



В.Х. ФАЗЫЛОВ, Д.Ш. ЕНАЛЕЕВА, А.И. ФАЗУЛЬЗЯНОВА, Э.Г. ГАЙФУЛЛИНА, Я.Р. МАНГУШЕВА

Казанский государственный медицинский университет

Казанская государственная медицинская академия

Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С: результаты десятилетнего исследования

Фазылов Вильдан Хайруллаевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней КГМУ

420080, г. Казань, ул. Волгоградская, д. 27, кв. 37, тел. (843) 544-82-06

Изучалась эффективность и переносимость противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С (ХГС), леченных индукционной дозой альфа-ИФН в ежедневном режиме в комбинации с рибавирином. Полученные данные показывают, что применение отечественного простого альфа-ИФН в ежедневном индукционном режиме в сочетании с отечественным рибавирином в дозе, подобранной по массе тела, является эффективным и безопасным методом лечения хронического вирусного гепатита С. Значимым прогностическим фактором ответа на лечение является ранний вирусологический ответ.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, альфа-интерферон.

V.H. FAZYLOV, D.S. ENALEEVA, A.I. FAZULZYANOVA, E.G. GAIFULLINA, Y.R. MANGUSHEVA

Kazan State Medical University

Kazan State Medical Academy

The effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C: results of ten-year studies

The efficacy and tolerability of antiviral therapy in HCV patients treated with an induction dose of alpha-interferon on a daily basis in combination with ribavirin was studied. These data show that the use of native simple alpha-interferon in the daily mode of induction in combination with native ribavirin at a dose, matched by body weight, is effective and safe treatment for chronic hepatitis C. A significant predictor of treatment response is an early virological response.

Keywords: chronic viral hepatitis C, antiviral therapy, α -interferon.

УДК 616.36-002:616-085

Распространенность в популяции, высокая частота хронизации и возможных исходов в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному позволяют рассматривать в настоящее время хронический гепатит С (ХГС) как приоритетную проблему современной медицины и источник значительных затрат здравоохранения. Современные рекомендации по лечению ХГС указывают, что основной целью терапии является длительное подавление репликации вируса. Данные экономического анализа, опубликованные за последнее время, показали, что применение схем лечения на основе альфа-интерферона (ИФН) оказывается более эффективным в отношении увеличения качественных лет жизни, чем отказ от лечения. Таким образом,

можно ожидать, что более эффективные методы лечения окажутся экономически выгодными для общества и будут иметь огромное значение для снижения экономических затрат, связанных с HCV-инфекцией.

Применение отечественных препаратов для противовирусной терапии (ПВТ) ХГС, являющегося довольно дорогостоящим, делает его доступным для большинства пациентов. Оптимизация методов ПВТ ХГС, заключающаяся в назначении препаратов альфа-ИФН отечественного производства индукционным способом, позволяет достигать результатов эффективности и переносимости, не отличающихся от мировых показателей лечения препаратами зарубежных фирм.

Таблица 1.
Исходные данные больных ХГС (n=143)
в сравниваемых группах до лечения ПВТ (число/ %)

Характеристика пациентов	1 группа (монотерапия) n=66	2 группа (комбинированная терапия) n=77
Мужчины	30 (45,5)	37 (48,1)
Женщины	36 (54,5)	40 (51,9)
Возраст больных, годы (M±m)	27,83±0,78	28,79±0,71
Длительность инфицирования, годы (M±m)	2,88±0,31	5,14±0,57***
Масса тела, кг (M±m)	65,67±1,86	69,38±2,25
ИМТ (M±m)	21,36±0,70	23,47±0,89
Генотип вируса: «I»	35 (53)	43 (55,8)
«не I»	31 (47)	34 (44,2)
Уровень АЛТ до лечения в Ед/л: мужчины	59,51±9,14(n=64)	66,25±8,04 (n=62)
женщины	76,04±15,52 (n=29)** 45,80±4,53 (n=35)***	91,01±14,84 (n=25)*** 45,64±4,77 (n=37)***

Примечания:

- 1) *** (p<0,001) — указатель достоверности между группами по длительности инфицирования;
2) ** (p<0,01); *** (p<0,001) — указатели достоверности уровня АЛТ по сравнению с 64 здоровыми лицами (у здоровых мужчин — 22,61±1,26 Ед/л, у женщин — 19,23±1,27)

Таблица 2.
Частота СВО у больных ХГС (число/ %)

Генотипы HCV-РНК	I группа (монотерапия) n=55	II группа (комбинированная терапия) n=65
«I»	7 (25) n=28	23 (65,7) n=35
«Не I»	23 (85,2) n=27	30 (100) n=30

Целью исследования было изучение эффективности и переносимости ПВТ больных ХГС, леченных индукционной дозой отечественного альфа-ИФН в ежедневном режиме в комбинации с рибавирином.

Материал и методы исследования

Набор материала проводился с 1999 по 2009 г. на базе консультативного гепатологического центра Республиканской инфекционной клинической больницы г. Казани. В работу были включены ранее нелеченные 143 пациента ХГС в возрасте от 18 до 48 лет, у которых ПВТ была завершена и прошел минимальный срок ее общепринятой оценки (6 месяцев). Всем пациентам, как в ходе подготовки к терапии, так и на ее фоне, проводился следующий комплекс исследований:

— общепринятые методы (определение спектра антител к HCV в ИФА, функциональные пробы печени, показатели периферической крови и т.д.);

— генотипирование и ПЦР-детекция РНК ВГС в полуколичественном варианте в первые годы наблюдения и количественном — в последние (в первом случае за «низкую» вирусную нагрузку принимались разведения сыворотки крови от 1:1 до 1:10, за «высокую» — более 1:10000; во втором случае за низкую вирусную нагрузку принимали <2х10⁶ копий РНК/мл (<400000 МЕ/мл), за «высокую» — >2х10⁶ копий РНК/мл (>400000 МЕ/мл);

— оценивалась функция щитовидной железы по гормональному статусу (ТТГ, Т4 своб., АТПО, АТГ) и ультразвуковой картине этого органа;

— морфологическое исследование проводилось по данным пункционной биопсии печени с определением индекса гистологической активности (ИГА) по балльной системе Knodel и регистрацией фиброза (при консультативной поддержке профессора КГМУ А.П. Киясова).

Среди пациентов преобладали молодые лица в возрасте от 18 до 30 лет (66,7%) с предполагаемыми сроками инфицирования до 5 лет (78,2%) (рис. 1), с «I» генотипом (51,4%) и высокой вирусной нагрузкой (48,6%) (рис. 2).

Биопсия печени была проведена у 60 пациентов (рис. 3). По результатам морфологического исследования биоптатов печени в большинстве случаев отмечались умеренной активности гепатит — 9-12 баллов (53,3%) и отсутствие фиброза — 0 (56,6%). Фиброз в 1-2 балла имел место у 41,7% больных. Вероятно, имеет значение относительно короткий срок персистенции HCV РНК у подавляющего большинства пациентов.

Лечение больных ХГС проводилось отечественными «короткоживущими» (стандартными, простыми) альфа-ИФН: реферон («Вектор», Новосибирск) в 40% и альфа-ИНФ-2в-интераль®-П (ФГУП ГосНИИ ОЧБ, Санкт-Петербург) в 60% случаев (разрешение Этического комитета КГМУ от 08.02.10 г.). При проведении комбинированной терапии назначался веро-рибавирин («Верофарм», Россия; 71% больных) или ребетол (Шеринг-Плау, США) в дозе 800-1200 мг/сут с учетом массы тела.

Отечественные альфа-ИФН применялись ежедневно подкожно или внутримышечно. Индукционная доза препарата (5 млн МЕ) у подавляющего большинства больных использовалась в первые 2-3 месяца, затем, в зависимости от побочных реакций, снижалась до 3 млн МЕ. Часть пациентов (23%) при вполне удовлетворительной переносимости получали высокие дозы до конца лечения. При проведении ПВТ стремились не прерывать ежедневного введения, а при появлении нежелательных явлений, как правило, только временно снижали дозы лекарств.

Предполагаемую эффективность ежедневной схемы лечения мы связывали с кинетикой взаимодействия вируса и альфа-ИФН. Известно, что под влиянием введенного альфа-ИФН в организме пациента образуется ключевой эффекторный белок 2'5'-олигоаденилатсинтетаза (ОАС), опосредующий противовирусный эффект. Активность этого белка становится максимальной через 8-9 часов после введения препарата, снижается к 24 часам и сохраняется на минимальном уровне до 48 часов (N.C. Tassopoulos, 1998; R. Carithes и соавт., 2000; S. Zenzem, 2001; E. Herrman и соавт., 2004). Таким образом, в ежедневной схеме лечения сохраняется оптимальный баланс между противовирусной активностью и длительностью периода полувыведения простых альфа-ИФН.

Метод ежедневного введения короткоживущих альфа-ИФН в высоких дозах (5 млн МЕ), хотя и не относится к современным

Рисунок 1.

Общая характеристика больных ХГС (n=143)



стандартам лечения, но уже не без успеха использовался во врачебной практике (R. Bruno и соавт., 1998; R. Thomas и соавт., 2003; Т.Н. Лопаткина и соавт., 2003; П.Е. Крель и соавт., 2004).

Пациенты (n=143) были разделены на 2 группы: I группа (n=66) получала ежедневную монотерапию альфа-ИФН, II (n=77) лечилась комбинированной терапией альфа-ИФН и рибавирином.

Как известно, основными положительными факторами, ассоциированными с формированием стойкого вирусологического ответа (СВО), являются: 2-й и 3-й генотипы HCV РНК, низкая вирусная нагрузка (<400 000 МЕ/мл), возраст <40 лет, отсутствие избыточной массы тела, цирроза печени.

При подведении итогов ПБТ в сравниваемых группах было важно учитывать вышеперечисленные предикторы положительного эффекта (табл. 1). Как видно из таблицы, группы

мало отличались друг от друга за исключением длительности инфицирования, которая почти вдвое была выше во II группе. Длительность лечения была 48 недель, т.к. рекомендации по сокращению ПБТ до 6 месяцев у пациентов с «не I» генотипом HCV РНК появились позднее.

Оценка эффективности ПБТ проходила в соответствии с рекомендациями Российского (2000 г.) и Парижского (2002 г.) консенсусов, посвященных проблемам ХГС, на основании определения через 6 месяцев после окончания лечения СВО методом ПЦР-детекции HCV РНК.

Мониторинг обследования и лечения проводился по международному протоколу, в котором определение показателей периферической крови и биохимических проб печени назначалось перед лечением, в дальнейшем — 1 раз в месяц. ПЦР, иммунный статус, содержание аутоантител, криоглобулинов, обследование щитовидной железы — перед лечением, да-

Рисунок 2.

Генотипирование и уровень виремии у больных ХГС

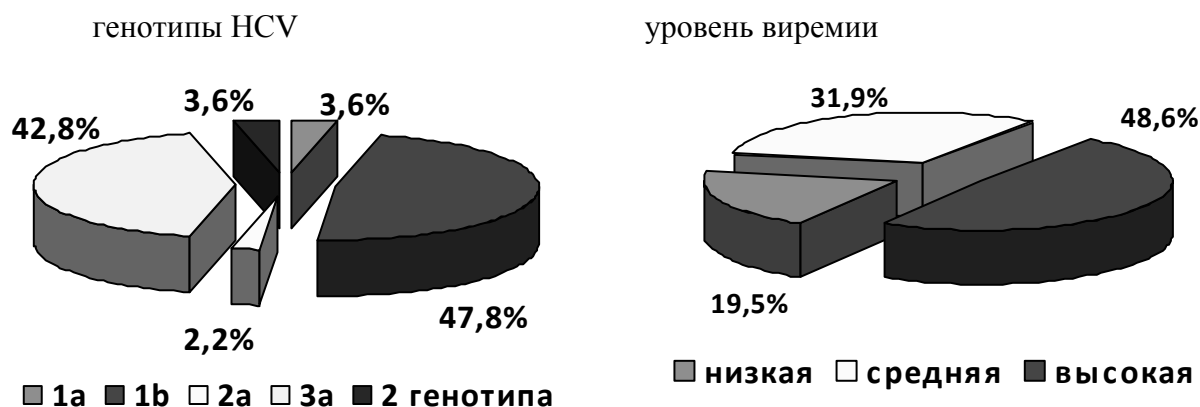
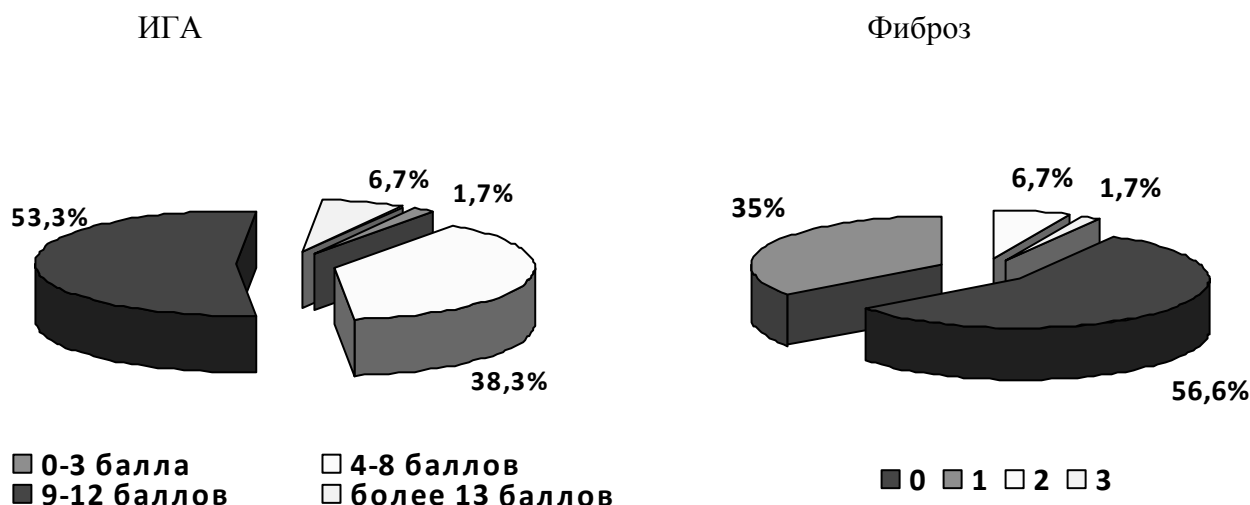


Рисунок 3.

Результаты морфологического исследования биоптатов печени больных ХГС (n=60)



лее — 1 раз в 3 месяца; определение антител к антигенам ВГС, УЗИ гепатобилиарной зоны — до и в конце лечения. Формирование быстрого и раннего вирусологического ответов (БВО и РВО) оценивалось, соответственно, через 4 и 12 недель лечения. Через 6 месяцев после окончания терапии обследование повторяли в полном объеме.

Результаты и их обсуждение

В нашем исследовании рекомендуемый принцип успешной терапии — 80/80/80, при котором имеется в виду % соблюдения предписанной дозы, продолжительности лечения и приверженность выполнения назначений больным (M.R. Manns и соавт., 2001; M.W. Fried и соавт., 2002; S.J. Hadziyannis и соавт., 2004; G. Dusheiko и соавт., 2008), был выдержан у 120 пациентов с ХГС. Из них в I группе было 55 человек (83,3%), во II — 65 (84,4%); 23 пациента, нарушивших протокол по экономическим причинам, в основном в пределах первых 2-3х месяцев ПБТ, выбыли из исследования.

Не ответили на ПБТ 37 человек. У подавляющего большинства имел место рецидив болезни, который наблюдался на разных сроках терапии: в первые 6 месяцев он возник у 20 пациентов, а через 6 месяцев после окончания ПБТ — у 8 (6 человек из I группы).

Оценка эффективности проведенного лечения отечественными препаратами показала следующее (табл. 2, рис. 4). У больных с «1» генотипом при монотерапии СВО составил 25% против 66% при комбинированной ПБТ. Самые лучшие результаты наблюдались при проведении комбинированной терапии у больных с «не 1» генотипом — 100% (при монотерапии — 85%).

Известно, что комбинация пегинтерферона-альфа и рибавирина, на данный момент являющаяся стандартом лечения гепатита С, эффективна приблизительно в 60% случаев. Пациенты, инфицированные вирусом гепатита С генотипа 2 или 3, имеют большую вероятность достижения СВО (70-75%), чем инфицированные HCV генотипа 1 (40-45%). Таким образом, полученные результаты по эффективности оказались более чем удовлетворительными, не отличающимися от «золотого стандарта» лечения препаратами зарубежных фирм (M.W. Fried и соавт., 2002; J. Pawlotsky, 2004; D.B. Strader и соавт., 2004; J.L. Dienstag и соавт., 2006; J. Pawlotsky и соавт., 2004).

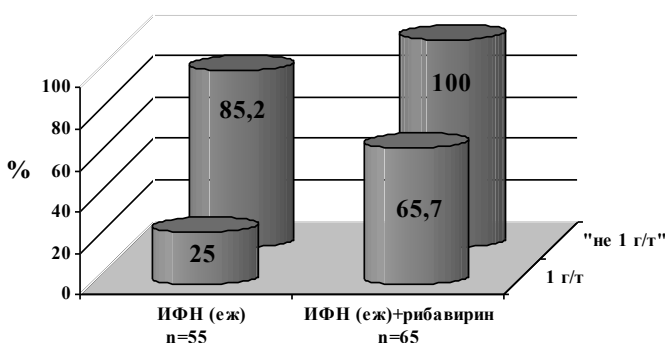
В настоящее время возрастает актуальность индивидуализации продолжительности ПБТ по динамике вирусной нагрузки на

фоне лечения, а именно — по срокам регистрации авиремии (P. Marzelli, M. Rizzeto, 2008). Считается, что определение вирусологического ответа через 4 (БВО) и 12 недель (РВО) после начала комбинированной терапии — это простой метод, клинически отражающий шанс на достижение СВО и позволяющий индивидуализировать проводимое лечение (P. Marzelli и соавт., 2007; P. Marzelli, M. Rizzeto, 2008; S. Lee, P. Ferenci, 2008 и другие).

Мы проанализировали значение быстрого (БВО) и раннего (РВО) вирусологического ответа для прогнозирования будущего эффекта лечения. По нашим данным, положительный прогностический индекс (ППИ) БВО и РВО составил, соответственно, 82% и 79% при 48-недельной ПБТ (рис. 5). Положительным также является и тот факт, что достигнутый на ранних сроках лечения отрицательный результат ПЦР на HCV РНК оказывает сильное положительное эмоциональное воздействие на пациента.

Рисунок 4.

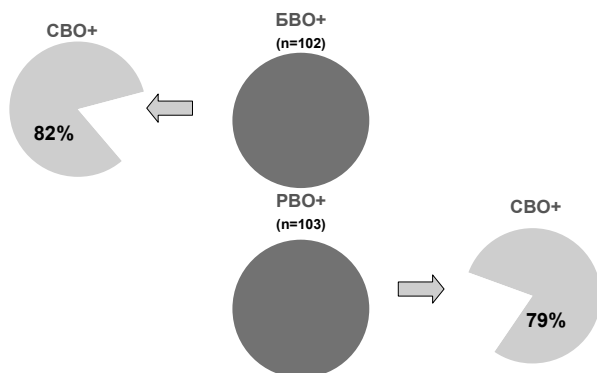
Частота СВО у больных ХГС (n=120)



Заключение

Проведенное исследование по выявлению эффективности использования «короткоживущих» альфа-ИФН российского производства в ежедневном индукционном режиме у пациентов с ХГС показывает вполне удовлетворительный результат и сравним с общепринятым «золотым стандартом» по использованию пегилированных ИФН.

Рисунок 5.
БВО и РВО как прогностические признаки формирования СВО у больных ХГС



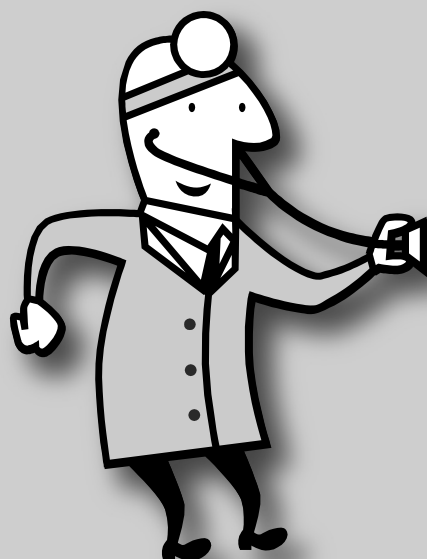
БВО – быстрый вирусологический ответ
СВО – стойкий вирусологический ответ

34

Стойкий вирусологический эффект у пациентов с ХГС при генотипе «1» с использованием комбинированной терапии получен у 65,7% больных и в 100% при «не 1» генотипе. Даже монотерапия с ежедневным введением «короткоживущих» альфа-ИФН (при противопоказании к рибавирину) эффективна у пациентов с «не 1» генотипом в 85,2% случаев.

Таким образом, на основании нашего исследования для ПВТ ХГС можно рекомендовать использование «короткоживущих» альфа-ИФН в ежедневном индукционном режиме в комбинации с рибавирином с обязательным условием выполнения клинико-лабораторного мониторинга. Возникшие нежелательные явления вполне переносимы больными и могут регулироваться индивидуальным подбором лечебных доз противовирусных препаратов.

Значимыми предикторами достижения СВО при 48-недельной комбинированной ПВТ являются БВО и РВО, причем БВО обладает большим прогностическим потенциалом.



WWW.KZNMED.RU
КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ

ДЛЯ ВРАЧЕЙ И МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ
БЕСПЛАТНЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ АДРЕСА
С ЗАЩИТОЙ ОТ СПАМА, С ДОСТУПОМ С ЛЮБОГО
КОМПЬЮТЕРА ИЛИ ТЕЛЕФОНА, С ВОЗМОЖНОСТЬЮ
ПРИЕМА БОЛЬШИХ ФАЙЛОВ, КАЛЕНДАРЕМ
И МНОЖЕСТВОМ ДРУГИХ ФУНКЦИЙ.

ВАШ НОВЫЙ УДОБНЫЙ АДРЕС @KZNMED.RU

реклама

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА
«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848

ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ