

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ НУКЛЕОТИДНИМИ/НУКЛЕОЗИДНИМИ АНАЛОГАМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

І. В. ПАШКОВ, С. Ф. ФЕДОРОВА

Миколаївська обласна інфекційна лікарня, Україна

Проаналізовано результати лікування нуклеотидними/нуклеозидними аналогами хворих на хронічний вірусний гепатит В. Тривалість проспективного спостереження становила 48–52 тижнів, пацієнти отримували ламівудин 100 мг/добу та тенофовір 300 мг/добу. Наприкінці контрольованого періоду спостереження встановлено достовірне зниження рівня аланінамінотрансферази у пацієнтів обох груп. Загальний рівень повної вірусологічної відповіді після початку протівірусної терапії становив 46,4% у групі ламівудину та 74,2% – у групі тенофовіру.

Ключові слова: гепатит В, HBsAg-позитивний, ламівудин, тенофовір, аланінамінотрансфераза, вірусологічна відповідь.

За статистичними даними, близько 350 млн людей у світі інфіковані вірусом гепатиту В (Hepatitis B virus – HBV), причому ризик формування цирозу печінки в осіб із хронічним гепатитом В (ХГВ) становить від 15 до 40% [1].

Завдяки науковим досягненням останніх десятиліть удалося значно розширити уявлення про патогенез ХГВ, що дало можливість розробити ефективні методи діагностики захворювання, визначити основні терапевтичні напрямки у його лікуванні та значно покращити прогноз [2–4]. Зараз в усьому світі триває розробка нових груп лікарських препаратів, що дають змогу досягти високої ефективності протівірусної терапії гепатиту В і перевести його в розряд захворювань, які виліковуються [5].

Сучасна протівірусна терапія ХГВ ґрунтується на використанні препаратів інтерферону (ІФН) (ІФН- α 2a і ІФН- α 2b, пегілірованого ІФН – ПегІФН- α 2a і - α 2b) і нуклеозидних/нуклеотидних аналогів (НА) – ламівудину, адефовіру, ентекавіру, телбівудину, тенофовіру [6, 7].

Головним завданням при лікуванні хворих на ХГВ прийнято вважати кліренс HBsAg, оскільки у ряді досліджень було встановлено, що елімінація HBsAg асоційована зі стійкою ремісією захворювання і покращенням показників виживання [5, 8]. Досягнення стійкої вірусологічної відповіді означає відсутність ДНК вірусу, що визначається методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у сироватці крові після закінчення лікування. При цьому важливим є збереження позитивного результату через 12 або 24 тиж після завершення протівірусної терапії.

Стійка вірусологічна відповідь зазвичай асоціюється з нормалізацією активності ферментів печінки і поліпшенням або зникненням у ній запальних процесів, стабілізацією фіброзу у пацієнтів без цирозу [9].

Завдяки розширенню уявлень щодо цієї патології удосконалюються й стрімко розвиваються можливості лікування HBV-інфекції, однак ще не досягнуто консенсусу в остаточних принципах її терапії.

Мета нашої роботи – дослідити безпосередні результати лікування хворих на ХГВ при застосуванні нуклеотидних та нуклеозидних аналогів – ламівудину і тенофовіру.

Набір пацієнтів із ХГВ проводився у період від 2014 до 2019 р. У тривале проспективне спостереження увійшли 80 хворих віком від 25 до 75 років (середній вік – $39,8 \pm 13,8$ року) з підтвердженим HBV (рівень HBsAg – більше 4 log₁₀ копій/мл).

Критеріями виключення були: 1) супровідні соматичні захворювання у стадії декомпенсації; 2) декомпенсовані захворювання печінки; 3) алкогольна та наркотична залежність.

Пацієнтів було включено до дослідження рандомізованим методом. При першому візиті заповнювалась індивідуальна реєстраційна карта. Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на

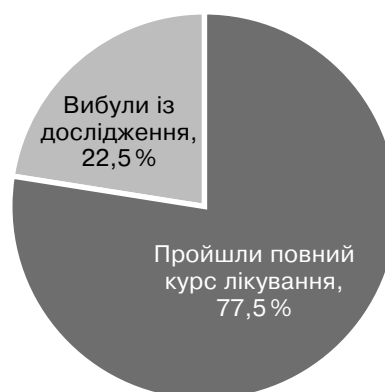


Рис. 1. Розподіл хворих за прихильністю до протівірусного лікування

участь у дослідженні. Але у подальшому із нього вийшло 18 хворих, що становило 22,5% (рис. 1). Основними причинами були відмова від лікування у зв'язку з фінансовими проблемами у 8 (10,0%) осіб та переїздом — у 10 (12,5%). Таким чином, повний курс терапії завершили 62 (77,5%) хворих.

Як вихідні показники розглядалися стать, вік, маса тіла / індекс маси тіла, скарги, рівні печінково-специфічних ферментів, гістологічні та дані ультрасонографії й еластографії, супровідні захворювання. На початковому візиті проводилося серологічне дослідження з визначенням HBsAg і HBeAg. Обов'язковими вважалися чотири візити пацієнтів: при включенні у дослідження, на 12-му, 24-му та 48-му тижнях. Кожний візит передбачав проведення вірусологічного, біохімічного, клінічного та інструментального досліджень. В обов'язковому порядку фіксувалися дані відносно переносимості препаратів, комплаєнсу до лікування. Переносимість оцінювалася за суб'єктивними, а також об'єктивними ознаками, підтвердженими лабораторними показниками.

Лікування хворих проводилось за державною програмою. Серед них — 28 пацієнтів отримували препарат ламівудин (зеффікс) у дозі 100 мг (табл. 1) один раз на добу (це була група 1); 34 особи лікувалися тенофовіром (тенохоп) — 300 мг один раз на добу (група 2), незалежно від прийому їжі. Тривалість лікування становила 48–52 тиж.

Вихідні клінічні характеристики хворих, які завершили лікування, свідчать, що за віком, тривалістю захворювання, гендерним розподілом достовірної різниці між групами встановлено не було (табл. 1).

Таблиця 1

Вихідні дані пацієнтів груп дослідження

Характеристика пацієнтів	Група 1, n = 28		Група 2, n = 34	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Чоловіки	20	71,4	25	73,5
Жінки	8	28,6	9	26,5
Вік, роки	42,2±14,5		39,8±12,9	
Тривалість інфікування, роки	4,5±2,7		3,9±2,1	

Лабораторне (вміст аланінамінотрансферази (АлАТ)) та вірусологічне (HBsAg, якісне і кількісне визначення ДНК HBV методом ПЛР) обстеження проводилося у локальних лабораторіях. Кінцевими точками були показники вірусного навантаження та вірусологічної відповіді. Повною вірусологічною відповіддю вважався рівень ДНК HBV < 300 копій/мл та нормалізація рівня АлАТ наприкінці лікування.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 7,0 (StatSoftinc., США). Достовірність від-

мінностей визначали за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Кількісні показники подано у вигляді середнього ± стандартне відхилення [10]. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій χ^2 Пірсона. Ризик несприятливої події оцінювався з урахуванням абсолютного (AR — *absoluterisk*) і відносного (RR — *relativerisk*) ризиків, а також відношення шансів (OR — *oddsratio*), з розрахунком довірчих інтервалів (CI — *confidenceinterval*) і критерію достовірності за RRi OR [10]. При $p < 0,05$ відмінності вважали статистично достовірними.

Рівень АлАТ у динаміці лікування наведено на рис. 2.

В обох групах хворих, які отримували противірусну терапію, було встановлено достовірне зниження рівня АлАТ — від 66,3±9,87 до 38,2±6,12 Од/л у групі ламівудину (42,4%, при $p < 0,05$), від 63,5±8,72 до 32,4±6,98 Од/л у групі тенофовіру (48,9%, при $p < 0,05$).

Проте одним із критеріїв ефективності лікування вірусного гепатиту є не лише зниження рівня АлАТ, але і його нормалізація. Динаміку нормалізації рівня АлАТ (менше 30 Од/л) у сироватці крові у хворих із HBsAg-позитивним гепатитом В упродовж контрольованого періоду при лікуванні нуклеотидними/нуклеозидними аналогами наведено у табл. 2.

При лікуванні ламівудином на 4-му тижні спостереження нормалізацію рівня АлАТ встановлено в 11 (39,2%) пацієнтів, що було на 7,0% більше, ніж при терапії тенофовіром (32,2%). Подібну тенденцію зафіксовано на 12-му тижні — 53,6% проти 45,1%, тобто до третього місяця спостереження визначено певну перевагу щодо нормалізації АлАТ при лікуванні ламівудином. Відзначено, що із 6-го місяця контрольованого спостереження зростало число хворих із нормальним рівнем АлАТ у групі тенофовіру — до 74,2% на 24-му тижні, до 87,1% — на 48–52-му тижнях дослідження.

Таким чином, абсолютна (AR, %) та відносна (RR [CI%95]) ефективність, а також шанси (OR [CI%95]) щодо нормалізації рівня АлАТ при терапії

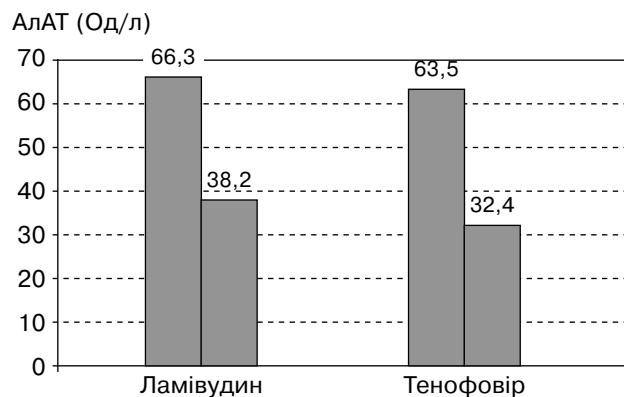


Рис. 2. Рівень аланінамінотрансферази (Од/л) у динаміці противірусної терапії при HBsAg-позитивному гепатиті ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Динаміка нормалізації печінкових трансамініаз (АлАТ < 30 Од/л) упродовж періоду спостереження хворих із вірусним гепатитом В

Періоди спостереження	Група 1, n = 28		Група 2, n = 34	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Вихідний	0	0,0	0	0,0
4 тиж	11	39,2	10	32,2
12 тиж	15	53,6	14	45,1
24 тиж	18	64,3	23	74,2
48–52 тиж	18	64,3	27	87,1

Таблиця 3

Абсолютна та відносна ефективність, шанси нормалізації рівня аланінамінотрансферази при лікуванні нуклеотидними/нуклеозидними аналогами хворих із вірусним гепатитом В

Препарат	AR, %	RR [CI%95]	OR [CI%95]
<i>4 тиж</i>			
Ламівудин	39,0	1,22	1,36
Тенофовір	32,0	[0,61–2,42] <i>p</i> > 0,05	[0,47–3,96] <i>p</i> > 0,05
<i>12 тиж</i>			
Ламівудин	54,0	1,19	1,40
Тенофовір	45,0	[0,71–1,99] <i>p</i> > 0,05	[0,50–3,91] <i>p</i> > 0,05
<i>24 тиж</i>			
Ламівудин	64,0	0,87	0,63
Тенофовір	74,0	[0,61–1,22] <i>p</i> > 0,05	[0,20–1,91] <i>p</i> > 0,05
<i>48–52 тиж</i>			
Ламівудин	64,0	0,74	0,27
Тенофовір	87,0	[0,54–1,0] <i>p</i> < 0,05	[0,07–0,98] <i>p</i> < 0,05

нуклеотидними/нуклеозидними аналогами у хворих із HBV залежали від періоду спостереження (табл. 3). Отже, між препаратами немає достовірної різниці протягом піврічного контрольованого спостереження, проте через 48–52 тиж (1 рік) від початку лікування визначено достовірно вищу ефективність тенофовіру порівняно з ламівудином щодо рівня АлАТ.

Більш специфічним у хворих на ХГВ є ступінь вірусологічної відповіді на лікування, що й було наступним завданням роботи.

Динаміка нормалізації титру ДНК (%) у сироватці крові у хворих із HBsAg-позитивним гепатитом В при лікуванні ламівудином наведено в табл. 4. За критерій прийнято частоту повної вірусологічної відповіді при рівні ДНК HBV < 300 копій/мл.

Слід зазначити, що загальна кількість хворих із повною вірусологічною відповіддю не відрізнялася через 4 тиж у групах ламівудину (28,6%) та

Таблиця 4

Частота повної вірусологічної відповіді (ДНК HBV < 300 копій/мл) упродовж періоду спостереження хворих із вірусним гепатитом В

Періоди спостереження	Група 1, n = 28		Група 2, n = 34	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Вихідний	0	0,0	0	0,0
4 тиж	8	28,6	9	29,0
12 тиж	11	39,3	14	45,1
24 тиж	11	39,3	20	64,5
48–52 тиж	13	46,4	23	74,2

Таблиця 5

Абсолютна та відносна ефективність, шанси повної вірусологічної відповіді (рівень ДНК HBV < 300 копій/мл) при лікуванні нуклеотидними/нуклеозидними аналогами хворих із вірусним гепатитом В

Препарат	AR, %	RR [CI%95]	OR [CI%95]
<i>4 тиж</i>			
Ламівудин	29,0	0,98	0,98
Тенофовір	29,0	[0,44–2,20] <i>p</i> > 0,05	[0,32–3,02] <i>p</i> > 0,05
<i>12 тиж</i>			
Ламівудин	39,0	0,87	0,79
Тенофовір	45,0	[0,48–1,59] <i>p</i> > 0,05	[0,28–2,22] <i>p</i> > 0,05
<i>24 тиж</i>			
Ламівудин	39,0	0,61	0,36
Тенофовір	65,0	[0,36–1,0] <i>p</i> < 0,05	[0,12–1,0] <i>p</i> < 0,05
<i>48–52 тиж</i>			
Ламівудин	46,0	0,63	0,30
Тенофовір	74,0	[0,40–0,98] <i>p</i> < 0,05	[0,10–0,90] <i>p</i> < 0,05

тенофовіру (29,0%). Проте через 12 тиж контрольованого дослідження прослідковується тенденція до більш частого досягнення повної вірусологічної відповіді в групі 2 (45,1%) проти групи 1 (39,3%). На 24-му тижні її було досягнуто у 64,5% хворих групи 2, що на 25,2% більше, ніж у групі 1. Через 48–52 тиж різниця становила 27,8% (46,4% проти 74,2%) у групі 2. Таким чином, загальний рівень повної вірусологічної відповіді через рік від початку противірусної терапії становив 46,4% у групі ламівудину та 74,2% – у групі тенофовіру.

Аналізуючи показники абсолютної та відносної ефективності, а також шанси досягнення повної вірусологічної відповіді при лікуванні нуклеотидними/нуклеозидними аналогами, ми отримали такі результати (табл. 5). Слід підкреслити, що до 12-го тижня проспективного спостереження достовірної різниці між препаратами не було, однак відносна ефективність та шанси повної вірусологічної від-

повіді через 6 та 12 міс після початку противірусної терапії є достовірно вищими при застосуванні тенофовіру ($p < 0,05$).

Відповідно через 24 тиж показники RR та OR були подані як 0,61 [0,36–1,0] та 0,36 [0,12–1,0] через 48–52 тиж – 0,63 [0,40–0,98] та 0,30 [0,10–0,90].

Результати, отримані в ході дослідження, дали змогу зробити такі висновки.

Через 48–52 тиж контрольованого спостереження за результатами лікування нуклеотидними/нуклеозидними аналогами у хворих із HBsAg-позитивним гепатитом В було встановлено достовірне зниження рівня як у групі ламівудину (на 42,4%, $p < 0,05$), так і тенофовіру (на 48,9%, $p < 0,05$).

Після шостого місяця контрольованого спостереження ефективність тенофовіру відносно нормалізації рівня АЛАТ була достовірно вищою та становила 87,1% проти 64,3% загальної ефек-

тивності ламівудину (RR – 0,74 [0,54–1,0], OR – 0,27 [0,07–0,98], $p < 0,05$); до шести місяців достовірної різниці між нуклеотидними/нуклеозидними аналогами за цим параметром не визначено.

Загальна кількість хворих із повною вірусологічною відповіддю (ДНК HBV < 300 копій/мл) майже не відрізнялася через 4 тиж у групах ламівудину (28,6%) та тенофовіру (29,0%); через 24 тиж проспективного спостереження частота повної вірусологічної відповіді у групі тенофовіру була на 25,2% більшою, ніж у групі ламівудину (64,5 проти 39,3%, RR – 0,61 [0,36–1,0], OR – 0,36 [0,12–1,0], $p < 0,05$); загальний рівень повної вірусологічної відповіді через 48–52 тиж від початку противірусної терапії становив 46,4% у групі ламівудину та 74,2% – у групі тенофовіру (RR – 0,63 [0,40–0,98], OR – 0,30 [0,10–0,90], $p < 0,05$).

Список літератури

1. Epidemiology and genotyping of patients with chronic hepatitis B: genotype shifting observed in patients from Central Europe / A. L. Bissinger, C. Fehrle, C. R. Werner [et al.] // Pol. J. Microbiol.— 2015.— Vol. 64 (1).— P. 15–21.
2. Hafeez Q. U. Management of Chronic Hepatitis B: Knowledge and Practices of Physicians in Pakistan / Q. U. Hafeez, A. S. Butt, F. Ahmed // J. Clin. Exp. Hepatol.— 2018.— Vol. 8 (4).— P. 342–351.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection / P. Lampertoco, K. Agarwal, T. Berg [et al.] // J. Hepatol.— 2017.— Vol. 67 (2).— P. 370–398.
4. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis / A. S. Lok, B. J. McMahon, R. S. Jr. Brown [et al.] // Hepatology.— 2016.— Vol. 63 (1).— P. 284–306.
5. Predictors of Therapeutic Outcome to Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor in Hepatitis B Patients / M. Aziz, H. Aziz, Y. Waheed, M. L. Gill // Viral Immunol.— 2018.— Vol. 31 (9).— P. 632–638.
6. Rapid quantitation of lamivudine-resistant mutants in lamivudine treated and untreated patients with chronic hepatitis B virus infection / M. Shi, Z. J. Yang, R. S. Wang [et al.] // Clin. Chim. Acta.— 2006.— Vol. 373 (1–2).— P. 172–175.
7. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B / N. A. Terrault, N. H. Bzowej, K. M. Chang [et al.] // Hepatology.— 2016.— Vol. 63 (1).— P. 261–283.
8. Vallet-Pichard A. Hepatitis B virus treatment beyond the guidelines: special populations and consideration of treatment withdrawal / A. Vallet-Pichard, S. Pol // Ther. Adv. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 7.— P. 148–155.
9. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data / M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic [et al.] // J. Hepatol.— 2013.— Vol. 58 (3).— P. 593–608.
10. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва.— М.: Медиа-сфера, 2004.— 312 с.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НУКЛЕОТИДНЫМИ/НУКЛЕОЗИДНЫМИ АНАЛОГАМИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

И. В. ПАШКОВ, С. Ф. ФЕДОРОВА

Проанализированы результаты лечения нуклеотидными/нуклеозидными аналогами больных хроническим вирусным гепатитом В. Продолжительность проспективного наблюдения составила 48–52 недель, пациенты получали ламивудин 100 мг/сут и тенофовир 300 мг/сут. В конце контролируемого наблюдения установлено достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы у больных обеих групп. Общий уровень полного вирусологического ответа после начала противовирусной терапии составил 46,4% в группе ламивудина и 74,2% – в группе тенофовира.

Ключевые слова: гепатит В, HBsAg-положительный, ламивудин, тенофовир, аланинаминотрансфераза, вирусологический ответ.

**IMMEDIATE RESULTS OF TREATMENT WITH NUCLEOTIDE/NUCLEOSIDE ANALOGUES
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B**

I. V. PASHKOV, S. F. FEDOROVA

There were analysed the results of treatment with nucleotide/nucleoside analogues of the patients with chronic viral hepatitis B. The duration of prospective observation was 48–52 weeks, the patients received 100 mg/day lamivudine and 300 mg/day tenofovir. At the end of the controlled observation period, a significant decrease in the level of alanine aminotransferase in the patients of both groups was established. The overall level of complete virological response after initiation of antiviral therapy was 46,4% in the lamivudine group and 74,2% in tenofovir one.

Key words: hepatitis B, HBsAg-positive, lamivudine, tenofovir, alanine aminotransferase, virologic response.

Надійшла 26.03.2019