

В. Р. Гутмане

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. С. В. Жаворонок

Кафедра инфекционных болезней,

Белорусский государственный медицинский университет

Резюме. Для исследования были отобраны 589 пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, пролеченных интерферонами (ИФН) и рибавирином (РБВ), и 210 пациентов, которые завершили терапию препаратами прямого противовирусного действия (ПППВД). ПППВД позволили достичь стойкого вирусологического ответа через 24 недели после завершения терапии у 99% (208 из 210 пациентов), ИФН и РБВ – у 65% (382 из 589).

Ключевые слова: *прямые противовирусные препараты, гепатит С.*

Resume. 589 patients with chronic viral hepatitis C, treated with interferons and ribavirin, and 210 patients who completed the therapy with direct acting antiviral drugs, were selected for the study. Therapy with direct antiviral drugs made it possible to achieve 24-week sustained virological response in 99% (208 of 210), interferons and ribavirin – in 65% (382 из 589).

Keywords: *direct antiviral drugs, hepatitis C.*

Актуальность. В настоящее время базисом терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГС) являются препараты прямого противовирусного действия (ПППВД)

[2,6]. Однако их наличие до настоящего времени не смогло полностью вытеснить схемы лечения, включающие интерферон (ИФН, IFN) и рибавирин (РБВ, RBV), с международного рынка [5]. Согласно рекомендациям EASL 2016, ПЕГ-ИФН и РБВ в комбинации с софосбувиром могут использоваться как компоненты альтернативной терапии для пациентов с 5 и 6 генотипами (ГТ) ВГС без цирроза печени (ЦП) и у пациентов со сформированным ЦП (3, 5, 6 генотипы) [2,6]. Наличие SNP в гене IL-28B не влияет на достижение СВО при применении безинтерфероновых схем терапии [2,6].

Важный вклад в успех терапии ПППВД вносит продолжительность лечения пациента: недостаточная продолжительность лечения пациента с ЦП может привести к «не ответу» или рецидиву заболевания в будущем [2]. Были проведены исследования, в ходе которых было выявлено, что негативное влияние на достижение СВО пациентами с ЦП является наличие у них тромбоцитопении менее $90 \cdot 10^9$ кл/л [2,4].

Цель: оценка исходов лечения пациентов с ХВГС препаратами ПППВД, в том числе ранее завершивших терапию IFN неудачно, а так же на стадии ЦП.

Задачи:

1. Провести ретроспективный анализ эффективности схем на основе ИФН+РБВ в зависимости от генотипа ВГС, наличия мутаций гена IL-28B.
2. Провести ретроспективный анализ эффективности схем на основе ПППД в сравнении с ИФН+РБВ.
3. Оценить влияние предыдущего неудачного опыта лечения ИФН, включая пациентов с ГТ1 ВГС, на эффективность безинтерфероновых схем.

Материал и методы. Методом сплошной выборки было отобрано 589 пациентов, страдающих ХВГС, пролеченных IFN и RBV, с 2009 г. по 2015 г. и 210 пациентов, страдающих ХВГС, которые самостоятельно приобрели и получали в соответствии с EASL 2015 и 2016 [1,2,6] лечение ПППВД с 2015 г. и завершили его в феврале 2017 г.

Из 589, пролеченных IFN и RBV, было 337 мужчин и 252 женщины. Соотношение М/Ж = 1,3. Медиана возраста составила 39 лет с минимальным возрастом 23 года и максимальным 69 лет.

Из 210 пациентов было 96 мужчин и 114 женщин. Соотношение мужчины/женщины = 0,8. Медиана возраста составила 49 лет с минимальным возрастом 19 лет и максимальным 77 лет. В терапии данной группы использовался зарегистрированный в РФ препарат «Викейра Пак» (OMB+PTV/r+DAS) – 26/210, а так же софосбувир в комбинации с даклатасвиром – 25/210, или с ледипасвиром – 127/210. Основной схемой лечения пациентов с 1 генотипом (ГТ 1) являлась комбинация SOF и LDV (с или без RBV) – 136/184, а пациентов с ГТ2 и ГТ3 – SOF и DAC (с или без RBV) – 25/25.

При анализе результатов лечения ПППВД и ИФН и РБВ основным критерием успеха терапии был «стойкий вирусологический ответ через 12 недель» (СВО12) – случаи отрицательного результата ПЦР на РНК ВГС через 12 недель после окончания курса лечения [7], а также СВО24 – отрицательный результат РНК через 24 недели после окончания курса лечения [7].

Критерии исключения: пациенты, коинфицированные ВИЧ, другими вирусными гепатитами, с низкой комплаентностью (не посещали врача-инфекциониста по месту

жительства), пациенты, у которых схема терапии ПППВД не соответствовала рекомендациям EASL 2016 [2].

Статистическая обработка полученной информации проводилась с помощью программы STATISTICA v 6.0. Количественные данные подвергались анализу при помощи непараметрического критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Среди 589 пациентов, пролеченных ИФН и РБВ, у 50% (297 из 589) был ГТ1, у 6% (37 из 589) – ГТ2, у 43% (252 из 589) – ГТ3, у 1% (3 из 589) – смешанный ГТ.

Среди завершивших терапию ПППВД у 87% (184/210) был выявлен ГТ1 ВГС, у 2% (4/210) – ГТ2, у 10% (21/210) – ГТ3, у 1% (1/210) – ГТ4.

23,4% (138 из 589), пролеченных ИФН и РБВ, прошли исследование на субтипирование генотипа ВГС. Среди них субтип 1a выявлен у 6% (9 из 589), субтип 1b – у 51% (70 из 589), 1a и 1b – у 4% (5 из 589), 3a – 36% (50 из 589), 3b – у 2%, 1b и 3a – у 1%.

Субтипирование генотипа ВГС у пациентов, завершивших терапию ПППВД, выполнялось у 45,3% (95 из 210). Субтип 1a выявлен у 8,4% (8 из 95), 1b – у 85,4% (81 из 95), 1a и 1b – у 2,2% (2 из 95). Субтип 3a выявлен у 1%, 3b – у 1%, 3a и 3b – у 1%. Субтип 4d выявлен у 1%.

Среди пролеченных ИФН и РБВ СВО24 достигли 65% (382 из 589). СВО24 у пациентов с ГТ1 было зафиксировано у 47% (139 из 297), с ГТ2 – у 78% (29 из 37), с ГТ3 – у 84% (212 из 252). 35% (207 из 589) пациентов не ответили на ИФН-терапию, из них преобладали пациенты с ГТ1 – 27% (159 из 207) и ГТ3 – 7% (40 из 207) [8].

36,4% (76/210), пролеченных ПППВД, не ответили ранее на ИФН-терапию («повторно леченные»). 63,6% (134/210) были впервые пролечены против ВГС («наивные»).

Терапия ПППВД, в сравнении с ИФН и РБВ, позволила достичь СВО12, и затем СВО24 у 208 из 210 пациентов с ХВГС, что составило 99% ($\chi^2=93,7$, $p=0,001$) и оказалась эффективнее в 1,5 раза. СВО24 у пациентов с ГТ1 было зафиксировано у 98,9% (182 из 184), с ГТ2 – 100% (4 из 4), с ГТ3 – 100% (21 из 21).

Анализ исходов ИФН-терапии показал, что пациенты с ГТ2 и ГТ3 лучше отвечают на лечение, чем с пациенты с ГТ1 ($\chi^2=86,5$, $p=0,001$) [8]. Наличие хотя бы одного мутантного аллеля в гене интерлейкина-28В у пациентов с ГТ1 являлось преградой в достижении СВО при лечении ИФН и РБВ ($\chi^2 = 18,96$; $p = 0,001$) [3,8].

Определение стадии фиброза с помощью метода эластометрии проводилось у 202 из 210 (96,2 %) пациентов, завершивших терапию ПППВД. Из них пациенты на стадии фиброза 0-1 (F0-1) составили 25,2% (51 из 202), на стадии F1-2 – 6,9% (14 из 202), F2-3 – 42,1% (85 из 202), F3 – 6,9% (14 из 202), F3-4 – 18,9% (38 из 202).

Доля пациентов на стадии F3-4, пролеченных ИФН и РБВ, составила 12% (70 из 589), а среди завершивших безинтерфероновые схемы – 18,9%, что делает последнюю выборку труднее в плане терапии и достижения СВО.

Среди завершивших лечение ПППВД 26/210 получали паритапревир 75 мг /ри-тонавир 50 мг, омбитасвир 12,5 мг, дасабувир 250 мг (OMB+PTV/r+DAS); 4/210 - OMB+PTV/r+DAS и RBV (1000 мг при массе тела менее 75 кг, 1200 мг при массе тела

более или равной 75 кг). 127/210 пациентов принимали софосбувир(SOF) 400 мг/сут, ледипасвир(LDV) 90 мг/сут; 9/210 – SOF, LDV, RBV. 25/210 были пролечены по схеме SOF, даклатасвир(DAC) 60 мг/сут; 16/210 – SOF, DAC, RBV. 1/194 получали SOF, Peg-IFN 180 мкг/нед, RBV; 1/210 – SOF, Peg-IFN; 1/210 – симепревир 150 мг/сут, SOF.

36,2%(76/210), пролеченных ПППВД, ранее не ответили на ИФН-терапию («повторно леченные»). СВО24 достигли 100% (76/76). 63,8% (134/210) были впервые пролечены против ВГС («наивные»). СВО24 достигли 98,5% (132/134).

В выборке пациентов, завершивших лечение IFN и RBV, 87,4% (518/589) имели стадию Ф0-3(включая Ф3). СВО24 достигли 69,1% (358/518).

Пациенты на стадии Ф0-3, пролеченные ПППВД, составили 81,1% (172/210), среди них 64%(110/172) были впервые пролечены против ВГС препаратами прямого противовирусного действия («наивные»), 36% (62/172) неудачно завершили ИФН-терапию и были повторно пролечены ПППВД («повторно леченные»). СВО24 достигли 100% (172/172), включая не ответивших ранее на терапию IFN и RBV.

Анализ исходов лечения пациентов, страдающих ХВГС, на стадии Ф0-3, показал, что эффективность применения ПППВД в сравнении с ИФН-терапией, выше в 1,4 раза (100% СВО24 при терапии ПППВД против 69,1% СВО24 при лечении ИФН и РБВ).

Пациенты с ГТ1 ВГС на стадии Ф0-3, пролеченные IFN и RBV, составили 48,1% (249/518). У 24,9% (62 из 249) был выявлен субтип 1b, у 2,8%(7 из 249) – субтип 1a. СВО достигли 51,4% (128 из 249), в том числе с ГТ 1b – 42% (26 из 62), с ГТ 1a – 14,3% (1 из 7). Среди пролеченных ПППВД на стадии Ф0-3 пациенты с ГТ1 составили 87,8% (151/172), с ГТ 1b – 36,9% (55 из 149), с ГТ 1a – 4,7% (7 из 149). Терапию SOF и LDV (с или без RBV) получали 113/172, SOF и DAC (с или без RBV) – 29/172. СВО достигли 100%, включая пациентов с ГТ1b и ГТ1a, а также «повторно леченных» пациентов. Частота СВО24 у пациентов с ГТ1 на стадии Ф0-3 выше в 2 раза в пользу применения ПППД (100% против 51,4%).

Пациенты с ГТ3 ВГС на стадии Ф0-3, пролеченные IFN и RBV, составили 44,6% (231/518). 87% (201 из 231) достигли СВО24. Среди пролеченных ПППВД на стадии Ф0-3 пациенты с ГТ3 составили 9,4% (16/172). Терапию SOF и DAC (с или без RBV) получали 16/16. СВО24 достигли 100% (16 из 16). Показатель СВО24 у пациентов с ГТ3 на стадии Ф0-3, пролеченных ИФН и РБВ, оказался сопоставим с таковым у завершивших лечение ППД (100% против 87%).

Пациенты с ГТ2 ВГС на стадии Ф0-3, пролеченные IFN и RBV, составили 6,8% (35/518). 77,1% (27 из 35) достигли СВО24. Среди пролеченных ПППВД на стадии Ф0-3 пациенты с ГТ2 составили 2,9% (5/172). Терапию SOF и DAC (с или без RBV) получали 3/5. СВО24 достигли 100%. Частота СВО24 у пациентов с ГТ2 на стадии Ф0-3 выше в 1,3 раза в пользу применения ПППВД (100% против 77,1%).

Среди 70 (из 589) человек на стадии Ф3-4, пролеченных ИФН и РБВ, 30% (24 из 70) достигли СВО24, 70% (36 из 70) завершили терапию неудачно.

38 из 210 (18,9%) человек, пролеченных ПППВД, были на стадии Ф3-4. У 71,1% (27 из 38) был подтвержден клинически диагноз ЦП. Согласно классификации по Чайлд-Пью, у 34 из 38 был определен класс тяжести А, у 3 из 38 – класс тяжести В, у

1 из 38 – класс тяжести С. Впервые получали противовирусную терапию 24 из 38 (63,2%), повторно проходили курс лечения 14 из 38 (36,8%). Превалирующим был ГТ1 ВГС (33 из 38, из них у 16 из 33 был выявлен субтип 1b ВГС). 94,7% (36 из 38) пациентов достигли СВО24, 100% не ответивших ранее на ИФН-терапию успешно завершили прием ПППД. Показатель СВО24 у пациентов на стадии Ф3-4 при лечении ПППД выше в 3,2 раза, в сравнении с показателем СВО24 у пациентов, получавших ИФН-терапию.

Терапия 5,3% (2 из 38) пациентов на стадии Ф3-4 закончилась неудачно, у обоих пациентов был субтип 1b ВГС, тромбоцитопения (у первого пациента – менее $70 \cdot 10^9$ кл/л, у второго – менее $150 \cdot 10^9$ кл/л), они бесконтрольно принимали SOF и LDV в течение 3 месяцев, и после 4 недель терапии у обоих сохранялась вирусная нагрузка в крови.

Тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9$ кл/л) на старте терапии регистрировалась у 13 из 38. Шанс «не ответа» на терапию ПППД у пациента с тромбоцитопенией (менее $100 \cdot 10^9$ кл/л) в сравнении с пациентами без тромбоцитопении равнялись 0,56 (95% ДИ 0,03-9,01), статистическая связь оказалась незначимой (двусторонний критерий Фишера=1, $p > 0,05$).

Выводы:

1 Терапия ПППД, в сравнении с ИФН и РБВ, показала высокую эффективность у пациентов с ХВГС – 99% ($\chi^2=93,7$, $p=0,001$), в т. ч. с ГТ 1 – 98,9%, не ответивших ранее на IFN и RBV – 100%. Эффективность терапии ПППД в сравнении с ИФН и РБВ, у пациентов с ГТ 1 на стадии Ф0-3 оказалась в 2 раза выше; у пациентов с ГТ 2 на стадии Ф0-3 – в 1,3 раза выше. Эффективность терапии ПППД в сравнении с ИФН и РБВ, у пациентов на стадии Ф3-4 и Ф4 – в 3,2 раза выше.

2 Важное условие лечения ПППД (пациенты с ЦП) – соблюдение рекомендуемой длительности курса: не менее 6 месяцев (EASL 2016), особенно при сохранении ВН в крови пациента более 4 недель терапии.

3 Предикторами неуспеха может быть высокая стартовая вирусная нагрузка, медленно (более 4 недель) снижающаяся на фоне приема ПППД.

V. R. Gutmane

THERAPY WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRAL DRUGS: RESULTS AND PROSPECTS

*Department of Infectious Diseases
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 [Электронный ресурс] // J. Hepatol. – 2016. – Режим доступа: <http://hcv.ru/files/easl-recommendations-2016.pdf> (дата обращения: 22.03.2017).
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 [Электронный ресурс] // J. Hepatol. – 2015. – Режим доступа: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf> (дата обращения: 02.05.2017).
3. Genome-wide association of IL28B with response to PEGylated interferon-[alpha] and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama et al. // Nat. Genet. – 2009. – V. 41. – P. 1105–1109.

4. Toshikuni, N. Therapy with Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C-Related Liver Cirrhosis/ N. Toshikuni // Gut and Liver/ – 2017. – № 3. – P. 335-348.

5. Возможности применения цеpegинтерферона альфа-2b в составе двух- (цеpegинтерферон альфа-2b и рибавирин) и трехкомпонентной (симепревив, цеpegинтерферон альфа-2b и рибавирин) схем противовирусной терапии хронического гепатита С. Обзор клинических исследований и опыта повседневной клинической практики / О. О. Знойко, Е. А. Климова, М. В. Маевская и др. // Терапевтический архив. – 2016. – № 11 – С. 156-162.

6. Данилов, Д. Е. Этиотропная терапия хронического вирусного гепатита С с применением лекарственных средств прямого действия: инструкция по применению / Д. Е. Данилов, И. А. Карпов ; Белорусский государственный медицинский университет. – Минск, 2015. – 22 С.

7. Мицура, В. М Гепатит С вирусная инфекция (диагностика, структура клинических проявлений и исходов, молекулярно-генетические и иммунные механизмы патогенеза, лечение в современных условиях) / В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, С. В. Жаворонок. – М.: Новое знание, 2014. – 302 с. ISBN 978-5-94735-163-7.

8. Результаты и перспективы лечения хронического вирусного гепатита С/ С. В. Жаворонок, В. Р. Гутмане, Д. И. Стратиенко и др. // Медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 66-70.