

И.А. Зайцев,¹ Д.С. Паниева²

А.Б. Архипенко, И.А. Боброва, А.Е. Бондарь, О.Б. Ворожбит, Б.А. Герасун, О.А. Голубовская, И.Я. Господарский, Е.И. Григоренко, В.А. Гудзь, О.Н. Домашенко, Т.А. Егорова, А.А. Заплатная, О.В. Иванова, Д.П. Ипатова, Ж.А. Карюк, И.А. Киселик, И.И. Копылюк, Г.Ф. Ковальская, Т.В. Костыненко, М.В. Левченко, С.В. Логвиненко, Л.В. Ляшко, Г.А. Мартынюк, В.А. Мирошниченко, В.А. Мозговая, Е.В. Мульченко, Е.Н. Никулина, О.Г. Пшеничная, В.Д. Резникова, В.В. Рябиченко, И.В. Соляник, Ю.М. Степанов, Д.Е. Телегин, Н.М. Прикуда, В.Д. Ткаченко, С.И. Ткачук, В.С. Топольничий, Е.В. Царева, Е.Е. Чавыкина, Н.Д. Чемиш, О.В. Черниховская, Е.О. Шаповал, Я.И. Шаповалова, Н.В. Шепиленко

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев²Национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Эффективность и безопасность использования боцепревира в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином для лечения больных гепатитом С: украинский опыт

Вирусный гепатит С (ГС) представляет серьезную проблему современного здравоохранения. По разным данным, вирусом гепатита С (HCV) во всем мире инфицировано от 170 до 200 млн человек [1]. Не менее чем у 25-30% из них развивается цирроз печени, а у 10% – гепатоцеллюлярная карцинома [2, 3]. В Украине HCV инфицировано не менее 3% населения [4]. Примерно половина пациентов (46%) имеют начальные стадии заболевания печени (F0-F1 по шкале METAVIR), около трети (31%) – терминальные (F3-F4). Не менее 50% пациентов инфицировано 1-м генотипом вируса, что предполагает меньшие шансы на излечение при современной противовирусной терапии (ПВТ), чем у больных со 2-м или 3-м генотипом [5].

В течение многих лет основным препаратом для лечения хронического ГС (ХГС) был интерферон (ИФН). Вначале использовались линейные формы ИФН, затем – пегилированные (Пэг-ИФН) в комбинации с рибавирином (РБВ), долгое время остававшиеся золотым стандартом в лечении ХГС. Последняя схема позволяла добиться излечения у 75,7-82,5% инфицированных 2/3 генотипом вируса и только у 41,7-52% больных, у которых ХГС был вызван 1-м генотипом вируса [6-8]. В 2011 г. в Европе и США, а позже – и в Украине, был зарегистрирован боцепревив (Боц) – первый противовирусный препарат прямого действия – ингибитор вирусной NS3/4-протеазы, предназначенный для лечения больных, инфицированных 1-м генотипом вируса. Комбинация Пэг-ИФН и РБВ (далее – ПР) с Боц позволила увеличить вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на 20-30% как у пациентов, ранее не получавших лечения, так и у пациентов, не ответивших на предшествующий курс терапии [9-11].

В данной статье обобщен первый опыт использования ПР в комбинации с Боц (ПР/Боц) в реальной клинической практике при лечении больных ГС в Украине.

Материалы и методы

Исследование базируется на анализе клинико-эпидемиологических и лабораторных данных о 108 пациентах с ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса, которые получали комбинированную терапию ПР/Боц.

Включение пациентов в исследование проводилось лечащими врачами из всех регионов Украины путем внесения деперсонифицированных данных в специально разработанную форму, содержащую сведения демографического характера (пол, возраст) и данные о заболевании: предположительное время и механизмы инфицирования, проводившаяся ранее противовирусная терапия и ее результаты, активность и стадию заболевания (по результатам инвазивных или неинвазивных тестов, наличию клинически очевидных признаков цирроза). Сведения о лечении включали данные об использованном Пэг-ИФН (α -2a или α -2b), длительности приема РБВ и Боц на момент заполнения регистрационной формы, принятой дозе препаратов по отношению к курсовой (таким образом оценивались «потери», связанные со снижением дозы с целью коррекции побочных эффектов).

Большую часть обследованных составили мужчины (69,4%). Средний возраст включенных в исследование пациентов был $43,6 \pm 0,95$ лет без статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами.

У 84 (77,8%) больных средняя продолжительность заболевания, установленная на основании эпидемиологических данных, составила $8,6 \pm 0,5$ лет (диапазон: 1-20 лет). Большая часть пациентов (63,8%) назвала в качестве возможной причины инфицирования

ятрогенные факторы и гемотрансфузии, 11,1% – немедицинские парентеральные вмешательства, внутривенное введение наркотиков и половой путь инфицирования. У каждого четвертого пациента выяснить путь инфицирования не удалось (рис. 1).

Сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на результаты лечения, выявлены в 36 (33,3%) случаях. Жировая болезнь печени была диагностирована у 29 больных, из них у 3 (2,8%) – вследствие употребления алкоголя и у 16 (14,8%) – в результате метаболических нарушений. У 2 (1,9%) больных нельзя было исключить сопутствующий лекарственный гепатит. Среди включенных в исследование не было ни одного человека, коинфицированного другими гепатотропными вирусами и/или ВИЧ.

Всем пациентам перед включением в исследование выполнялась биопсия печени или неинвазивные тесты, ее заменяющие. У 6 (5,6%) больных фиброз отсутствовал. Стадия F1 диагностирована у 23 (21,3%), F2 – у 29 (26,9%), F3 – у 31 (28,7%) и F4 – у 19 (17,6%) больных. В большинстве случаев (50 пациентов – 46,3%) отмечалась умеренная (A2) активность гепатита. У 3 (2,8%) больных признаков активности заболевания выявлено не было, у 16 (14,8%) – активность была минимальной, у 31 (28,7%) – высокой. Тяжелый фиброз и цирроз у мужчин встречались в 4,5 раза чаще, чем у женщин ($\chi^2=6,92$, $p=0,0085$). Разница в активности гепатита была не столь очевидна: минимальная активность у женщин выявлена в 26% и у мужчин – в 16% случаев ($\chi^2=1,35$, $p=0,2449$).

Минимальное повышение активности трансаминаз до начала лечения (меньше 3-х верхних границ показателя в норме – ВГПН) выявлено у 41,6%, умеренное (от 3 до 10 ВГПН) – у 51,9% и высокое (более 10 ВГПН) – у 6,5% пациентов. Как видно из рисунка 2, классификация активности гепатита по АЛТ некорректна: число больных с высокой степенью активности по данным биопсии/АктиТеста оказывается заниженным более чем в 4 раза при классификации активности по АЛТ. И, что еще хуже, число пациентов с минимальной степенью активности при ее оценке по АЛТ завышается более чем вдвое.

Вирусная нагрузка у женщин оказалась выше, чем у мужчин ($5\,345\,413 \pm 2\,866\,116$ и $1\,763\,708 \pm 561\,553$ МЕ/мл, соответственно). У 54 (50%) пациентов вирусная нагрузка превышала 400 тыс. МЕ/мл, из них у 44 – превышала 800 тыс. МЕ/мл. В среднем в исследуемой группе пациентов она могла быть охарактеризована как высокая ($2\,858\,118 \pm 963\,094$ МЕ/мл). Все больные имели 1b генотип вируса.

У 62 (57,4%) больных лечение проводилось впервые (ранее не получали противовирусной терапии), в 25 (23,1%) случаях имел место рецидив после проведенной в прошлом комбинированной терапии ПР. У 21 (19,4%) пациента отсутствовал ответ на предшествующий курс терапии.

Длительность тройной терапии определялась ответом на лечение и наличием у больного признаков тяжелого фиброза/цироза печени (F3/4 по данным биопсии или неинвазивных методов, а также наличие клинически очевидного цирроза).

Вирусологический ответ в процессе терапии оценивался на 4, 8, 12, 24, 28-й неделе лечения у пациентов, лечившихся впервые или с рецидивом после предшествующего курса терапии, а также на 36, 48-й неделе – у больных с тяжелым фиброзом/цирозом, у ранее не ответивших на лечение пациентов и у пациентов с позитивной РНК HCV на 8-й неделе тройной терапии.

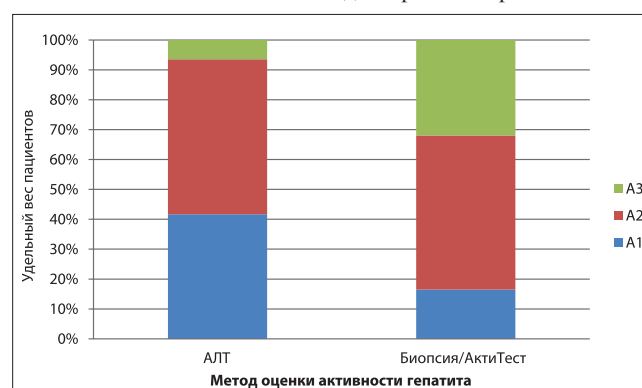


Рис. 2. Классификация активности гепатита на основании измерения АЛТ и оценки результатов биопсии/АктиТеста



Рис. 1. Удельный вес различных путей инфицирования у обследованных больных



И.А. Зайцев

УВО оценивали по отсутствию РНК HCV через 24 недели после прекращения терапии.

Из побочных эффектов регистрировали цитопенический синдром (анемию, лейкопению, тромбоцитопению), развитие сыпи и дисгевзию.

Поскольку часть включенных в исследование пациентов продолжала терапию или еще не завершила период 24-недельного наблюдения после окончания лечения, число наблюдений, соответствующих неделям исследования, было различным (табл. 1).

Полученные данные были систематизированы и статистически обработаны. Кроме того, использовалась описательная статистика, анализ таблиц сопряженности признаков, логистическое моделирование.

Результаты исследования

Эффективность ПВТ у пациентов, ранее не получавших лечения

Из 62 ранее не получавших лечения пациентов полные данные (включая период наблюдения в течение 6 мес после окончания лечения) имелись у 32. Из них были исключены из исследования до его окончания 7 больных (11,3% от 62): по причине неэффективности терапии – 5 пациентов (у 4 развился вирусологический прорыв на 16 (1) и 24 (3) неделе терапии; у одного пациента вирус определялся на 12 неделе терапии, в связи с чем лечение также было прекращено), один пациент выбыл на 16-й неделе по не связанному с лечением причинам, еще один прекратил терапию в связи с развитием полинейропатии. Все 25 пациентов, завершивших лечение, имели отрицательный результат обследования на РНК HCV. Через 6 мес у 2 (8,7%) развился рецидив болезни. Таким образом, частота достижения УВО у пациентов, ранее не получавших лечения, составила 71,9% (табл. 2).

Из числа упомянутых больных 18 получали лечение в течение 28 недель, трое – в течение 40 недель (у одного имел место цирроз печени), у 2 причины большей продолжительности лечения не очевидны) и 4 – в течение 48 недель (у 3 – результаты тестирования на наличие вируса на 8-й неделе лечения были положительными, у 1 – причины большей продолжительности лечения были не очевидны).

Частота УВО у пациентов, принимавших лечение в течение 28 недель, составляла 80%, а частота рецидивов – 12,5%.

УВО развивался несколько чаще, а частота рецидивов была меньше у пациентов с легким/умеренным фиброзом и низкой вирусной нагрузкой. Интересно, что у ранее не получавших терапию больных, завершивших лечение и имеющих данные о последующем наблюдении в течение 6 мес, не было ни одного, у кого бы развился быстрый вирусологический ответ (БВО) (роль БВО как предиктора ответа на лечение подробно рассматривается далее).

Эффективность ПВТ у больных, не ответивших на предшествующий курс лечения

Из 46 больных, ранее получавших лечение, полные данные (включающие период наблюдения 6 мес после окончания лечения) имели 16 пациентов, из которых у 8 – отсутствовал ответ на предшествующий курс терапии, а еще 8 человек имели рецидив заболевания. Из исследования до его окончания были исключены 8 пациентов (5 – не ответивших на предшествующий курс терапии, и 3 пациента с рецидивом в прошлом) по причине неэффективности терапии: у пяти развился вирусологический прорыв

Продолжение на стр. 56.

И.А. Зайцев, ¹ Д.С. Паниева²

А.Б. Архипенко, И.А. Боброва, А.Е. Бондарь, О.Б. Ворожбит, Б.А. Герасун, О.А. Голубовская, И.Я. Господарский, Е.И. Григоренко, В.А. Гудзь, О.Н. Домашенко, Т.А. Егорова, А.А. Заплотная, О.В. Иванова, Д.П. Ипатова, Ж.А. Карюк, И.А. Киселик, И.И. Копылюк, Г.Ф. Ковальская, Т.В. Костыненко, М.В. Левченко, С.В. Логвиненко, Л.В. Ляшко, Г.А. Мартынюк, В.А. Мирошниченко, В.А. Мозгова, Е.В. Мульченко, Е.Н. Никулина, О.Г. Пшеничная, В.Д. Резникова, В.В. Рябиченко, И.В. Соляник, Ю.М. Степанов, Д.Е. Телегин, Н.М. Прикуда, В.Д. Ткаченко, С.И. Ткачук, В.С. Топольникий, Е.В. Царева, Е.Е. Чавыкина, Н.Д. Чемич, О.В. Черниковская, Е.О. Шаповал, Я.И. Шаповалова, Н.В. Шепилева
¹ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев
² Национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Эффективность и безопасность использования боцепревира в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином для лечения больных гепатитом С: украинский опыт

Продолжение. Начало на стр. 55.

Таблица 1. Число наблюдений, использованных при статистическом анализе исследования, в соответствии с временем оценки его эффективности

Всего n, (%)	Время проведения обследования (нед.)								
	Во время лечения				На момент окончания лечения			После лечения	
	4	8	12	24	28	36	48		
Обследовано из числа включенных	104 (96,3)	107 (99,1)	102 (94,4)	87 (80,6)	81 (75,0)	3 (2,8)	24 (22,2)	55 (50,9)	
Выбыло по причине	неэффективности лечения	0 (0,0)	1 (0,9)	7 (6,5)	5 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	развития побочных эффектов	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	не связанной с лечением	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

на 12 (2) и 24 (3) неделях терапии; у трех пациентов вирус определялся на 12-й неделе терапии, в связи с чем лечение также было прекращено.

Из 16 пациентов, завершивших лечение, УВО был достигнут у 54,2%, а у 3 (18,8%) пациентов развился рецидив заболевания (табл. 3). Из числа упомянутых больных 14 получали лечение в течение 48 недель, один – 36 недель, при этом у него развился рецидив заболевания через 6 мес наблюдения, и еще один – 44 недели (достигнут УВО). Причины сокращения длительности лечения у некоторых пациентов были продиктованы причинами немедицинского характера.

В целом, эффективность терапии у пациентов, имевших негативный прошлый опыт лечения, была ниже, чем у больных, ранее не получавших противовирусной терапии, а частота рецидивов – существенно выше. Ожидаемо худшими оказались

результаты лечения больных с тяжелым фиброзом и высокой вирусной нагрузкой. Эффективность терапии у пациентов, не ответивших на предшествующую терапию, и у больных с рецидивом в прошлом была приблизительно одинаковой, хотя частота рецидивов у второй категории пациентов была неожиданно высокой – в 2 раза выше, чем у пациентов, ранее не ответивших на лечение. Мы объясняем данное несоответствие небольшим числом наблюдений.

Анализ побочных эффектов

В данном исследовании анализировались лишь некоторые побочные эффекты, частота которых особенно велика при использовании Боц. Лейкопения наблюдалась более чем у половины больных (67,6%). Тяжелая гранулоцитопения (<750/мм³) была зарегистрирована у каждого пятого пациента и чаще отмечалась у больных с УВО и у пациентов с тяжелым фиброзом (табл. 4).

Анемия отмечалась практически у всех больных, однако у большинства она была незначительной (содержание гемоглобина: 100-120 г/л). Примерно у 35% пациентов имела место анемия средней тяжести, а у 10% – тяжелая форма.

Хотя сыпь и являлась частым побочным эффектом, тяжелых кожных реакций (DRESS-, SCART-синдром и пр.) у наших больных зарегистрировано не было.

Дисгевзия типична для пациентов, получающих Боц, и в нашем исследовании встречалась примерно в 40% случаев.

Анализ зависимости частоты побочных эффектов от выраженности фиброза продемонстрировал большую частоту среднетяжелой и тяжелой анемии (<100 и 85 г/л, соответственно), гранулоцитопении (<750/мм³) у больных с тяжелым фиброзом, что отражает известную закономерность между частотой развития некоторых побочных эффектов и наличием цирроза.

Таблица 2. Частота УВО и рецидивов у больных, ранее не получавших терапию, в зависимости от исходных предикторов ответа на лечение

	Частота УВО (%)	Частота рецидивов (%)
Ранее не получавшие лечения (n=32)	71,9	8,7
F3-F4 (n=10)	70	12,5
F0-F2 (n=22)	72,7	5,9
РНК HCV <400 тыс. (n=23)	78,3	5,3
РНК HCV >400 тыс. (n=9)	55,6	16,7

Таблица 3. Частота УВО и рецидивов (%) у больных, ранее уже получавших лечение, в зависимости от исходных предикторов эффективности ПВТ

Предиктор	Пациенты, не ответившие на предшествующий курс терапии (n=13)		Больные с рецидивом (n=11)		Всего (n=24)	
	УВО	Рецидив	УВО	Рецидив	УВО	Рецидив
F3-F4 (n=16)	50,0	0,0	66,7	20,0	56,3	10,0
F0-F2 (n=8)	66,7	33,3	40,0	33,3	50,0	33,3
РНК HCV ≤400 тыс. (n=7)	100,0	0,0	25,0	50,0	57,1	20,0
РНК HCV >400 тыс. (n=17)	40,0	25,0	71,4	16,7	52,9	18,2
РНК HCV ≤800 тыс. (n=10)	75,0	0,0	33,3	50,0	50,0	28,6
РНК HCV >800 тыс. (n=14)	44,4	20,0	80,0	0,0	57,1	11,1
С БВО (n=1)	100,0	0,0	-	-	100,0	0,0
Без БВО (n=23)	50,0	14,3	54,5	25,0	52,2	20,0
Всего (n=24)	53,8	12,5	54,5	25,0	54,2	18,8

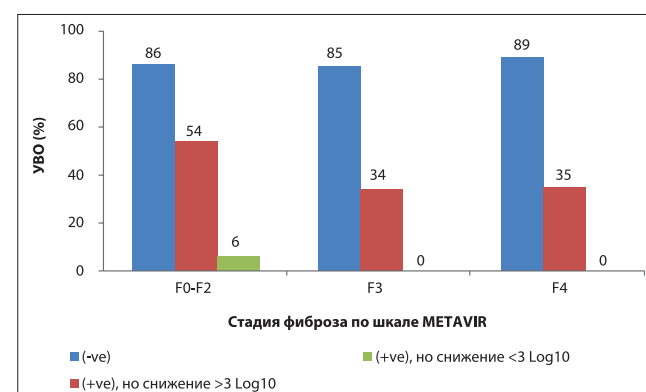


Рис. 3. Частота УВО в зависимости от динамики вирусной нагрузки к 8-й неделе лечения

Обсуждение результатов исследования

Анализ БВО (результатов лечения в течение вводной фазы)

БВО был достигнут к концу вводной фазы терапии у 6 (5,6%) больных. Мы предположили, что на вероятность достижения ответа к 4, 8-й неделе лечения и УВО могут влиять пол (мужской или женский), возраст пациента (<50 или ≥50 лет), наличие тяжелого фиброза (F0-2 или F3-4), вирусная нагрузка (РНК <400 или ≥400 тыс. МЕ/мл), наличие сопутствующих заболеваний (есть или нет) (далее – «влияющие факторы»).

Как при анализе двухпольных таблиц сопряженности признаков, так и при мультивариантном анализе мы не выявили статистически значимого влияния ни одного из «влияющих факторов» или их сочетания на вероятность достижения ответа на лечение к 4-й неделе.

Несмотря на то, что среди пациентов с БВО были больные с незначительным фиброзом и вирусной нагрузкой менее 800 тыс. МЕ/мл, то есть, с благоприятными предикторами развития УВО при продолжении лечения двумя препаратами, всем им с 5-й недели лечения был назначен Боц. Из числа завершивших лечение, больные с БВО были лишь в группе пациентов, ранее не ответивших на лечение (1 пациент с УВО).

Анализ вирусологического ответа на 8-й неделе лечения

К концу 8-й недели лечения вирус не определялся у 89 (83,2%) больных. Снижение вирусной нагрузки по сравнению с исходной более чем на 3 log10 констатировано у 11 (10,3%), а менее 3 log10 – у 7 (6,5%) пациентов. Таким образом, у 93,5% обследованных динамика вирусной нагрузки свидетельствовала о высокой вероятности достижения УВО в случае продолжения лечения.

При анализе двухпольных таблиц сопряженности признаков мы не выявили статистически значимого влияния ни одного из «влияющих факторов» на вероятность развития ответа к 8-й неделе лечения. При мультивариантном анализе, основанном на обобщенной логит-модели, мы обнаружили, что на возможность развития ответа к 8-й неделе лечения отрицательное влияние оказывает сочетание мужского пола и наличие сопутствующего заболевания ($\chi^2=8,8$; $p=0,03$) или наличие сопутствующего заболевания и тяжелого фиброза ($\chi^2=3,97$; $p=0,05$), или мужского пола и высокой вирусной нагрузки ($\chi^2=6,95$; $p=0,008$).

Анализ прогностической значимости вирусологического ответа на 8-й неделе лечения

Анализу прогностической значимости вирусологического ответа на 8-й неделе терапии уделяется большое внимание, поскольку отсутствие вируса независимо от стадии фиброза говорит о 85-89% вероятности достижения УВО (рис. 3) [12]. Напротив, наличие вируса при условии снижения вирусной нагрузки менее чем на 3 log10 от исходной является абсолютным негативным предиктором развития УВО (у больных с минимальным фиброзом шанс составляет 6%, у остальных пациентов – стремится к 0) и, формально, является показанием к прекращению терапии.

Полученные нами данные (табл. 5) несколько отличаются от приведенных в работе Vierling J.M. с соавт. [12]: частота УВО у больных с отсутствием вируса в крови к концу 8-й недели составила 69% и была ниже, чем в исследовании Vierling J.M. с соавт., а у пациентов со снижением вирусной нагрузки $\geq 3 \log_{10}$ – 87,5%, что существенно выше показателя 35-54%, указанного в упомянутой статье [12]. Скорее всего, это несоответствие связано с небольшим числом пациентов, находившихся под нашим наблюдением, у которых вирус продолжал определяться после 8-й недели лечения (13 (23,6%) из 55 обследованных).

Мы можем подтвердить высокую отрицательную прогностическую значимость развития УВО у больных со снижением вирусной нагрузки <3 log10: ни у одного из 5 пациентов, попавших в эту группу, не развился ответ на лечение (табл. 5).

Анализ вирусологического ответа на 12-й неделе лечения

12-недельный курс лечения завершили 103 пациента. У 6 из них констатировано отсутствие эффекта, поэтому лечение было прекращено. Из них 4 пациента оказались лицами, у которых ранее отсутствовал ответ на терапию, а у двоих был констатирован вирусологический прорыв. У двух больных терапия была прекращена ввиду развития побочных эффектов, у одного – по причинам, не связанным с лечением.

Из 6 пациентов, у которых лечение оказалось неэффективным, большую часть составили мужчины – 5 человек (83,3%). Средний возраст этих пациентов был $40,8 \pm 3,45$ лет, а средняя продолжительность заболевания – $15,5 \pm 2,63$ лет. Более чем

Таблица 4. Частота побочных эффектов противовирусной терапии (n,%)

	Лейкопения	Гранулоциты <750/мм ³	Анемия (г/л)			Сыпь	Дисгевзия
			<120	<100	<85		
Все больные	73 (67,6)	24 (22,2)	46 (42,6)	37 (34,3)	10 (9,3)	36 (33,3)	43 (39,8)
С УВО	27 (75,0)	11 (30,6)	17 (47,2)	14 (38,9)	4 (11,1)	14 (38,9)	18 (50,0)
Без УВО	13 (68,4)	2 (10,5)	9 (47,4)	7 (36,8)	1 (5,3)	6 (31,6)	6 (31,6)
С F0-2	38 (65,5)	9 (15,5)*	26 (44,8)	18(31,0)*	2 (3,4)*	17(29,3)*	20 (34,5)
С F3-4	34 (69,4)	15 (30,6)	20 (40,8)	18 (36,7)	8 (16,3)	19 (38,8)	23 (46,9)

Примечание: * – различия в частоте показателей у больных с фиброзом F0/2 и F3/4 достоверны (p<0,05); * – $\chi^2=2,84$, p=0,09.

у половины (66,7%) больных имели место сопутствующие заболевания. У всех пациентов был выявлен тяжелый фиброз или цирроз печени. Исходная вирусная нагрузка превышала 400 тыс. МЕ/мл у 4 (66,7%) больных, из них у 3 (50%) была выше 800 тыс. МЕ/мл. Только у одного пациента лечение проводилось впервые, у четверых пациентов отсутствовал ответ на предшествующий курс терапии, и еще один получал лечение после рецидива. Как нетрудно заметить, по сравнению с общей исследуемой популяцией в подгруппе пациентов, не ответивших на лечение, было больше мужчин, отмечалась большая продолжительность заболевания, более высокая частота сопутствующих заболеваний и отсутствие пациентов с минимальным/умеренным фиброзом ($\chi^2=7,76$; p=0,0053). Кроме того, у 66,7% пациентов данной подгруппы имела место высокая исходная вирусная нагрузка, что, в совокупности, объясняло неэффективность терапии.

Анализ вирусологического ответа на 24-й неделе лечения

На 24-й неделе был обследован 81 пациент. Между 12 и 24 неделями лечения из программы вышло 11 пациентов: 7 – ввиду неэффективности лечения (исследование проведено у одного больного на 16-й неделе, констатирован вирусологический прорыв, у остальных обследование проведено на 24-й неделе и показало наличие вируса). Один пациент выбыл из программы по причинам, не связанным с лечением.

Из 7 пациентов, у которых лечение оказалось неэффективным, большую часть составили мужчины – 5 (71,4%) человек. Средний возраст этих пациентов был 35,7±4,74 лет, а средняя продолжительность заболевания – 7,1±2,22 лет. Сопутствующие заболевания имели место у трех больных (42,9%). У 2 пациентов был выявлен тяжелый фиброз или цирроз печени. Исходная вирусная нагрузка превышала 400 тыс. МЕ/мл у 4 (57,1%) больных, из них у 3 (42,9%) была выше 800 тыс. МЕ/мл. Более чем у половины больных лечение проводилось впервые (57,1%), двое получали лечение после рецидива и еще у одного пациента отсутствовал ответ на предшествующий курс терапии. Таким образом, в этой группе больных преобладали мужчины; частота сопутствующих заболеваний и исходная вирусная нагрузка были выше, чем у включенных в исследование пациентов (без статистически значимой разницы).

Анализ УВО

Эффективность лечения больных в проведенном исследовании мы сопоставили с результатами регистрационных исследований Боц (табл. 6). Как видно, частота УВО у ранее не получавших лечения пациентов оказалась несколько выше, чем в исследованиях

SPRINT-1 и SPRINT-2 при сопоставимой частоте рецидивов, особенно в той подгруппе больных исследования SPRINT-2, где продолжительность лечения определялась ответом на терапию.

Также похожими были и результаты лечения пациентов, ранее получавших терапию: частота УВО у больных с рецидивом в исследовании RESPOND-2 была выше на 14% по сравнению с нашим исследованием, а у пациентов с частичным ответом разницы в эффективности терапии практически не было.

При анализе двухполюсных таблиц сопряженности признаков мы не выявили статистически значимого влияния ни одного из «влияющих факторов» (см. выше) на вероятность развития УВО. При мультивариантном анализе, основанном на обобщенной логит-модели, мы обнаружили, что на возможность развития УВО указывает сочетание наличия сопутствующего заболевания и тяжелого фиброза ($\chi^2=7,3$; p=0,007) или сочетание наличия сопутствующего заболевания, возраста старше 50 лет и вирусной нагрузки более 400 тыс. МЕ/мл ($\chi^2=5,0$; p=0,03). Таким образом, одномоментный анализ нескольких исходных предикторов развития вирусологического ответа на лечение увеличивает точность прогнозирования как развития ответа к 8-й неделе лечения, так и УВО.

Анализ частоты побочных эффектов

Частота побочных эффектов в нашем исследовании соответствовала таковой в регистрационных исследованиях, за исключением сыпи, которая у наших пациентов встречалась чаще на 8% по сравнению с исследованием SPINT-2 и на 16% по сравнению с исследованием RESPOND-2 (табл. 7).

Анализ влияния типа использованного для лечения Пэг-ИФН на эффективность терапии и частоту побочных эффектов

Из 108 пациентов Пэг-ИФН α -2a получали 47 (43,1%) пациентов, Пэг-ИФН α -2b – 61 (56%), у 1 (0,9%) пациента информация о типе интерферона отсутствовала, и он был исключен из анализа. Данные о частоте достижения УВО были доступны для 55 больных, завершивших лечение. Мы не выявили достоверной разницы в частоте УВО в зависимости от типа использованного Пэг-ИФН как при анализе всей популяции больных, так и при исследовании эффективности лечения раздельно у ранее не получавших лечения больных и тех, которые не имели ответа на лечение в прошлом (табл. 8).

Также мы не обнаружили достоверных различий в частоте побочных явлений в зависимости от типа использованного Пэг-ИФН.

Таблица 7. Частота побочных эффектов противовирусной терапии в данном исследовании и регистрационных исследованиях боцепревира (%)

	Гранулоциты <750	Анемия	Сыпь	Дисгевзия
Данное исследование	22,2	42,6	33,3	39,8
SPINT-2	24	49	25	37
RESPOND-2	19	43	17	43

Таблица 8. Частота УВО (%) в зависимости от типа использованного Пэг-ИФН

	Частота УВО	
	Пэг-ИФН α -2a (n=27)	Пэг-ИФН α -2b (n=28)
Все пациенты	63	67,9
Ранее не получавшие лечения	71,4	76,5
После рецидива	57,1	50
Не ответившие на предшествующую терапию	50	57,1

Заключение

В целом, первый опыт лечения больных ГС комбинацией ПР/Боц в Украине следует считать положительным. Частота развития УВО в «реальной жизни» превысила 70% у пациентов, ранее не получавших лечения, и 50% – у больных с неэффективной предшествующей противовирусной терапией. Частота побочных эффектов оказалась приблизительно такой же, как в клинических исследованиях. Из 108 пациентов прекратили лечение в связи с развитием побочных эффектов только 3 (2,8%), что свидетельствует о хорошей переносимости терапии.

Те же предикторы, что и при лечении ПР, влияют на лечение комбинацией ПР/Боц: результаты оказываются лучше у женщин, при незначительном и умеренном фиброзе (F0-F2), низкой вирусной нагрузке (менее 400 тыс. МЕ/мл) и отсутствии сопутствующих заболеваний печени.

Чрезвычайно важное значение имеет оценка вирусологического ответа к концу 8-й недели лечения: отсутствие вируса говорит о высоких шансах на излечение (85-89%), сопоставимых с результатами лечения пока что не зарегистрированных в Украине ингибиторов протеаз второго поколения и вирусной полимеразы. Отсутствие же вирусологического ответа (снижение вирусной нагрузки менее чем на 3 log10) позволяет своевременно поставить вопрос о прерывании лечения, поскольку у таких больных (в нашем исследовании их было только 9%) шансы на достижение УВО минимальны.

Таким образом, использование комбинации ПР/Боц дает надежду на излечение не менее чем 70% больных ГС, которые инфицированы 1-м генотипом вируса и ранее не получали терапию, а также более чем 50% пациентов, которые не ответили на предшествующее лечение. Анализ вирусологического ответа на лечение к концу 8-й недели терапии позволяет своевременно и с высокой степенью уверенности прогнозировать исходы лечения, обеспечивая тем самым оптимальное соотношение эффективности/стоимость терапии.

Литература

- Lauer G.M. Hepatitis C Virus Infection / G.M. Lauer, B.D. Walker // N Engl J Med. – 2001. Vol. 345. – P. 41-52.
- Zeuzem S. Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. Nature Clinical Practice//Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – № 5. – P. 610-622.
- Khan M.H. Which patients with hepatitis C develop liver complications / M.H. Khan, G.C. Farrell, K. Byth et al. // Hepatology. – 2003. – № 35. – P. 513-520.
- Гураль А.Л. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шуплика. – Київ, 2000. – Вып. 9, книга 4. – С. 56-60.
- Зайцев И.А., Потий В.В., Заплотная А.А., Димкович О.О. Естественное течение гепатита С в Донецкой области // Врачебное дело. – 2014. – № 11. – С. 122-127.
- Manns P. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns, J.G. McHutchison, S.C. Gordon et al. // Lancet 2001. – № 358. – P. 958-965.
- Fried M.W. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 975-982.
- Hadziyannis S.J. Peginterferon alpha-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose / S.J. Hadziyannis, H. Sette, T.R. Morgan et al. // Annals of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 140. – P. 346-355.
- Bacon B.R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection / B.R. Bacon, S.C. Gordon, E. Lawitz et al. // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 31, № 364 (13). – P. 1207-1217.
- Zeuzem S. Telaprevir for retreatment of HCV infection / S. Zeuzem, P. Andreone, S. Pol et al. // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 31, № 64 (25). – P. 2417-2428.
- Jacobson I.M. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection / I.M. Jacobson, J.G. McHutchison, G. Dusheiko // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 31, № 364 (25). – P. 2405-2416.
- Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F. Safety and efficacy of boceprevir / peginterferon / ribavirin for HCV G1 compensated cirrhosis: Meta-analysis of 5 trials J Hepatol 2014; 61: P. 200-209.

Таблица 5. Частота развития УВО в зависимости от вирусологического ответа к 8-й неделе лечения

Пациенты (-ve/↓≥ 3 log10/↓< 3 log10)	Частота развития УВО n (%)		
	РНК HCV 8 нед		
	(-ve)	Снижение ≥3 log10	Снижение <3 log10
Все пациенты (42/8/5)	29 (69,0)	7 (87,5)	0 (0,0)
Ранее не получавшие лечения (25/3/3)	20 (80,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
С рецидивом (8/3/0)	4 (50,0)	2 (66,7)	-
Не ответившие на предшествующее лечение (9/2/2)	5 (55,6)	2 (100,0)	0 (0,0)
Рецидив + Не ответившие на предшествующее лечение (17/5/2)	9 (52,9)	4 (80,0)	0 (0,0)

Таблица 6. Частота УВО в регистрационных исследованиях боцепревира

Исследование	Пациенты, ранее не получавшие лечения			Ранее лечившиеся		
	SPRINT-1 (ПР4 + ПР24)*	SPRINT-2 (ТОО)**	Это исследование	RESPOND-2 (рецидив)	RESPOND-2 (частичный ответ)	Это исследование (рецидив)
УВО (%)	56	63	71,9	69	52	54,5
Рецидив (%)	24	9	8,7	НД	НД	25

Примечание: * ПР4 + ПР24 – лечение ПР в течение 4 недель, затем ПР/Боц в течение 24 недель. ** ТОО – терапия, основанная на ответе; НД – нет данных