



Противовирусные препараты прямого действия при хроническом гепатите С с декомпенсированным циррозом

Graham R. Foster^{1,*†}, William L. Irving^{2,*†}, Michelle C.M. Cheung³, Alex J. Walker⁴, Benjamin E. Hudson⁵, Suman Verma⁶, John McLauchlan⁷, David J. Mutimer⁸, Ashley Brown⁹, William T.H. Gelson¹⁰, Douglas C. MacDonald¹¹, Kosh Agarwal⁶,
от имени Британского регистра гепатита С

¹ Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ² NIHR Nottingham Digestive Diseases Biomedical Research Unit, United Kingdom; ³ Liver Unit, Blizzard Institute, Queen Mary University of London, United Kingdom; ⁴ Faculty of Medicine & Health Sciences, University of Nottingham, United Kingdom; ⁵ University Hospitals Bristol NHS Trust, United Kingdom; ⁶ Institute of Liver Studies, King's College London, United Kingdom; ⁷ MRC-University of Glasgow Centre for Virus Research, United Kingdom; ⁸ Centre for Liver Research and NIHR Biomedical Research Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, United Kingdom; ⁹ Department of Hepatology, St Mary's Hospital, Imperial College London, United Kingdom; ¹⁰ Department of Hepatology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, United Kingdom; ¹¹ UCL Institute for Liver and Digestive Health, University College London, United Kingdom

См. редакционную статью М.Р. Curry.

Актуальность и цели. Все пероральные противовирусные препараты прямого действия (ПППД) эффективны при хроническом гепатите С (ХГС), но оказывает ли противовирусная терапия благоприятное влияние на функцию печени и улучшает ли прогноз при далеко зашедшем циррозе, неясно. Цель исследования — сравнить исходы у

больных с декомпенсированным циррозом, получавших и не получавших ПППД.

Методы. Больные ХГС с декомпенсированным циррозом или риском перехода заболевания в необратимую стадию получали в 2014 г. в рамках программы расширенного доступа (ПРД) софосбувир + ледипасвир ± рибавирин или софосбувир + даклатасвир ± рибавирин (по выбору лечащего врача). Контрольная группа сформирована ретроспективно из больных ХГС с декомпенсированным циррозом, внесенных в регистр не позднее чем за 6 мес. до ввода в действие ПРД и, соответственно, эти 6 мес. лечения не получавших. Главным оцениваемым показателем в основной группе служил устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после завершения терапии, дополнительными (в обеих группах) — неблагоприятный исход (увеличение оценки по шкале MELD или клинические неблагоприятные события за 6 мес. исследования).

Результаты. Терапию получило 467 больных (в т. ч. 409 с декомпенсированным циррозом). Эрадикация вируса достигнута у 381 (81,6 %) пациента, в т. ч. у 209 (90,5 %) из 231 с вирусным генотипом 1 и у 132 (68,8 %) из 192 с вирусным генотипом 3. У больных основной группы оценка по шкале MELD уменьшилась в среднем на 0,85 балла, в контрольной — увеличилась в среднем на 0,75 балла ($p < 0,0001$). Благоприятное влияние противовирусной терапии наименее вероятно при концентрации альбумина в сыворотке менее 35 г/л, исходной концентрации натрия в сыворотке менее 135 ммоль/л и возрасте старше 65 лет.

Ключевые слова: гепатит С, софосбувир, ледипасвир, даклатасвир, шкала MELD, декомпенсированный цирроз.

Получено 30 октября 2015 г.; получено с поправками 7 января 2016 г.; принято в печать 25 января 2016 г.; доступно онлайн 30 января 2016 г.

* Авторы, ответственные за переписку. Адрес: Queen Mary University of London, 4 Newark Street, London E1 4AT, United Kingdom. Tel.: +44 (0)207 882 7242; fax: +44 (0)207 882 2191 (G.R. Foster), или NIHR Nottingham Digestive Diseases Biomedical Research Unit, University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, United Kingdom. Tel.: +44 (0)115 823 0752 (W.L. Irving).
E-mail: g.r.foster@qmul.ac.uk (G.R. Foster), Will.Irving@nottingham.ac.uk (W.L. Irving).

† Эти авторы внесли равный вклад в работу.

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; AUC — площадь под характеристической кривой; HCV — вирус гепатита С; MELD — модель терминальной стадии болезни печени; PegIFN — пегилированный интерферон; SD — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; ПРД — программа расширенного доступа; УВО12 — устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после завершения лечения; ХГС — хронический гепатит С.

Выводы. Все пероральные ПППД обеспечивали эрадикацию вируса у большинства больных ХГС с тяжелым циррозом. Эрадикация вируса сопровождалась улучшением функции печени по сравнению с таковой у больных в контрольной группе на протяжении 6 мес. наблюдения. Необходимы исследования отдаленного влияния ПППД при ХГС с декомпенсированным циррозом.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

С появлением пероральных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) открылись новые возможности лечения хронического гепатита С (ХГС). Высокую частоту вирусологического ответа на ПППД при компенсированном циррозе подтвердили клинические испытания [1–4] и наблюдательные исследования в реальной практике [5]. Доказана их эффективность и безопасность даже у больных с прогностически неблагоприятным декомпенсированным циррозом, которым пегилированный интерферон (PegIFN) противопоказан [6]. Благодаря ряду программ открытого доступа к терапии опыт применения различных сочетаний ПППД при декомпенсированном циррозе увеличился [5, 7]. Однако частота вирусологического ответа на ПППД, особенно при инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV) генотипа 3, у этой группы больных ниже, чем у лиц с менее выраженным фиброзом печени [8, 9]. Остается неясным, какова должна быть оптимальная продолжительность терапии, следует ли включать в ее схему рибавирин и оказывает ли эрадикация вируса какое-либо благоприятное действие при поздней стадии заболевания.

На основании стандартизованных опросов больных о качестве жизни и анализа частоты осложнений и смертности [10–12] установлено, что эрадикация вируса при ХГС благоприятно влияет на среднесрочные и отдаленные исходы. Однако неясно, оказывает ли противовирусная терапия и эрадикация вируса благоприятное действие при декомпенсированном циррозе и насколько в подобной ситуации возможно восстановление функции печени. Как правило, ПППД побочного действия не имеют, но гарантировать его отсутствие, особенно при нестабильности состояния у больных с декомпенсированным циррозом, невозможно [13]. Кроме того, противовирусная терапия может привести к промедлению с трансплантацией печени. Возможно, эрадикация вируса при декомпенсированном циррозе предотвратит его прогрессирование в стадию, когда станет необходимой трансплантация печени, но эрадикация вируса сама по себе ткань печени не восстанавливает и без трансплантации больной обречен на низкое качество жизни. По данным исследования SOLAR, при выраженном циррозе у больных с HCV генотипа 1 или 4 после его эрадикации быстро уменьшался показатель тяжести цирроза по шкале MELD (модель терминальной стадии болезни печени) [6], но в этом исследовании отсутствовала контрольная группа, поэтому неясно, обусловлено улучшение эрадикацией возбудителя или более тщательной поддерживающей терапией в условиях клинического исследования в специализированном центре [1–3].

Мы проанализировали исходы у больных ХГС с HCV всех генотипов, тяжелым циррозом печени, угрожающим в ближайшие 12 мес. смертью или необратимыми печеночными либо внепеченочными осложнениями, получавших противовирусную терапию в рамках программы расширенного доступа (ПРД) системы здравоохранения Великобритании. Им на 12 нед. назначали софосбувир в комбинации с ингибитором NS5A (ледипасвиром или даклатасвиром) и рибавирином или без него. Данные больных вносили в Британский регистр гепатита С. Чтобы установить, оказывает ли противовирусная терапия благоприятное влияние при декомпенсированном циррозе, вызванном HCV любого генотипа, проанализированы исходы в контрольной группе, ретроспективно сформированной из пациентов с той же стадией заболевания, внесенных в регистр не позднее чем за 6 мес. до ввода в действие ПРД, т. е. в течение последующих 6 мес. терапии не получавших. Наше исследование показало, что противовирусная терапия благоприятно влияла на исходы на протяжении наблюдения. Мы представляем модель прогнозирования вероятности благоприятного влияния терапии.

Пациенты и методы

Дизайн и участники исследования

Применительно к основной, получавшей терапию, группе исследование было наблюдательным проспективным. В него включали больных, получавших противовирусную терапию по ПРД в период с 1 апреля по 11 ноября 2014 г., внесенных в Британский регистр гепатита С. У всех больных независимо от генотипа вируса была высокая вероятность смерти или необратимых осложнений ХГС в ближайшие 12 мес. Критериями включения служили проявления декомпенсированного цирроза (асцит, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка или энцефалопатия в момент включения либо в анамнезе), оценка по шкале Чайлда—Пью ≥ 7 баллов или внепеченочные проявления ХГС, приводящие к необратимым поражениям в течение 1 года, непереносимость или неэффективность терапии на основе PegIFN и рибавирина или особые обстоятельства, установленные группой экспертов. По выбору лечащего врача больным на 12 нед. назначали ледипасвир + софосбувир \pm рибавирин или софосбувир + даклатасвир \pm рибавирин. К участию в ПРД было допущено только 12 медицинских центров, имевших опыт лечения ХГС, отобранных по конкурсу системы здравоохранения. Обязательным условием было сотрудничество центра с Британским регистром гепатита С, гарантировавшее создание единой базы данных. У всех получавших терапию больных спрашивали согласие на внесение их анонимизированных данных в регистр. В анализ вошли только согласившиеся на него пациенты.

Применительно к контрольной группе (группе сравнения) исследование планировалось как ретроспективное наблюдательное. Эта группа была сформирована из больных с декомпенсированным циррозом (критерии указаны выше), зарегистрированных в Британском регистре гепатита С до 1 октября 2013 г., т. е. по крайней мере за 6 мес. до введения в действие ПРД. Таким образом, противовирусную терапию по этой программе они могли начать лишь после 6 мес. наблюдения.

Исследование одобрено комиссией по этике научных исследований у человека как соответствующее этическим принципам Хельсинкской декларации 1975 г. Британский регистр гепатита С одобрен комитетом Национальной службы по этике научных исследований Восточного Мидлэнда-Дерби (постановление 11/EM/0314). У каждого больного получали информированное со-

гласие на участие в исследовании. Пациенты, отказавшиеся от учета в регистре гепатита С, терапию получили, но их данные в анализ не вошли.

Лечение

Терапию во всех случаях назначали на 12 нед. Использовали софосбувир (400 мг/сут) компании Gilead, который лечащие врачи по своему усмотрению сочетали с ледипасвиром (90 мг/сут в виде комбинированной таблетки с софосбувиром той же компании) или даклатасвиром компании Bristol-Myers Squibb (60 мг/сут с возможностью коррекции дозы до 30 или 90 мг/сут при риске взаимодействия с препаратами сопутствующей медикаментозной терапии). Решение о включении в схему терапии рибавирина тоже принимал лечащий врач.

Наблюдение

Больных осматривали через 2, 4, 8 и 12 нед. от начала терапии и через 4 и 12 нед. после ее завершения. Клинические данные регистрировали по стандартной форме. В нее же при каждом осмотре вносили данные выполненных в местной аккредитованной лаборатории биохимических исследований (уровни креатинина, билирубина, альбумина, аланинаминотрансферазы и натрия в сыворотке, уровень РНК HCV), общего анализа крови и коагулограммы. Утрату или запоздалое поступление лабораторных данных в промежуточные сроки во внимание не принимали. В отсутствие лабораторных показателей до начала и после завершения терапии использовали показатели, полученные при ближайших к этим срокам осмотрах. Сумму баллов по шкале MELD подсчитывали централизованно на основе лабораторных показателей.

Серьезные нежелательные явления (госпитализация по любым причинам, проявления декомпенсации цирроза, другие осложнения тяжелого поражения печени, гепатоцеллюлярный рак, трансплантация печени и летальные исходы) также вносили в базу данных.

Основные демографические характеристики (возраст, пол, этническая принадлежность), индекс массы тела (ИМТ), потребление алкоголя, анамнез предшествующей терапии, проявления декомпенсации цирроза, ВИЧ-статус и генотип HCV брали из базы данных регистра.

Оцениваемые показатели

Главным оцениваемым показателем был устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после завершения лечения (УВО12) — концентрация РНК HCV ниже уровня, доступного определению в аккредитованной местной лаборатории (< 30 МЕ/мл). Дополнительные оцениваемые показатели включали изменение оценки по шкале MELD и неблагоприятные клинические события в период исследования. Как неблагоприятный исход расценивали увеличение оценки по шкале MELD ≥ 2 баллов и/или любое серьезное нежелательное явление. Данные больных контрольной группы брали из регистра гепатита С, куда их по заранее установленной форме вносили компетентные лечащие врачи.

В анализ вошли все пациенты, у которых была начата терапия. Если 12-недельный курс не был завершен в связи с трансплантацией печени, но через 24 нед. от начала лечения уровень РНК HCV оставался ниже доступного определению, больного относили к достигшим УВО12. Больных, выбывших из-под наблюдения, относили к тем, у кого терапия была неэффективна.

Статистический анализ

Для сравнения УВО12 в основной и контрольной группах использовали критерий χ^2 . Прогностические факторы рецидива

оценивали с помощью логистического регрессионного анализа, в который включали пациентов с известным вирусологическим исходом. Сначала использовали однофакторную модель, затем — многофакторную, включавшую все показатели, кроме продемонстрировавших высокую коллинеарность (например, оценке по Чайлду—Пью предпочли оценку по шкале MELD).

В анализ функциональных исходов не вошли больные, перенесшие до лечения трансплантацию печени или получавшие противовирусные препараты по внепеченочным показаниям. Больных, у которых исходы неблагоприятны, стратифицировали по исходным характеристикам. Статистическую значимость разницы между основной и контрольной группой оценивали с помощью критерия χ^2 . Из расчетов оценки по шкале MELD и ее изменений исключены пациенты обеих групп, подвергшиеся в период исследования трансплантации печени, а также умершие до завершения исследования и подсчета конечной оценки по этой шкале. Данные основной и контрольной групп анализировали по отдельности с помощью каскадных диаграмм. Мы выполнили анализ чувствительности, исключив больных, продолжавших потреблять алкоголь в любых количествах в первый месяц исследования, чтобы оценить возможное влияние разницы в доле потреблявших алкоголь в основной и контрольной группах. Исходные прогностические факторы благоприятного действия терапии (отсутствие серьезных нежелательных явлений и увеличения оценки по шкале MELD) анализировали с помощью логистической регрессии. Анализу подвергали показатели, предположительно влияющие на исход: возраст, пол, ИМТ, потребление алкоголя (никогда, в анамнезе, в настоящее время), исходный показатель по MELD, уровень креатинина, альбумина и натрия в сыворотке, число тромбоцитов, а также априорно выявленное взаимодействие между уровнем альбумина и возрастом и исходным уровнем натрия. Анализ проводился бутстрэп-методом с включением 70 % выборки (50 циклов). Получена рабочая характеристическая кривая и рассчитана площадь под ней (AUC). Предпочтение отдавалось простой модели, дополнительные факторы вводились в модель только при увеличении AUC > 0,02.

Обработка данных и статистический анализ выполнены с помощью пакета программ STATA 13.1, дополнительный анализ — с помощью пакета программ Orange 2.7.8.

Результаты

Пациенты

Основная группа

В рамках ПРД с момента ввода ее в действие (1 апреля 2014 г.) до 11 ноября 2014 г. терапию получило 480 больных; 467 из них согласились на внесение своих данных в Британский регистр гепатита С (рис. 1). У 409 (88 %) из них имелись декомпенсированный цирроз и/или оценка по шкале Чайлда—Пью не менее 7 баллов, у 44 (9 %) — тяжелое обострение HCV-инфекции после трансплантации печени без декомпенсации функции трансплантата. Остальные 14 (3 %) пациентов получали терапию по внепеченочным показаниям. Исходные характеристики больных основной группы представлены в табл. 1 и дополнительной табл. 1. Больным с HCV генотипа 3 относительно чаще (125 из 192, 65 %), чем больным с HCV генотипа 1 (46 из 231, 20 %), лечащие врачи назначали даклатасвир. В большинстве случаев (427 из 467, 91 %) терапия дополнялась рибавирином (табл. 2).

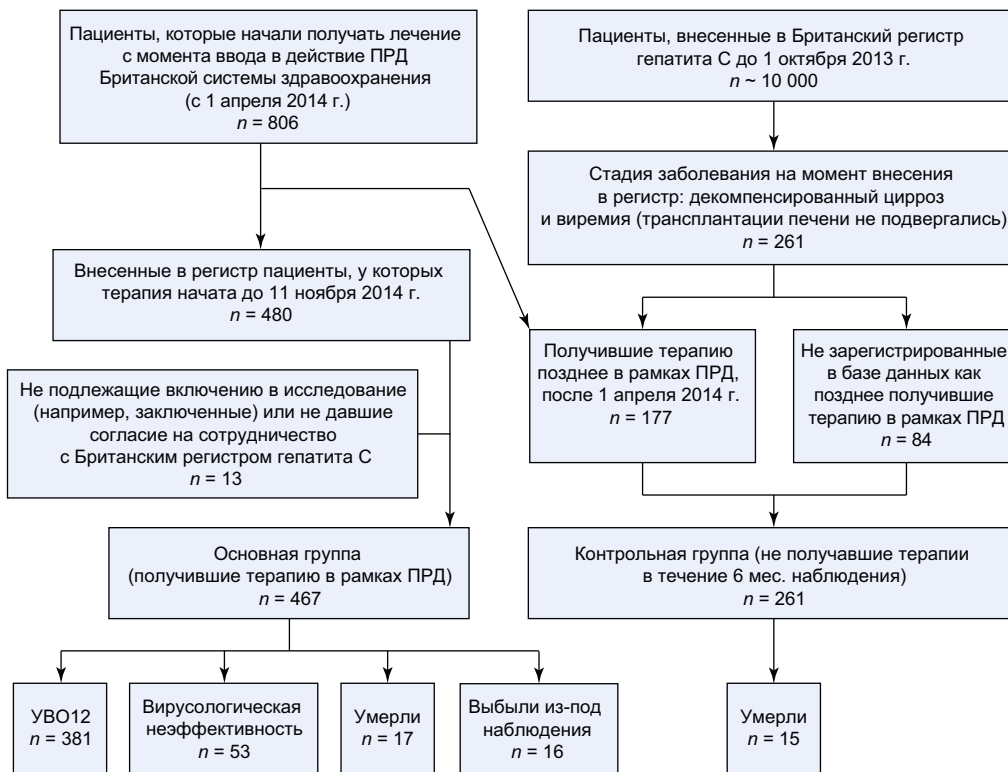


Рис. 1. Формирование основной (получившей противовирусную терапию) и контрольной (сравнения) групп

Контрольная группа (группа сравнения)

Мы выявили в базе данных Британского регистра гепатита С 261 случай ХГС с декомпенсированным циррозом, соответствовавший критериям включения в исследования (см. рис. 1), т. е. внесенный в базу между 5 октября 2012 г. и 11 сентября 2014 г. В 177 из этих случаев больные впоследствии получили противовирусную терапию в рамках ПРД, но она была начата 1 апреля 2014 г., т. е. более чем через 6 мес. после их внесения в регистр. Основная и контрольная группы были идентичны по исходным характеристикам и показателям тяжести цирроза (см. табл. 1). Среди не получивших терапии больных контрольной группы потребителей алкоголя было относительно больше (23 %), чем среди получивших (12,6 %).

Вирусологические исходы

УВО12 наступил в 81,6 % случаев, т. е. у 381 из 467 больных (рис. 2; см. табл. 2). У 51 (10,9 %) больного после первоначального вирусологического ответа произошел рецидив, у 2 (0,43 %) — вирусологический ответ не отмечен, 17 (3,6 %) — умерли, 16 (3,4 %) — выбыли из-под наблюдения (см. дополнительную табл. 2). Частота УВО12 в значительной степени зависела от генотипа вируса (90,5 % [209 из 231 случая] при генотипе 1 и 68,8 % [132 из 192 случаев] при генотипе 3; $p < 0,0001$). Выбор сочетания препаратов (софосбувир + ледипасвир или софосбувир + даклатасвир) при любом генотипе на

частоту УВО статистически значимо не влиял. Частота УВО12 на софосбувир + ледипасвир ± рибавирин и софосбувир + даклатасвир ± рибавирин составила 91,9 (170 из 185 случаев) и 84,8 % (39 из 46) соответственно при генотипе 1 ($p = 0,14$), 61,2 (41 из 67 случаев) и 72,8 % (91 из 125) — при генотипе 3 ($p = 0,098$). Добавление рибавирина увеличило частоту УВО (352 из 427 случаев, 82,4 % vs 29 из 40, 72,5 %), но статистически незначимо ($p = 0,11$).

Следует отметить, что у 19 больных уровень РНК HCV оставался выше порога определения (30 МЕ/мл) после 12 нед. терапии, а у 4 — через 4 нед. после ее окончания (16 нед. от начала). У 22 из этих 23 участников (в т. ч. у 4 последних) УВО12 наступил позднее.

Мы проанализировали исходные факторы, которые могли обусловить вирусологическую неэффективность терапии (см. дополнительную табл. 3). В анализ вошли только пациенты, у которых вирусологическая неэффективность документирована. Многофакторный анализ выявил статистически значимую связь вирусологической неэффективности с HCV генотипа 3 (отношение шансов [ОШ] 10,3; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,1–8,2), ИМТ > 30 кг/м² (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,1–8,2) и уровнем РНК HCV выше порога определения после 2 нед. терапии (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,1–6,3). Последний фактор при генотипе 3 влиял более значимо, чем при генотипе 1. При генотипе 3 и сохранении вирусемии после 2 нед. лечения вирусологическая неэффективность наблюдалась в 32 (30,5 %) из 105 случаев, при уровне ниже порога определения в тот же срок — в 7 (10 %)

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов основной и контрольной групп

Показатель		Основная группа				Контрольная группа
		Число, %	Декомпенсированный цирроз	Реципиенты печени	Внепеченочные показания	Всего, %
Общее число пациентов		467	409	44	14	261
Возраст, лет	Медиана	54 (28–80)	54 (28–79)	62 (32–75)	58 (35–80)	54 (33–77)
Пол	Мужской	339 (72,6 %)	297	35	7	214 (82,0 %)
Расовая принадлежность	Европеоидная раса	347 (74,3 %)	302	34	11	230 (88,1 %)
Предшествующая терапия	Получали	284 (60,8 %)	244	33	7	162 (62,1 %)
	СПППД ^a	17 (3,6 %)	14	3	0	
Сопутствующая ВИЧ-инфекция	Есть	23 (4,9 %)	20	2	1	6 (2,3 %)
Вирусологические характеристики						
Генотип	1	231 (49,3 %)	200	26	5	129 (49,4 %)
	3	192 (41,1 %)	172	14	6	90 (34,5 %)
	Другой	44 (9,4 %)	37	4	3	42 (16,1 %)
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	Медиана	280 511	255 279,5	1 006 189	2 091 786	208 688
	Диапазон	(17–17 835 823)	(17–13 613 875)	(71,5–17 835 823)	(2189–7 838 385)	(80–23 100 000)
Показатели функции печени и почек						
Билирубин, мкмоль/л	Медиана (диапазон)	27 (4–433)	28 (4–433)	18 (5–82)	14 (5–30)	26 (3–335)
Альбумин, г/л		31 (17–55)	31 (17–55)	35 (23–48)	36 (29–46)	32 (10–46)
Оценка по шкале MELD		11 (6–32)	12 (7–32)	11 (6–25)	10 (6–15)	11 (6–32)
Креатинин, мкмоль/л		69 (32–477)	66 (32–477)	98 (60–286)	75 (48–206)	68 (25–340)
АлАТ, ед./л		53 (8–594)	54 (8–345)	44 (17–594)	48 (24–156)	
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л		74 (3–321)	72 (20–277)	116 (3–321)	114 (17–233)	70 (3–358)
Класс по Чайлду—Пью	В, n (%)	319 (68,3)	297 (72,6)	21 (47,7)	0 (0,0)	
	С, n (%)	43 (9,2)	41 (10,0)	2 (4,5)	0 (0,0)	
Асцит	Есть	197 (42,2)	183 (44,7)	14 (31,8)	0 (0,0)	
Потребление алкоголя	В настоящее время	59 (12,6 %)	53	3	3	60 (23,0 %)
	Никогда	95 (20,3 %)	80	10	5	53 (20,3 %)
	В прошлом	281 (60,2 %)	246	31	4	135 (51,7 %)
	Неизвестно	32 (6,9 %)	30	0	2	13 (5,0 %)
Терапия	SOF/DCV	15 (3,2 %)	12	1	2	
	SOF/DCV/RBV	172 (36,8 %)	150	17	5	
	SOF/LDV	25 (5,4 %)	18	7	0	
	SOF/LDV/RBV	255 (54,6 %)	229	19	7	

DCV — даклатасвир; LDV — ледипасвир; RBV — рибавирин; SOF — софосбувир.

^a С ингибитором протеазы боцепревиром и/или телапревиром.

из 70 ($p = 0,00143$), при HCV генотипа 1 — в 8 (5,7 %) из 141 и в 4 (5,1 %) из 79 соответственно ($p = 0,84$). Вирусологическая неэффективность чаще наблюдалась при отсутствии в схеме терапии рибавирина (ОШ 9,0; 95% ДИ 2,5–31,0) и применении в качестве второго препарата ледипасвира, а не даклатасвира (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,2–6,3). Последнее, по-видимому, объясняется более высокой эффективностью даклатасвира при HCV генотипа 3, хотя разница в эффективности и не достигла статистической значимости.

Безопасность терапии

Терапию софосбувиром в сочетании с ингибитором NS5A больные данной группы, несмотря на декомпенсированный цирроз и/или различные внепеченочные осложнения, переносили хорошо. Серьезные нежела-

тельные явления обусловлены в основном хроническим поражением печени (см. дополнительную табл. 4). В 26 (5,6 %) случаях продолжительность лечения составила менее 12 нед. (в 7 случаях в связи со смертью больных). У большинства пациентов (306 из 427) в схему терапии входил рибавирин в общепринятой дозе 1200 мг/сут при массе тела более 75 кг или 1000 мг при меньшей массе тела. В 18,7 % случаев потребовалось уменьшение дозы, в 9,6 % — отмена рибавирина. Медианная доза рибавирина составила 1000 мг/сут. Исходный уровень гемоглобина был менее 80 г/л только в 8 случаях, в 7 из них рибавирин в схему терапии не включали. У 23 (5,4 %) получавших рибавирин больных развилась анемия III–IV степени (уровень гемоглобина 80 г/л и ниже). Острое нефротоксическое действие (повышение уровня креатинина в 1,5 раза и более относительно исходного на 12-й неделе терапии) отмечено лишь в 2,8 % (13 из 467) случаев.

Таблица 2. Терапевтические схемы, генотипы HCV и вирусологическая эффективность терапии (УВО через 12 нед. после ее завершения) у больных, получивших ее в рамках программы расширенного доступа

Терапевтическая схема	Все больные (n = 467)			Больные с декомпенсированным циррозом (n = 409)			Больные, ранее перенесшие ОТП (n = 44)			Больные, получавшие терапию по внепеченочным показаниям (n = 14)		
	УВО12	абс.	%	УВО12	абс.	%	УВО12	абс.	%	УВО 12	абс.	%
Все больные	381	467	81,6	329	409	80,4	38	44	86,4	14	14	100
Все схемы	11	15	73,3	8	12	66,7	1	1	100	2	2	100
SOF/DCV	133	172	77,3	114	150	76,0	14	17	82,4	5	5	100
SOF/DCV/RBV	18	25	72,0	13	18	72,2	5	7	71,4	0	0	—
SOF/LDV	219	255	85,9	194	229	84,7	18	19	94,7	7	7	100
SOF/LDV/RBV												
Генотип 1	209	231	90,5	179	200	89,5	25	26	96,2	5	5	100
Все схемы	3	5	60,0	2	4	50,0	1	1	100	0	0	—
SOF/DCV	36	41	87,8	30	34	88,2	5	6	83,3	1	1	100
SOF/DCV/RBV	16	18	88,9	11	13	84,6	5	5	100	0	0	—
SOF/LDV	154	167	92,2	136	149	91,3	14	14	100	4	4	100
SOF/LDV/RBV												
Генотип 3	132	192	68,8	117	172	68,0	9	14	64,7	6	6	100
Все схемы	5	7	71,4	3	5	60,0	0	0	—	2	2	100
SOF/DCV	86	118	72,9	75	105	71,4	8	10	80,0	3	3	100
SOF/DCV/RBV	2	7	28,6	2	5	40,0	0	2	0,0	0	0	—
SOF/LDV	39	60	65,0	37	57	64,9	1	2	50,0	1	1	100
SOF/LDV/RBV												
Другие	40	44	90,9	33	37	89,2	4	4	100	3	3	100
Все схемы	3	3	100	3	3	100	0	0	—	0	0	—
SOF/DCV	11	13	84,6	9	11	81,8	1	1	100	1	1	100
SOF/DCV/RBV	—	0	—	0	0	—	0	0	—	0	0	—
SOF/LDV	26	28	92,8	21	23	91,3	3	3	100	2	2	100
SOF/LDV/RBV												

DCV — даклатасвир; LDV — ледипасвир; RBV — рибавирин; SOF — софосбувир; ОТП — ортотопическая трансплантация печени.

Функциональные исходы

В анализ функциональных исходов включены только 409 больных с декомпенсированным и/или относимым к классу В и выше по Чайлду—Пью циррозом. Показатели функции печени на протяжении 6 мес. (3 мес. терапии и 3 мес. последующего наблюдения) у них сравнивали с показателями за такой же период у пациентов контрольной группы. На рис. 3 и в дополнительной табл. 5 представлены изменения оценок по шкале MELD и неблагоприятные клинические исходы в обеих группах.

Средняя оценка по шкале MELD у больных основной группы уменьшилась на 0,85 балла (стандартное отклонение [SD] 2,54), что свидетельствует об улучшении функции печени, тогда как у лиц контрольной группы она увеличилась на 0,75 балла (SD 3,54), т. е. функция печени ухудшилась ($p < 0,0001$). В основной группе реже, чем в контрольной, наблюдалось значительное ухудшение оценки по шкале MELD (увеличение на 2 балла и более) на протяжении 6 мес. (23,0 vs 37,9 %; $p = 0,05$). В основной группе (за исключением подгруппы с исходным показателем MELD > 14 баллов) было меньше больных, у которых за период исследования развилось по крайней мере одно проявление декомпенсации цирроза. В основной группе значительно реже, чем в контрольной (3,7 vs 10,0 %; $p = 0,0009$), наблюдались рецидивы декомпенсации (развитие клинических проявлений декомпенсированного цирроза) в случаях, когда до начала исследования удавалось достичь компенсации. Статистически значимой разницы между группами в смертности и частоте гепатоцеллюлярного рака и сепсиса не было. В целом неблагоприятные исходы (нарастание тяжести цирроза на 2 балла

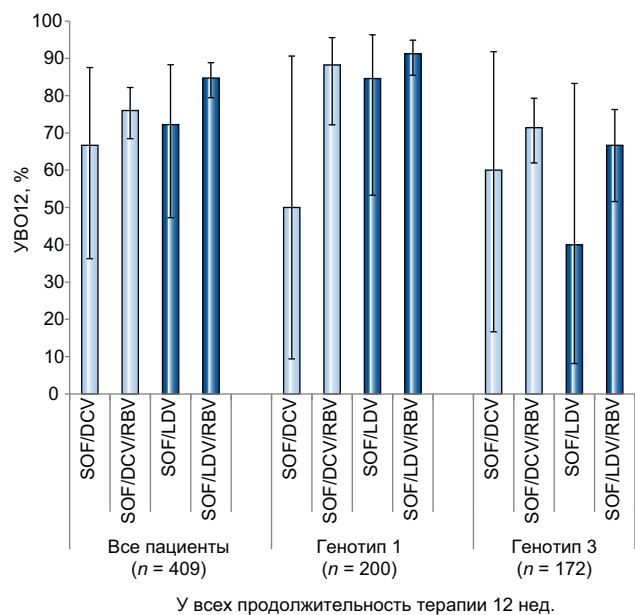


Рис. 2. Частота устойчивого вирусологического ответа через 12 нед. после завершения терапии у больных с декомпенсированным циррозом. Вертикальными линиями показан 95% ДИ. DCV — даклатасвир; LDV — ледипасвир; RBV — рибавирин; SOF — софосбувир.

ла и более по шкале MELD и/или любое серьезное нежелательное явление) в основной группе имели место реже, чем в контрольной (52,3 vs 63,6 %; $p = 0,004$).

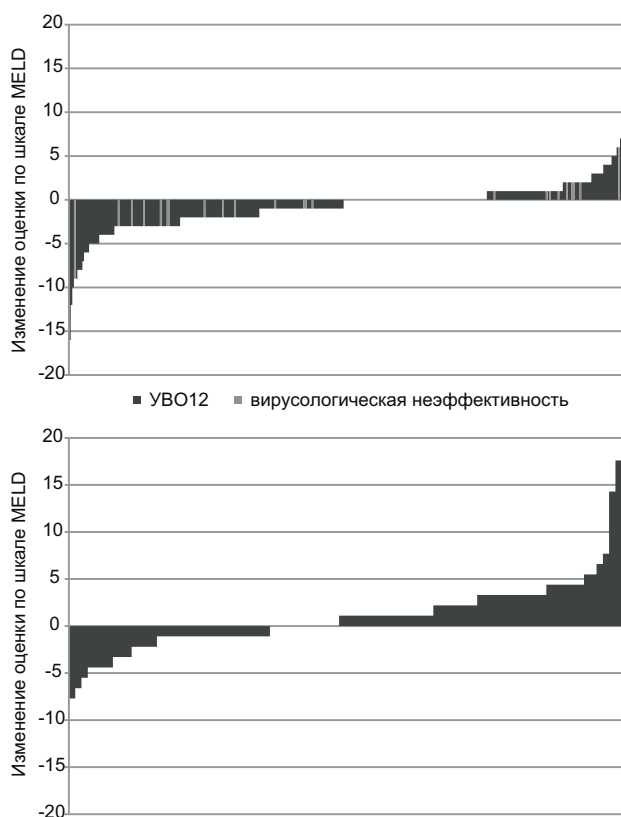


Рис. 3. Изменения суммы баллов по шкале MELD у получавших (верхняя диаграмма) и не получавших (нижняя диаграмма) терапии пациентов, находившихся под наблюдением 6 мес. до завершения исследования. Пациенты, не достигшие УВО, выделены светло-серым цветом. Умершие больные ($n = 32$) из анализа исключены в связи с отсутствием второй оценки по шкале MELD.

В основной группе изменение оценки по шкале MELD не было прогностическим фактором для УВО12. Однако увеличение этой оценки на 2 балла и более при УВО12 наблюдалось реже, чем при вирусологической неэффективности терапии (11,9 vs 68,8 %). При УВО12 неблагоприятные исходы наступили в 45 % случаев, в отсутствие УВО12 — в 82,5 % (см. дополнительную табл. 5).

Таблица 3. Исходные прогностические факторы благоприятного действия противовирусной терапии на функцию печени (отсутствие увеличения оценки по шкале MELD и серьезных нежелательных явлений) или неблагоприятного исхода (увеличение оценки по шкале MELD и/или серьезные нежелательные явления)

		Неблагоприятный исход, n	Благоприятное действие, n	Благоприятное действие, %	Отношение шансов	95% ДИ
Возраст (лет)/уровень альбумина (г/л) как взаимодействующие факторы	Возраст < 65	34	52	60,5	1 (референс)	
	Возраст < 65	159	124	43,8	0,52	0,32–0,86
	Возраст ≥ 65	6	6	50,0	0,67	0,20–2,27
	Возраст ≥ 65	17	11	39,3	0,44	0,18–1,05
Исходный уровень натрия в сыворотке (ммоль/л)	≥ 135	135	141	51,1	1 (референс)	
	< 135	81	52	39,1	0,63	0,41–0,97

Поскольку в основной и контрольной группах доля лиц, потреблявших алкоголь (в любом количестве) к началу исследования, была разной, чтобы установить, влияет ли потребление алкоголя на исходы, мы повторили анализ, исключив из него потребителей алкоголя (см. дополнительную табл. 6). Он подтвердил благоприятное влияние противовирусной терапии (в основной группе показатель MELD уменьшился в среднем на 0,68 балла, в контрольной — увеличился на 0,68 балла, общая частота неблагоприятных исходов в основной группе составила 52 %, в контрольной — 67,1 %).

В целом неблагоприятные исходы как в основной, так и контрольной группе чаще наблюдались у больных с исходно высокой оценкой тяжести цирроза по MELD и гипоальбуминемией (≤ 35 г/л) (см. дополнительную табл. 5). В поисках предикторов улучшения функции печени под влиянием противовирусной терапии (т. е. отсутствия отрицательной динамики цирроза по шкале MELD и серьезных нежелательных явлений в период исследования) мы проанализировали исходные характеристики больных с декомпенсированным циррозом и установили, что шансы на благоприятное влияние противовирусной терапии ниже всего у пациентов старше 65 лет с резко ослабленной синтетической функцией печени (уровнем альбумина в сыворотке 35 г/л и ниже) (табл. 3). Однако при использовании этого показателя модель имела AUC 0,5484, поэтому не обладала достаточной статистической мощностью (см. дополнительный рис. 1). При включении в модель порогового уровня натрия 135 ммоль/л AUC увеличилась до 0,5797 (см. дополнительный рис. 2). Взаимодействие между всеми тремя факторами мы не исследовали из-за недостаточного числа больных в подгруппах.

Обсуждение

Эффективность пероральных противовирусных препаратов при компенсированном циррозе HCV-этиологии подтверждена ранее опубликованными исследованиями [1–4]. Появляются в печати и результаты ее применения при декомпенсированном циррозе [5–7, 14]. Мы выполнили исследование эффективности противовирусной терапии с фиксированной 12-недельной продолжительностью в большой неоднородной группе больных ХГС с декомпенсированным циррозом или угрожающими жизни ослож-

нениями по сравнению с аналогичной группой пациентов, не получавших противовирусной терапии.

Исследование в рамках ПРД обеспечило достаточную для статистической мощности выборку, стандартизацию наблюдения и регистрацию в единой базе данных (Британском регистре гепатита С). В число участников вошло большинство получавших лечение больных (от участия отказалось только 13), поэтому оно отражает реальную ситуацию для данной категории больных. Впервые в число участников исследования подобного рода вошло много пациентов с HCV генотипа 3. Критерием включения в ПРД была реальная угроза смерти или необратимых осложнений печеночной недостаточности в ближайшие 12 мес., т. е. в большинстве случаев — декомпенсированный цирроз. Маркерами тяжести поражения печени, как и в других исследованиях противовирусной терапии при ХГС с декомпенсированным циррозом (SOLAR-1, ASTRAL-4) [6, 14], служили оценка по шкале MELD и число тромбоцитов. У 17 % больных с декомпенсированным циррозом на момент включения в исследование он соответствовал классу А по Чайлду—Пью, но в анамнезе были эпизоды декомпенсации и дальнейшая декомпенсация оставалась высоко вероятной. Важно отметить, что контрольную группу составили пациенты, включенные в регистр до введения в действие ПРД. Это позволило минимизировать искажения за счет отбора в нее.

У больных с HCV генотипа 1 вирусологическая эффективность терапии была высокой независимо от выбора ингибитора NS5A. Однако при генотипе 3 она статистически значимо ниже. У пациентов с HCV генотипа 3 ответ на лечение даклатасвиром наступал значительно чаще, чем на лечение ледипасвиром, но оценка клинического значения этого наблюдения не входит в наши задачи.

Кроме того, мы обнаружили, что определяемая вирусная нагрузка после 2 нед. терапии является независимым и более точным предиктором вирусологической неэффективности лечения, чем указания на предшествующую терапию или маркеры декомпенсации цирроза, такие как высокая оценка по шкале MELD или тромбоцитопения. Предыдущие исследования вирусологической эффективности при менее тяжелом циррозе у больных с HCV генотипа 1 [15] этого предиктора, наиболее отчетливого при генотипе 3, не обнаружили. Нельзя исключить, что достижению вирусологического ответа при низкой вероятности клинического ответа, особенно при HCV генотипа 3, способствовало бы увеличение продолжительности терапии до 24 нед.

Увеличение частоты вирусологического ответа при дополнении терапии рибавирином в качестве третьего компонента указывает на целесообразность его включения в схему софосбувир + ледипасвир или даклатасвир, особенно при HCV генотипа 3. Однако из-за малого числа больных, получавших лечение без рибавирина, подтвердить безопасность последнего статистическим анализом не удалось. Клиническое исследование комбинации ледипасвир + софосбувир при декомпенсированном циррозе (SOLAR-1) не предусматривало группы сравнения, участники которой не получали бы рибавирина. Однако исследование ASTRAL-4, в котором 267 больных с HCV генотипов 1–6 и декомпенсированным циррозом 12 нед. получали софосбувир и велпатасвир с рибавирином или

без него и 24 нед. — только софосбувир и велпатасвир, показало явные преимущества дополнения терапии рибавирином. Численность участников не позволила подтвердить статистическую значимость разницы между группами, однако добавление рибавирина повысило частоту УВО, особенно при HCV генотипа 3, в большей степени, чем увеличение продолжительности терапии до 24 нед.

Высокая частота неблагоприятных исходов, учитывая контингент больных, неудивительна, но они в подавляющем большинстве случаев обусловлены декомпенсированным циррозом. Терапия, как правило, переносилась хорошо, прерывать ее в связи с непереносимостью пришлось в единичных случаях.

Контрольную группу в нашем исследовании составили больные с той же стадией цирроза, ранее внесенные в Британский регистр гепатита С. Изменения оценки по шкале MELD и возникшие на протяжении 6 мес. неблагоприятные клинические события мы анализировали ретроспективно на основе базы регистра. Данные пациентов основной и контрольной групп вносились в регистр одними и теми же медицинскими центрами, что сводит к минимуму влияние более активной поддерживающей терапии после назначения противовирусных препаратов. Тем не менее в основной группе чаще, чем в контрольной, улучшались показатели MELD, а если и ухудшались, то менее значительно, что указывает на благоприятное влияние терапии. Оно заметно даже у больных, у которых УВО не достигнуто. Показатель MELD уменьшился у них в среднем на 0,63 балла, хотя вирусная нагрузка была ниже допустимого определения уровня всего несколько месяцев, а затем наступил рецидив вирусемии. Мы не ограничивались только проявлениями печеночной недостаточности, а анализировали совокупную частоту неблагоприятных исходов (нарастания тяжести цирроза по MELD и любых серьезных нежелательных явлений), считая ее более важной для клинической практики. В основной группе неблагоприятных исходов было статистически значимо меньше за счет как благоприятной динамики оценки MELD, так и меньшей частоты серьезных нежелательных явлений, хотя частота гепатоцеллюлярного рака и трансплантаций печени, а также смертность за 6 мес. в обеих группах статистически значимо не отличались. При достижении УВО12 функциональные исходы существенно лучше, чем при его отсутствии (частота неблагоприятных исходов 45,0 и 82,5 % соответственно).

По этическим соображениям исследование благоприятного влияния противовирусной терапии не могло быть рандомизированным контролируемым. Мы лишь постарались, насколько возможно, избежать искажений вследствие подбора контрольной группы. Она составлена ретроспективно из пациентов, внесенных в базу данных Британского регистра гепатита С до того, как противовирусная терапия стала доступна при декомпенсированном циррозе. Некоторые больные этой группы противовирусной терапии не получали, т. к. до введения в действие ПРД они умерли или цирроз у них достиг стадии, когда лечение не показано, но остальные больные терапию в рамках ПРД впоследствии получили. Включив в контрольную группу всех пациентов, внесенных в регистр не позднее 6 мес. до начала ПРД, мы избежали отсева тех,

кому лечение не было показано в связи с тяжестью состояния. Возможно, участники основной и контрольной групп по тяжести цирроза несколько различались, но исходные показатели в базе данных этого не подтверждают. Исключение составило число потребителей алкоголя, которых в контрольной группе было больше. Поскольку потребление алкоголя могло отрицательно сказаться на частоте неблагоприятных исходов в контрольной группе, мы выполнили ретроспективный анализ, исключив из него пациентов обеих групп, продолжавших потреблять алкоголь. Однако он показал те же результаты: уменьшение показателя MELD в основной группе и его увеличение и более высокую частоту неблагоприятных исходов в контрольной группе. Поскольку в контрольной группе оценка была ретроспективной, а в основной — опиралась на проспективное наблюдение, нельзя исключить, что частота неблагоприятных клинических событий в контрольной группе несколько занижена.

Наконец, мы попытались разработать модель прогнозирования функциональных исходов после противовирусной терапии, чтобы идентифицировать группу больных, которым она принесет наибольшую пользу. Регрессионный анализ исходных характеристики и их связи с изменением оценки по шкале MELD показал, что единственным значимым независимым прогностическим фактором является исходная оценка по шкале MELD. Анализируя возраст в сочетании с уровнем альбумина в сыворотке, мы обнаружили, что у пожилых больных с ослабленной синтетической функцией печени шансы на благоприятное влияние противовирусной терапии значительно ниже, чем у более молодых с сохранной синтетической функцией (39,3 vs 60,5 %; $p = 0,050$). Учитывая, что дополнение оценки по шкале MELD уровнем натрия в сыворотке повышает точность прогнозирования риска летального исхода, мы анализировали отношение шансов, приняв за порог отсечения 135 ммоль/л, и выявили, что при нормальном уровне натрия в сыворотке шансы на благоприятное влияние терапии выше, чем при гипонатриемии (51,1 vs 39,1 %; $p = 0,023$). Эта модель не обладает ни достаточной дискриминационной способностью, ни достаточной мощностью, чтобы рекомендовать перейти к трансплантации печени, когда это необходимо. Однако, учитывая, что с появлением схем без интерферона терапия стала доступна самым уязвимым категориям больных, приблизительная оценка риска путем моделирования может помочь клиницистам понять преимущества и риски пероральной противовирусной терапии в каждом отдельном случае. Сообщения о декомпенсации цирроза на фоне терапии ПППД [13] напоминают нам, насколько такая оценка важна для выбора наиболее приемлемой в каждом отдельном случае тактики.

Итак, мы представили результаты большого исследования пероральной противовирусной терапии ХГС при тяжелом циррозе печени у больных с реальной угрозой летального исхода или необратимых осложнений в ближайшие 12 мес. Лечение в большинстве случаев было вирусологически эффективно и приводило к улучшению показателей функции печени и клинических исходов у больных основной группы по сравнению с контрольной в ближайшей перспективе. Насколько продолжительно его благоприятное влияние, пока неясно.

Спонсоры

Исследование финансировалось Британской системой здравоохранения, фондом Medical Research и компаниями Gilead и Bristol-Myers Squibb.

Конфликты интересов

Проф. Foster получил вознаграждения как докладчик и консультант от компаний AbbVie, Achillion, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Idenix, Janssen, Merck, Novartis, Roche и Springbank. Проф. Irving получил вознаграждения как докладчик и консультант от компаний Roche Products, Janssen Cilag и Novartis, образовательные гранты от компаний Boehringer Ingelheim, MSD и Gilead Sciences и грант на поддержку исследования от GlaxoSmithKline, Pfizer, Gilead Sciences и Janssen Cilag. Д-р Agarwal получил вознаграждения как докладчик и консультант от компаний AbbVie, Achillion, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck и Novartis.

Вклад авторов

GRF, WI и KA планировали исследование и руководили им. MC, BH и SV вели больных, сверяли данные и помогали анализировать их. AW выполнял анализ данных, в т. ч. статистический. WI и JM контролировали сбор проб и регистрацию данных, помогали в планировании и выполнении исследования. DJM, AB, WG и DCM руководили подбором участников и сбором данных. Все авторы участвовали в анализе данных и подготовке рукописи.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье опубликованы в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.029>.

Литература

- [1] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Choiqier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- [2] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- [3] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
- [4] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756–1765.
- [5] Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;60:220A.

- [6] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [7] Welzel TM, Herzer K, Ferenci P, Petersen J, Gschwantler M, Cornberg M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of HCV in patients with severe liver disease: interim results of a multicentre compassionate use program. *J Hepatol* 2015;62:S619–S629.
- [8] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. 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;61:1127–1135.
- [9] Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with HCV genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and HCV genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.043>, [Epub ahead of print].
- [10] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
- [11] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. The number needed to treat to prevent mortality and cirrhosis-related complications among patients with cirrhosis and HCV genotype 1 infection. *J Viral Hepat* 2014;21:568–577.
- [12] Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol* 2015;63:337–345.
- [13] Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, Rotimi O, Tiniakos D, Foster GR, et al. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use. *J Hepatol* 2016;64:234–238.
- [14] Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Finkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- [15] Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015;62:79–86.