Care, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Diagnostic and Consultation Unit, Agafovon Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kazan, Russia

³ Department of Dental Therapy, Faculty of Dentistry, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Interferon-based regimens for chronic hepatitis C (HCV) are quite common, just like interferon-free treatments, and are extensively used in Russia because interferon is widely available to most patients. In 2013 the original Russian drug cepeginterferon alpha-2b (cepegIFN alpha-2b marketed as Algeron by Biocad, Russia) was introduced into clinical practice. The aim of this study was to assess effectiveness and safety of cepegIFN alpha-2b as part of the combination therapy with ribavirin in patients with chronic HCV infection. The study was conducted over the period from 2014 to 2016 and recruited 37 patients with chronic genotype 1 HCV infection: 22 men and 15 women (mean age of 42.0 ± 5.2 years). All of them received the following combination antiviral therapy (AT): 1.5 µg/kg cepegIFN alpha-2b once a week and 15 µg/kg ribavirin daily over the period of 48 weeks. Effectiveness of AT was assessed by the rate of sustained virological response (SVR), i. e. aviremia achieved 24 weeks after the onset of treatment. In our SVR was observed in 26 patients (70.3 %). Adverse effects seen in the course of AT were typical of interferon-based drugs and ribavirin. CepegIFN alpha-2b dosage was corrected in two patients who developed neutropenia; ribavirin dosage was corrected in 3 patients who developed anemia. Based on the obtained results, we recommend including cepegIFN alpha-2b into the combination antiviral therapy in patients with chronic HCV infection.

Keywords: chronic hepatitis C, HCV infection, antiviral therapy, cepeginterferon alpha-2b, ribavirin, virological response, treatment effectiveness

✉ Correspondence should be addressed: Svetlana Tkacheva
ul. Butlerova, d. 49, Kazan, Russia, 420012; tkacheva-kgmu@mail.ru

Received: 09.02.2017 Accepted: 10.03.2017

В настоящее время 2–3 % населения планеты инфицировано вирусом гепатита С [1, 2]. Известно, что HCV-инфекция (hepatitis C virus, HCV) характеризуется длительным бессимптомным течением. При отсутствии лечения у части пациентов прогрессирует фиброз печени, развивается цирроз печени, печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома [1–3].

Основной мерой борьбы с хроническим гепатитом С (ХГС) является специфическая противовирусная терапия (ПВТ). В соответствии с европейскими и национальными рекомендациями в качестве кандидатов для проведения ПВТ следует рассматривать всех HCV-инфицированных, при этом определены категории пациентов, которым необходимо срочное начало ПВТ, и пациентов, лечение которых может быть отложено [1, 2].

В арсенале практического врача имеются как интерферонсодержащие, так и безинтерфероновые схемы лечения ХГС. Терапией первой линии является использование пегилированного интерферона альфа (пэг-ИФН) в сочетании с рибавирином [1–3]. Пэг-ИФН образуются путем присоединения к молекуле интерферона полимерной структуры — полиэтиленгликоля. Терапевтический эффект пэг-ИФН обусловлен исключительно интерфероном, которому свойственно противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Конъюгация с полиэтиленгликолем увеличивает молекулярную массу итоговой молекулы, удлинняя период циркуляции ИФН альфа в крови.

На российском рынке одним из наиболее доступных пэг-ИФН является оригинальный отечественный препарат — цепэгинтерферон альфа-2b (торговая марка «Альгерон», «Биокад», Россия) с молекулярной массой полиэтиленгликоля 20 кДа. Он применяется в повседневной клинической практике с 2013 г. [4, 5]. В отличие от других препаратов этой группы (пэг-ИФН альфа-2a и пэг-ИФН альфа-2b) цепэгИФН альфа-2b представлен одним изомером, что определяет гомогенность его состава и стабильную противовирусную активность. В клинических исследованиях была показана достаточная эффективность и приемлемый профиль безопасности цепэгИФН альфа-2b в сравнении с другими пэг-ИФН, что позволило включить его в двойные и тройные схемы терапии ХГС [6, 7]. Крайне важно, что схемы ПВТ, содержащие цепэгИФН альфа-2b, доступны большинству HCV-инфицированных пациентов в России, в том числе с точки зрения стоимости препарата. Это определяет актуальность обсуждения его эффективности, безопасности и переносимости [5, 7].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения цепэгИФН альфа-2b с рибавирином у пациентов с ХГС в условиях реальной клинической практики.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе Республиканской клинической инфекционной больницы имени А. Ф. Агафонова г. Казани (РКИБ) в 2014–2016 гг. В нем приняли участие 37 пациентов с ХГС: 22 мужчины и 15 женщин в возрасте от 23 до 65 лет (средний возраст — $42,0 \pm 5,2$ года). Длительность инфицирования до 5 лет имели 45 % больных. Все участники впервые получали комбинированную ПВТ: цепэгИФН альфа-2b в дозе 1,5 мг/кг/нед. и рибавирин в дозе 15 мг/кг/сут. в течение 48 недель.

В период подготовки к терапии, на 4, 12, 24 и 48-й неделе ПВТ, а также через 24 недели после окончания

терапии проводили комплекс исследований: (1) иммуноферментный анализ (ИФА) с определением спектра антител к HCV и HBsAg (оборудование и реагенты: анализатор Multiskan Ascent, Agilent Technologies, США; тест-система «Бест», «Вектор-Бест», Россия); (2) определение вирусной нагрузки в организме пациента и генотипирование РНК вируса методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» (чувствительность — 15 МЕ/мл; уровень вирусной нагрузки считали высоким при количестве копий РНК вируса более 8×10^5 МЕ/мл; оборудование: Rotor Gene-Q, Qiagen, Германия); (3) анализ однонуклеотидных полиморфизмов в локусах *rs8099917* и *rs12979860* гена *IL28B* (реагенты: тест-система «АмплиСенс», «Интерлабсервис», Россия); (4) УЗИ органов гепатобилиарной зоны; (5) фиброэластометрия печени (оборудование: аппарат FibroScan 502 Touch, Echosens, Франция); (6) функциональные пробы печени, протеинограмма, полный анализ крови, общий анализ мочи; (7) УЗИ щитовидной железы и определение уровня тиреотропного гормона, трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), антител к тиреоидной пероксидазе; (8) анализ крови на аутоантитела ANA, AMA, ASMA, LKM по показаниям; (9) осмотр пародонтолога с последующей санацией заболеваний пародонта.

Для оценки безопасности противовирусной терапии в процессе лечения фиксировали все случаи нарушения самочувствия пациентов и отклонений от норм в результатах анализов крови. Выраженность нежелательных явлений оценивали по классификации CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [6].

Эффективность лечения оценивали по частоте достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) — авиремии через 24 недели после окончания терапии.

Статистическую обработку данных проводили в MS Excel-2007 с использованием критерия Стьюдента (t).

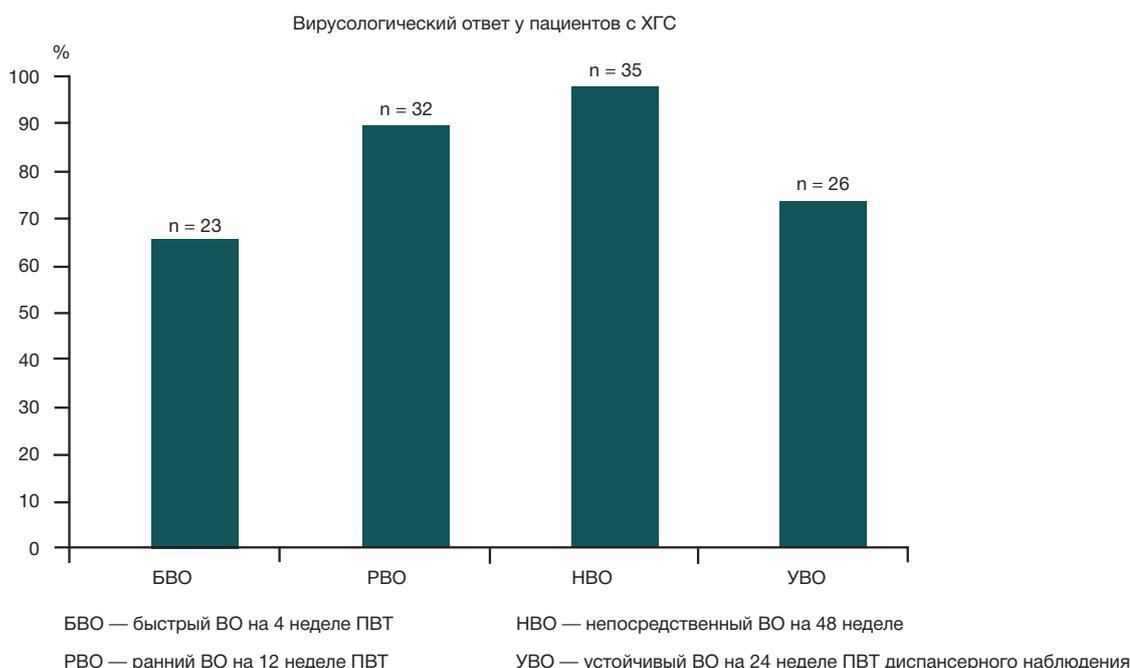
Исследование было одобрено этическим комитетом РКИБ (протокол № 4 от 17.12.2013). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам генотипирования вируса установили, что все 37 пациентов инфицированы вирусом с генотипом 1 (субтип 1b — у 36 пациентов, субтип 1a — у 1 пациента). У 56,8 % участников исследования (n = 21) вирусная нагрузка была низкой. При этом 84 % (n = 31) больных были обследованы по полиморфизмам гена *IL28B*, и у 58 % из них были выявлены благоприятные в случае с ХГС генотипы: СС (*rs12979860*) и ТТ (*rs8099917*).

По данным эластометрии, фиброз отсутствовал (F0 METAVIR) у 48,6 % пациентов; слабо выраженный и умеренный фиброз (F1–F2 METAVIR) наблюдался у 17,1 % и 14,3 % больных соответственно. Выраженный фиброз (F3–4) был выявлен у 20 % пациентов. Больных с циррозом печени не было.

Распределение пациентов по группа по типу вирусологического ответа на различных сроках ПВТ и 24-й неделе диспансерного наблюдения пациентов представлено на рисунке. Быстрый вирусологический ответ (БВО) на 4-й неделе ПВТ наблюдали у 62,2 % больных; ранний вирусологический ответ (РВО) на 12-й неделе ПВТ — у 86,5 %; непосредственный вирусологический ответ (НВО) на 48-й неделе лечения — у 94,6 % больных. Устойчивый вирусологический ответ был достигнут 26 пациентами (70,3 %).



Распределение пациентов по группам по типу вирусологического ответа (каждый пациент мог быть учтен в нескольких группах одновременно в зависимости от характера индивидуальной реакции на терапию)

До начала терапии у большинства пациентов отмечалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), среднее значение показателя до начала ПВТ составило $76,22 \pm 4,77$ Ед./л. На фоне лечения была отмечена положительная динамика уровня АЛТ: через 4 и 12 недель терапии активность фермента снизилась и составила $38,2 \pm 3,11$ Ед./л ($p < 0,05$) и $31,37 \pm 1,27$ Ед./л ($p < 0,05$) соответственно. На момент окончания лечения у 92 % ($n = 34$) пациентов уровень АЛТ находился в пределах референсных значений.

При оценке безопасности терапии оценивали любые отклонения в самочувствии пациентов и отклонения от норм в результатах анализов крови. Возникавшие в ходе ПВТ нежелательные явления были характерны для интерферона и рибавирина: гриппоподобный и астеновегетативный синдромы (слабость, снижение работоспособности, быстрая утомляемость) наблюдались у 36 больных. Гриппоподобный синдром возникал в начале лечения и быстро купировался после приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Кожные реакции (сухость, зуд, сыпь) отмечали 66,7 % пациентов. У 61,2 % больных наблюдались раздражительность, изменение общего фона настроения.

Гематологические показатели свидетельствовали о развитии нейтропении, анемии, тромбоцитопении (таблица). Анемия 1–2 степени по СТСАЕ была зарегистри-

рована у 89,2 % пациентов, нейтропения 1–2 степени — у 89,2 % пациентов. Лишь одной больной в связи с развившейся нейтропенией 3 степени на 4-й неделе ПВТ ($0,6 \times 10^9$ клеток/л) был назначен лейкостим по 300 мкг/сут. дважды с интервалом в 7 дней (на фоне лечения уровень нейтрофилов нормализовался). Тромбоцитопения 1–2 степени по СТСАЕ была зарегистрирована у 35,1 % пациентов.

Необходимость в коррекции дозы цепэгИФН альфа-2b в связи с развитием нейтропении возникла при лечении 2 больных, дозы рибавирина вследствие развития анемии — при лечении 3 больных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные нами результаты указывают на высокую эффективность (70,3 % пациентов с устойчивым вирусологическим ответом) и хороший профиль безопасности комбинированной ПВТ ХГС с включением цепэг-ИФН альфа-2b. Наши данные сопоставимы с результатами опубликованных клинических исследований [6–11]. Так, в рандомизированном сравнительном клиническом исследовании по изучению эффективности и безопасности цепэгИФН альфа-2b в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг в сочетании с рибавирином [6] УВО был достигнут у 71,4 % пациентов (доза 1,5 мкг/кг). В другом исследовании [7] УВО был

Гематологические показатели больных ХГС до, в течение и через 24 недели после ПВТ (данные представлены в виде $M \pm m$, $n = 37$)

Показатели	Срок наблюдения					
	До начала терапии	4 недели терапии	12 недель терапии	24 недели терапии	48 недель терапии	24 недели после терапии
Лейкоциты, $\times 10^9$ клеток/л	$5,5 \pm 0,16$	$3,4 \pm 0,12^{**}$	$3,3 \pm 0,11^{**}$	$2,7 \pm 0,16^{***}$	$2,8 \pm 0,18^{***}$	$4,2 \pm 0,26$
Эритроциты, $\times 10^{12}$ клеток/л	$4,7 \pm 0,06$	$4,0 \pm 0,08$	$3,6 \pm 0,06^*$	$3,4 \pm 0,09^*$	$3,5 \pm 0,08^*$	$4,4 \pm 0,06$
Гемоглобин, г/л	$141,5 \pm 2,0$	$116,0 \pm 3,0^*$	$113,0 \pm 2,9^*$	$111,0 \pm 2,8^{**}$	$112,0 \pm 4,02^{**}$	$137,0 \pm 1,2$
Тромбоциты, $\times 10^9$ клеток/л	$220,0 \pm 8,2$	$161,1 \pm 8,4^*$	$157,0 \pm 9,1^{***}$	$171,5 \pm 8,0^*$	$151,0 \pm 9,96^{**}$	$224,0 \pm 8,1$

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ при сравнении значений показателей до начала терапии и во время нее.

установлен у 64,6 % пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1, при этом у пациентов с предикторами благоприятного ответа на ПВТ этот показатель составил 75,0 %.

На фоне лечения серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, все побочные эффекты были ожидаемы и характерны для пэг-ИФН альфа и рибавирина. Для пациентов, обладающих предикторами благоприятного ответа на ПВТ (слабовыраженный фиброз, низкая вирусная нагрузка, благоприятные полиморфизмы гена *IL28B*, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний) назначение комбинированной терапии с включением цепэгИФН альфа-2b и рибавирина оправданно.

ВЫВОДЫ

Устойчивый вирусологический ответ на лечение хронического гепатита С цепэгИФН альфа-2b и рибавирином был достигнут у 70,3 % больных, все нежелательные явления были прогнозируемы и не требовали досрочного прекращения лечения. Поскольку в настоящее время в России передовые безинтерфероновые схемы противовирусной терапии малодоступны для широких слоев населения, применение достаточно эффективной и безопасной интерферонсодержащей схемы терапии для пациентов с ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, вполне целесообразно.

Литература

1. European Association for Study of Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatology*. 2015 Jul; 63 (1): 199–236. DOI: 10.1016/j.hep.2015.03.025.
2. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 17-00-6444 от 03.09.2014). М., 2014. 91 с.
3. Еналеева Д. Ш., Фазылов В. Х., Созинов А. С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 192 с.
4. Павлов А. И., Кириллов С. М., Пономаренко Д. С., Хаваншанов А. К., Фадинова Ж. В., Бобкова И. В. и др. Эффективность и безопасность применения цепэгинтерферона альфа-2b в составе двойной схемы (цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипами 2 и 3. Опыт реальной клинической практики. *Журнал инфектологии*. 2016; 8 (3): 92–8. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-3-92-98.
5. Маевская М. В., Знойко О. О., Климова Е. А., Максимов С. Л., Кижло С. Н., Петроченкова Н. А. и др. Эффективность применения препарата пегилированного интерферона альфа-2b «Альгерон» в лечении хронического гепатита С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; 23 (1): 30–6.
6. Маевская М. В., Знойко О. О., Климова Е. А., Максимов С. Л., Кижло С. Н., Петроченкова Н. А. и др. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепэгинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 24 (2): 53–64.
7. Блохина Н. П., Нурмухаметова Е. А., Русанова М. Г., Гагарина И. В., Марьямова Е. С., Кузнецова Н. А. и др. Эффективность и безопасность применения цепэгинтерферона альфа 2b в составе двойной (цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревив, цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики. *Журнал инфектологии*. 2016; 8 (2): 48–55.
8. Znoyko O, Mayevskaya MV, Klimova E, Kizhlo S, Petrochenkova N, Maximov S, et al. Rapid and early virologic response to cepeginterferon-alfa-2b in combination with ribavirin in treatment-naïve patients with chronic HCV. *Hepatology*. 2012; 56 (4 Suppl 1): 586A.
9. Znoyko O, Maevskaya M, Klimova E, Kizhlo S, Petrochenkova N, Maximov S, et al. Early virologic response (EVR) in treatment-naïve mono-infected chronic hepatitis C (CHC) patients treated with cepeginterferon-alfa-2b (cePEG-IFN-2b) plus ribavirin. *J Hepatology*. 2013; 58 (Suppl 1): S348–9.
10. Znoyko O, Maevskaya M, Klimova E, Kizhlo S, Petrochenkova N, Maximov S, et al. Cepeginterferon-alfa-2b combination with ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology*. 2014; 60 (Suppl 1): S476.
11. Знойко О. О., Линькова Ю. Н., Морозова М. А. Клинический опыт применения схемы тройной терапии, включающей цепэгинтерферон альфа-2 b, симепревив и рибавирин, у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016; (2): 100–9.

References

1. European Association for Study of Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatology*. 2015 Jul; 63 (1): 199–236. DOI: 10.1016/j.hep.2015.03.025.
2. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitom С (Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 17-00-6444 from 03.09.2014). Moscow, 2014. 91 p. Russian.
3. Enaleeva DSh, Fazylov VKh, Sozinov AS. Khronicheskie virusnye gepatity В, С i D: rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 192 p. Russian.
4. Pavlov AI, Kirillov SM, Ponomarenko DS, Havanshanov AK, Fadina JV, Bobkova IV, et al. [Efficacy and safety of cepeginterferon alfa-2b in double treatment regimen (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C genotypes 2 and 3. Experience of real clinical practice]. *Journal Infectology*. 2016; 8 (3): 92–8. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-3-92-98. Russian.
5. Mayevskaya MV, Znoyko OO, Klimova EA, Maximov AS, Kizhlo SN, Petrochenkova NA, et al. [Efficacy of pegylated interferon alfa-2b «Algeron» in the treatment of chronic hepatitis C]. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013; 23 (1): 30–6. Russian.
6. Mayevskaya MV, Znoyko OO, Klimova EA, Maximov AS, Kizhlo SN, Petrochenkova NA, et al. [Treatment of chronic hepatitis C by cepeginterferon alpha-2b in combination to ribavirin (Final results of randomized comparative clinical study)]. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 24 (2): 53–64. Russian.
7. Blokhina NP, Nurmuhametova EA, Rusanova MG, Gagarina IV, Mar'jamova ES, Kuznetsova NA, et al. [The efficacy and safety of double (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon alfa 2b and ribavirin) treatment regimens in chronic hepatitis C patients. The experience of everyday clinical practice]. *Journal Infectology*. 2016; 8 (2): 48–55. Russian.
8. Znoyko O, Mayevskaya MV, Klimova E, Kizhlo S, Petrochenkova N, Maximov S, et al. Rapid and early virologic response to

- cepeginterferon-alfa-2b in combination with ribavirine in treatment-naïve patients with chronic HCV. *Hepatology*. 2012; 56 (4 Suppl 1): 586A.
9. Znoyko O, Maevskaya M, Klimova E, Kizhlo S, Petrochenkova N, Maximov S, et al. Early virologic response (EVR) in treatment-naïve mono-infected chronic hepatitis C (CHC) patients treated with cepeginterferon-alfa-2b (cePEG-IFNa-2b) plus ribavirin. *J Hepatology*. 2013; 58 (Suppl 1): S348–9.
 10. Znoyko O, Maevskaya M, Klimova E, Kizhlo S, Petrochenkova N, Maximov S, et al. Cepeginterferon-alfa-2b combination with ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology*. 2014; 60 (Suppl 1): S476.
 11. Znoyko OO, Linkova YuN, Morozova MA. Klinicheskiy opyt primeneniya skhemy troynoy terapii, vlyuchayushchey tsepeginterferon al'fa-2 b, simeprevir i ribavirin, u patsientov s khronicheskim gepatitom C genotipa 1. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2016; (2): 100–9. Russian.