

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРЕФЕРОНОВ В СРАВНЕНИИ СО СТАНДАРТНЫМИ

Фазылов В. Х., Манапова Э. Р., Ткачева С. В., Созинова Ю. М.

Казанский государственный медицинский университет

Республиканская клиническая инфекционная больница, г. Казань

Фазылов Вильдан Хайруллаевич

E-mail: vildan47@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Дана сравнительная характеристика нежелательных гематологических явлений у 135 больных с хроническим гепатитом С при комбинированной противовирусной терапии пегилированными и «короткоживущими» формами альфа-интерферона в сочетании с рибавирином. Полученные данные показывают, что нежелательные гематологические явления при проведении противовирусной терапии у больных с хроническим гепатитом С встречаются приблизительно с одинаковой частотой вне зависимости от вида используемого альфа-интерферона, вполне удовлетворительную переносимость индукционных доз стандартных альфа-интерферонов, при возникновении побочных реакций — возможность модификации их доз.

Ключевые слова: хронический гепатит С, нежелательные гематологические явления, альфа-интерфероны, рибавирин.

SUMMARY

Comparative analysis of adverse hematologic effects in 135 patients with chronic hepatitis C on combined antiviral therapy of pegylated and "short lived" forms of alpha-interferon in combination with ribavirin was investigated. As a result of the comparison, the response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C treated with daily administration of simple interferon-alpha in hematologic data is similar in patients undergoing treatment with pegylated drugs.

Keywords: chronic hepatitis C, adverse hematologic effects of anti-HCV treatment, alfa-IFN, ribavirin

Среди причин неэффективности противовирусной терапии (ПВТ) больных хроническим гепатитом С (ХГС), препятствующих проведению адекватного и полного курса лечения альфа-интерферонами (ИФН- α) и рибавирином, особое место занимают гематологические нежелательные явления (НЯ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 135 пациентов (54% мужчин и 46% женщин) с ХГС, ранее не получавших ПВТ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от схемы комбинированной ПВТ: 1-я — (n=70) получала ПегИФН- α^2 180 мкг/нед и рибавирин 800–1200 мг/сут (в зависимости от генотипа вируса); 2-я (n=65) стандартные ИФН- α в сочетании с рибавирином (800–1200 мг/сут).

Пациенты второй группы получали терапию стандартными ИФН- α по 5 млн. МЕ ежедневно в первые 2–3 месяца ПВТ, затем, в зависимости от побочных реакций, доза снижалась до 3 млн. МЕ/сут. Часть больных при вполне удовлетворительной переносимости (23%) получали высокие дозы ИФН- α (5 млн. МЕ/сут) до конца намеченного курса. При проведении ПВТ стремились не прерывать лечение. При появлении нежелательных явлений, как правило, временно снижали дозы лекарств. Например, 2 раза в неделю вводили ИФН- α по 5 млн. МЕ/сут, в остальные дни по 3 млн. МЕ/сут. Такая тактика позволяла использовать различные комбинации доз препаратов, не прекращая терапию. Длительность лечения у всех пациентов второй группы составляла 48 недель, т.к. рекомендации по сокращению ПВТ до 24 недель у больных с «не 1» генотипом HCV появились позднее.

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ		
Характеристика пациентов	1 группа (n = 70) ПегИФНальфа-2а + рибавирин	2 группа (n = 65) альфа-ИФН + рибавирин
Мужчины, n (%)	42 (60)	31 (48)
Женщины, n (%)	28 (40)	34 (52)
Возраст (годы, M ± m)	29,02 ± 1,15	28,79 ± 0,71
Длительность инфицирования, годы (M ± m)	5,04 ± 0,51	5,14 ± 0,57
Масса тела (кг, M ± m)	70,90 ± 2,08	69,38 ± 2,25
ИМТ (M ± m)	24,01 ± 0,79	23,47 ± 0,89
АлАТ (M ± m), ед/л		
– мужчины	95,87 ± 10,26 (n = 35)	91,01 ± 14,84 (n = 25)
– женщины	51,31 ± 6,11 (n = 22)	45,64 ± 4,77 (n = 37)
Генотип вируса, n (%): «I»	51 (73)	37 (56)
«Не I»	19 (27)	28 (44)

Всем пациентам, как в ходе подготовки к терапии, так и на ее фоне (4, 12, 24, 48 недели ПВТ), а также через 24 недели после ее окончания проводился следующий комплекс исследований: общепринятые методы (определение спектра антител к HCV в ИФА, функциональные пробы печени, протеинограмма, общий анализ крови, общий анализ мочи и т.д.); ПЦР-детекция и генотипирование RNA HCV; оценка функции щитовидной железы (определение гормонов: ТТГ, Т4 свобод., Т3 свобод., аТПО и ультразвуковое исследование); анализ крови на аутоантитела (ANA, AMA, ASMA, LKM); УЗИ органов гепатобилиарной зоны; пункционная биопсия или фибросканирование печени. Исходные данные больных в группах сравнения представлены в табл. 1.

Группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, длительности инфицирования, степени воспалительной активности процесса. Вирусная нагрузка до лечения была низкой (RNA HCV <400000 МЕ/мл) — у 28% и 40%, высокой (RNA HCV >400000 МЕ/мл) — у 72% и 60% больных, соответственно, в сравниваемых группах. В первой группе преобладали пациенты с «1» генотипом (73%). В исследовании не включались: лица с аутоиммунными и другими хроническими декомпенсированными системными заболеваниями; пациенты с микст-гепатитами; с циррозом печени, а также имеющие степень фиброза больше F2 (по результатам пункционной биопсии печени или фибросканирования по шкале METAVIR); больные с алкогольной болезнью или принимающие алкоголь, психоактивные вещества (ПАВ); с нейтропенией <1500 кл/мкл, тромбоцитопенией <90 тыс. кл/мкл, низкой концентрацией гемоглобина для женщин — <120 г/л,

для мужчин — <130 г/л, а также беременные и кормящие женщины; мужчины, имеющие беременных половых партнерш.

Статистическую обработку данных проводили с использованием «MS Excel-2003» и подсчетом критерия Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стойкий вирусологический ответ получен в 1-й группе у 59 (84,3%), во 2-й — у 53 (81,5%) пациентов.

До начала ПВТ показатели периферической крови в обеих группах не отличались от уровня здоровых лиц (табл. 2, 3). На фоне противовирусного лечения миелосупрессивный эффект наблюдался по всем исследуемым параметрам крови в обеих группах. Однако, при применении стандартных ИФН-α и рибавирина имела место более «мягкая» тенденция к снижению этих величин, чем при использовании ПегИФН-α²а и рибавирина. Так, показатели числа лейкоцитов во второй группе на сроках 4 нед., 12 нед. и 48 нед. снижались на 24% (p<0,001), 23% (p<0,001), 16% (p<0,05), тогда как в первой группе — на 50% (p<0,001) в соответствующие сроки; уровни эритроцитов и гемоглобина (муж. и жен.) максимально уменьшались на 24% (p<0,001) у пациентов первой группы, на 10% (p<0,05) — во второй.

У больных, получавших ПегИФН-α²а и рибавирин — лейкопения, анемия и тромбоцитопения наблюдались на ранних сроках (4 нед. ПВТ) и сохранялись достоверно (p<0,001) сниженными в течение всего лечения с нормализацией к 6 месяцам (p<0,001) после её окончания. Обращает на себя внимание

Таблица 2

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ С ХГС ДО, В ТЕЧЕНИЕ И ЧЕРЕЗ 24 НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ПВТ (M ± m)					
Показатели	I группа (n = 70)				
	до лечения	4 нед. лечения	24 нед. лечения	48 нед. лечения (n = 51)	24 нед. наблюд.
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,3 ± 0,16	3,1 ± 0,12***	3,2 ± 0,16***	3,0 ± 0,18***	5,3 ± 0,26
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$					
– мужчины	4,8 ± 0,06	3,9 ± 0,08***	3,7 ± 0,09***	3,8 ± 0,09***	4,9 ± 0,06
– женщины	4,3 ± 0,06	3,9 ± 0,07***	3,5 ± 0,09***	3,4 ± 0,13***	4,2 ± 0,04
Гемоглобин, г/л					
– мужчины	155,0 ± 2,0	125,0 ± 3,0***	119,0 ± 2,8***	118,2 ± 4,02***	145,8 ± 1,2 ***
– женщины	128,0 ± 2,1	107,0 ± 5,6	107,6 ± 3,8	104,7 ± 4,44*	129,3 ± 4,7
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	246,0 ± 8,2	181,1 ± 8,8***	171,5 ± 8,0***	159,0 ± 9,96***	234,0 ± 8,1

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, сравнение достоверности показателей на фоне лечения и наблюдения с данными до начала терапии.

Таблица 3

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ С ХГС ДО, В ТЕЧЕНИЕ И ЧЕРЕЗ 24 НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ПВТ (M ± m)					
Показатели	II группа (n = 65)				
	до лечения	4 нед. лечения	24 нед. лечения	48 нед. лечения	24 нед. наблюд.
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,2 ± 0,17	3,9 ± 0,16***	4,0 ± 0,17***	4,2 ± 0,35*	4,8 ± 0,21
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$					
– мужчины	4,5 ± 0,1	4,2 ± 0,15*	4,4 ± 0,94	4,6 ± 0,16	4,5 ± 0,13
– женщины	4,01 ± 0,08	4,0 ± 0,09	3,6 ± 0,11*	3,8 ± 0,12	4,0 ± 0,09
Гемоглобин, г/л					
– мужчины	150,3 ± 3,9	133,8 ± 4,41**	142,3 ± 5,58	149,9 ± 2,93	147,0 ± 5,92
– женщины	134,7 ± 2,41	126,2 ± 3,44	114,0 ± 5,44	121,1 ± 2,21	129,4 ± 3,6
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	224,0 ± 5,97	207,4 ± 8,55	224,2 ± 9,65	236,6 ± 7,65	244,9 ± 5,79***

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, сравнение достоверности показателей на фоне лечения и наблюдения с данными до начала терапии.

при сравнении гематологических показателей обеих групп особая реакция числа тромбоцитов. У пациентов второй группы не наблюдалось достоверного снижения числа тромбоцитов по сравнению с исходными данными ни на одном сроке контроля, тогда как в первой группе на всех сроках ПВТ имело место достоверное ($p < 0,001$) снижение числа тромбоцитов от 26% до 35%. Известно, что выраженная тромбоцитопения при комбинированном лечении,

требующая снижения дозы препаратов, обычно не характерна, так как анемия под воздействием рибавирина вызывает у пациентов реактивный тромбоцитоз и лишь у 4–8% больных, получающих ПегИФН- α^2 и рибавирин, требуется снижение дозы. Количество тромбоцитов в крови на всем протяжении сочетанной терапии обычно остается относительно стабильным, даже при исходно сниженных показателях [10,11].

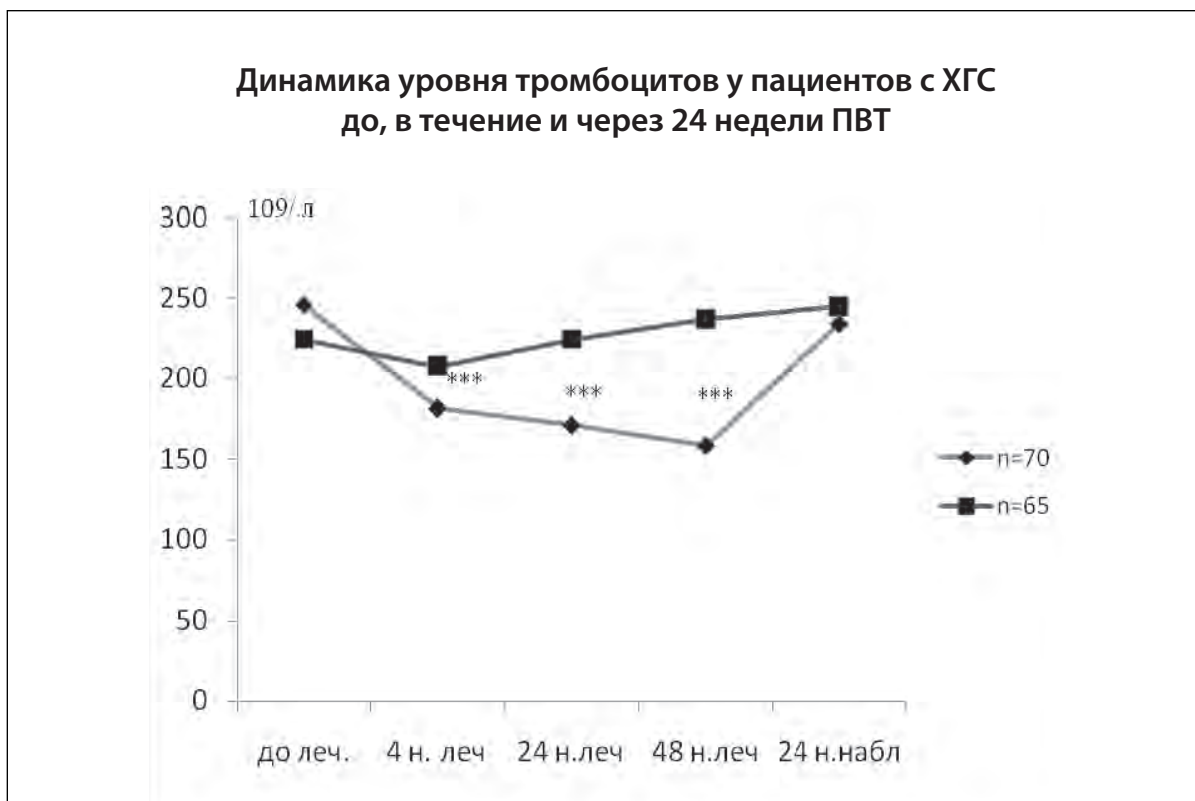


Рис. 1. *** — ($p < 0,001$), сравнение достоверности показателей на фоне лечения и наблюдения с данными до начала терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного сравнения, ответная реакция на ПВТ больных с ХГС, получавших индукционные дозы стандартных ИФН- α с его ежедневным введением по лабораторным данным, сходна с ответами пациентов, находящихся на лечении пегилированными препаратами. Гематологические НЯ при проведении ПВТ у больных ХГС встречаются приблизительно с одинаковой частотой вне зависимости от вида используемого ИФН- α ; изменения показателей периферической крови были равнозначными на фоне лечения и через 24 недели

наблюдения возвращались к уровню здоровых лиц. Исключение составили показатели тромбоцитов у пациентов, получавших ПегИФН- α^2 в сочетании с рибавирином, которые снижались во время ПВТ до уровня, не требующего снижения дозы или отмены препарата. Таким образом, проведенное исследование показывает вполне удовлетворительную переносимость приема индукционных доз стандартных ИФН- α , при возникновении побочных реакций — возможность модификации их доз, а также применение при изначальной цитопении.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бурневич Э.З. Коррекция и профилактика гематологических нежелательных явлений при противовирусной терапии хронического гепатита С // Гепатологический форум. — 2006. — № 2. — С. 15–22.
2. Sulkowski M. S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy // Clin. Liver Dis. — 2005. — Vol. 9. — P. 601–616.
3. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита С: этапы развития // Клиническая гепатология. — 2009. — № 2. — С. 26–33.
4. Исаков В.А. Современная терапия хронического вирусного гепатита С: какая длительность комбинированной терапии оптимальна и почему? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. — 2009. — № 2 (1). — С. 9–12.
5. Fried MW. Peg-interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection/MW. Fried, ML Shiffman, KR Reddy et al. // N Engl J Med. — 2002. — 347: 975–982.
6. Strader D. B. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C/D. B. Strader, T. Wright, D. L. Thomas et al. // Hepatology. — 2004. — № 39. — С. 250–257.
7. Bruno R. Daily dose interferon for chronic hepatitis C: a prospective randomized study/R. Bruno, E. Brunetti, E. Maffezzini et al. // Hepatology. — 1998. — Vol. 28. — N4. — pt. 2. — P. 572A, abstr. 1637.
8. Лопаткина Т.Н. Современная комбинированная терапия хронического гепатита С ПегИФН альфа-2b и ребетолом/Т.Н. Лопаткина // «Вирусные гепатиты: достижения и перспективы». — 2001. — № 3. — С. 8–11.
9. Емельянов Д.Н. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе/Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Скворцов В.В., Мязин Р.Г. // Гепатология. — 2004. — № 4. — С. 25–26.
10. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. // М. «Медпресс-информ» — 2011. — С. 257–259.
11. Шифф, Ю.Р. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания: пер. с англ./Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей // — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2010. — 408 с.
12. Ткачева С.В. Сравнительная оценка нежелательных явлений противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С/С.В. Ткачева, Э.Р. Манапова, В.Х. Фазылов, Д.Ш. Еналеева // Журн. инфекционной патологии. — 2011. — Т. 18. — № 3–4. — С. 70.



УВАЖАЕМЫЕ ПОДПИСЧИКИ!

**ИЗДАТЕЛЬСТВО «ГЛОБАЛ МЕДИА ТЕХНОЛОГИИ»
ИНФОРМИРУЕТ ВАС**

**ОРГАНИЗАЦИИ, КОТОРЫЕ НЕ УСПЕЛИ
ПОДПИСАТЬСЯ НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ
2012 ГОДА НА ЖУРНАЛ «ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
И КЛИНИЧЕСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ», МОГУТ
ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ НЕПОСРЕДСТВЕННО
В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ, ОТПРАВИВ ЗАЯВКУ
С РЕКВИЗИТАМИ И КОНТАКТНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ ПОДПИСНЫХ ДОКУМЕНТОВ
НА АДРЕС:**

111123, МОСКВА, ШОССЕ ЭНТУЗИАСТОВ Д. 86.

А ТАК ЖЕ ПО ЭЛЕКТРОННОЙ ПОЧТЕ:

JOURNAL@СНИИГ.RU

НА ИМЯ МАЖУГИ П. А.