

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(42\).2019.1](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(42).2019.1)Д. Г. Живиця¹, Л. В. Живиця¹, В. Л. Шинкаренко², О. В. Царьова², Л. Ю. Сіянова², Г. В. Глазунова²¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна²Комунальна установа «Обласна інфекційна клінічна лікарня»

Запоріжжя, Україна

D. G. Zhivitsa¹, L. V. Zhivitsa¹, V. L. Shynkarenko², O. V. Tsaryova², L. Yu. Siyanova², G. V. Glazunov²¹State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine²Kommunal Institution «Regional Infectious Clinical Hospital»

Zaporizhzhya, Ukraine

РЕЗУЛЬТАТИ З РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ ВИКОРИСТАННЯ РЕЖИМІВ ЛІКУВАННЯ, ЗАСНОВАНИХ НА СОФОСБУВІРІ, У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С

Real-life results of sofosbuvir based therapy for patients with hepatitis C

Реферат

Мета роботи. Режими на основі софосбувіру (СОФ) для лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С (ВГС), значно покращили показники стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) в останніх випробуваннях. Існують лише обмежені дані щодо ефективності та безпеки в реальній клінічній практиці. Ми проаналізували результати режимів лікування, заснованих на СОФ, у пацієнтів з хронічним гепатитом С в умовах реальної клінічної практики.

Матеріали та методи. У цьому ретроспективному дослідженні проаналізовано 205 пацієнтів з хронічною ВГС інфекцією. Відповідно до національних рекомендацій пацієнти отримували лікування: СОФ + пегільований інтерферон альфа-2b + рибавірин протягом 12 тижнів; СОФ + рибавірин протягом 12–24 тижнів.

Результати. Серед 3 пацієнтів з генотипом 1a ВГС рівень СВВ12 був 100%, серед 100 пацієнтів з генотипом 1b ВГС рівень СВВ12 становив 92%, серед 11 пацієнтів з генотипом 2 ВГС рівень СВВ12 становив 90,9%, а серед 91 пацієнта з генотипом 3a ВГС рівень СВВ12 становив 96,7%. Лікування було безпечним, більшість побічних ефектів і лабораторні відхилення (анемія, нейтропенія), виявлені під час цього дослідження, були пов'язані з пегільованим інтерфероном або рибавірином.

Висновок. У реальній клінічній практиці

Abstract

Purpose of the study. The sofosbuvir (SOF) based regimes for the treatment of patients infected with hepatitis C virus (HCV) has improved rates of sustained virological response (SVR) considerably in recent trials. There is only limited data concerning the efficacy and safety in a real-life cohort. We analyzed the treatment outcome of SOF based regimes for chronic hepatitis C patients in a real life setting.

Materials and methods. This retrospective study analyzed 205 patients with chronic HCV infection. The following treatments were given according national guidelines: SOF + pegylated interferon alpha-2b + ribavirin for 12 weeks; SOF + ribavirin for 12–24 weeks.

Results. Among 3 patients with genotype 1a HCV the SVR12 rate was 100%, among 100 patients with genotype 1b HCV the SVR12 rate was 92%, among 11 patients with genotype 2 HCV the SVR12 rate was 90.9% and among 91 patients with genotype 3a HCV the SVR 12 rate was 96.7%. Treatment was safe, most of the side effects and laboratory abnormalities (anemia, neutropenia) found during this study were associated with pegylated interferon or ribavirin.

Conclusion. In real life setting treatment regimens for chronic hepatitis C patients with SOF based regimens are highly effective and safe, including patients with cirrhosis and treatment

режимі лікування засновані на СОФ у хворих на хронічний гепатит С є високоефективними та безпечними, включаючи пацієнтів з цирозом та пацієнтів з досвідом лікування.

Ключові слова: гепатит С, генотип, софосбувір, рибавірин, пегільований інтерферон.

experienced patients

Keywords: hepatitis C, genotype, sofosbuvir, ribavirin, pegylated interferon.

ВСТУП

За сучасними оцінками на хронічний гепатит С у світі страждає приблизно 71 мільйон осіб [1, 2]. Пацієнти з хронічним гепатитом С мають підвищений ризик розвитку декомпенсованого цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми, що значно погіршує загальний прогноз і підвищує ризик смерті [3–5]. В Україні, за різними оцінками кількість хворих на хронічний гепатит С може досягати 1,3 млн. пацієнтів [6].

Серед нових препаратів прямої дії найбільш потужну противірусну активність щодо всіх генотипів вірусу гепатиту С (ВГС) має софосбувір (СОФ), який є першим інгібітором полімерази NS5B ВГС. У пацієнтів на хронічний гепатит С софосбувір має високі показники стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) і кращий профіль безпечності, ніж схеми на основі інтерферону, при значно коротших строках лікування [7]. Ефективність режимів лікування на основі СОФ була продемонстрована в різних клінічних дослідженнях II і III фази [8, 9].

Однак, внаслідок жорстких критеріїв включення–виключення і недостатньому представленні складних для лікування пацієнтів, таких як пацієнти з цирозом або пацієнти з попереднім досвідом лікування, ці дані можуть відрізнятися в реальному житті. В той же час, підтвердження результатів клінічних дослідженнях II і III фази у різноманітних популяціях хворих з різною супутньою патологією або конституційними особливостями може дати додаткові дані для покращення лікування майбутніх пацієнтів [10].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити ефективність і безпечність режимів лікування на основі софосбувіру в комбінації з рибавірином (РИБ) або з рибавірином і пегільованим інтерфероном (ПЕГ ІНФ) у хворих на хронічний гепатит С в умовах реальної клінічної практики в Україні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ми проаналізували клінічні та лабораторні дані 205 пацієнтів з хронічним гепатитом С у віці 18 років або старше, які проходили лікування в клініці кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Запорізька

медична академія післядипломної освіти МОЗ України» на базі обласної інфекційної клінічної лікарні (Запоріжжя, Україна).

Пацієнти отримували лікування комбінацією софосбувіру, рибавірину і пегільованого інтерферону або софосбувіру і рибавірину протягом 12 або 24 тижнів, залежно від генотипу, досвіду попереднього лікування, наявності цирозу печінки або протипоказань.

Софосбувір пацієнти приймали в дозі 400 мг один раз на день, доза рибавірину базувалася на масі тіла (1000 мг на добу при масі до 75 кг і 1200 мг на добу при масі більше 75 кг) у всіх пацієнтів. Пегільований інтерферон альфа-2b застосовували у дозі 1,5 мкг на кг один раз на тиждень.

Сироватковий рівень ВГС РНК і стандартні лабораторні тести проводили регулярно на початковому етапі, 4, 12 і 24 тижнях лікування, в додаткові моменти часу при необхідності, а також через 12 тижнів після завершення лікування.

Оцінку ступеня фіброзу печінки (за METAVIR) проводили з використанням комбінації двох неінвазивних методів. Найчастіше використовували ультразвукову SWE-еластографію чи транз'єнтну еластографію (Fibro Scan) і FibroTest.

Статистичний аналіз проводився з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.1. Для описання неперервних ознак використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (RQ). Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні, а двох залежних груп – критерій Вілкоксона. Категоріальні ознаки представлені як абсолютні та відносні числа, для їх порівняння використовували тест χ^2 . Розходження вважалися статистично значимими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В дослідження були включені 205 хворих на хронічний гепатит С. Середній вік пацієнтів склав 45 років (від 21 до 73 років), чоловіків було 129 (62,9%), жінок – 76 (37,1%). Переважали пацієнти молодого і середнього віку (69,3%), хворі старших вікових груп (51–73 років) склали 30,7%. Базові характеристики досліджуваної когорти наведені в таблиці 1.

Характеристика пацієнтів, які були включені в дослідження, до початку протівірусного лікування, n (%)

Вік, середній (min–max)	45 (21–73)
Чоловіча стать	129 (62,9)
ВГС генотип	
1a	3 (1,5)
1b	100 (48,8)
2	11 (5,4)
3a	91 (44,4)
Вміст ВГС РНК у плазмі, log ₁₀ МО/мл	5,8 (5,3–6,2)
Ступінь фіброзу METAVIR	
F0–F1	24 (11,7)
F2	79 (38,5)
F3	70 (34,2)
F4	32 (15,6)
Попередній досвід лікування ВГС	23 (11,2)
Гемоглобін, Me (RQ), г/л	146 (130–160)
Тромбоцити, Me (RQ), 10 ⁹ /л	168 (135–220)
Лейкоцити, Me (RQ), 10 ⁹ /л	4,2 (3,4–5,3)
Нейтрофіли, Me (RQ), 10 ⁹ /л	2,4 (1,9–3,0)
ШКФ, Me (RQ), мл/хв	85,5 (78,7–97,9)

У 3 (1,5%) пацієнтів був виявлений ВГС генотип 1a, у 100 (48,8%) – ВГС генотип 1b, у 11 (5,4%) – ВГС генотип 2 і у 91 (44,4%) пацієнта ВГС генотип 3a (рис. 1).

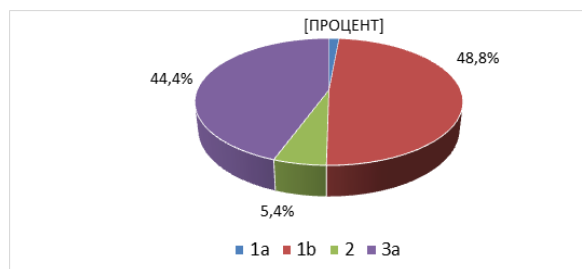


Рис. 1. Розподіл хворих, за генотипом ВГС

Серед пацієнтів включених в дослідження мінімальний ступінь фіброзу (F0–1) реєструвався у 24 (11,7%) пацієнтів, при цьому серед жінок таких хворих було 15%, порівняно з 10% серед чоловіків. Середній (F2) і тяжкий (F3) фіброз виявля-

ний у 79 (38,5%) і 70 (34,2%) пацієнтів, відповідно, при порівняннях частках серед осіб різної статі. Пацієнтів з цирозом печінки (F4) було 32 (15,6%), при цьому серед чоловіків у 2,5 рази більше, ніж серед жінок – 20% і 8%, відповідно (рис. 2).

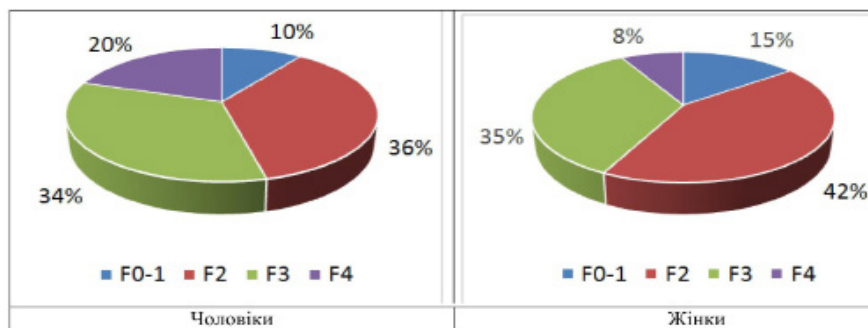


Рис. 2. Розподіл хворих, за ступенем фіброзу печінки залежно від статі

З усіх пацієнтів 23 (11,2%) мали попередній досвід лікування пегільованим інтерфероном і рибавирином.

Серед режимів протівірусного лікування залежно від генотипу ВГС у 150 (73,2%) пацієнтів застосовувалася комбінація СОФ+ПЕГ ІНФ+РИБ 12 тижнів, а у 55 (26,8%) – СОФ + РИБ протягом 12–24 тижнів (табл. 2). Так, у всіх пацієнтів з 1а

і 1b генотипом ВГС використовувався режим терапії СОФ + ПЕГ ІНФ + РИБ протягом 12 тижнів. У пацієнтів з 2 генотипом ВГС – виключно 12-тижневий режим СОФ + РИБ. При 3а генотипі ВГС у 47 (22,9%) осіб застосовувався режим СОФ + ПЕГ ІНФ + РИБ протягом 12 тижнів, а у 44 (21,5%) осіб – СОФ+РИБ протягом 24 тижнів.

Таблиця 2

Режим і тривалість лікування у пацієнтів з різними генотипами ВГС

Режим лікування	Генотип ВГС			
	1а	1b	2	3а
СОФ + ПЕГ ІНФ + РИБ				
12 тижнів	3 (1,5%)	100 (48,8%)		47 (22,9%)
СОФ + РИБ				
12 тижнів	0		11 (5,4%)	
24 тижнів				44 (21,5%)

Ефективність лікування пацієнтів представлена на рисунках 3, 4. Кількість пацієнтів, які досягли стійкої вірусологічної відповіді (СВВ12) залежно від генотипу склала: при 1а генотипі ВГС – 100%, при 1b генотипі ВГС – 92%, при 2 генотипі ВГС – 90,9% і при 3а генотипі ВГС – 96,7%. Попередній досвід лікування не впливав на показники СВВ12 при всіх генотипах.

Наявність цирозу печінки дещо знижувала ефективність лікування, зокрема при 1b і 3а генотипах відсоток пацієнтів зі СВВ12 був

менше і склав 88,9% і 92,9%, порівняно з 92% і 96,7% у загальній групі, відповідно. При 1а і 2 генотипах цієї залежності виявлено не було. На наш погляд це пов'язано з малою кількістю пацієнтів у цих групах.

Загалом у 12 пацієнтів в нашому дослідженні спостерігався рецидив і загальна ефективність лікування склала 94,1% (193/205). При цьому серед пацієнтів з цирозом печінки з усіма генотипами рівень СВВ12 був 90,6% (29/32), а серед пацієнтів з попереднім досвідом лікування – 95,7% (22/23).

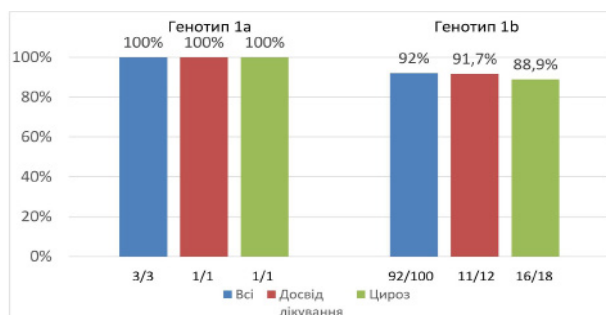


Рис. 3. Ефективність лікування (СВВ12) пацієнтів з 1а і 1b генотипами ВГС: загалом, з досвідом попереднього лікування і наявністю цирозу печінки

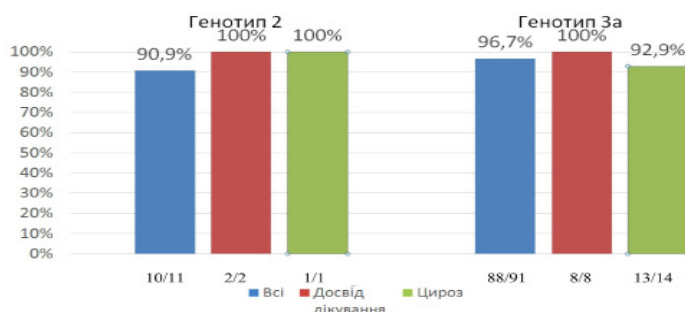


Рис. 4. Ефективність лікування (СВВ12) пацієнтів з 2 і 3а генотипами ВГС: загалом, з досвідом попереднього лікування і наявністю цирозу печінки

Більшість побічних явищ у пацієнтів на фоні лікування були легкими (клас 1–2) та клінічно керованими, переважно пов'язані із застоюванням ПЕГ ІНФ (грипоподібний синдром, втома, головний біль, нудота). Серйозні побічні явища не були зареєстровані. Загалом режим лікування СОФ+РИБ переносився краще порівняно зі схемою, яка включала ПЕГ ІНФ.

Гематологічні порушення були відмічені у 83,7% пацієнтів протягом лікування, і якщо на початку терапії частка хворих з нормальними показниками гемограми були 34,2%, то при завершенні 12 тижнів лікування це показник знизився до 16,3%.

Анемія на початку лікування реєструвалася у 13,5% пацієнтів, при цьому у жінок в 2 рази частіше ніж у чоловіків, а середній показник гемоглобіну склав 146 (130–160) г/л. На 4 тижні лікування у 30,7%, а на 8 тижні – у 42% пацієнтів визначалася анемія легкого ступеня, середній показник гемоглобіну склав 130 (115–142) г/л і 121 (115–132) г/л, відповідно. Надалі до 12 тижня терапії кількість пацієнтів з анемією зменшилася до 35,5% при цьому середній рівень гемоглобіну склав 125 (115–134) г/л. Надалі частка пацієнтів з анемією серед тих, хто лікувався 24 тижні вже на збільшувалася.

Тромбоцитопенію на початку лікування мали 36,9% пацієнтів. Через 4 тижні лікування кількість пацієнтів з тромбоцитопенією залишалася на тому самому рівні (36,7%), а через 8 тижнів знижений вміст тромбоцитів мали вже 47,3% хворих, при цьому середній показник залишався нормальним – 152 (126–195) $\times 10^9$ /л. При завершенні 12 тижневого курсу лікування тромбоцитопенію реєстрували у 38,3% пацієнтів.

Лейкопенія мала місце у 34% пацієнтів до початку лікування. При цьому 26% пацієнтів мали стартову нейтропенію. На фоні лікування ПЕГ ІНФ частка пацієнтів з лейкопенією на 4 тижні складала 49,5%, а на 8 тижні – 65,3%, при цьому частка пацієнтів з тяжкою нейтропенією, яка потребувала корекції дози ПЕГ ІНФ досягла 11,8%. При завершенні 12 тижнів лікування лейкопенія реєструвалася у 60,8%, а тяжка нейтропенія у 9,2% пацієнтів.

В нашому дослідженні ми оцінили ефективність режимів лікування на основі софосбувіру в реальній клінічній практиці. Поява СОФ, нового нуклеотидного інгібітора полімерази NS5B ВГС, була значним проривом у лікуванні хронічного гепатиту С. Софосбувір став основою більшості терапевтичних режимів, він характеризується високою антивірусною активністю, пангенотипним впливом і високим бар'єром до резистентності [7, 11, 12].

Слід зауважити, що в нашій когорті тяжкий фіброз (F3) чи цироз печінки (F4) мали 49,8% пацієнтів, які є групою пріоритетного початку лікування.

В історичному аспекті пацієнти з 1 генотипом ВГС важко піддаються лікуванню і рівень СВВ12 у них зазвичай нижче, порівняно з іншими генотипами [9, 11, 12]. У дослідженні NEUTRINO, де пацієнти без досвіду лікування з 1 генотипом ВГС отримували СОФ+ПЕГ ІНФ + РИБ 12 тижнів, загальний показник СВВ12 становив 90%, а у пацієнтів з цирозом – 80% [11]. У нашому дослідженні серед 3 пацієнтів з 1а генотипом рівень СВВ12 склав 100%, а в групі пацієнтів з 1b генотипом частка СВВ12 становила 92%, а серед пацієнтів з цирозом – 88,9%, що виявилось вище, порівняно з рандомізованим клінічним дослідженням.

Загальний показник СВВ12 у пацієнтів з 2 генотипом ВГС несподівано виявився нижчим (90,9%), ніж очікувалося. Скоріше за все це пов'язано з невеликою кількістю пацієнтів у цій підгрупі. На відміну від наших даних, в попередніх дослідженнях комбінація СОФ + РИБ давала дуже високий показник СВВ12 [13, 14]. У дослідженні 3 фази FISSION із залученням пацієнтів з 2 генотипом ВГС, які отримували СОФ + РИБ 12 тижнів загальний показник СВВ12 склав 95%, а у пацієнтів з цирозом печінки – 83% [11].

Навпаки, у пацієнтів нашої когорти, інфікованих 3 генотипом ВГС, рівень СВВ12 виявився вище, ніж в клінічних дослідженнях 2–3 фази. В дослідженні VALENCE, яке було проведено для пацієнтів з 3 генотипом ВГС, загальний рівень СВВ12 після 24 тижнів режиму СОФ + РИБ виявився 77–93%, а у підгрупі пацієнтів з цирозом печінки і досвідом лікування – лише 12% [8, 11, 13]. При потрібному режимі (СОФ + ПЕГ ІНФ + РИБ) протягом 12 тижнів у дослідженні LONESTAR-2 СВВ12 була досягнута у 83% пацієнтів з цирозом печінки і досвідом лікування [14]. Результати отримані у нашій когорті показали загальний показник СВВ12 у 96,7%, а у пацієнтів з цирозом печінки – 92,9%, незважаючи на те, що практично половина хворих отримували подвійний режим лікування, без інтерферону.

Відповідно до профілю безпеки інтерферону, побічні явища та лабораторні відхилення були найбільш поширеними в групі пацієнтів, які отримували режим СОФ + ПЕГ ІНФ + РИБ. Як свідчать наші дані при використанні безінтерферонових режимів лікування профіль несприятливих подій істотно поліпшувався. На даний час саме безінтерферонові режими лікування пацієнтів з ВГС на основі софосбувіру та інших препаратів прямої противірусної дії набувають стандарту терапії в більшості країн.

ВИСНОВКИ

За результатами нашого дослідження з реальної клінічної практики встановлено,

що режими лікування пацієнтів з хронічним гепатитом С при використанні схем на основі софосбувіру є високоефективними і

безпечними, в тому числі у пацієнтів з циррозом печінки і попереднім досвідом лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (5): 325–336. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30045-6.
2. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (3): 161–176. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
3. El-Serag H, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2016; 64 (1): 130–137. DOI: 10.1002/hep.28535.
4. Foster GR, Irving WL, Cheung MC et al. HCV Research, UK Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2016; 64 (6):1224–1231. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.029.
5. Nahon P, Bourcier V, Layese R et al. ANRS CO12 CirVir Group Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology.* 2017; 152 (1):142–156. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.009.
6. Hural AL, Maryevskyy VF, Serheeva TA et al. Kharakterystyka i tendentsiya rozvytku epidemichnogo protsesu hepacytu C v Ukrayini. *Profilyaktychna medytsyna.* 2011; 1 (13): 9–17.
7. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368 (1): 34–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1208953.
8. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368 (20): 1867–1877. DOI: 10.1056/NEJMoa1214854.
9. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2013; 381 (9883): 2100–2107. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60247-0.
10. Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Mei M, El-Serag HB. Gaps in the achievement of effectiveness of HCV treatment in national VA practice. *J Hepatol.* 2012; 56 (2): 320–325. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.032.
11. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368 (20): 1878–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1214853.
12. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA.* 2014; 312 (4): 353–361. DOI: 10.1001/jama.2014.7734.
13. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *The New England Journal of Medicine.* 2014; 370 (21): 1993–2001. DOI: 10.1056/NEJMoa1316145.
14. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13 (5): 401–408. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70033-1.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2019