

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА 2В В СОСТАВЕ ДВОЙНОЙ (ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОН АЛЬФА 2В И РИБАВИРИН) И ТРОЙНОЙ (СИМЕПРЕВИР, ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОН АЛЬФА 2В И РИБАВИРИН) СХЕМЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С. ОПЫТ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Н.П. Блохина¹, Е.А. Нурмухаметова¹, М.Г. Русанова¹, И.В. Гагарина¹, Е.С. Марьямова¹,
Н.А. Кузнецова¹, Т.В. Марьяновская¹, Т.В. Лопатина¹, О.В. Кузина¹, И.Н. Алексеева¹,
Е.Н. Шуренкова¹, А.В. Девяткин¹, Ю.Н. Линькова², М.А. Морозова²

¹ Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

² ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

The efficacy and safety of double (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon alfa 2b and ribavirin) treatment regimens in chronic hepatitis C patients.

The experience of everyday clinical practice

N.P. Blokhina¹, E.A. Nurmuhametova¹, M.G. Rusanova¹, I.V. Gagarina¹, E.S. Mar'jamova¹, N.A. Kuznetsova¹,
T.V. Mar'janovskaja¹, T.V. Lopatina¹, O.V. Kuzina¹, I.N. Alekseeva¹, E.N. Shurenkova¹, A.V. Devjatkin¹, Yu.N. Linkova²,
M.A. Morozova²

¹ Clinical Hospital for Infectious Diseases № 1, Moscow, Russia

² CJSC «BIOCAD», Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить эффективность, безопасность и переносимость применения цеpegинтерферона альфа 2b в составе двойной (цеpegинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревил, цеpegинтерферон альфа 2b и рибавирин) схем противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С в реальной клинической практике.

Материалы и методы. С 2013 по 2015 г. в Центре по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы 289 пациентов с хроническим гепатитом С получали противовирусную терапию (ПВТ) схемами, включавшими цеpegинтерферон альфа 2b. 267 пациентов получали цеpegинтерферон альфа 2b и рибавирин. 22 пациентам была назначена тройная схема ПВТ (симепревил, цеpegинтерферон альфа 2b и рибавирин). Эффективность лечения определялась частотой достижения вирусологического ответа через 12/24 недели после окончания терапии (УВО 12/24). В анализ безопасности включены все пациенты, получавшие цеpegинтерферон альфа 2b (n=289).

Результаты. 267 пациентов (74,5% (n=199) пациентов – 2/3 генотип, 25,5% (n=68) пациентов – 1 генотип HCV) получали цеpegинтерферон альфа 2b 1,5 мг/кг/нед. и рибавирин 800–1400 мг/сут. 22 пациентам с 1 генотипом (у большинства из них имелся фиброз F3–F4) был назначен симепревил 150 мг/сут, цеpegинтерферон альфа 2b 1,5 мг/кг/нед, рибавирин 800–1400 мг/сут в течение 12 недель, далее цеpegинтерферон альфа 2b и рибавирин в течение 12/36 недель.

При применении двойной схемы ПВТ УВО достигли 85,6% (n=113) пациентов с 2/3 генотипом и 64,6%

Abstract

The objective. To evaluate the efficacy, safety and tolerability of double (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon alfa 2b and ribavirin) treatment regimens in chronic hepatitis C patients in everyday clinical practice of the Hepatology Center in Clinical Infectious Diseases Hospital in Moscow.

Materials and methods. From 2013 to 2015 a total of 289 patients with chronic hepatitis C received antiviral therapy with cepeginterferon alfa 2b. 267 patients received combination of cepeginterferon alfa 2b and ribavirin. 22 patients received triple antiviral therapy with simeprevir, cepeginterferon alfa 2b and ribavirin. Treatment efficacy was assessed by the rate of sustained virologic response on 12/24 week after completion of antiviral therapy (SVR 12/24). In safety analysis all 289 patients were included. All cases of deterioration of the patient's condition and laboratory abnormalities were registered throughout the treatment period and follow up.

Results. 267 patients (74,5%, n=199, with 2/3 genotype, 25,5%, n = 68, with 1 genotype) received cepeginterferon alfa 2b 1,5 µg/kg/week and ribavirin 800-1400 daily (weight based). 22 patients with genotype 1 (the majority of them had advanced fibrosis (F3-F4) underwent triple therapy with simeprevir 150 mg once daily in combination with cepeginterferon alfa 2b 1,5 µg/kg/week and ribavirin 800-1400 mg daily (weight based) for 12 weeks, followed by cepeginterferon alfa 2b/ ribavirin therapy for 12-36 weeks. SVR was observed in 85,6% (n=113) of genotype 2/3 infected patients and in 64,6% (n=31) of genotype 1 infected patients. Among patients with mild or moderate fibrosis SVR rate was 90,7% in genotype 2/3 patients and 75% in genotype 1 patients. 21 patient completed the course of triple therapy. SVR was

($n=31$) пациентов с 1 генотипом HCV. Среди пациентов с фиброзом F1–F2 УВО зафиксирован у 90,7% пациентов с 2/3 генотипом HCV и у 75% с 1 генотипом HCV. Курс лечения тройной схемой терапии завершил 21 пациент, УВО достигли 71,4% ($n=15$) пациентов.

Зафиксированные нежелательные явления были характерны для применявшихся режимов терапии. В большинстве случаев реакции были незначительны или умеренно выражены.

Заключение. Опыт реальной клинической практики показал, что применение двойной схемы ПВТ (цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) эффективно и безопасно у пациентов как с 1, так и со 2/3 генотипами HCV. Оправдано назначение такой терапии пациентам, не имеющим предикторов неблагоприятного ответа на лечение. Добавление к комбинации цепэгинтерферона альфа 2b и рибавирина симепревира позволяет повысить эффективность терапии и сократить ее длительность при сохранении хорошего профиля безопасности у пациентов с 1 генотипом HCV и более продвинутыми стадиями заболевания.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, цепэгинтерферон альфа 2b, симепрепир.

Введение

В Российской Федерации (РФ) в структуре вирусных гепатитов на долю хронического гепатита С (ХГС) приходится 77,3% всех случаев. В 2014 г. заболеваемость ХГС в РФ составила 39,38 на 100 тыс. населения [1]. Как известно, HCV-инфекция характеризуется длительным бессимптомным течением и в отсутствие специфической противовирусной терапии (ПВТ) может привести к постепенному прогрессированию фиброза, развитию цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Кроме того, с HCV-инфекцией ассоциирован целый ряд непеченочных проявлений, таких как неходжкинская лимфома, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, криоглобулинемический васкулит, в ряде случаев, определяющих исход заболевания.

Основной целью ПВТ является полная элиминация вируса из организма. В клинической практике суррогатным показателем этого служит устойчивый вирусологический ответ (УВО). Достижение УВО позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и развитие жизнеугрожающих осложнений, что улучшает качество жизни пациента и определяет благоприятный жизненный прогноз. Увеличение количества пациентов, успешно завершивших курс ПВТ, является одним из ключевых факторов, определяющих снижение заболеваемости и распространённости ХГС в масштабах страны. В связи с этим представляется крайне важным обеспечение доступной, эффек-

observed in 71,4% ($n=15$) of patients. Registered adverse reactions were common for interferon/ribavirin based therapy. In most cases adverse events were moderate and matched grade 1-2 of CTCAE.

Conclusion. The present experience confirms the efficacy and safety of double therapy including cepeginterferon alfa 2b and ribavirin in genotype 1 and 2/3 infected patients. The use of this regimen is reasonable in patients who don't have negative predictive factors of response to interferon-based therapy. In patients with genotype 1 HCV and/or advanced fibrosis (F3-F4) adding of simeprevir to the cepeginterferon alfa/ribavirin combination reduces the duration of treatment, improves the efficacy, while maintaining a good safety profile.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, cepeginterferon alfa 2b, simeprevir.

тивной и безопасной ПВТ максимального количества HCV-инфицированных пациентов.

В течение последних 5 лет в большинстве стран Европы и США в клиническую практику были внедрены препараты прямого противовирусного действия (ПППД), применяющиеся как в комбинации с интерфероном (ИФН), так и в составе безинтерфероновых режимов терапии ХГС. По данным клинических исследований, новые терапевтические схемы, содержащие ПППД, обладают высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [2, 3]. Тем не менее, сохраняется необходимость дальнейшего изучения их влияния на патофизиологические процессы в ткани печени, определения долгосрочных последствий их использования на основании опыта их применения в реальной жизни.

Схемы ПВТ, содержащие ИФН, применяются для лечения ХГС более 15 лет и значительно лучше изучены. Определены факторы, отвечающие за благоприятный ответ на лечение, доступны результаты оценки последствий их применения в долгосрочной перспективе. Многолетний опыт применения таких режимов ПВТ позволяет прогнозировать и своевременно корректировать нежелательные явления. При этом особый интерес вызывают работы, показавшие снижение частоты осложнений цирроза печени и ГЦК у пациентов, получавших ИФН, но не достигших вирусологического ответа [4].

Крайне важно, что в настоящее время схемы ПВТ, содержащие ИФН, с финансовой точки зрения, доступны большинству HCV-

инфицированных пациентов, что определяет сохраняющуюся актуальность обсуждения мер, повышающих их эффективность, безопасность и переносимость.

Препараты ИФН альфа, применяющиеся для лечения ХГС, представлены стандартным ИФН и пегилированным ИФН (ПЭГ-ИФН). ПЭГ-ИФН образуются путем присоединения к молекуле ИФН полимерной структуры полиэтиленгликоля (ПЭГ). Биологические эффекты ПЭГ-ИФН обусловлены исключительно ИФН, оказывающим противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действия. Конъюгация с ПЭГ увеличивает молекулярную массу итоговой молекулы, удлиняя период циркуляции ИФН альфа в крови. В настоящее время одним из наиболее доступных ПЭГ-ИФН является оригинальный российский препарат – цеПЭГинтерферон альфа 2b (цеПЭГ-ИФН альфа 2b) с молекулярной массой полиэтиленгликоля 20 кДа, применяющийся в повседневной клинической практике с 2013 г. В отличие от других препаратов этой группы (ПЭГ-ИФН альфа 2a и ПЭГ-ИФН альфа 2b), цеПЭГ-ИФН альфа 2b представлен одним изомером, что определяет гомогенность его состава и стабильную противовирусную активность. В клинических исследованиях была показана как минимум не меньшая эффективность и приемлемый профиль безопасности цеПЭГ-ИФН альфа 2b по сравнению с другими ПЭГ-ИФН, что позволило включать его как в двойные, так и в тройные схемы терапии ХГС [5].

С 2010 по 2015 г. в Центре по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы №1 (ИКБ № 1) г. Москвы 5331 пациент получил лечение ХГС схемами, содержащими стандартный («короткий») ИФН либо ПЭГ-ИФН. За указанный период времени отмечена тенденция уменьшения частоты применения стандартных ИФН и увеличения частоты назначения ПЭГ-ИФН. В 2015 г. в ИКБ № 1 доля пациентов с ХГС, получивших лечение ПЭГ-ИФН, составила 67%. Частота назначения цеПЭГ-ИФН альфа 2b за последние годы значительно возросла: с 8,5% (в 2013 г.) до 24% (в 2015 г.). В целом, за исследуемый период времени цеПЭГ-ИФН альфа 2b в составе двойной схемы ПВТ был назначен 28,6% (n = 486) пациентов, в составе тройной схемы ПВТ – 22% (n = 137) пациентов.

Цель исследования – оценить эффективность, безопасность и переносимость применения цеПЭГ-ИФН альфа 2b в составе двойной (цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепре-вир, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин) схем ПВТ у пациентов с ХГС в реальной клинической практике на примере опыта Центра по лечению хронических вирусных гепатитов ИКБ № 1 г. Москвы.

Материалы и методы

В Центре по лечению хронических вирусных гепатитов ИКБ № 1 г. Москвы с 2013 по 2015 г. было проведено лечение 289 пациентов (42,5% мужчин, n = 123, и 57,4% женщин, n = 166) с ХГС схемами, включавшими цеПЭГ-ИФН альфа 2b. 267 пациентов получали двойную схему ПВТ, включающую цеПЭГ-ИФН альфа 2b 1,5 мг/кг/нед в комбинации с рибавирином 800 – 1400 мг/сут в зависимости от массы тела в течение 24/48 недель в зависимости от генотипа HCV. 22 пациентам была назначена тройная схема ПВТ, включавшая симепре-вир 150 мг/сут, цеПЭГ-ИФН альфа 2b 1,5 мг/кг/нед, и рибавирин 800 – 1400 мг/сут в зависимости от массы тела в течение первых 12 недель терапии, далее цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин в течение 12/36 недель. Большинство пациентов были молодые люди в возрасте до 45 лет (68,5%, n = 198), пациенты в возрасте 45 – 64 лет составили 24,2% (n = 70), лица старше 65 лет – 7,6% (n = 22).

Уровень вирусной нагрузки определялся как высокий при количестве HCV РНК более 8×10^5 МЕ/мл, как низкий – при количестве HCV РНК менее 8×10^5 МЕ/мл. Эффективность лечения оценивалась по частоте достижения вирусологического ответа через 12/24 недели после окончания терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО 12/24).

Стадию фиброза печени исследовали с помощью эластометрии на аппарате «Фиброскан». Выраженный фиброз (F3 – 4) был выявлен у 25% больных, получавших двойную схему терапии, и у 64% пациентов, которых лечили с применением тройной схемы терапии.

В анализ безопасности и переносимости лечения были включены все пациенты, получавшие цеПЭГ-ИФН альфа 2b в составе двойной или тройной схемы ПВТ ХГС (n = 289). Анализ безопасности и переносимости терапии включал регистрацию всех случаев нарушения самочувствия пациентов и оценку динамики основных лабораторных показателей: количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, общего билирубина. Выраженность лабораторных отклонений оценивалась в соответствии с классификацией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Результаты и обсуждение

Из 267 пациентов с ХГС, получавших двойную схему ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин), у большинства был выявлен 2/3 генотип HCV (74,5%, n = 199), у 25,5% (n = 68) пациентов был обнаружен 1 генотип HCV. У ряда пациентов с 1 генотипом HCV проводился анализ полиморфизма гена ИЛ 28В на основании двух однонуклеотидных замен в регио-

не rs 12979860 (замена цитозина на тимин С>Т). Как и в целом в российской популяции, преобладал С/Т вариант полиморфизма генотипа ИЛ 28В. Наиболее благоприятный генотип, С/С, был выявлен у 14 из 47 пациентов с известным генотипом ИЛ 28В. Анализ результатов эластометрии печени показал, что двойная схема ПВТ, как правило, назначалась пациентам со слабо или умеренно выраженным фиброзом (F1 – F2 по METAVIR) – 75% (n = 200). Абсолютное большинство пациентов (91,4%, n = 244) ранее не имели опыта ПВТ, у 6% (n = 16) пациентов был зарегистрирован рецидив инфекции после предыдущего курса ПВТ, 2,6% (n = 7) пациентов не ответили на ранее проводившееся лечение.

Тройная схема ПВТ (симепревивер, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата симепревивер назначалась исключительно пациентам с 1 генотипом HCV (100%, n = 22). В этой группе также преобладали пациенты, ранее не получавшие ПВТ (68,2%, n = 15), у 22,7% (n = 5) пациентов имел место рецидив заболевания, 9,1% (n = 2) пациентов не ответили на предшествующую терапию. Вариант С/С полиморфизма гена ИЛ 28В был обнаружен у 4 из 22 пациентов. У большинства пациентов (64%, n = 14) был диагностирован выраженный фиброз/цирроз печени (F3 – F4 по METAVIR).

У всех больных уровень вирусной нагрузки определялся до начала терапии и через 12/24 недели после окончания терапии. У части пациентов уровень HCV РНК исследовали также на 4-й и/или 12-й неделе лечения. Исходно преобладали пациенты с высоким уровнем вирусной нагрузки. Уровень HCV РНК более 8×10^5 МЕ/мл определялся у 53,2% (n = 142) пациентов, получавших двойную схему ПВТ, и у 59% (n = 13) пациентов, получавших тройную схему ПВТ.

При применении комбинации цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирина быстрого вирусологического ответа (БВО), т.е. неопределяемого уровня HCV РНК на 4-й неделе терапии, достигли 75,9% (n = 151) пациентов с 2/3 генотипом и 47,1% (n = 32) пациентов с 1 генотипом HCV. На момент анализа данных 180 пациентов завершили курс лечения и прошли 24-недельный период наблюдения, 54 пациента продолжали терапию или находились в периоде наблюдения, данные 33 пациентов были не доступны (пациенты прекратили наблюдаться в центре). Таким образом, в анализ частоты УВО были включены 180 пациентов: 48 пациентов с 1 генотипом HCV и 132 пациента с 2/3 генотипом HCV. УВО был зафиксирован у 85,6% (n = 113) пациентов с 2/3 генотипом HCV и у 64,6% (n = 31) пациентов с 1 генотипом (рис. 1). Необходимо отметить, что среди пациентов, получавших двойную схему ПВТ и достигших УВО, абсолютное большинство имели слабый или умеренно выраженный фиброз (F1 – F2), как при 2/3 генотипах HCV (90,7%), так и при 1 генотипе HCV (75%).

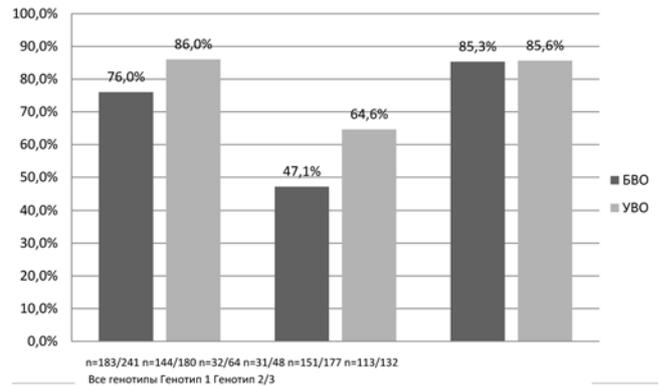


Рис. 1. Частота БВО и УВО при применении двойной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, у пациентов с ХГС

«Нулевой ответ» на лечение отмечен у 10 пациентов: 6 пациентов с 1 генотипом и 4 пациента со 2/3 генотипом HCV. Рецидив инфекции был зарегистрирован у 26 пациентов: 11 пациентов с 1 генотипом и 15 пациентов со 2/3 генотипом HCV.

Анализ всех 36 случаев неудачи лечения двойной схемой ПВТ позволил выявить у большинства пациентов один или несколько факторов, известных как прогностически неблагоприятных в отношении эффективности терапии: СТ и Т/Т варианты полиморфизма гена ИЛ 28В (при 1 генотипе HCV были выявлены у 50% пациентов), исходно высокая вирусная нагрузка была обнаружена у 28 (72%) из 36 пациентов, выраженный фиброз/цирроз печени был выявлен у 18 (50%) из 36 пациентов, сопутствующие заболевания (метаболический синдром диагностирован у 18 (50%) из 36 пациентов), отсутствие БВО у 16 (47%) из 36 пациентов (при этом у 4 из 36 пациентов БВО не исследовался).

При применении тройной схемы ПВТ, включавшей симепревивер, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, на 4-й и 12-й неделях терапии HCV РНК не определялась у 90,9% пациентов (n = 20). Полный запланированный курс лечения завершил 21 пациент. Из них 71,4% пациентов (n = 15) достигли УВО (рис. 2).



Рис. 2. Частота УВО при применении тройной схемы ПВТ, включающей симепревивер, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, n = 21

При этом у 10 (66,7%) из 15 пациентов с УВО исходно был выявлен выраженный фиброз/цирроз печени (F3 – F4).

У одного пациента (мужчина с циррозом печени, рецидивом инфекции после предшествующего курса ПВТ, высокой вирусной нагрузкой, С/Т вариантом полиморфизма гена ИЛ 28В) был зафиксирован вирусологический прорыв на 12-й неделе терапии. «Нулевой ответ» наблюдался у одного пациента с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR), метаболическим синдромом, С/Т вариантом генотипа ИЛ 28В, рецидивом инфекции после предшествующего курса ПВТ, исходно высокой вирусной нагрузкой. Рецидив инфекции был отмечен у 4 пациентов, у 2 из них был диагностирован цирроз печени.

При анализе безопасности оценивались любые отклонения в самочувствии и лабораторных показателях всех 289 пациентов: 267 пациентов, получавших цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, и 22 пациента, получавших симепревил, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин. На фоне терапии не было зарегистрировано ни одного летального исхода. Все зафиксированные нежелательные явления были ожидаемы и характерны для применявшихся режимов терапии. В большинстве случаев реакции были незначительно или умеренно выражены и находились в пределах 1 – 2 степени по СТСАЕ. Самочувствие и лабораторные показатели всех пациентов после окончания лечения нормализовались, т.е. все изменения являлись обратимыми.

На фоне применения двойной схемы ПВТ наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость и гриппоподобный синдром, наблюдавшиеся у 69,3% (n = 185) и 38,6% (n = 103) пациентов соответственно. Депрессия разной степени выраженности отмечалась у 33% (n = 88) пациентов, в 8 случаях данное психическое нарушение послужило показанием для прерывания лечения. Лабораторные отклонения были характерны для терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином, ожидаемы и представлены нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией. Анемия была зарегистрирована у 33% (n = 88) пациентов, изменения находились в пределах 1 – 2 степени по СТСАЕ. Нейтропения наблюдалась у 57,7% (n = 154) пациентов. В абсолютном большинстве случаев (у 141 из 154 пациентов) снижение числа нейтрофилов находилось в пределах 1 – 2 степени по СТСАЕ. Тромбоцитопения была зарегистрирована у 29,6% (n = 79) больных, у большинства пациентов (n = 74) изменения находились в пределах 1 – 2 степени по СТСАЕ, выраженная тромбоцитопения (3 степени по СТСАЕ) была отмечена в 5 случаях. Повышение уровня общего билирубина было зафиксировано у 3% (n = 8) пациентов (табл. 1). Значимых изменений уровня

маркеров цитолиза, холестаза, показателей, отражающих функцию печени, на фоне лечения не было. Лабораторные отклонения (нейтропения 3 степени по СТСАЕ) послужили поводом для преждевременного прекращения терапии лишь у одного пациента.

Таблица 1

Частота нежелательных явлений на фоне применения двойной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин (n=267)

Нежелательные явления	n	%
Гриппоподобный синдром	103	38,6
Слабость	185	69,3
Выпадение волос	63	23,6
Очаговая алопеция	6	2,2
Снижение аппетита	33	12,4
Кожный зуд	47	17,6
Снижение массы тела	68	25,5
Депрессия	88	33
Нарушение сна	35	13,1
Снижение остроты зрения	8	3
Ухудшение памяти, заторможенность	10	3,7
Снижение потенции	1	0,4
Парестезии	3	1,1
Артралгии	6	2,2
Кашель	20	7,5
Одышка	29	10,9
Головные боли	41	15,4
Нарушение менструального цикла	4	1,5
Извращение вкуса	5	1,9
Аллергодерматит/фотодерматит	50	18,7
Обострение псориаза	7	2,6
Лимфаденопатия	6	2,2
Неустойчивый стул	19	7,1
Инфекционные осложнения	12	4,5
Узловатая эритема	2	0,7
Гипертиреоз	14	5,2
Гипотиреоз	12	4,5
Гипербилирубинемия (>1,5 ВГН)	8	3
Нейтропения:	154	57,7
1 степени	106	68,8
2 степени	35	22,7
3 степени	13	8,4
Тромбоцитопения:	79	29,6
1 степени	33	41,8
2 степени	41	51,9
3 степени	5	6,3
Анемия:	88	33
1 степени	64	72,7
2 степени	24	27,3

На фоне применения тройной схемы ПВТ, включавшей симепревил, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, случаев досрочного прекращения терапии не отмечено. Наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость (68,2%), гриппоподобный синдром (36,4%), кожный зуд (22,7%), дерматит/фотодерматит (31,8%). Такие нежелательные явления, как депрессия, ухудшение памяти, нарушение функции щитовидной железы наблюдались в единичных случаях.

При оценке динамики лабораторных показателей регистрировались ожидаемые гематологические нарушения. У 63,6% (n = 14) пациентов на фоне лечения была зафиксирована нейтропения, в большинстве случаев умеренно выраженная (1 – 2 степень по СТСАЕ). У 59,1% (n = 13) пациентов на фоне терапии была выявлена умеренная тромбоцитопения (1 – 2 степень по СТСАЕ). Анемия была отмечена у 22,7% (n = 5) пациентов. Гипербилирубинемия наблюдалась у 27,3% (n = 6) пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Частота нежелательных явлений на фоне применения тройной схемы ПВТ, включающей симепревил, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин (n=22)

Нежелательные явления	n	%
Гриппоподобный синдром	8	36,4
Слабость	15	68,2
Выпадение волос	3	13,6
Снижение аппетита	1	4,5
Кожный зуд	5	22,7
Снижение массы тела	3	13,6
Депрессия	1	4,5
Ухудшение памяти, заторможенность	1	4,5
Артралгии	1	4,5
Кашель	4	18,2
Одышка	3	13,6
Головные боли	4	18,2
Нарушение менструального цикла	1	4,5
Аллергодерматит/фотодерматит	7	31,8
Инфекционные осложнения	2	9,1
Гипертиреоз	1	4,5
Гипотиреоз	2	9,1
Гипербилирубинемия (>1,5)	6	27,3
Нейтропения:	14	63,6
1 степени	11	
2 степени	1	
3 степени	2	
Тромбоцитопения:	13	59,1
1 степени	9	
2 степени	4	
Анемия:	5	22,7
1 степени	2	
2 степени	2	
3 степени	1	

Таким образом, в ходе лечения наблюдался благоприятный профиль безопасности при применении как двойной, так и тройной схем ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа 2b.

Схемы ПВТ, содержащие ПЭГ-ИФН, продолжают широко применяться в повседневной клинической практике. В РФ одним из наиболее доступных и быстро внедряющихся в схемы лечения ХГС препаратов ПЭГ-ИФН является оригинальный отечественный препарат цеПЭГ-ИФН альфа 2b. В настоящей работе проанализированы данные лечения достаточно большой выборки пациентов (n = 289) с ХГС, получавших цеПЭГ-ИФН альфа 2b в составе различных схем ПВТ в Центре по лечению хронических вирусных гепатитов на базе ИКБ № 1 г. Москвы. Представленные результаты демонстрируют в целом высокую эффективность лечения и хороший профиль безопасности как двойной, так и тройной схем ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа 2b. Кроме того, данные, полученные в условиях реальной практики, сопоставимы с результатами опубликованных клинических исследований. Так, в регистрационном исследовании, проводившемся с целью оценки эффективности и безопасности применения цеПЭГ-ИФН альфа 2b в комбинации с рибавирином в составе двойной схемы ПВТ, частота УВО составила 67,9% у пациентов с 1 генотипом и 83% у пациентов с 2/3 генотипом HCV [5]. По нашим данным, при применении цеПЭГ-ИФН альфа 2b в комбинации с рибавирином УВО достигли 64,6% пациентов с 1 генотипом и 85,6% пациентов с 2/3 генотипом HCV. При этом среди пациентов со слабым или умеренно выраженным фиброзом (F1 – F2) УВО достигли 90,7% пациентов с 2/3 генотипом HCV и 75% с 1 генотипом HCV. Можно заключить, что у пациентов, обладающих предикторами благоприятного ответа на ПВТ, такими как 2/3 генотип HCV, слабо выраженный фиброз, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, выбор двойной схемы ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирина оправдан. На фоне лечения серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, все побочные эффекты были ожидаемы и характерны для применения ПЭГ-ИФН и рибавирина.

Добавление симепревила к комбинации ПЭГ-ИФН и рибавирина позволило повысить эффективность ПВТ у пациентов с 1 генотипом HCV, особенно с продвинутыми стадиями фиброза печени. По данным, полученным в Центре по лечению хронических гепатитов ИКБ № 1, среди 21 пациента, завершившего полностью курс ПВТ с применением тройной схемы, УВО достигли 71,4% (n = 15). В другом исследовании был проведен анализ опыта применения тройной схемы ПВТ (симепревил, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин) у 37 пациентов. Частота УВО в данном наблюдении

составила 94%, отмечен благоприятный профиль безопасности. При этом большинство пациентов, включенных в работу, составили молодые люди со слабо выраженным фиброзом [6]. Более низкие показатели УВО, полученные нами, вероятнее всего, связаны с тем, что большинство пролеченных больных имели выраженный фиброз (F3 – 4) и исходно высокую вирусную нагрузку. Применение тройной схемы ПВТ характеризовалось хорошим профилем безопасности, все нежелательные явления были прогнозируемы и не требовали снижения дозы или досрочного прекращения терапии.

Заключение

Проблема лечения ХГС по-прежнему сохраняет свою актуальность. В настоящее время в арсенале практического врача имеются как содержащие интерферон, так и безинтерфероновые схемы терапии. Однако, несмотря на ряд преимуществ, безинтерфероновые схемы лечения ХГС в нашей стране используются пока у ограниченного числа пациентов. В то же время схемы, содержащие ИФН, доступны большинству пациентов с ХГС, хорошо изучены, и можно предполагать, что в ближайшее время они будут по-прежнему востребованы.

Опыт реальной практики, представленный в настоящей работе на достаточно большом клиническом материале, показал, что применение двойной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, эффективно и безопасно у пациентов как с 1, так и со 2/3 генотипами HCV. Назначение такой терапии пациентам с ХГС, особенно не имеющим предикторов неблагоприятного ответа на лечение, а именно: лицам молодого возраста, со 2/3 генотипом HCV, отсутствием выраженного фиброза печени, отсутствием метаболического синдрома является вполне оправданным. Так, у пациентов с фиброзом печени, не превышающим F2, возможно достижение УВО более чем в 70% случаев при 1 генотипе HCV и у абсолютного большинства при 2/3 генотипах. В том случае, если пациент не обладает выше перечисленными характеристиками, добавление к комбинации цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирина ПППД – симепревира позволяет повысить эффективность терапии при сохранении хорошего профиля безопасности у больных с 1 генотипом HCV и более продвинутыми стадиями заболевания (выраженный фиброз/цирроз – F3 – F4).

Полученные результаты демонстрирует высокую эффективность и хороший профиль безо-

пасности как двойной, так и тройной схем ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа 2b – одного из относительно новых, но уже хорошо известных и наиболее доступных препаратов пегилированных интерферонов для лечения хронического вирусного гепатита С.

Литература

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году : государственный доклад. – М.: Роспотребнадзор, 2015.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology* 2015; 63:199–236
3. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015; 62 (30): 932-54
4. Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int J Cancer*. 2010; 127:989-96
5. Климова, Е.А. Противовирусная терапия хронического гепатита с цеПЭГинтерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином / Е.А. Климова [и др.] // *Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение.* – 2013. – № 3. – С. 97–102.
6. Знойко О.О. Клинический опыт применения схемы тройной терапии, включающей цеПЭГинтерферон альфа-2b, симепревира и рибавирина, у пациентов с хроническим гепатитом С, генотип 1 / О.О. Знойко [и др.] // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2016. – № 2. – С. 100–109.

References

1. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. About sanitary-and-epidemiological public well-being in 2014. Federal report. M.: Rospotrebnadzor; 2015
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology* 2015; 63:199–236
3. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015; 62 (30): 932-54
4. Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int J Cancer*. 2010; 127:989-96
5. Klimova Ye.A. Yushchuk N.D. Znoyko O.O. Maximov S. L. Mayevskaya M.V. Kizhlo S.N. Petrochenkova N.A. Nagimova F.I. Linkova Yu.N. Antiviral treatment of chronic hepatitis C by cepeginterferon alpha-2b in combination with ribavirin/ *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2013.-N 3.-C.97-102.
6. Znoyko O.O. Linkova Yu.N. Morozova M.A. Clinical experience of using triple therapy including cepeginterferon alfa 2 b, simeprevir and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1/ *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2016.-N 2.-C.100-109.

Авторский коллектив:

Блохина Наталья Петровна – заведующая консультативным диагностическим отделением Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63, e-mail: propeg1@mail.ru

Нурмухаметова Елена Андреевна — заместитель главного врача по поликлинической работе Инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(495)942-40-52, 8(495)942-40-63; e-mail: propeg1@mail.ru

Русанова Марина Геннадьевна — врач-терапевт консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63; e-mail: rusanovamg@mail.ru

Гагарина Ирина Викторовна — врач-инфекционист консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63; e-mail: irina-vf@yandex.ru

Марьямова Елена Сергеевна — врач-терапевт консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63, e-mail: kolybri@mail.ru

Кузнецова Наталья Алексеевна — врач-инфекционист консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63; e-mail: NAK1610@gmail.com

Марьяновская Татьяна Валерьевна — врач-инфекционист консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63; e-mail: tmarjanovskaja@mail.ru

Лопатина Татьяна Викторовна — врач-педиатр консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63; e-mail: tatyana-lopatina@mail.ru

Кузина Оксана Валентиновна — заведующая дневным стационаром Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63, e-mail: oxana.kuzina@mail.ru

Алексеева Ирина Николаевна — врач УЗИ Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63

Шуренкова Елена Николаевна — заведующая лабораторией ПЦР-диагностики вирусных гепатитов Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63

Десяткин Андрей Викторович — главный врач Инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н., профессор; тел.: 8(495) 490-14-14; ikb1@zdrav.mos.ru

Линькова Юлия Николаевна — медицинский директор по инфекционным заболеваниям ЗАО «БИОКАД», к.м.н.; тел.: +7 (495) 992 66 28, e-mail: Linkova@biocad.ru

Морозова Мария Андреевна — медицинский научный консультант ЗАО «БИОКАД», к.м.н.; тел.: +7-985-910-28-13, e-mail: morozovama@biocad.ru