

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С СХЕМАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Матвеевко А. В., Виноградова Д. А., Литвинчук Д. В.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра инфекционных болезней,
г. Минск

Ключевые слова: хроническая ВГС-инфекция, этиотропная терапия, препараты прямого действия.

Резюме. В статье приведены результаты лечения хронической ВГС-инфекции различными схемами лекарственных средств прямого противовирусного действия. Проведена оценка эффективности каждой из применяемых схем (достижение устойчивого вирусологического ответа через 12 и 24 недели после окончания лечения).

Key words: chronic HCV infection, antiviral therapy, direct action drugs.

Summary. The article presents the results of treatment for chronic HCV infection with direct antiviral drug regimens. The effectiveness of the antiviral regimens was evaluated as the achievement of sustained virologic response 12 and 24 weeks after the end of the treatment.

Актуальность. В 2017 г. ВОЗ признала вирусные гепатиты одной из основных проблем современного мирового здравоохранения, требующей неотложного решения. Более чем у 71 млн человек констатирован активный хронический гепатит С (ХГС) [1], по причине которого по данным ВОЗ за 2018 год погибает ежегодно более 399 000 человек [2]. Течение гепатита С сопровождается стертой симптоматикой либо полным ее отсутствием, что приводит к гиподиагностике на ранней стадии [3]. В 75-85% случаев при инфицировании вирусом гепатита С (ВГС) развивается хроническая форма заболевания [4], при этом риск трансформации в цирроз печени составляет 15%–30% в пределах 20 лет [2]. В свою очередь, у пациентов с циррозом ежегодный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной декомпенсации составляет 1—5 и 3—6% соответственно [5]. Достижение устойчивого вирусологического ответа (с помощью высокочувствительного метода ПЦР определяется отсутствие РНК ВГС в плазме крови через 12 и 24 нед после лечения) у пациентов с ХГС приводит к остановке прогрессирования и частичной регрессии фиброза, снижению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, снижению уровня летальности у данной категории пациентов [6,7]. Риск развития ГЦК после курса терапии составляет 5% [8]. Механизм действия лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД) основан на специфическом ингибировании репликации вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами.

Цель исследования: определить эффективность лечения гепатита С у пациентов при использовании двух различных схем ЛСППД на этапе до начала лечения вирусного гепатита С за средства бюджета в соответствии с приказом Министерства здравоохранения №51 от 24.01.2018.

Задачи: 1. Установить частоту элиминации РНК вируса гепатита С у пациентов, получавших лечение при использовании двух различных схем ЛСППД. 2. Провести сравнительную оценку эффективности данных схем лечения.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Минского городского центра инфекционной гепатологии (УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска). Общее количество пациентов в исследовании — 195 (79 мужчин, 116 женщин, соотношение М:Ж=1:1,47). Доля пациентов с выраженным фиброзом /циррозом (F3, F3-F4, F4) печени составила 44,1% (86 пациентов).

В исследовании использовались следующие схемы с применением ЛСППД для лечения ХГС и цирроза печени, вызванного вирусом гепатита С: 1. Софосбувир 400 мг (SOF, нуклеозидный ингибитор NS5B РНК- полимеразы) + даклатасвир 60 мг (DCV, ингибитор NS5A) ± рибавирин 1000— 1200 мг (в зависимости от массы тела пациента) (RBV, синтетический аналог гуанозина); 2. SOF 400 мг / ледипасвир 90 мг (LDV, ингибитор NS5A) ± RBV 1000—1200 мг.

Для статистической обработки использовали программу Microsoft Office Excel 2013.

Результаты. Лечение по схеме SOF+DCV±RBV проходили 142/195 (72,82%) пациента, из них 61/142 (42,96%) мужчины и 81/142 (57,04%) женщины. Средний возраст — 48,7 (22—78) года.

У 1/142 пациента (0,7%) отсутствовали данные о генотипе вируса. У 90/141 (63,83%) пациентов выявлен 1-й генотип, из них у 56/90 (62,22%) определен субтип вируса: субтип 1b выявлен у 48/56 (85,71%); у 5/56 (8,93%) — субтип 1a; у 3/56 (5,36%) — микст 1a/1b. У 1/141 пациента (0,71%) обнаружено инфицирование вирусами одновременно 1-го и 2-го генотипов. У 12/141 (8,51%) обнаружен 2-й генотип, у 38/141 (26,95%) — 3-й генотип.

У 11,97% (17/142) пациентов в анамнезе имелось неэффективное лечение ПегИФН, среди них у 2/17 (11,77%) — полный неответ, у 3/17 (17,64%) — частичный неответ, у 2/17 (11,77%) наблюдался вирусологический прорыв, у 9/17 (52,94%) — рецидив. У 1 из 17 пациента (5,88%) – неответ без дальнейшего уточнения вида неэффективности (отсутствуют данные).

Пациентам определяли стадию фиброза при помощи неинвазивных методик.

У 78/142 (54,93%) пациентов выраженные стадии фиброза отсутствовали (F0-F3). Среди пациентов данной группы, сдавших контрольные анализы на момент окончания лечения, у 52/68 (76,47%) был достигнут непосредственный вирусологический ответ (НВО), у 16/68 (23,53%) отмечалось отсутствие достижения НВО, у 10 пациентов результаты анализы в данной контрольной точке отсутствуют. Устойчивый вирусологический ответ через 12 нед (УВО12) после окончания лечения достигнут у 59/62 (95,16 %) пациентов, у 3/62 (4,84%) ПЦР была положительная, 16 пациентов анализы в данной контрольной точке не сдавали. Устойчивый вирусологический ответ через 24 нед (УВО24) после окончания лечения на момент подачи статьи констатирован у 58/58 (100%) пациентов, 20 пациентов ожидают констатации эффективности лечения. Частота элиминации у пациентов с отсутствием продвинутых стадий фиброза через 12 недель после окончания лечения составила 95,16%, а через 24 недели — 100% (таблица 1).

Таблица 1 – Эффективность лечения двумя схемами у пациентов с ХГС и циррозом.

| | Количество пациентов, достигших НВО/УВО | Всего пациентов | Прошедшие исследование на вирусную нагрузку, результат отрицательный | Прошедшие исследование на вирусную нагрузку, результат положительный | Не прошедшие исследование на вирусную нагрузку в контрольной точке | |
|--|---|----------------------|--|--|--|----------------------|
| SOF+DCV±RBV | | | | | | |
| | НВО | 52 из 68 (76,47%) | 78 (100%) | 52 из 78 (66,67%) | 16 из 78 (20,51%) | 10 из 78 (12,82%) |
| 12 | УВО | 59 из 62 (95,16%) | | 59 из 78 (75,64%) | 3 из 78 (3,85%) | 16 из 78 (20,51%) |
| 24 | УВО | 58 из 58 (100%) | | 58 из 78 (74,36%) | 0 из 78 (0%) | 20 из 78 (25,64%) |
| SOF+DCV±RBV (продвинутая степень фиброза F3-F4) | | | | | | |
| | НВО | 47 из 52 (90,38%) | 64 (100%) | 47 из 64 (73,45%) | 5 из 64 (7,8%) | 12 из 64 (18,75%) |
| 12 | УВО | 42 из 43 (97,67%) | | 42 из 64 (65,63%) | 1 из 64 (1,56%) | 21 из 64 (32,81%) |
| 24 | УВО | 47 из 48 (97,91%) | | 47 из 64 (73,44%) | 1 из 64 (1,56%) | 16 из 64 (25%) |
| SOF+LDV±RBV | | | | | | |
| | НВО | 29 из 31 (93,55%) | 31 (100%) | 29 из 31 (93,55%) | 2 из 31 (6,45%) | 0 из 31 (0%) |
| | УВО12 | 29 из 31 (93,55%) | | 29 из 31 (93,54%) | 1 из 31 (3,23%) | 1 из 31 (3,23%) |
| | УВО24 | 31 из 31 (100%) | | 31 из 31 (100%) | 0 из 31 (0%) | 0 из 31 (0%) |
| SOF+LDV±RBV (продвинутая степень фиброза F3-F4) | | | | | | |
| | НВО | 20 из 22 (90,91%) | 22 (100%) | 20 из 22 (90,91%) | 2 из 22 (9,09%) | 0 из 22 (0%) |
| | УВО12 | 19 из 21 (90,48%) | | 19 из 22 (86,36%) | 2 из 22 (9,09%) | 1 из 22 (4,55%) |
| | УВО24 | 20 из 21 (95,24%) | | 20 из 22 (90,91%) | 1 из 22 (4,545%) | 1 из 22 (4,545%) |

У 64/142 (45,07%) пациентов отмечались выраженные стадии фиброза или цирроз печени (F3, F3-F4, F4). В данной группе, среди пациентов, сдавших контрольные анализы на момент окончания лечения, у 47/52 (90,38%) имелась неопределяемая вирусная нагрузка (НВО), у 5/52 (9,62%) отмечалась детекция вирусной нагрузки (отсутствие достижения НВО), у 12 пациентов результаты анализов в данной контрольной точке отсутствуют. УВО12 был достигнут у 42/43 (97,67%) пациентов, у 1/43 (2,33%) ПЦР была положительная, 21 пациент анализы в данной контрольной точке не сдавал. УВО24 после окончания лечения на момент подачи статьи констатирован у 47/48 (97,92%) пациентов, 1/48 (2,08%) пациент не достиг УВО24, у остальных 16 пациентов ожидается констатация эффективности

лечения. Таким образом, частота элиминации у пациентов с выраженной стадией фиброза или циррозом печени в точке УВО12 составила 96,67%, УВО24 — 97,91% (таблица 1).

Пациенты, получавшие лечение схемой SOF/LDV±RBV – 53/195 (27,18%). Среди исследуемой группы мужчины составили 34% (18/53), женщины 66% (35/53). Среднее значение возраста – 47,25 лет с минимумом 17 лет и максимумом 76 лет

У 22/53 (41,51%) пациентов в анамнезе имелось неэффективное лечение ПегИФН, в том числе у 8/22 (36,37%) пациентов – полный неответ, у 3/22 (13,64%) пациентов частичный неответ, у 4/22 (18,18%) – рецидив. У 7/22 (31,81%) пациентов – неответ без дальнейшего уточнения вида неэффективности (отсутствуют данные).

Данную группу составляли пациенты только с 1 генотипом вируса (53/53). Субтип 1 генотипа был определен у 41/53 (77,36%). Преобладающим являлся субтип 1b – выявлен у 87,80% (36/41) пациентов; субтип 1a выявлен у 7,32% (3/41) пациентов, субтип 1a/b выявлен у 4,88% (2/41).

Среди этой же группы пациентов у 58,49% (31/53) пациентов выраженные стадии фиброза отсутствовали (F0-F3). НВО в данной группе достигли 29/31 (93,55%) пациентов, 2/31 (6,45%) не достигли НВО. Частота элиминации в контрольной точке УВО12 составила 29 из 31 (96,66%), у 1 пациента данные анализов в этой контрольной точке отсутствуют. Частота достижения УВО24 составила 100% (31/31).

Среди этой же группы пациентов 41,51% (22/53) имели продвинутые стадии фиброза или цирроз печени (F3, F3-F4, F4). НВО достигли 20 из 22 (90,9%) пациентов, 2 из 22 (9,09%) НВО не достигли. УВО12 был достигнут у 19/21 (90,48%) пациентов, у 1/22 (4,55%) пациента данные анализов в этой контрольной точке отсутствуют, а частота достижения УВО24 20/21 (95,24%), 1 пациент ожидает констатацию эффективности лечения.

Выводы: 1. Противовирусное лечение с применением лекарственных средств прямого действия характеризуется высокой эффективностью. 2. Вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа через 24 недели после окончания противовирусного лечения составляет свыше 95%, в том числе у пациентов с наличием продвинутых стадий фиброза или цирроза печени (F3, F3-F4, F4).

Литература:

1. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study / S. Blach [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – № 3. – P. 161–176.
2. World Health Organization: Global Hepatitis Programme. Global hepatitis report, 2017. – Geneva, [2017]. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>
3. Acute Hepatitis C in a Contemporary US Cohort: Modes of Acquisition and Factors Influencing Viral Clearance / CC Wang [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007; – №196(10). – P.1474-1482.
4. Chen, S.L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection / S.L. Chen, T.R. Morgan // Int J Med Sci. – 2006. – №3(2). – P.47-52
5. Westbrook, R.H. / Natural history of hepatitis C. Journal of Hepatology // R.H. Westbrook, G. Dusheiko. – 2014. – №61. – P. 58–68.
6. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. / V. Calvaruso [et al.] // Gastroenterology. – 2018. – №155(2). – P. 411-421.

7. Impact of new direct-acting antiviral drugs on hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis / M. Essa [et al] // Eur J Gastroenterol Hepatol. –2018. [Epub ahead of print]
8. Prediction of the very early occurrence of HCC right after DAA therapy for HCV infection / Y. Ooka [et al.] // Hepatol Int. –2018. [Epub ahead of print]

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ