



Antonio CRAXI^a, Felice PICCININO^b, Alessia CIANCIO^c, Claudio IANNAcone^d, Barbara DEODATO^e, Caterina GOLOTTA^e, Antonio ASCIONE^f

^aDepartment of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Palermo, Palermo

^bDepartment of Public Medicine, Section of Infectious Diseases, Second University of Naples, Naples

^cDepartment of Gastroenterology and Hepatology, University of Torino, Torino

^dSPARC Consulting, Milan

^eRoche SpA, Monza

^fDepartment of Medicine, Centre for Liver Disease, Fatebenefratelli Hospital, Napoli, Italy

РЕАЛЬНЫЕ ИТОГИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С: ПЕРВИЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PROBE

Резюме. Данное крупное проспективное многоцентровое когортное исследование направлено на совершенствование подходов к терапии хронического гепатита С (HCV) в реальной клинической практике.

Методы исследования. Различные группы взрослого населения с HCV, в том числе пациенты с сопутствующими заболеваниями, отклонениями лабораторных показателей от нормы и демографическими особенностями (коморбидные состояния или особые популяции (CSP)), о которых представлено недостаточно информации или которые были исключены из регистрационных исследований пегинтерферона, получали терапию пегинтерфероном α -2a (40 кДа) или α -2b (12 кДа) и рибавирином (по усмотрению исследователя). **Результаты.** В ходе исследования 5399 ранее не леченных пациентов (2527 (46,8 %) с CSP) получали терапию пегинтерфероном α -2a ($n = 3513$; 65,1 %) или пегинтерфероном α -2b ($n = 1886$; 34,9 %). Стойкий вирусологический ответ (СВО) был достигнут у 56,6 % (3057/5399) пациентов в целом: у 59,7 % (1716/2872) пациентов без CSP и у 53,1 % (1341/2527) — с CSP. Значимыми предикторами СВО были 2-й или 3-й генотип заболевания, отсутствие цирроза, уровень РНК HCV $\leq 500\,000$ МЕ/мл, уровень аланинаминотрансферазы, в 3 раза превышающий верхнюю границу нормы, возраст старше 65 лет, индекс массы тела < 25 кг/м², прохождение не менее чем 80 % планового курса терапии пегинтерфероном и рибавирином и назначение пегинтерферона α -2a. **Выводы.** Исследование послужило источником подробной информации о результатах терапии HCV в различных группах населения, включавших большое количество больных с CSP, и дало представление о возможности экстраполяции результатов, полученных в ограниченных условиях рандомизированных регистрационных исследований.

Ключевые слова: сопутствующие заболевания, Италия, пегинтерферон α , особые группы населения, стойкий вирусологический ответ.

Введение

В Европе инфицирование вирусом гепатита С (HCV) является причиной смерти в 1/3 случаев, связанных с циррозом и раком печени [1]. Достижение стойкого вирусологического ответа (СВО) с помощью комбинированной терапии гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином приводит к исчезновению симптомов заболевания, улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, и сокращению риска развития заболеваний печени, а в результате — и риска смерти от таких заболеваний [2, 3].

Экстраполяция результатов регистрационных исследований и рекомендаций по лечению на общую популяцию, с хорошими результатами терапии, является проблемой, особенно в такой сложной и ди-

намично развивающейся сфере, как терапия вирусного гепатита С. Среднестатистические пациенты с HCV в повседневной клинической практике часто имеют характеристики, которые были либо недостаточно представлены, либо использовались в качестве критериев исключения в регистрационных исследованиях; таким образом, данные для принятия решений о лечении HCV, демонстрирующие эффективность терапии, у определенных категорий пациентов

© Antonio Craxi, Felice Piccinino, Alessia Ciancio, Claudio Iannacone, Barbara Deodato, Caterina Golotta, Antonio Ascione, 2014

© «Гастроэнтерология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

крайне ограничены. К таким категориям относятся пожилые люди, особы, которые активно потребляют наркотики, лица с психическими расстройствами и лица с определенными отклонениями лабораторных показателей, например с такими, как наличие аутоиммунных антител.

По этой причине исследование Pegylated interferons and Real Optimization of Best Efficacy (PROBE) было проведено с целью сбора данных из реальной жизни, а именно клинических случаев среди итальянского населения с HCV, в том числе пациентов с различными сопутствующими заболеваниями и особых категорий. Конечная цель исследования состояла в том, чтобы распространить результаты среди всех участвующих в исследовании центров с целью оптимизации лечения. Целью данной публикации является описание базовых характеристик и результатов терапии среди пациентов, ранее не получавших лечения, включенных в проспективное обсервационное исследование PROBE.

Методы исследования

Пациенты

В исследование могли быть включены взрослые пациенты с HCV, а именно — пациенты с определенными сопутствующими заболеваниями или без них, отклонениями лабораторных показателей от нормы и демографическими характеристиками, которые были либо недостаточно представлены, либо использовались в качестве критериев исключения в регистрационных исследованиях среди пациентов, получавших терапию пегинтерфероном и рибавирином. Полный список этих состояний, в дальнейшем называемый сопутствующими заболеваниями или особыми популяциями (CSP), приводится в табл. 1. CSP были выделены на основе клинической оценки исследователя, которая производилась с учетом проспективных четко определенных сопутствующих заболеваний, лабораторных отклонений и демографических характеристик. В это исследование были включены только пациенты, ранее не получавшие лечения.

Критериями исключения были коинфекция ВИЧ или вирусом гепатита А; балл по шкале Чайлда — Пью минимум В7; наличие в анамнезе признаков/симптомов декомпенсированных заболеваний печени, таких как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода; хронические заболевания печени, вызванные иной причиной, чем гепатит С; признаки или симптомы гепатоцеллюлярной карциномы; уровень нейтрофилов менее $1,5 \cdot 10^9$ клеток/л, уровень тромбоцитов менее $70 \cdot 10^9$ клеток/л, уровень гемоглобина менее 120 г/л у женщин или менее 130 г/л у мужчин; повышенный риск анемии в начале исследования; ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярное заболевание, нарушение толерантности к снижению уровня гемоглобина более чем на 40 г/л; тяжелое психическое расстройство (в частности, депрессия) в анамнезе, тяжелая ретинопатия, плохо контролируемое заболевание щитовидной железы или эпилепсия. Беременные

и кормящие женщины также были исключены из исследования.

Лечение

Пациенты получали комбинированную терапию пегинтерфероном и рибавирином. Выбор препарата производился лечащим врачом (т.е. пациенты не были рандомизированы или распределены в определенную группу). Врачи могли свободно выбирать и назначать терапию (дозы, длительность) тем или иным лекарственным препаратом согласно местно зарегистрированным показаниям к применению/инструкции к данным препаратам.

Результаты

СВО считался достигнутым, если РНК HCV не определялась в плазме крови через 24 недели после окончания курса лечения. Быстрый вирусологический ответ (БВО) был достигнут, если РНК HCV не определялась в плазме крови на 4-й неделе лечения. Ранний вирусологический ответ (РВО) считался достигнутым, если РНК HCV не определялась в плазме крови на 12-й неделе лечения. Рецидив был определен как обнаружение РНК HCV во время наблюдения после лечения у пациентов, у которых РНК HCV по окончании лечения не определялась. Из-за «реального» характера исследования анализы на РНК HCV проводились в местных лабораториях с использованием различных тестов с разными значениями чувствительности. Чтобы результаты анализов, полученные в различных лабораториях, были сравнимы, вирусологический ответ определялся как уровень РНК HCV менее 50 МЕ/мл или отсутствие РНК HCV (если тест, проведенный в другой лаборатории, имел иной предел обнаружения). Приверженность пациента к лечению считалась хорошей, если пациент получил не менее 80 % планового курса терапии пегинтерфероном и рибавирином (80 % от запланированной дозы пегинтерферона и рибавирина в течение по крайней мере 80 % запланированного времени терапии).

Статистический анализ

Планировалось, что данные будут получены от 4950 пациентов в течение 3 лет. В данном исследовании были представлены результаты пациентов, ранее не получавших лечения, как с CSP, так и без CSP, что представлено в табл. 1.

Анализ эффективности и безопасности проводился как у всех пациентов, которым намеревались проводить терапию, так и у всех больных, получивших хотя бы одну дозу препарата, участвующего в исследовании. Непрерывные переменные были обобщены с помощью описательной статистики (число случаев, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум). Категориальные переменные были обобщены с помощью подсчета пациентов и процентных отношений. Различия между прогностическими факторами (т.е. пол, индекс массы тела (ИМТ) и т.д.) были

определены с помощью теста χ^2 или точного критерия Фишера, в зависимости от обстоятельств. Статистические тесты были двусторонними, и уровень погрешности был установлен в пределах 0,05. Были проведены поисковые логистические регрессионные анализы с целью изучения воздействия различных исходных прогностических факторов на CSP и частоту рецидивов. Статистический анализ проводили с использованием SAS, версия 9.2 (SAS Institute Inc, Кэри, Северная Каролина, США).

Результаты

В общей сложности 5399 ранее не леченных пациентов (2872 чел. (53,2 %) без CSP и 2527 (46,8 %) — с CSP) получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата в 181 медицинском центре Италии. Первый пациент был включен в исследование 27 января 2005 года, а последний — 1 декабря 2009 года. В исследовании принимали участие преимущественно белые (98,2 %) пациенты и мужчины (59,8 %), средний возраст составил 49,2 года и средний ИМТ — 25,3 кг/м² (табл. 2). В общей сложности 47,2; 30,1; 17,7 и 5,0 % пациентов были инфицированы генотипами 1, 2, 3 и 4 HCV соответственно.

Значимыми различиями между пациентами с CSP и без них были: средний возраст (45,7 по сравнению с 53,1 года), количество пациентов с минимальным фиброзом (F0–1; 60,8 по сравнению с 43,6 %) и с циррозом (F4; 2,4 по сравнению с 12,5 %), доля больных с 1-м (49,5 по сравнению с 44,6 %) и 2-м генотипом HCV (25,7 по сравнению с 35,0 %) (табл. 2).

У пациентов с CSP (n = 2527) наиболее распространенными сопутствующими состояниями были ожирение и сахарный диабет (n = 745; 29,5 %), гипотиреоз или гипертиреоз во время терапии (n = 233; 9,2 %) и компенсированный цирроз без портальной гипертензии (n = 230; 9,1 %); наиболее распространенными отклонениями лабораторных показателей от нормы были повышение уровня аутоиммунных маркеров без диагностированных аутоиммунных заболеваний (n = 301; 11,9 %) и повышение уровня ферритина (n = 261; 10,3 %). 24,9 % (n = 628) пациентов были старше 65 лет (табл. 1).

Большая часть пациентов получала пегинтерферон α -2a (40 кДа) (n = 3513; 65,1 %), а не пегинтерферон α -2b (12 кДа) (n = 1886; 34,9 %). Средняя начальная доза рибавирина была почти одинаковой у пациентов, получавших пегинтерферон α -2a (40 кДа) (13,6 мг/кг

Таблица 1 — Ранее не леченные пациенты с сопутствующими заболеваниями, отклонениями лабораторных показателей от нормы или демографическими особенностями, отнесенными в категорию CSP, в исследовании PROBE^a

Коморбидные состояния [N (%)] ^c	Всего (N = 2527) ^b	Генотип HCV			
		1 (n = 1128)	2 (n = 885)	3 (n = 397)	4 (n = 117)
Ожирение или сахарный диабет (тип I или II)	745 (29,5)	378 (33,5)	235 (26,6)	91 (22,9)	41 (35,0)
Пожилой возраст (> 65 лет)	628 (24,9)	254 (22,5)	361 (40,8)	6 (1,5)	7 (6,0)
Аутоиммунные маркеры без аутоиммунного заболевания	301 (11,9)	124 (11,0)	99 (11,2)	66 (16,6)	12 (10,3)
Повышенный уровень ферритина	261 (10,3)	116 (10,3)	83 (9,4)	46 (11,6)	16 (13,7)
Гипотиреоз или гипертиреоз (получение медикаментозной терапии)	233 (9,2)	120 (10,6)	87 (9,8)	20 (5,0)	6 (5,1)
Компенсированный цирроз без портальной гипертензии	230 (9,1)	127 (11,3)	58 (6,6)	30 (7,6)	15 (12,8)
Смешанная криоглобулинемия	228 (9,0)	95 (8,4)	82 (9,3)	42 (10,6)	9 (7,7)
Наркозависимость, леченная или не леченная метадонном	188 (7,4)	69 (6,1)	9 (1,0)	94 (23,7)	16 (13,7)
Стабильно нормальный уровень АЛТ	191 (7,6)	50 (4,4)	117 (13,2)	16 (4,0)	8 (6,8)
Психические расстройства легкой и умеренной степени	176 (7,0)	72 (6,4)	59 (6,7)	37 (9,3)	8 (6,8)
Компенсированный цирроз с портальной гипертензией	126 (5,0)	68 (6,0)	27 (3,1)	24 (6,0)	7 (6,0)
Гемоглобинопатия	81 (3,2)	35 (3,1)	23 (2,6)	18 (4,5)	5 (4,3)
Коинфекция HBV — HCV	60 (2,4)	33 (2,9)	13 (1,5)	13 (3,3)	1 (0,9)
Заклученные	36 (1,4)	13 (1,2)	1 (0,1)	17 (4,3)	5 (4,3)
Гемофилия	13 (0,5)	9 (0,8)	1 (0,1)	3 (0,8)	0

Примечания: ^a — на основании клинической оценки, сделанной врачами при скрининге; ^b — наличие сопутствующей патологии выявляли при клинической оценке, при этом могли быть отличия от исходных характеристик; ^c — некоторые пациенты имели более чем одно CSP.

Таблица 2 — Исходные характеристики (все ранее не леченные пациенты)

	Все пациенты (N = 5399)	Пациенты без CSP (n = 2872)	Пациенты с CSP (n = 2527)
Мужской пол (n (%))	3230 (59,8)	1774 (61,8)	1456 (57,6)
Белая раса (n (%))	5301 (98,2)	2805 (97,7)	2496 (98,8)
Возраст (среднее ± СО (диапазон)) (лет)	49,2 ± 12,9 (18–81)	45,7 ± 11,5 (18–68)	53,1 ± 13,3 (18–81)
Возраст > 65 лет (n (%))	574 (10,6)	8 (0,3)	566 (22,4)
Масса тела (среднее ± СО (диапазон)) (кг)	71,9 ± 12,2 (45–120)	70,1 ± 10,8 (45–105)	74,0 ± 13,4 (45–120)
ИМТ (среднее ± СО (диапазон)) (кг/м ²)	25,3 ± 3,6 (16–48)	24,4 ± 2,7 (16–30)	26,3 ± 4,1 (17–48)
ИМТ < 25 кг/м ² (n (%))	2709 (50,2)	1641 (57,1)	1068 (42,3)
ИМТ 25–29,9 кг/м ² (n (%))	2184 (40,5)	1231 (42,9)	953 (37,7)
ИМТ ≥ 30 кг/м ² (n (%))	506 (9,4)	0	506 (20,0)
Способ заражения HCV-инфекцией			
Неизвестный	3042 (56,3)	1596 (55,6)	1446 (57,2)
Чрескожный (включая ВВН)	1195 (22,1)	668 (23,3)	527 (20,9)
Трансфузионный	549 (10,2)	288 (10,0)	261 (10,3)
Операционный	445 (8,2)	215 (7,5)	230 (9,1)
Другой	168 (3,1)	105 (3,7)	63 (2,5)
Уровень АЛТ в сыворотке крови (среднее ± СО (диапазон)) (IU/l)	104 ± 89 (2–1287)	99 ± 80 (2–1287)	110 ± 98 (8–1148)
Нормальный уровень АЛТ (n (%))	850 (15,7)	427 (14,9)	423 (16,7)
Уровень АЛТ в 1–3 раза превышает ВГН (n (%))	3308 (61,3)	1877 (65,4)	1431 (56,6)
Уровень АЛТ > 3 раза превышает ВГН (n (%))	1241 (23,0)	568 (19,8)	673 (26,6)
Биопсия печени при включении в исследование (n) ^a	2368	1289	1079
Стадия фиброза по шкале Metavir (n (%))^a			
F0–1	1254 (53,0)	784 (60,8)	470 (43,6)
F2	658 (27,8)	355 (27,5)	303 (28,1)
F3	269 (11,4)	107 (8,3)	162 (15,0)
F4	166 (7,0)	31 (2,4)	135 (12,5)
Генотип HCV (n (%))			
1a	434 (8,0)	265 (9,2)	169 (6,7)
1b	2039 (37,8)	1114 (38,8)	925 (36,6)
1a/1b	76 (1,4)	42 (1,5)	34 (1,3)
2-й	1624 (30,1)	739 (25,7)	885 (35,0)
3-й	957 (17,7)	560 (19,5)	397 (15,7)
4-й	269 (5,0)	152 (5,3)	117 (4,6)
Уровень РНК HCV (n (%)) (МЕ/мл)			
≤ 500 000	1784 (33,0)	939 (32,7)	845 (33,4)
> 500 000	3355 (62,1)	1808 (63,0)	1547 (61,2)
Неизвестен	260 (4,8)	125 (4,4)	135 (5,3)

Примечания: СО — стандартное отклонение; ВВН — внутривенное введение наркотиков; ВГН — верхняя граница нормы; к CSP относятся некоторые сопутствующие медицинские состояния, отклонения лабораторных показателей от нормы и демографические характеристики, которые либо были недостаточно представлены, либо использовались как критерии исключения в предрегистрационных исследованиях (полный список представлен в табл. 1); ^a — биопсия печени была выполнена у 2368 (43,9 %) пациентов, включая 1289 лиц без сопутствующих заболеваний и 1079 — с сопутствующими заболеваниями. Процентные показатели основаны на количестве пациентов, которым предварительно выполняли биопсию печени (о стадии не сообщается у 21 пациента, включая 12 человек с сопутствующей патологией и 9 лиц без сопутствующей патологии).

(диапазон 4,9–23,3 мг/кг)) и пегинтерферон α -2b (12 кДа) (13,7 мг/кг (диапазон 3,7–23,1 мг/кг)). Кроме того, средняя начальная доза рибавирина была одинаковой у пациентов как с CSP, так и без CSP, которые получали пегинтерферон α -2a (40 кДа) (13,9 по сравнению с 13,3 мг/кг соответственно) и пегинтерферон α -2b (12 кДа) (14,0 по сравнению с 13,4 мг/кг соответственно).

Количество пациентов, которые получили хотя бы 80 % дозы пегинтерферона, было практически одинаковым среди лиц как с CSP, так и без CSP, которым был назначен пегинтерферон α -2a (40 кДа) (73,0 по сравнению с 71,6 % соответственно) и пегинтерферон α -2b (12 кДа) (70,1 по сравнению с 66,7 %), в то время как

доля пациентов, получавших рибавирин, — не менее 80 % (72,2 по сравнению с 70,5 % соответственно у пациентов, получавших пегинтерферон α -2a, и 68,6 по сравнению с 65,8 % у пациентов, получавших пегинтерферон α -2b (12 кДа)).

В общей сложности 1581 (29,3 %) больной, в том числе 913 (28,3 %) и 668 (30,8 %) пациентов с CSP и без них соответственно, преждевременно выбыли из исследования (табл. 3).

Вирусологический ответ

Показатели БВО и РВО были самыми высокими у пациентов со 2-м генотипом заболевания, а самыми низкими — у пациентов с 1-м генотипом (табл. 4).

Таблица 3 — Причины выбывания из исследования

	Все пациенты (N = 5399)	Пациенты без CSP (n = 2872)	Пациенты с CSP (n = 2527)
Общее количество пациентов, выбывших из исследования (n (%))	1581 (29,3)	805 (28,0)	776 (30,7)
Причина выбывания (n (%))			
Неудовлетворительный вирусологический ответ	449 (8,3)	243 (8,5)	206 (8,2)
Побочные явления	402 (7,4)	188 (6,5)	214 (8,5)
Нарушение режима терапии	325 (6,0)	158 (5,5)	167 (6,6)
Утрата контакта с пациентами	190 (3,5)	111 (3,9)	79 (3,1)
Возрастание уровня вирусемии	104 (1,9)	62 (2,2)	42 (1,7)
Клиническое ухудшение	31 (0,6)	13 (0,5)	18 (0,7)
Существенные отклонения от схемы лечения	18 (0,3)	6 (0,2)	12 (0,5)
Другие причины	56 (1,0)	24 (0,8)	32 (1,3)
Смерть	6 (0,1)	0	6 (0,2)

Таблица 4 — Частота вирусологического ответа на 4-й и 12-й неделе лечения

	Генотип HCV			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Все пациенты (n/N (%))				
Анализ РНК HCV на 4-й неделе	694/2549 (27,2)	551/1624 (33,9)	312/957 (32,6)	99/269 (36,8)
Достигнут БВО	213/694 (30,7)	438/551 (79,5)	216/312 (69,2)	48/99 (48,5)
Анализ РНК HCV на 12-й неделе	1605/2549 (63,0)	1001/1624 (61,6)	597/957 (62,4)	160/269 (59,5)
Достигнут РВО	951/1605 (59,3)	938/1001 (93,7)	533/597 (89,3)	109/160 (68,1)
Пациенты без CSP (n/N (%))				
Анализ РНК HCV на 4-й неделе	377/1421 (26,5)	258/739 (34,9)	186/560 (33,2)	57/152 (37,5)
Достигнут БВО	132/377 (35,0)	213/258 (82,6)	138/186 (74,2)	31/57 (54,4)
Анализ РНК HCV на 12-й неделе	896/1421 (63,1)	457/739 (61,8)	348/560 (62,1)	88/152 (57,9)
Достигнут РВО	566/896 (63,2)	422/457 (92,3)	313/348 (89,9)	63/88 (71,6)
Пациенты с CSP (n/N (%))				
Анализ РНК HCV на 4-й неделе	317/1128 (28,1)	293/885 (33,1)	126/397 (31,7)	42/117 (35,9)
Достигнут БВО	81/317 (25,6)	225/293 (76,8)	78/126 (61,9)	17/42 (40,5)
Анализ РНК HCV на 12-й неделе	709/1128 (62,9)	544/885 (61,5)	249/397 (62,7)	72/117 (61,5)
Достигнут РВО	385/709 (54,3)	516/544 (94,9)	220/249 (88,4)	46/72 (63,9)

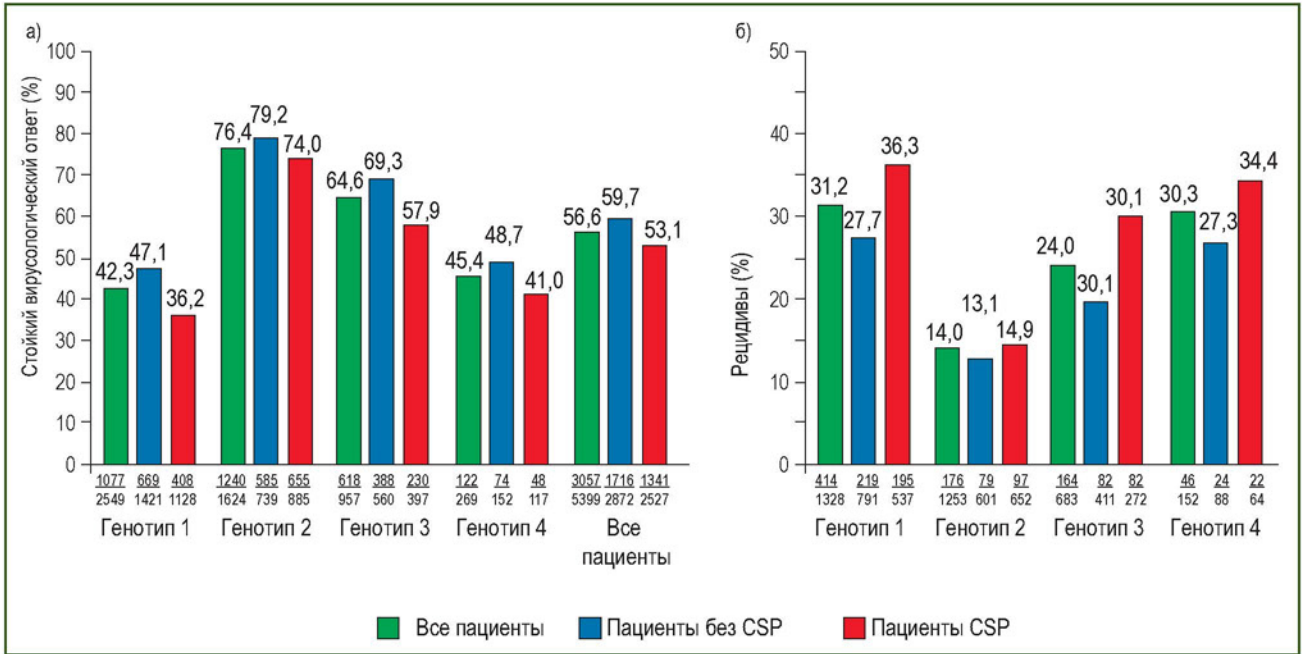


Рисунок 1 — Стойкий вирусологический ответ (а) и частота рецидивов (б) вируса гепатита С, общие и у пациентов с CSP или без них

Общая частота СВО составила 56,6 % (3057/5399). Уровень СВО был сходным у пациентов, инфицированных генотипами 1 (42,3 %) и 4 (45,4 %), и выше — у пациентов, инфицированных генотипами 2 (76,4 %) и 3 (64,6 %) (рис. 1а).

СВО был достигнут у 59,7 % (1716/2872) пациентов без CSP и у 53,1 %, имевших по крайней мере одну характеристику, которая соответствовала определению CSP (1341/2527).

Среди пациентов, у которых был достигнут ответ по окончании терапии, общая частота рецидивов составляла 31,2; 30,3; 24,0 и 14,0 % у лиц с 1, 4, 3 и 2-м генотипами соответственно и была ниже у пациентов без CSP, чем у пациентов с CSP (рис. 1б).

У пациентов с 1, 2, 3 и 4-м генотипами, которые достигли БВО, уровни СВО составили соответственно 69,5 % (148/213), 85,2 % (373/438), 76,9 % (166/216) и 70,8 % (34/48). Это соответствует положительной прогностической значимости БВО для оценки вероятности достижения СВО (69,5; 85,2; 76,9 и 70,8 % соответственно). Среди лиц, которые не достигли БВО, частота достижения СВО у пациентов с генотипами 1, 2, 3 и 4 составляла 37,2 % (179/481), 66,4 % (75/113), 45,8 % (44/96) и 33,3 % (17/51) соответственно.

С другой стороны, у лиц, которые не достигли БВО, вероятность недостижения СВО (т.е. отрицательная прогностическая ценность) составляла 62,8; 33,6; 54,2 и 66,7 % соответственно.

Среди пациентов, которые не достигли БВО, но достигли РВО (или лица с БВО, у которых анализ на РНК HCV на 12-й неделе был положительным), частота достижения СВО составила 63,4 % (123/194), 77,0 % (57/74), 54,0 % (34/63) и 63,2 % (12/19) у лиц с 1, 2, 3 и 4-м генотипами соответственно. Это со-

ответствует положительной прогностической ценности РВО для оценки вероятности достижения СВО (63,4; 77,0; 54,0 и 63,2 % соответственно). Среди лиц, которые не достигли РВО, частота достижения СВО у пациентов с 1, 2, 3 и 4-м генотипами составила 16,0 % (29/181), 31,6 % (6/19), 28,6 % (4/14) и 13,3 % (2/15). С другой стороны, у лиц, которые не достигли РВО, вероятность недостижения СВО (т.е. отрицательная прогностическая ценность) составила 84,0; 68,4; 71,4 и 86,7 % соответственно. У пациентов с 1-м генотипом базовый уровень РНК HCV составлял 500 000 МЕ/мл или менее (31,6 % (765/2421) пациентов). Частота достижения СВО у этих пациентов была значительно выше, чем у лиц с базовым уровнем РНК HCV > 500 000 МЕ/мл (50,2 % (384/765) по сравнению с 38,6 % (640/1656)).

У 80,5 % (1070/1329) пациентов с 1-м генотипом заболевания не было фиброза либо отмечался минимальный фиброз (METAVIR F0–2), и из них только 44,8 % (479/1070) достигли СВО. Для сравнения: частота достижения СВО составила 27,0 % (70/259) у лиц со стадией фиброза F3–4. У пациентов, у которых отмечались низкий исходный уровень РНК HCV и отсутствие фиброза/минимальный фиброз в начале исследования, частота СВО составила 53,3 % (170/319).

Исходные факторы и факторы, ассоциированные с лечением, влияющие на достижение СВО

Множественный логистический регрессионный анализ показал, что несколько базовых факторов были значимо связаны с достижением СВО у пациентов со 2-м и 3-м генотипами, отсутствием цирроза, базовым уровнем РНК HCV ≤ 500 000 МЕ/мл,

уровнем АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормы, возрастом ≤ 65 лет и ИМТ < 25 кг/м². Переменными факторами, ассоциированными с более высокими показателями СВО, были прохождение не менее 80 % курса лечения (получение не менее 80 % от запланированной дозы как пегинтерферона, так и рибавирина) и назначение пегинтерферона α -2a (40 кДа) (рис. 2а).

Когда множественный логистический регрессионный анализ проводился только в отношении пациентов с 1-м генотипом заболевания, то такие факторы, как отсутствие цирроза, уровень РНК HCV $\leq 500\,000$ МЕ/мл, уровень АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормы, ИМТ < 25 кг/м² и лечение пегинтерфероном α -2a (40 кДа), являлись предикторами СВО (рис. 2б). У пациентов со 2-м и 3-м генотипом таких предикторов было всего два — отсутствие цирроза и уровень РНК HCV $\leq 500\,000$ МЕ/мл (рис. 2в).

Исходными и ассоциированными с лечением факторами, которые являлись предикторами рецидива со значительно более высокой вероятностью, были 1, 3 или 4-й генотип заболевания (по сравнению с генотипом 2), наличие цирроза, базовый уровень РНК HCV $> 500\,000$ МЕ/мл и ИМТ более 25 кг/м² (рис. 2г). Не было выявлено ассоциации других факторов (приверженность к терапии пегинтерфероном или рибавирином или назначение любого типа пегинтерферона) с рецидивом. Когда анализ ограничивался пациентами с 1-м генотипом, только базовый уровень РНК HCV $> 500\,000$ МЕ/мл и наличие цирроза были тесно ассоциированы с рецидивом (данные не показаны). Когда совместный анализ проводился для всех пациентов со 2-м и 3-м генотипами, базовый уровень РНК HCV $> 500\,000$ МЕ/мл, наличие цирроза, ИМТ более 25 кг/м², 3-й генотип в значительной степени были ассоциированы с рецидивом (данные не показаны).

Побочные эффекты

В целом 2038 (37,7 %) пациентов сообщили о побочных эффектах терапии. Анемия ($n = 524$; 9,7 %), нейтропения ($n = 361$; 6,7 %), астения ($n = 356$; 6,6 %), зуд ($n = 189$; 3,5 %) и депрессия ($n = 168$; 3,1 %) были наиболее частыми побочными явлениями. В общей сложности 262 (4,9 %) пациента имели хотя бы один побочный эффект, наиболее распространенными из них были анемия ($n = 45$; 0,8 %), нейтропения ($n = 33$; 0,6 %) и депрессия ($n = 23$; 0,4 %).

Побочные эффекты привели к прекращению терапии у 402 пациентов (7,4 %). В ходе исследования были зарегистрированы шесть смертей, две из которых были связаны с лечением: причиной смерти 68-летней белой женщины была острая респираторная недостаточность, 57-летний белый мужчина умер от разрыва аорты вследствие аневризмы.

Дискуссия

Результаты данного крупного многоцентрового исследования, проведенного среди населения Ита-

лии, подтверждают результаты предыдущих рандомизированных исследований терапии у пациентов, ранее не получавших лечения. Частота СВО в исследовании PROBE составила 57 % в целом и 76, 65, 45 и 42 % у пациентов с 2, 3, 4 и 1-м генотипами соответственно. Эти данные совпадают с результатами, полученными в регистрационных исследованиях двух коммерчески доступных пегилированных интерферонов, в которых частота СВО варьировала от 54 до 63 % в целом, от 42 до 52 % — у пациентов с 1-м генотипом и от 76 до 84 % — со 2-м или 3-м генотипами заболевания [4–6]. Более того, частота СВО у пациентов со 2-м или 3-м генотипами, принимавших участие в исследовании PROBE, была практически идентична данным, которые были получены после 24 недель терапии пегинтерфероном α -2a (40 кДа) и рибавирином в крупном проспективном рандомизированном международном исследовании (75 и 66 % соответственно) [7]. Очень похожие результаты испытания PROBE и этих хорошо спланированных крупных рандомизированных международных исследований особенно впечатляют, если учесть, что в PROBE участвовал очень широкий спектр пациентов, включая некоторые группы населения, которые были либо недостаточно представлены в международных рандомизированных исследованиях, либо специально исключены из них.

Результаты исследования PROBE примечательны также включением в анализ большего количества плохо поддающихся лечению пациентов, таких как люди старшего возраста и пациенты с CSP. В общей сложности 2527 пациентов (46,8 %) в исследовании PROBE имели характеристики, которые были либо мало представлены в клинических исследованиях, либо приводили к исключению из них. Средняя частота СВО у таких пациентов равнялась 53,1 %, что значительно ниже, чем у пациентов без CSP (59,7 %). Эти показатели не изменялись при разделении пациентов в зависимости от генотипа. Курс терапии пегинтерфероном и рибавирином был идентичным у пациентов с CSP и без них. Более низкая частота СВО у пациентов с CSP объясняется, по крайней мере частично, более низкой частотой БВО и более высокой частотой рецидивов. Тем не менее, несмотря на сравнительно низкие средние показатели СВО у такой разнородной популяции, результаты показывают, что эти пациенты действительно хорошо отвечают на терапию пегинтерфероном и рибавирином и не должны автоматически исключаться из кандидатов на лечение. Побочные эффекты, представленные в исследовании, были типичными, и о них сообщалось ранее (для пегилированного интерферона и рибавирина). Количество случаев прекращения терапии из-за побочных эффектов было сопоставимо с таковым в регистрационных исследованиях пегилированных интерферонов (7,4 %) или ниже (5–15 % в зависимости от дозы рибавирина и длитель-

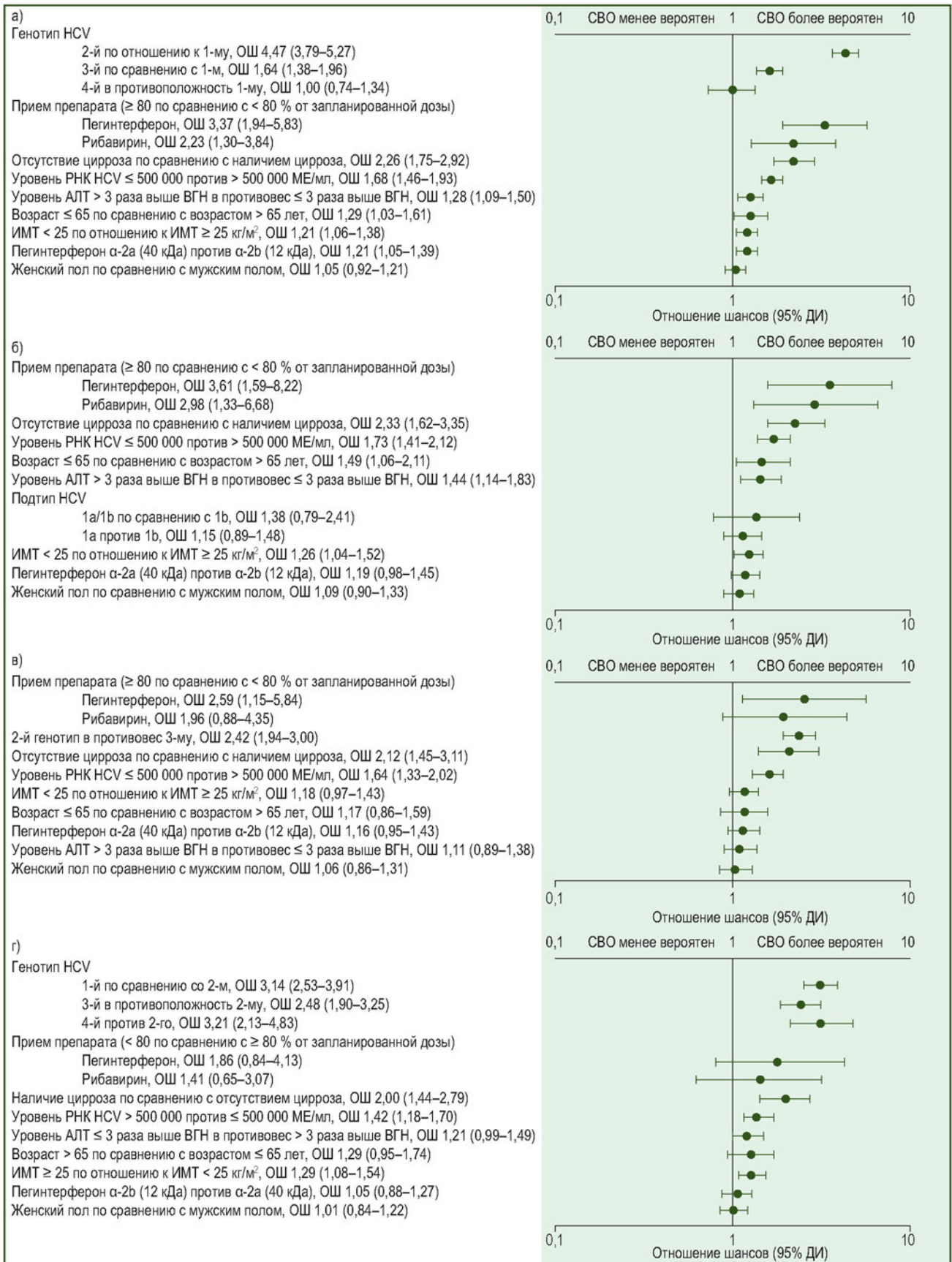


Рисунок 2 — Факторы, связанные с устойчивым вирусологическим ответом: у всех пациентов (а), пациентов с генотипом 1 (б), пациентов с генотипами 2 и 3 (в), при рецидиве у всех пациентов (г)

ности лечения) [4–7]. Учитывая широкие критерии включения в настоящее исследование, эта находка позволяет предположить, что врачи, участвовавшие в исследовании, использовали эффективные стратегии по минимизации побочных эффектов, вероятно, в результате сотрудничества с клиническими экспертами.

Ингибиторы протеаз HCV, боцепревир и теллапревир, имеют потенциал для увеличения частоты СВО и уменьшения продолжительности терапии у пациентов с 1-м генотипом при использовании в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином [8–10]. Тем не менее комбинация пегинтерферона и рибавирина остается стандартом лечения пациентов с другими генотипами HCV [2, 11]. Кроме того, пациенты с сопутствующими заболеваниями и отклонениями лабораторных показателей от нормы не были представлены в регистрационных испытаниях пегинтерферона и рибавирина либо были вообще исключены из них. Многие такие пациенты были также недостаточно представлены в более поздних исследованиях боцепревира и теллапревира или исключены из них.

Ограничения исследования PROBE включают в себя стандартные ограничения обсервационных исследований — отсутствие рандомизации групп пациентов и широту моделей оценки результатов. Временной период, в течение которого проводилось исследование, характеризовался эволюцией подхода к лечению гепатита С с помощью попыток оптимизировать дозу и продолжительность терапии. Например, значимость БВО как предиктора ответа была обнаружена только в ходе исследования, что означает, что не у всех пациентов оценивался БВО [12, 13]. С учетом недавнего открытия значимости генотипов IL28B в прогнозировании результатов лечения [14] отсутствие таких данных в настоящем исследовании ограничивает возможности для стратификации и интерпретирования результатов в зависимости от генотипа IL28B.

Выводы

Исследование PROBE предоставляет полную клиническую картину подходов к терапии гепатита С в Италии, в том числе у пациентов с CSP. Результаты показывают, что частота СВО выше у пациентов без CSP, а также то, что СВО может быть достигнут у значительной части лиц с CSP. Эти данные особенно полезны при планировании терапии гепатита С, которая продолжает совершенствоваться с учетом недавнего появления генетического тестирования пациентов, а также первых антивирусных агентов прямого действия.

Список литературы

1. Muhlberger N., Schwarzer R., Lettmeier B., Sroczynski G., Zeuzem S., Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality // *BMC Public Health*. — 2009. — 9. — 34.

2. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology*. — 2009. — 49. — 1335-1374.

3. Swain M.G., Lai M.Y., Shiffman M.L., Cooksley W.G., Zeuzem S., Dieterich D.T. et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin // *Gastroenterology*. — 2010. — 139. — 1593-1601.

4. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., Shiffman M., Reindollar R. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet*. — 2001. — 358. — 958-965.

5. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Gonçales F.L. Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 347. — 975-982.

6. Hadziyannis S.J., Sette H. Jr, Morgan T.R., Balan V., Diago M., Marcellin P. et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — 140. — 346-355.

7. Shiffman M.L., Suter F., Bacon B.R., Nelson D., Harley H., Solà R. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357. — 124-134.

8. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. — 2011. — 54. — 1433-1444.

9. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A.M., Reddy K.R., Bzowej N.H. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 364. — 2405-2416.

10. Poordad F., McCone J. Jr, Bacon B.R., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 364. — 1195-1206.

11. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* — 2011. — 55. — 245-264.

12. Ferenci P., Fried M.W., Shiffman M.L., Smith C.I., Marinos G., Gonçales F.L. Jr et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin // *J. Hepatol.* — 2005. — 43. — 425-433.

13. Ferenci P., Laferl H., Scherzer T.M., Gschwantler M., Maieron A., Brunner H. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response // *Gastroenterology*. — 2008. — 135. — 451-458.

14. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*. — 2009. — 461. — 399-401.

Оригінал статті опублікован в *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2014, 26: 388-395

Получено 16.06.14 ■

Antonio Craxi^a, Felice Piccinino^b, Alessia Ciancio^c, Claudio Iannacone^d, Barbara Deodato^e, Caterina Golotta^e, Antonio Ascione^f

^aDepartment of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Palermo, Palermo

^bDepartment of Public Medicine, Section of Infectious Diseases, Second University of Naples, Naples

^cDepartment of Gastroenterology and Hepatology, University of Torino, Torino

^dSPARC Consulting, Milan,

^eRoche SpA, Monza

^fDepartment of Medicine, Centre for Liver Disease, Fatebenefratelli Hospital, Napoli, Italy

РЕАЛЬНІ ПІДСУМКИ ТЕРАПІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С: ПЕРВИННІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ PROBE

Резюме. Це велике проспективне багатоцентрове когортне дослідження спрямоване на вдосконалення підходів до терапії хронічного гепатиту С (HCV) у реальній клінічній практиці. **Методи дослідження.** Різні групи дорослого населення з HCV, у тому числі пацієнти з супутніми захворюваннями, відхиленнями лабораторних показників від норми й демографічними особливостями (коморбідні стани або особливі популяції (CSP)), про які подано недостатньо інформації або які були виключені з реєстраційних досліджень пегінтерферону, отримували терапію пегінтерфероном α -2a (40 кДа) або α -2b (12 кДа) і рибавірином (на розсуд дослідника). **Результати.** Під час дослідження 5399 раніше не лікованих пацієнтів (2527 (46,8 %) з CSP) отримували терапію пегінтерфероном α -2a (n = 3513; 65,1 %) або пегінтерфероном α -2b (n = 1886; 34,9 %). Стійку вірусологічну відповідь (СВО) було досягнуто у 56,6 % (3057/5399) пацієнтів

у цілому: у 59,7 % (1716/2872) пацієнтів без CSP і у 53,1 % (1341/2527) — з CSP. Значущими предикторами СВО були 2-й або 3-й генотип захворювання, відсутність цирозу, рівень РНК HCV \leq 500 000 МО/мл, рівень аланінамінотрансферази, що в 3 рази перевищує верхню межу норми, вік понад 65 років, індекс маси тіла $<$ 25 кг/м², проходження не менше ніж 80 % планового курсу терапії пегінтерфероном і рибавірином і призначення пегінтерферону α -2a. **Висновки.** Дослідження послужило джерелом докладної інформації про результати терапії HCV в різних групах населення, що включали велику кількість хворих із CSP, і дало уявлення про можливість екстраполяції результатів, отриманих в обмежених умовах рандомізованих реєстраційних досліджень.

Ключові слова: супутні захворювання, Італія, пегінтерферон α , особливі групи населення, стійка вірусологічна відповідь.

Antonio Craxi^a, Felice Piccinino^b, Alessia Ciancio^c, Claudio Iannacone^d, Barbara Deodato^e, Caterina Golotta^e, Antonio Ascione^f

^aDepartment of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Palermo, Palermo

^bDepartment of Public Medicine, Section of Infectious Diseases, Second University of Naples, Naples

^cDepartment of Gastroenterology and Hepatology, University of Torino, Torino

^dSPARC Consulting, Milan,

^eRoche SpA, Monza

^fDepartment of Medicine, Centre for Liver Disease, Fatebenefratelli Hospital, Napoli, Italy

REAL-WORLD OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C: PRIMARY RESULTS OF THE PROBE STUDY

Summary. Background. This large prospective multicentre cohort study aimed to improve knowledge of therapy for chronic hepatitis C (CHC) in real clinical practice. **Methods.** A diverse population of adults with CHC including patients with comorbid conditions, laboratory abnormalities and demographic features (comorbidities or special populations (CSP)) who were under-represented or excluded from peginterferon registration studies was treated with peginterferon α -2a (40 kDa) or α -2b (12 kDa) plus ribavirin at the investigator's discretion. **Results.** During the study, 5399 treatment-naïve patients 2527 (46.8 %) with CSP received peginterferon α -2a (n = 3513; 65.1 %) or peginterferon α -2b (n = 1886; 34.9 %). The sustained virological response rate was 56.6 % (3057/5399) overall, 59.7 % (1716/2872) in patients without CSP and 53.1 % (1341/2527)

in patients with CSP. Significant predictors of sustained virological response included hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection, absence of cirrhosis, hepatitis C virus RNA \leq 500 000 IU/ml, alanine transaminase quotient $>$ 3 x the upper limit of normal, age \leq 65 years, BMI $<$ 25 kg/m², at least 80 % of the planned exposure to peginterferon and ribavirin and prescription of peginterferon α -2a. **Conclusion.** The results provide detailed information on the outcome of therapy for CHC in a diverse Italian population that included a large number of patients with CSP and provides an insight into the generalizability of the results obtained in the more restricted setting of randomized registration trials.

Key words: comorbidities, Italy, peginterferon α , special populations, sustained virological response.