

УДК 616.36-002.2:615.281.8.036(476)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ БЕЛОРУССКОГО ПРОИЗВОДСТВА

¹ Е. Н. Кроткова, ² С. А. Черняк (chernyak.s@bk.ru), ³ В. В. Гончаров

¹ Главное управление здравоохранения Гродненского областного исполнительного комитета, Гродно, Беларусь

² УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

³ УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница», Гродно, Беларусь

Введение. В Республике Беларусь с 2016-2017 гг. для противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) стали применять дженерики препаратов софосбувира, даклатасвира и ледипасвира белорусского производства.

Цель исследования – оценить эффективность терапии ХГС лекарственными средствами прямого противовирусного действия (ЛСППД) белорусского производства у пациентов Гродненского региона по частоте достижения непосредственного вирусологического ответа (НВО).

Материал и методы. Из 294 обследованных пациентов с ХГС 67 получили комбинацию препаратов софосбувир («Гепасофт», Реб-Фарма, РБ) и даклатасвир («Дакласофт», Реб-Фарма, РБ); 159 пациентов лечились препаратами софосбувир и ледипасвир («Софослед», ОАО «ЭКЗОН», РБ), 58 – получали препараты софосбувир («Совальди», Gilead Sciences Inc., США) и даклатасвир («Daclahep», Hetero Healthcare Limited, Индия), 10 пациентов были пролечены препаратами софосбувир («Совальди», Gilead Sciences Inc., США) и рибавирин.

Результаты. НВО у пациентов, получавших «Совальди» и «Daclahep», составил 98,3%, «Совальди» в комбинации с рибавирином – 80%, «Гепасофт»+«Дакласофт» – 94%, «Софослед» – 89,3%.

Заключение. Эффективность белорусских дженериков в лечении ХГС сопоставима с эффективностью оригинальных ЛСППД.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лекарственные средства прямого противовирусного действия, дженерики, эффективность.

EFFICIENCY OF THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH BELARUSIAN-MADE DIRECT ANTI-VIRAL DRUGS

¹E. N. Krotkova, ²S. A. Chernyak, ³V. V. Goncharov

¹General Directorate of Health of Grodno Regional Executive Committee, Grodno, Belarus

²Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

³Healthcare Institution «Grodno Regional Infectious Clinical Hospital», Grodno, Belarus

Background. Starting from 2016-2017 years Belarusian-made generics of sofosbuvir, daclatasvir and ledipasvir have been used in the Republic of Belarus for antiviral therapy of chronic hepatitis C.

Objective of the study is to evaluate the effectiveness of treatment of chronic hepatitis C with Belarusian-made direct antiviral drugs (DADs) in patients of the Grodno region in terms of the frequency of achieving direct virologic response (DVR).

Materials and methods. Of the 294 examined patients with chronic hepatitis C, 67 received a combination of sofosbuvir (Hepasoft, Reb Pharma, RB) and daclatasvir (Daclasof, Reb Pharma, RB); 159 patients were treated with sofosbuvir and ledipasvir (Sofosled, ООО «EKZON», RB), 58 received sofosbuvir (Sovaldi, Gilead Sciences Inc., USA) and daclatasvir (Daclahep, Hetero Healthcare Limited, India), 10 patients were treated with sofosbuvir (Sovaldi, Gilead Sciences Inc., USA) and ribavirin.

Results. DVR in patients treated with Sovaldi and Daklasof was 98.3%, Sovaldi in combination with ribavirin – 80%, Hepasoft + Daclasof – 94%, Sofosled – 89.3%.

Conclusion. The effectiveness of the Belarusian generics in the treatment of chronic hepatitis C is not inferior to the original DADs.

Keywords: chronic hepatitis C, direct antiviral drugs, generics, efficacy.

Введение

Использование лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД) в терапии хронического гепатита С (ХГС) значительно

упростило ведение данной группы пациентов и позволило приблизить показатель достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) к 100%. На сегодняшний день этиотропная терапия HCV-инфекции оригинальными препаратами

софосбувира с даклатасвиром при 1-м генотипе HCV позволяет достигнуть УВО у 82-100% пролеченных пациентов [1, 2, 3]. При использовании ледипасвира в комбинации с софосбувиром у пациентов с 1-м генотипом УВО достигается в 87-100% случаев [4, 5, 6]. Комбинация велпатавира или даклатавира с софосбувиром при терапии пациентов со 2-м генотипом ХГС приводит к элиминации вируса в 94-99% [1, 7]. При терапии пациентов с 3-м генотипом ВГС достижение УВО наблюдается в 69-94% при использовании даклатавира с софосбувиром и в 89-95% при применении софосбувира с велпатасвиром [1, 3, 8, 9]. Эффективность терапии зависит также от включения в терапию рибавирина, длительности лечения, наличия цирроза печени и предшествующего опыта неэффективной противовирусной терапии (ПВТ) ХГС [1-10]. В нашей стране с 2016-2017 гг. для противовирусной терапии ХГС стали применять дженерики препаратов софосбувира, даклатавира и ледипасвира белорусского производства, в связи с чем возникла необходимость оценки эффективности данных препаратов.

Цель исследования – оценить эффективность терапии ХГС ЛСППД белорусского производства у пациентов Гродненского региона.

Материалы и методы

Объектом исследования были 294 пациента с ХГС, прошедших терапию ЛСППД на базе консультативно-диагностического отделения УЗ «ГОИКБ» в 2017-2018 гг. Диагноз ХГС подтвержден наличием РНК HCV, повышением активности АлАТ более чем в 2 раза и фибросканированием печени («ECHOSEN», France).

Распределение пациентов по полу, возрасту и стажу представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. – Распределение пациентов с ХГС по полу и возрасту (абс/%).

Пол	Количество пациентов	Возраст минимальный	Возраст максимальный	Возраст, Ме (Q1;Q3)
Мужчины	138 (46,9%)	22	72	42 (35; 54) *
Женщины	156 (53,1%)	23	79	54 (39,8; 62,3)
Всего	294 (100%)	22	79	46,5 (37; 59)

Примечание – * различия между группами «Мужчины» и «Женщины» статистически значимы ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)

Таблица 2. – Распределение пациентов по стажу ХГС

Стаж, годы	203 Абс., %*
До 4-х	102 (50,2)
5-9	64 (31,5)
10 и более	37 (18,2)

Примечание – * – значимые различия между всеми группами пациентов ($p < 0,05$, Z-критерий сравнения долей в пределах одной группы с поправкой Холма-Бонферрони)

Таким образом, среди наблюдаемых пациентов не было гендерных различий, преобладали лица более старшего возраста (достоверные различия между медианой возраста мужчин и женщин, $p < 0,05$).

Около половины пациентов (50,2%) имели небольшой (до 4-х лет) стаж болезни, у 18,2% продолжительность ХГС была более 10 лет, что косвенно указывало на высокую вероятность продвинутых стадий фиброза печени.

Пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от схемы лечения ЛСППД. Из 294 пациентов 67 вошли в 1-ю группу и были пролечены препаратами софосбувир 400 мг («Гепасофт», Реб-Фарма, РБ) + даклатасвир 60 мг («Дакласофт», Реб-Фарма, РБ); 159 пациентов, вошедших во 2-ю группу, лечились препаратами софосбувир 400 мг + ледипасвир 90 мг («Софослед», ОАО «ЭКЗОН», РБ); 58 человек 3-й группы в качестве противовирусных препаратов получили софосбувир 400 мг («Совальди», Gilead Sciences Inc., США) + даклатасвир 60 мг («Daclahep», Hetero Healthcare Limited, Индия); у 10 пациентов 4-й группы терапия состояла из препаратов софосбувир 400 мг («Совальди», Gilead Sciences Inc., США) + рибавирин 1000-1200 мг (в зависимости от массы тела). Курс противовирусной терапии продолжительностью 12 недель был у 275 пациентов (93,5%). При наличии выраженного фиброза в печени (F3-F4) назначался 16-недельный курс терапии ЛСППД и в схему терапии был включен рибавирин.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 для Windows (Stat Soft Inc., США). Сравнение уровней показателя между группами выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни, для сравнения категориальных распределений использовался точный тест Фишера, для сравнения долей – Z-критерий сравнения долей в пределах одной группы с поправкой Холма-Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Перед стартом терапии ЛСППД проведено генотипирование HCV. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таким образом, преобладающим был первый генотип, что в целом характерно для пациентов Республики Беларусь.

Распределение пациентов по схемам терапии с учетом установленных генотипов HCV следующее: из 67 пациентов, получивших терапию препаратами «Гепасофт» и «Дакласофт», 3 человека (4,5%) имели первый

Таблица 3. – Распределение генотипов HCV у пациентов с ХГС

Генотип	Абс.,	%
1	208*	70,8
2	16**	5,4
3	65***	22,1
1+2	3	1,0
не определён	2	0,7

Примечание – * – значимое различие между группой пациентов с 1-м генотипом и группами пациентов с остальными генотипами ($p < 0,05$); ** – значимое различие между группой пациентов со 2-м генотипом и группами пациентов с 1-м и 3-м генотипами ($p < 0,05$); *** – значимое различие между группой пациентов с 3-м генотипом и группами пациентов с 1-м и 2-м генотипами ($p < 0,05$) (Z-критерий сравнения долей в пределах одной группы с поправкой Холма-Бонферрони)

генотип, 6 (9%) – второй, 55 (82%) – третий, 1 пациент (1,5%) – генотип 1, 2, у 2 (3%) генотип не определялся; из 159 пациентов, пролеченных препаратом «Софослед», 157 (98,7%) имели 1-й генотип, 2 (1,3%) – 3-й; из 58 пациентов, прини-

мавших «Совальди» и «Daclahep», 48 (82,8%) имели 1-й генотип, 8 (13,8%) – 3-й, два пациента (3,4%) – генотип 1, 2, у 2 пациентов (3,4%) генотип не определён; все 10 человек, которым была назначена комбинация «Совальди» с рибавирином, имели 2-й генотип.

С целью оценки стадии фиброза у 62 пациентов до начала терапии выполнено фибросканирование печени. Полученные результаты представлены на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, наиболее часто (23,6%) у пациентов на старте терапии определялась 2-3 стадия фиброза. Цирроз (F4) и трансформация ХГС в цирроз печени (F3-4) установлены в 16,2% случаев, фиброз отсутствовал (F0) у 17,6% обследованных пациентов.

Как отмечено на рисунке 2, проведенная противовирусная терапия ЛСППД привела к значимому снижению сывороточного уровня печеночных трансаминаз у пациентов с ХГС ($p < 0,01$).

Так, средний уровень АлАТ снизился на 68,2% (со 105,2 до 33,5 ЕД/л), уровень АсАТ снизился на 67,2% (с 84,8 до 27,7 ЕД/л). Если на старте терапии уровни АлАТ и АсАТ, превышающие референтные значения, определялись у 173 (88,7%) и 170 (87,2%) пациентов, соответственно, то после окончания лечения – у 29 (14,9%) и 14 (7,2%) пациентов.

При контрольном обследовании пациентов после завершения курса лечения ЛСППД у 24 (8,2%) человек непосредственный вирусологический ответ (НВО) не достигнут. Частота достижения НВО в зависимости от применяемой схемы представлена в таблице 4.

Как видно из таблицы, наиболее эффективной оказалась терапия в 3-й группе, при этом отсутствие НВО наблюдалось у 1 пациентки с генотипом 1, 2 (1,7%). Меньший эффект был достигнут у пациентов в 1-й группе – НВО не был достигнут у трёх пациентов (4,5%) с 3-м генотипом и у 1 (1,5%) – с неопределённым генотипом. Во 2-й группе элиминация вируса не достигнута у 17 (10,7%) пациентов с 1-м генотипом. Наиболее низкая эффективность терапии зафиксирована в 4-й группе – у 2 пациентов со 2-м гено-

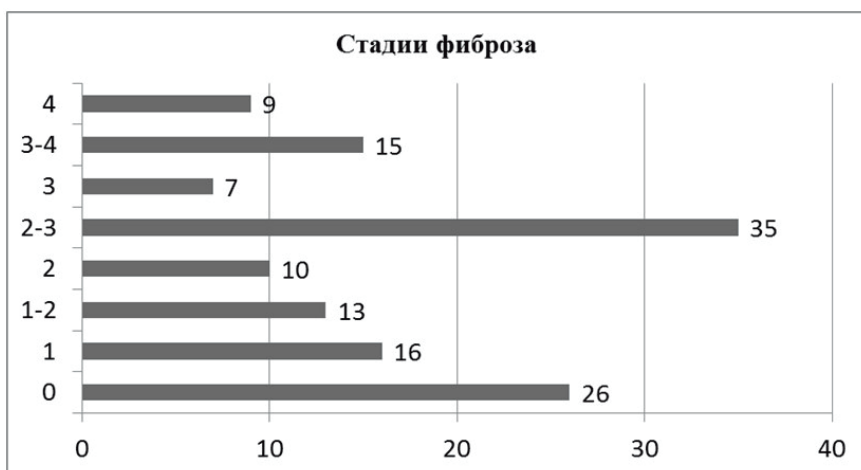


Рисунок 1. – Диаграмма распределения пациентов по стадиям фиброза

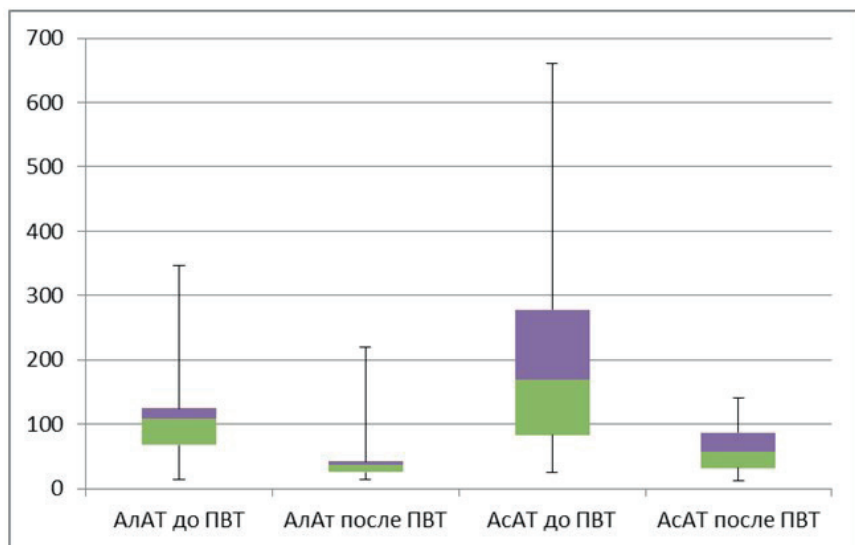


Рисунок 2. – Коробчатые диаграммы распределения показателей активности АлАТ и АсАТ в динамике на фоне ПВТ

Таблица 4. – Показатель достижения НВО при разных схемах ПВТ

Группа	Количество пролеченных пациентов	Количество пациентов, достигших НВО, абс, %
1	67	63 (94%)
2	159	142 (89,3%)
3	58	57 (98,3%)
4	10	8 (80%)

Примечание – статистически значимых различий между группами не выявлено, ($p > 0,05$, точный тест Фишера)

типом (20%) не достигнут НВО. Необходимо также отметить, что показатель достижения НВО, возможно, был бы ещё выше при условии противовирусной терапии в течение 24 вместо 16 и 12 недель у пациентов с выраженным фиброзом печени и циррозом, а также с неудачной этиотропной терапией в анамнезе.

Выводы

Противовирусная терапия ХГС препаратами прямого противовирусного действия белорусского и импортного производства привела к достоверному снижению биохимической активности гепатита ($p < 0,01$).

Показатель достижения НВО у пациентов, получавших «Совальди» и «Дацлафер», составил 98,3%, «Совальди» в комбинации с рибавирином – 80%, «Гепасофт»+«Дакласофт» – 94%, «Софослед» – 89,3%.

Статистически значимых различий при сравнении показателей достижения НВО в группах пациентов, пролеченных разными схемами ЛСППД, не выявлено. Таким образом, эффективность белорусских дженериков практически сопоставима с таковой у оригинальных ЛСППД.

Схема противовирусной терапии в виде комбинации софосбувир + рибавирин в настоящее время нецелесообразна ввиду низкой ее эффективности.

References

- Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, Gelson WT, MacDonald DC, Agarwal K. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1224-1231. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.029.
- Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, Bronowicki JP, Ledinghen VD, Zoulim F, Tran A, Metivier S, Zarski JP, Samuel D, Guyader D, Marcellin P, Minello A, Alric L, Thabut D, Chazouilleres O, Riachi G, Bourcier V, Mathurin P, Loustaud-Ratti V, D'Alteroche L, Fouchard-Hubert I, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):39-47. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.021.
- Andreychyn MA, Vasylieva NA, Ivakhiv OL, Vyshnevskaya NYu, Iosyk II. Protivovirusnoe lechenie pacientov s hronicheskim gepatitom S: jeradikacija virusa dostignuta, risk vozniknovenija oslozhnenij ostaetsja [Anti-virus treatment of patients with chronic hepatitis C: eradication of the virus has been reached, the risk of complications remains]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and gastroenterology]. 2018;2(1):26-29. (Russian).
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1889-1898. doi: 10.1056/NEJMoa1402454.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(16):1483-1493. doi: 10.1056/NEJMoa1316366.
- Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle BP, Pang PS, Chuang SM, Ma J, Ding X, Afdhal NH, Kowdley KV, Gane EJ, Lawitz E, Brainard DM, McHutchison JG, Miller MD, Mo H. Prevalence of Resistance-Associated Substitutions in HCV NS5A, NS5B, or NS3 and Outcomes of Treatment With Ledipasvir and Sofosbuvir. *Gastroenterology*. 2016;151(3):501-512. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.002.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1306218.
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-1135. doi: 10.1002/hep.27726.
- Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, Pol S, Stuart K, Tse E, McPhee F, Bhore R, Jimenez-Exposito MJ, Thompson AJ. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63(5):1430-1441. doi: 10.1002/hep.28473.
- Litvinchuk DV, Danilau DE, Karpov IA. Jetiotropnaja terapija lekarstvennymi sredstvami prijamogo protivovirusnogo dejstvija u pacientov s cirrozom pecheni v ishode hronicheskogo gepatita S [Direct-acting antivirals in the treatment of chronic HCV infection in patients with cirrhosis]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and gastroenterology]. 2017;1(2):128-134. (Russian).