

## **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВГС-ИНФЕКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ НА ОСНОВЕ ИНТЕРФЕРОНА И ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ**

*Клименков О.А., Скачко Е.Н., Данилов Д.Е., Литвинчук Д.В.  
Белорусский государственный медицинский университет  
Беларусь, Минск*

*В данной статье рассмотрены тенденции возникновения и развития нежелательных явлений при лечении ВГС-инфекции различными лекарственными схемами. Авторами выделено 4 группы пациентов в зависимости от схемы проводимого лечения. Немало внимания посвящено ЛСППД (лекарственным средствам прямого противовирусного действия) несмотря на их хорошую переносимость. Проведена оценка влияния рибавирина на частоту развития анемии при лечении пациентов ЛСППД. С помощью анализа соответствий выявлены наиболее специфичные для каждой из групп нежелательные явления. Установлено, что нежелательные явления, вносящие наибольший вклад в схему лечения, не всегда наиболее часто встречающиеся.*

**Ключевые слова:** *нежелательные явления; ЛСППД; ВГС.*

## **ADVERSE EVENTS DURING ANTIVIRAL TREATMENT FOR HCV INFECTION WITH INTERFERON AND DIRECT-ACTING ANTIVIRALS**

*Klimenkova O.A., Skachko E.N. Danilov D.E., Litvinchuk D.V.,  
Belarusian State Medical University,  
Belarus, Minsk*

*This article highlights the tendencies of the appearance and evolution of adverse events during antiviral treatment for chronic HCV infection with various regimens. Based on the treatment scheme, the authors distinguish 4 groups of the patients. Much attention is dedicated to DAA (direct-acting antivirals) in spite of their good tolerance. The role of ribavirin in the frequency of anemia among the patients treated with DAA was evaluated. The most specific adverse events for each group are shown by the means of correspondence analysis. Authors state that adverse events with the biggest contribution are not always the most frequent ones.*

**Key words:** *adverse events; DAA; HCV.*

Лечение ВГС инфекции является одной из самых актуальных задач здравоохранения в мире. За счет внедрения в клиническую практику лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД) эффективность лечения ВГС инфекции значительно повысилась. Эти

высокоэффективные, хорошо переносимые, полностью пероральные лекарственные средства позволяют излечить ВГС более чем у 95% моноинфицированных за 8-12 недель [1]. В то же время возможным нежелательным явлениям (НЯ) при лечении ЛСПД в связи с его хорошей переносимостью уделяется недостаточно внимания. В целом на сегодняшний день недостаточно данных, чтобы судить об эффекте долгосрочного лечения хронического ВГС ЛСПД [2].

**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты с ВГС инфекцией, у которых проводилось противовирусное лечение в период с 2007 по 2018 годы на базе Минского городского центра инфекционной гепатологии (УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска).

Критерии исключения пациентов из исследования: 1) коинфекция ВИЧ; 2) трансплантация печени в анамнезе; 3) острый гепатит С; 4) пролонгирование курса лечения больше 48 недель при использовании ЛС на основе интерферона.

Общее количество пациентов в исследовании – 755 человек.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от лекарственной схемы для анализа нежелательных явлений на фоне проводимого противовирусного лечения: 1 группа (n = 143) – пациенты с 1 генотипом ВГС, получавшие лечение лекарственными средствами на основе интерферона в сочетании с рибавирином (IFN+RBV), 2 группа (n = 32) – пациенты с 1 генотипом ВГС, получавшие лечение омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир ± рибавирин (OBV/PTV/r + DSV ± RBV); 3 группа (n = 570) – пациенты, получавшие лечение схемами софосбувир/ледипасвир ± рибавирин или софосбувир+даклатасвир ± рибавирин (SOF/LDV ±RBV или SOF+DCV ±RBV), 4 группа (n=10) – пациенты с 1 генотипом ВГС, получавшие трехкомпонентное лечение (ПЕГ ИФН + рибавирин + боцепревир) (IFN+BOC + RBV). В связи с малым количеством пациентов в группе 4, нежелательные явления в данной группе пациентов анализировались отдельно от других групп.

В связи с различными референтными значениями АЛТ у некоторых пациентов для унификации полученных данных значения АЛТ выражались в виде отношения абсолютных концентраций к верхним границам нормы (во сколько раз уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы).

В качестве референтных концентраций гемоглобина для женщин было принято значение 120 г/л, для мужчин – 130 г/л; референтных уровней тромбоцитов –  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоцитов –  $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ .

**Статистический анализ.** Проверка соответствия вида распределения данных нормальному распределению оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При соответствии распределения анализируемых признаков закону нормального распределения использовались параметрические методы, в случае несоответствия – непараметрические методы описательной статистики.

Количественные признаки выражались в виде медианы и межквартильного размаха  $Me$  ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) при распределении, не соответствующем закону

нормального распределения; в случае нормального распределения – средним и стандартным отклонением в виде  $m \pm SD$ .

Сравнение количественных показателей проводилось методом Краскела-Уоллиса, при обнаружении статистически значимых различий дополнительный анализ осуществлялся апостериорным критерием Данна с поправкой на множественные сравнения методом Холма.

Качественные признаки представлены частотами и процентами в группах. Исследование таблиц сопряженности выполнялось при помощи критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Все расчёты проводились в статистическом пакете R, версия 3.5.3, с использованием библиотек gplots, rcompanion.

Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Для начала было проведено сравнение базовых показателей в исследуемых группах на момент начала лечения.

Таблица 1. Сравнение показателей в исследуемых группах на момент начала лечения.

Исследуемые показатели	Группа 1 (IFN+RBV), n = 143	Группа 2 (OBV/PTV/r + DSV ± RBV), n = 32	Группа 3 (SOF/LDV ± RBV или SOF+DCV ± RBV), n = 570	p
Мужчины, n (%)	68 (47,55)	18 (56,25)	226 (39,65)	0,056 <sup>a</sup>
Женщины, n (%)	75 (52,45)	14 (43,75)	344 (60,35)	
Возраст, лет	38 (31; 47)	43 (38,75; 55,25)	52 (40; 63)	< 0,001 <sup>b</sup>
Стадия фиброза определена, n (%)	74 (51,75)	30 (93,75)	494 (86,67)	-
F0-F2, n (%)	56 (75,67)	16 (53,33)	233 (47,16)	< 0,001 <sup>a</sup>
F3, n (%)	12 (16,22)	6 (20,0)	110 (22,27)	
F4, n (%)	6 (8,11)	8 (26,67)	151 (30,57)	
АЛТ, верхних границ норм	0,91 (0,58; 1,69)	0,86 (0,73; 1,09)	0,99 (0,66; 1,67)	0,3029 <sup>b</sup>
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	5,7 (4,8; 6,3)	5,67 (4,44; 6,80)	5,4 (4,5; 6,55)	0,551 <sup>b</sup>
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	198 (175; 233)	200 (173; 239)	182 (136; 224)	0,004 <sup>b</sup>
Гемоглобин, г/л	150 (140; 163)	153 (140; 164)	144 (134; 155)	< 0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>метод хи-квадрат, <sup>b</sup>критерий Краскела-Уоллиса

Как следует из таблицы 1, выявлены статистически значимые различия в возрасте пациентов, стадий фиброза печени, концентрации гемоглобина и уровне тромбоцитов в сравниваемых группах. При дополнительном анализе возраста выявлено, что возраст статистически значимо отличался только в группе с лечением интерфероном ( $p = 0,013$  для групп 1 и 2;  $p < 0,001$  для групп 1 и 3;  $p = 0,055$  для групп 2 и 3). При дополнительном анализе различий в

стадиях фиброза (попарный критерий хи-квадрат с поправкой на множественные сравнения методом Холма) выявлено, что статистически значимые различия имеются только между группой 1 и группой 3 ( $p < 0,001$  для групп 1 и 3;  $p = 0,055$  для групп 1 и 2;  $p = 0,805$  для групп 2 и 3). При дополнительном анализе уровней тромбоцитов выявлено, что статистически значимые различия имеются только между группой 1 и группой 3 ( $p = 0,008$  для групп 1 и 3;  $p = 0,919$  для групп 1 и 2;  $p = 0,191$  для групп 2 и 3). Кроме того, при дополнительном анализе концентрации гемоглобина выявлено, что статистически значимые различия имеются только между группой 1 и группой 3 ( $p < 0,001$  для групп 1 и 3;  $p = 0,527$  для групп 1 и 2;  $p = 0,06$  для групп 2 и 3).

С клинической точки зрения данные различия могут быть объяснены тем, что лечение интерферон-содержащими схемами получали преимущественно пациенты более молодого возраста с менее продвинутыми стадиями фиброза печени (редко с тромбоцитопенией и анемией) в связи с риском декомпенсации функции печени при лечении интерфероном.

Как следует из таблицы 1, применение ЛСПД позволило расширить доступ к лечению ВГС за счёт пациентов более старшего возраста, а также пациентов с продвинутыми стадиями фиброза (циррозом) печени, в том числе у пациентов с анемией и тромбоцитопенией.

Четвертая группа была относительно малочисленной ( $n=10$ ) и включала пациентов с 1 генотипом ВГС, получавших трехкомпонентное лечение (ПЕГ ИФН + рибавирин + боцепревир). В данной группе преобладали мужчины (9 мужчин, 1 женщина), средний возраст составил  $50,1 \pm 9,4$  года. Преобладали пациенты с продвинутыми стадиями фиброза печени (70% – F3-F4). Среднее значение АЛТ составило  $2,04 \pm 1,12$  верхней границы нормы. Средний уровень лейкоцитов составил  $5,55 \pm 1,28 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов –  $190 \pm 49 \cdot 10^9/\text{л}$ , а средняя концентрация гемоглобина составила  $151 \pm 20$  г/л.

Нежелательные явления противовирусного лечения среди пациентов всех групп выявлены у 51,39% (388/755).

Далее была рассчитана частота развития нежелательных явлений в зависимости от схемы противовирусного лечения.

Таблица 2. Частота выявления нежелательных явлений в зависимости от схемы противовирусного лечения.

исследуемый показатель	Группа 1 (IFN+RBV), $n = 143$	Группа 2 (OBV/PTV/r + DSV ± RBV), $n = 32$	Группа 3 (SOF/LDV ± RBV или SOF+DCV ± RBV), $n = 570$
Анемия*	72,09% (93/129)	24,14% (7/29)	10,91% (53/486)
Лейкопения*	90,76% (108/119)	8,70% (2/23)	11,73% (53/452)
Тромбоцитопения*	64,87% (72/111)	12,5% (3/24)	11,98% (43/359)
Слабость	25,87% (37/143)	0	8,25% (47/570)
Повышение АД	1,4% (2/143)	3,12% (1/32)	0,53% (3/570)
Нарушение	4,9% (7/143)	0	0

сердечного ритма			
Головная боль	5,5% (8/143)	0	2,46% (14/570)
Головокружение	2,1% (3/143)	0	0,88% (5/570)
Бессонница	13,29% (19/143)	3,12% (1/32)	1,75% (10/570)
Сонливость	0,7% (1/143)	0	1,23% (7/570)
Снижение внимания	0	0	0,35% (2/570)
Изменение настроения	20,98% (30/143)	0	1,23% (7/570)
Миалгии	4,9% (7/143)	3,12% (1/32)	1,23% (7/570)
Артралгии	2,8% (4/143)	0	1,05% (6/570)
Тошнота	5,59% (8/143)	0	1,23% (7/570)
Диарея	0	3,12% (1/32)	0,88% (5/570)
Гастроинтестинальные нарушения	11,89% (17/143)	6,25% (2/32)	3,33% (19/570)
Дерматологические проявления	28,67% (41/143)	3,12% (1/32)	1,05% (6/570)
Кожный зуд	15,38% (22/143)	3,12% (1/32)	0,7% (4/570)
Кашель	13,29% (19/143)	0	0,88% (5/570)
Гриппоподобный синдром	49,65% (71/143)	3,12% (1/32)	1,05% (6/570)
Бактериальные воспалительные процессы	0,7% (1/143)	0	0,7% (4/570)
Выпадение волос	12,59% (18/143)	0	0,35% (2/570)
Снижение массы тела	34,27% (49/143)	0	0
Любое из вышеперечисленных нежелательных явлений	95,8% (137/143)	50,0% (16/32)	39,65% (226/570)

\*среди пациентов с отсутствием данных состояний на старте противовирусного лечения

Как видно из таблицы 2, наиболее часто встречающимися НЯ во всех трех группах были гематологические изменения (анемия, тромбоцитопения и лейкопения). Но в тоже время частота их развития существенно снизилась с переходом на лечение, включающее ЛСППД. Таким образом, эволюция схем противовирусного лечения дает не только возможность увеличения эффективности, но и уменьшения частоты развития нежелательных явлений. В то же время остальные НЯ распределились в группах по-разному, преобладая в какой-то степени в определенной группе. Некоторые виды НЯ в определенных группах не встречались вообще (например, снижение внимания не встречалось в первой и второй группах, а снижение массы тела- во второй и третьей группах), по сравнению с другими группами, либо встречались только в одной из групп лечения. Выявлено преобладание любых из приведенных в таблице 1

НЯ среди пациентов 1 группы (95,8%), в группах 2 и 3, частота развития любого из НЯ составила 50% и 39,65%, соответственно.

Среди 10 пациентов группы 4 нежелательные явления выявлялись у 90% (9/10), наиболее частыми являлись гематологические нарушения. Выявлены следующие гематологические нежелательные явления после начала лечения: лейкопения – 100% (9/9), анемия – 88,89% (8/9), тромбоцитопения – 87,5% (7/8).

Является общеизвестным факт влияния наличия в противовирусной схеме рибавирина на риск развития анемии. Так как все пациенты 1 группы, (интерферон-содержащие лекарственные средства) принимали рибавирин, а при использовании ЛССПД (3 группа) рибавирин используется только у отдельных категорий пациентов, оценка влияния рибавирина на частоту развития анемии проводилась среди пациентов 3 группы. Выявлены статистически значимые различия: анемия развивалась чаще у пациентов с наличием рибавирина в схеме лечения, 44,16% (34/77) против 4,65% (19/409) (критерий хи-квадрат,  $p < 0,001$ ).

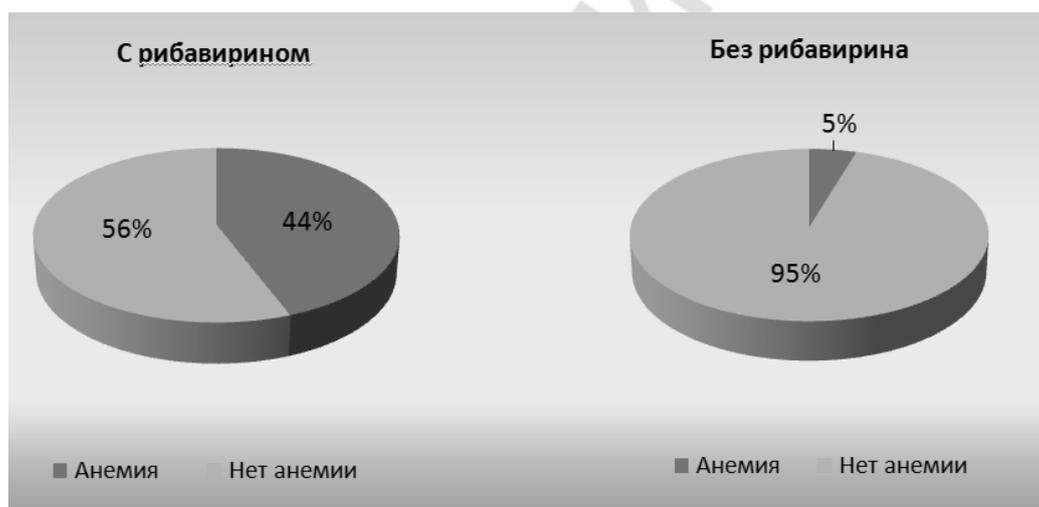


Рисунок 1. Влияние рибавирина на частоту развития анемии в 3 группе (SOF/LDV ±RBV или SOF+DCV ±RBV).

Также была проанализирована частота развития анемии в процессе лечения, т.е. в контрольных точках.

Таблица 3. Развитие анемии в процессе лечения у пациентов группы 3.

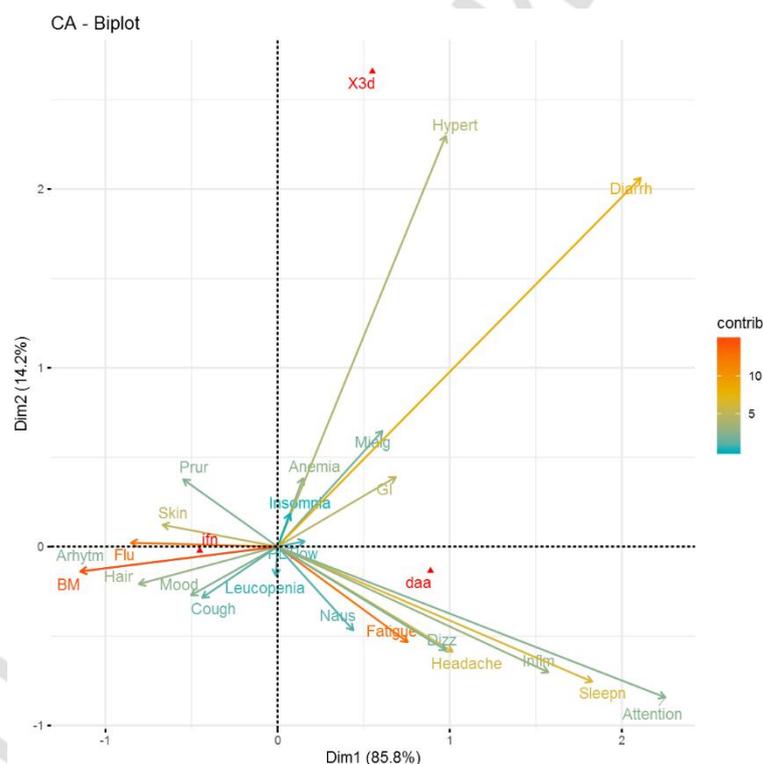
Контрольная точка (неделя)	С рибавирином	Без рибавирина	Всего пациентов с развившейся анемией
2	20,75% (11/53)	13,20% (7/53)	33,95% (18/53)
4	32,08% (17/53)	9,43% (5/53)	41,51% (22/53)
8	7,55% (4/53)	9,43% (5/53)	16,98% (9/53)
12	1,89% (1/53)	1,89% (1/53)	3,78% (2/53)
16*	1,89% (1/53)	1,89% (1/53)	3,78% (2/53)

\*контрольная точка для пациентов, получавших лечение в течение 24 недель

При анализе сроков развития анемии у пациентов, получавших лечение ЛСППД, выявлено, что манифестация анемии наиболее часто приходилась на 4 неделю, только у пациентов с наличием рибавирина в схеме – на 4 неделе, без рибавирина – на 2 неделе.

Вместе с тем, несмотря на появление новых высокоэффективных безинтерфероновых режимов, в соответствии с международными клиническими руководствами сохраняется необходимость применения рибавирина у отдельных групп пациентов. Рибавирин может обуславливать большую часть случаев развития анемии у пациентов, получавших лечение ЛСППД, причем у большинства пациентов анемия развивается в течение первого месяца противовирусного лечения.

**Анализ соответствий.** Дальнейший анализ выполнен на группах 1, 2 и 3 (группа 4 не учитывалась в связи с малым количеством пациентов).



**Рисунок 2. Симметричный биplot по двум измерениям (Dim.1 (85.85%) и Dim.2 (14.15%))**

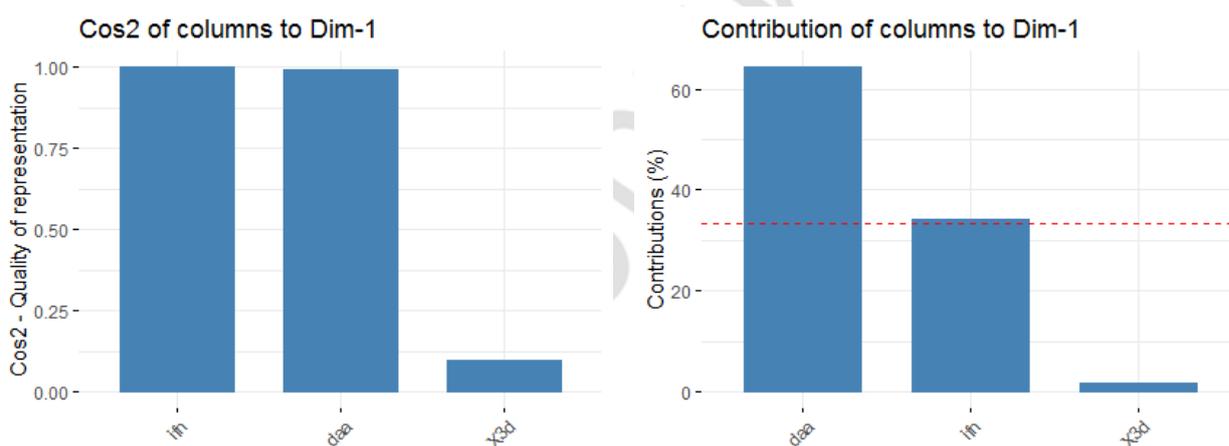
Из рисунка 2 следует, что группы лечения (обозначены на рисунке красными треугольниками) находятся в разных координатных четвертях, причем группа интерферона и ЛСППД лежат в оси первого измерения, тогда как лечение 3D (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир ± рибавирин) занимает преимущественно второе измерение.

Согласно анализу соответствий (рис. 2), нежелательные явления могут быть сгруппированы следующим образом:

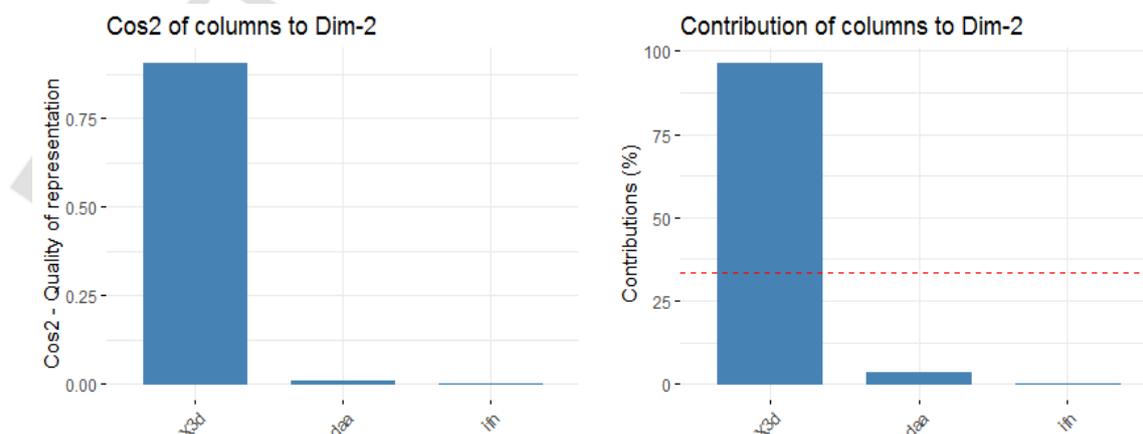
группа 1: снижение веса, аритмии, гриппоподобные явления, выпадение волос, кожные проявления, зуд, нарушение настроения и кашель (ассоциированы с лечением интерфероном);

группа 2: тошнота, слабость, головокружение, головная боль, воспалительные заболевания, сонливость, снижение внимания (ассоциированы с лечением ЛСППД).

Лейкопения, бессонница, низкие тромбоциты формируют «группу», расположенную ближе к началу координат, и, согласно анализу соответствий, не могут быть отнесены к нежелательным явлениям, свойственным какой-либо из схем лечения. Кроме того, данные симптомы могут отражать клинические проявления продвинутых стадий фиброза или цирроза печени (гиперспленизм (лейкопения, тромбоцитопения) и нарушения сна).



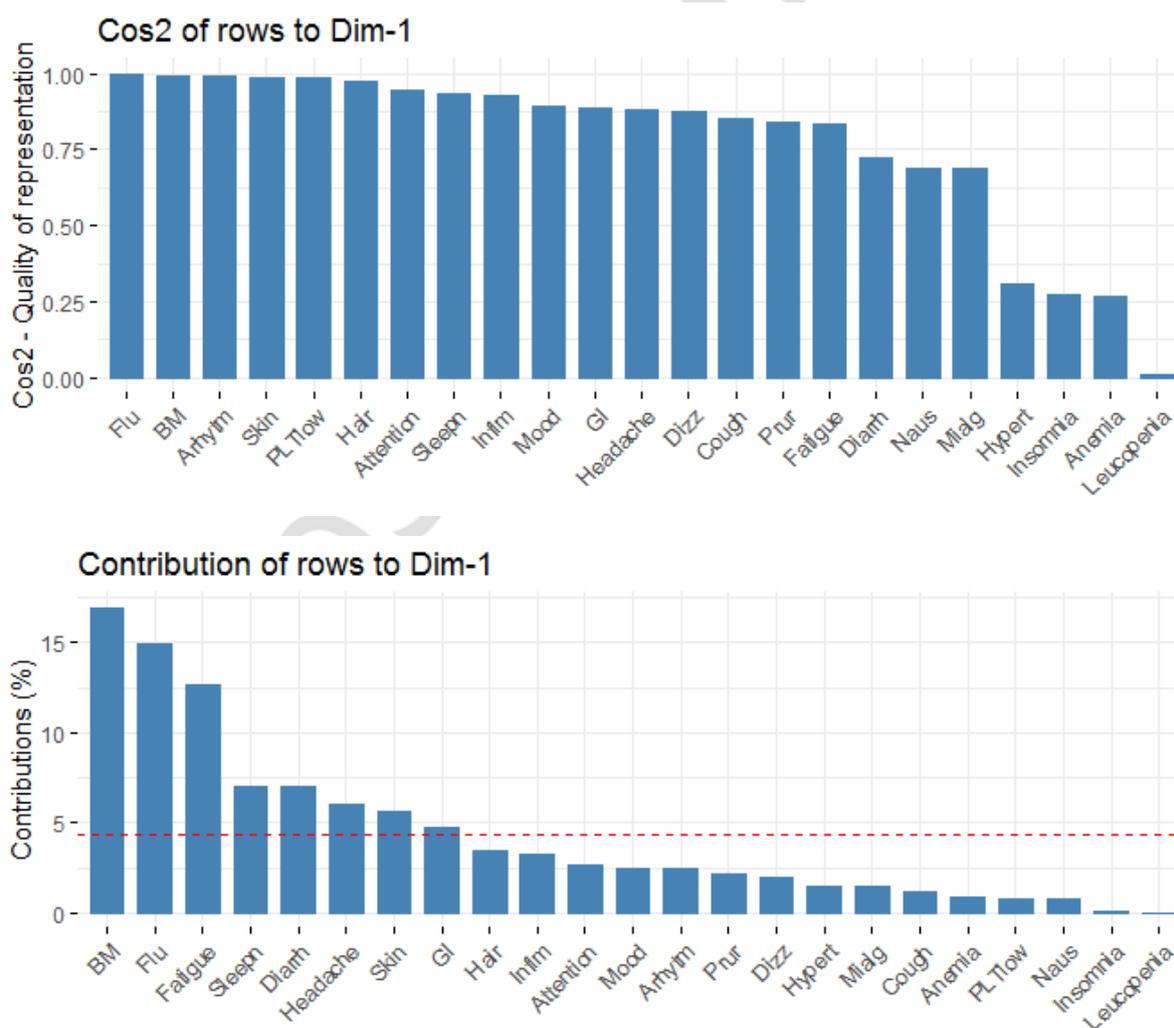
**Рисунок 3. Значение  $\text{cos}^2$  (качество репрезентации) для схем лечения по первому измерению (слева) и вклад схем лечения в значение измерений (слева пунктирная красная линия – ожидаемый вклад при равномерном распределении для первого измерения).**



**Рисунок 4. Значение  $\cos^2$  (качество репрезентации) для схем лечения (слева) и вклад схем лечения в значение измерений (слева пунктирная красная линия – ожидаемый вклад при равномерном распределении для второго измерения).**

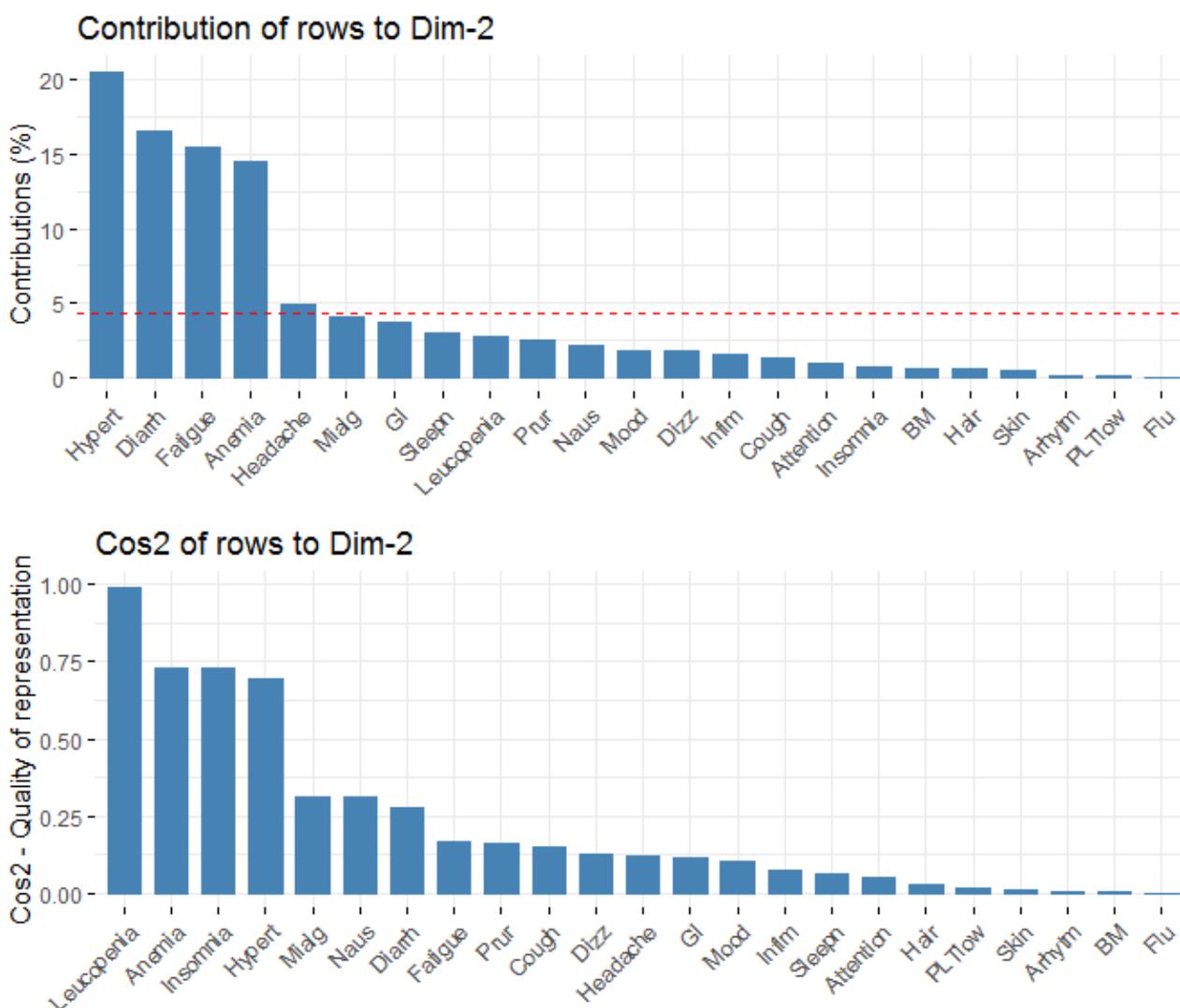
На рисунках 3 и 4 наблюдаются ранее выявленные закономерности: измерение 1 хорошо описывает схемы на основе интерферона и ЛСППД, в то время как измерение 2 требуется для описания лечения схемой омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир  $\pm$  рибавирин, содержащего лекарственное средство (ингибитор протеазы), которое отсутствует во всех других схемах лечения.

Рибавирин присутствует как в лечении интерфероном (100% пациентов), так и у пациентов, получавших лечение ЛСППД (гораздо реже). В данном анализе ЛСППД не детализируется до уровня рибавирина (он просто есть у некоторых), возможно, если убрать пациентов с рибавирином на ЛСППД, то нежелательные явления для интерферона и ЛСППД сгруппируются более обособленно.



**Рисунок 5. Значение  $\cos^2$  (качество репрезентации) НЯ (сверху) и вклад НЯ в значение измерений (снизу, пунктирная красная линия – ожидаемый вклад при равномерном распределении) для первого измерения**

Из рисунка 5 следует, что наибольший вклад (и больший, чем ожидается при случайном распределении – 4,6%) в измерение 1 вносят: снижение веса ( $\cos^2 = 0.994$ ), гриппоподобные симптомы ( $\cos^2 = 0.9997$ ), слабость ( $\cos^2 = 0.832$ ), сонливость ( $\cos^2 = 0.935$ ), диарея ( $\cos^2 = 0.72$ ), головная боль ( $\cos^2 = 0.88$ ), кожные проявления ( $\cos^2 = 0.987$ ), гастроинтестинальные симптомы ( $\cos^2 = 0.885$ ). Как было приведено в таблице 2, данные НЯ были не наиболее часто встречающимися в данных группах.



**Рисунок 6. Значение  $\cos^2$  (качество репрезентации) НЯ (сверху) и вклад НЯ (снизу, пунктирная красная линия – ожидаемый вклад при равномерном распределении) для второго измерения**

Согласно рисунку 6, наибольший вклад (и больший, чем ожидается при случайном распределении – 4,6%) в измерение 2 вносят: повышение АД ( $\cos^2 =$

0,692), диарея ( $\cos^2 = 0,279$ ), слабость ( $\cos^2 = 0,168$ ), анемия ( $\cos^2 = 0,732$ ), головная боль ( $\cos^2 = 0,119$ ).

**Выводы:**

1. Нежелательные явления встречаются при любой из исследуемых схем лечения, наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями при лечении каждой из четырех схем были гематологические изменения.

2. Эволюция схем противовирусного лечения дает не только возможность увеличения эффективности, но и уменьшения частоты развития нежелательных явлений.

3. Нежелательные явления, вносящие наибольший вклад в схему лечения, не всегда являлись наиболее часто встречающимися.

4. Наибольший вклад в измерение 1 (ассоциированное с лечением интерфероном) вносят: снижение веса, гриппоподобные симптомы, слабость, сонливость, диарея, головная боль, кожные проявления, гастроинтестинальные симптомы. Наибольший вклад в измерение 2 (ассоциированное с лечением ЛСППД) вносят: повышение АД, диарея, слабость, анемия, головная боль.

5. Использование рибавирина при лечении пациентов 3 группы (SOF/LDV  $\pm$  RBV или SOF+DCV  $\pm$  RBV) повышало риск возникновения анемии в 8,8 раз, пик развития анемии приходился на 4 неделю лечения.

Список литературы:

1. Schlabe, S Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults / S. Schlabe, J.K. Rockstroh // Expert Opin Pharmacother, 2018. – Jan;19(1). – P.49-64.

2. Jakobsen, J.C. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C /J.C Jakobsen [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2017.