

Безопасность и эффективность телапревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа*

Д. Т. Абдурахманов¹, В. Г. Морозов², И. Г. Никитин³, П. О. Богомолов⁴, Н. И. Гейвандова⁵, Е. Н. Бессонова⁶, И. Г. Бакулин⁷, В. А. Исаков⁸, К. В. Жданов⁹, М. В. Маевская¹⁰, Е. А. Нурмухамедова¹¹, Э. З. Бурневич¹, Е. В. Чесноков¹², В. Д. Пасечников¹³, А. Hill¹⁴, I. Lonjon-Domanec¹⁵, С. Н. Кижло¹⁶

¹ Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им Е.М. Тареева ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова», Минздрава России

² Медицинская клиника «Гепатолог», Самара, Россия

³ Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

⁴ Московский областной клинический научно-исследовательский институт им М.Ф. Владимирского, Россия

⁵ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

⁶ Свердловский областной гепатологический центр, Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия

⁷ Отдел гепатологии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, Москва, Россия

⁸ Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Институт питания, Москва, Россия

⁹ Кафедра инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰ Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова», Минздрава России

¹¹ Инфекционная городская больница №1, Москва, Россия

¹² Тюменский областной «Консультативно-диагностический центр», Россия

¹³ Ставропольская государственная медицинская академия, Россия

¹⁴ Janssen R&D, High Wycombe, UK

¹⁵ Janssen Pharmaceuticals, Paris, France

¹⁶ СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия

Safety and efficacy of telaprevir in treatment of a chronic hepatitis C in patients of the Russian population included in early access program study*

D.T. Abrurakhmanov¹, V.G. Morozov², I.G. Nikitin³, P.O. Bogomolov⁴, N.I. Geyvandova⁵, Ye.N. Bessonova⁶, I.G. Bakulin⁷, V.A. Isakov⁸, K.V. Zhdanov⁹, M.V. Mayevskaya¹⁰, Ye.A. Nurmukhametova¹¹, E.Z. Burnevich¹, Ye.V. Chesnokov¹², V.D. Pasechnikov¹³, A. Hill¹⁴, I. Lonjon-Domanec¹⁵, S.N. Kizhlo¹⁶

¹ Tareyev Clinic of nephrology, internal diseases and occupational medicine, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² «Gepatolog» medical clinic, Samara, Russia

³ Chair of hospital course of internal diseases #2, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow, Russia

⁴ Vladimirsky Moscow regional research clinical institute, Russian Federation

⁵ «Stavropol state medical university», Stavropol, Russian Federation

⁶ Sverdlovsk regional hepatological center, Sverdlovsk regional clinical hospital #1, Yekaterinburg, Russian Federation

* Источник финансирования: данное исследование финансировалось компанией «Janssen Pharmaceuticals»

Абдурахманов Джамал Тинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: abdjamal@mail.ru; 199992, Москва, ул. Россолимо, д.11/5

Abrurakhmanov Djamal T. — MD, PhD, professor. Chair of internal diseases, occupational medicine and pulmonology, medical and prophylactic faculty. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: abdjamal@mail.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 11, bld. 5.

⁷ Department of hepatology, Central scientific research institute of gastroenterology, Moscow, Russian Federation

⁸ Department of gastroenterology and hepatology, Institute of nutrition, Moscow, Russian Federation

⁹ Chair of infectious diseases, Kirov military medical academy, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

¹¹ Infectious diseases city hospita #1, Moscow, Russian Federation

¹² Tyumen regional diagnostic center, Tyumen, Russian Federation

¹³ The Stavropol state medical academy, Stavropol, Russian Federation

¹⁴ Janssen R&D, High Wycombe, UK

¹⁵ Janssen Pharmaceuticals, Paris, France

¹⁶ Saint Petersburg Federal budget healthcare institution «National Center for AIDS and infectious diseases prevention and control», Saint Petersburg, Russia

Цель исследования. НЕР3002 – это международная программа раннего доступа по оценке эффективности и безопасности терапии теллапревиром в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени, вызванными вирусом гепатита С (ВГС), генотип 1. В данном промежуточном анализе на 16-й неделе лечения оценены эффективность и безопасность этой терапевтической стратегии у 153 пациентов из России, которые уже достигли или потенциально способны достичь 16-й недели лечения.

Материал и методы. Проспективно в исследовании было включено 153 пациента, инфицированных ВГС (генотип 1), с мостовидным фиброзом или компенсированным циррозом печени, которые в течение 12 нед получали лечение теллапревиром в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином с последующим 12- или 36-недельным курсом *противовирусной терапии* (ПВТ) пегинтерфероном альфа и рибавирином в зависимости от вирусологического ответа на лечение и выраженности фиброза. Анализ был проведен среди *Intent to Treat* (ИТТ) популяции с использованием данных 16-й недели ПВТ.

Результаты. 153 пациента завершили 12-недельный курс тройной терапии и 4-недельный курс терапии пегинтерфероном альфа и рибавирином (48% с циррозом, 97% с ВГС-1b). Уровень РНК ВГС был неопределим как на 4-й неделе, так и на 12-й неделе (продленный быстрый вирусологический ответ) у 42 (75%) из 56 пациентов, ранее не получавших терапию, у 34 (89%) из 38 с рецидивами после предшествующего лечения, у 4 (57%) из 7 с предшествующим частичным ответом, у 22 (52%) из 42 с предшествующим нулевым ответом и у 7 (70%) из 10 с предшествующим вирусологическим прорывом. Устойчивый вирусологический ответ достигнут у 73 (80%) из числа доступных для анализа пациентов ($n=91$).

Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями 2–4-й степени, связанными с теллапревиром, были анемия (63 пациента, 41%), тромбоцитопения (15 пациентов, 10%) и сыпь (7 пациентов, 5%). Для купирования анемии у 50 (33%) больных была снижена доза рибавирина, 12 (8%) пациентам назначен эритропоэтин и ни разу не потребовалось переливание крови; 10 (7%) человек досрочно прекратили курс лечения теллапревиром в связи с развитием анемии (6), тромбоцитопении (2) и появлением кожной сыпи (2).

Выводы. У 153 пациентов с тяжелым фиброзом печени, вызванным вирусом гепатита С (генотип 1), на фоне тройной ПВТ с теллапревиром отмечался высокий уровень непосредственного вирусологического ответа и низкий уровень досрочного прекращения лечения.

Ключевые слова: ВГС-инфекция, теллапревир, пегилированный интерферон, рибавирин, анемия, сыпь, программа раннего доступа.

Aim of investigation. НЕР3002 is the international early access program of efficacy and safety estimation of telaprevir in combination to peginterferon alpha and ribavirin for patients with severe fibrosis or liver cirrhosis caused by hepatitis C virus (HCV) genotype 1. Efficacy and safety of this therapeutic mode were evaluated in intermediate analysis on 16-th week of treatment in 153 patients from Russia who have already reached the 16-th week of treatment or potentially can do so.

Material and methods. The study has prospectively included 153 HCV infected patients (genotype 1), with bridging fibrosis or compensated liver cirrhosis who received treatment by telaprevir in combination to peginterferon-alpha and ribavirin for 12 wks with subsequent 12-or 36-week rate of *antiviral therapy* (AVT) by peginterferon alpha and ribavirin in relation to virologic response and fibrosis severity. Analysis has been carried out for *intention to treat* (ITT) populations with application of 16-th week AVT data.

Results. Total of 153 patients have completed 12-week course of triple therapy and 4-week course of peginterferon-alpha and ribavirin treatment (48% cirrhotic patients, 97% – HCV-1b). The level of HCV RNA was undetectable both at the 4-th week, and at the 12-th week (extended rapid virologic response) in 42 (75%) of 56 previously untreated patients, in 34 (89%) of 38 with relapses after previous treatment, in 4 (57%) of 7 with previous incomplete response, in 22 (52%) of 42 with the previous zero response and in 7 (70%) of 10 with previous virologic breakthrough. Sustained virologic response was achieved in 73 (80%) of patients available for analysis ($n=91$).

Most frequent adverse events of the 2-4 degrees, related to telaprevir, were anemia (63 patients, 41%), thrombocytopenia (15 patients, 10%) and skin rash (7 patients, 5%). For anemia treatment in 50 (33%) patients the doze of ribavirin has been reduced, erythropoietin was prescribed to 12 (8%) to patients and no blood transfusion was required; 10 (7%) patients have ahead of schedule stopped course of treatment by telaprevir in connection with development of anemia (6), thrombocytopenia (2) and occurrence of skin rash (2).

Conclusion. In 153 patients with severe liver fibrosis caused by hepatitis C virus (genotype 1), on background of triple AVT with telaprevir high level of immediate virologic response and low level of the preterm treatment discontinuation was marked.

Key words: HCV-infection, telaprevir, pegilated interferon, ribavirin, anemia, rash, early access program.

В мире насчитывается более 185 млн инфицированных *вирусом гепатита С* (ВГС), ежегодно от этого заболевания умирает около 500 000 человек [1, 2]. Россия занимает пятое место в мире по числу заболевших гепатитом С — 5,8 млн инфицированных, или 4,1% от общего населения страны [3], эпидемия ограничивается преимущественно популяцией лиц, употребляющих внутривенные наркотики [4].

Основным генотипом ВГС в России является *генотип 1b* (ВГС-1b) [5, 6]. В данном случае согласно международным рекомендациям показано назначение комбинации пегинтерферона, рибавирина и одного из двух недавно одобренных препаратов из группы ингибиторов протеаз — теллапревира или боцепревира [7, 8].

Основным ограничивающим фактором при этом является профиль *нежелательных явлений* (НЯ), особенно риск развития анемии, кожной сыпи и других проявлений токсичности, которые могут привести к досрочному прекращению лечения [9, 10]. Развитие указанных явлений наиболее вероятно у пациентов с более тяжелым поражением печени — мостовидным фиброзом (F3) или циррозом (F4). В регистрационных исследованиях III фазы частота достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) на фоне *противовирусной терапии* (ПВТ) с теллапревиром была наименьшей при нулевом ответе на предшествующее лечение и у пациентов с выраженным фиброзом или *циррозом печени* (ЦП) [11, 12].

Программа раннего доступа (*early access program* — ЕАР) к теллапревиру стартовала в конце 2011 г., в ней приняли участие 16 государств. Целью программы являлась оценка эффективности и безопасности терапии комбинацией пегилированного интерферона, рибавирина и теллапревира у более 2000 ранее не получавших либо получавших лечение пациентов с мостовидным фиброзом или циррозом печени. В статье изложены результаты анализа вирусологического ответа на ПВТ и данные о безопасности теллапревира у первых 153 российских пациентов, которые достигли 16-й недели лечения.

Материал и методы исследования

В программу раннего доступа включались пациенты с мостовидным фиброзом или компенсированным ЦП (класс А по Чайлду—Пью), обусловленными ВГС-1 инфекцией. Основными критериями включения были: возраст от 18 до 70 лет; наличие ВГС генотипа 1; количественное определение уровня РНК ВГС в сыворотке крови; документально подтвержденный фиброз печени, оцененный с помощью биопсии или неинвазивных методов, таких как Фибротест или Фиброскан, при проведении которых определяется тяжелый фиброз [METAVIR F3 или Ishak 3–4 (S3,4)] либо

цирроз [METAVIR F4 или Ishak 5–6 (S5,6)]; в анализах крови содержание нейтрофилов $>1500/\text{мм}^3$, тромбоцитов $>90\,000/\text{мм}^3$, гемоглобина $>12\text{ г/дл}$ для женщин и 13 г/дл для мужчин.

Пациенты исключались из исследования, если в истории болезни или по другим источникам имелись данные о декомпенсации заболевания печени, наличии гепатоцеллюлярной карциномы, в случае инфицирования или ко-инфекции другими генотипами ВГС (отличными от генотипа 1), а также вирусом гепатита В, вирусом иммунодефицита человека или в анамнезе отмечалось злоупотребление алкоголем, применение ингибиторов протеаз или полимераз ВГС.

Протокол исследования был подписан главными исследователями в исследовательском центре и одобрен Независимым этическим комитетом в каждом центре, принимавшем участие в работе. До проведения каких-либо процедур в рамках ЕАР все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Лечение

В первые 12 нед больные получали теллапревир в дозе 750 мг каждые 8 ч в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином. Выбор препаратов пегилированного интерферона (альфа 2а или альфа 2b) и рибавирина (Ребетол) проводили в соответствии с местными рекомендациями по ведению пациентов. После 12-недельного курса тройной ПВТ пегилированный интерферон и рибавирин применяли еще в течение 12 или 36 нед в зависимости от вирусологического ответа на лечение и/или типа ответа на предшествующую терапию [13]. Сопутствующий прием пегилированного интерферона и рибавирина осуществляли согласно рекомендациям в инструкциях по применению препаратов. На 4-й и 12-й неделях лечения на основании вирусологического ответа проводилась оценка на соответствие критериям отмены препаратов. В случае если уровень РНК ВГС превышал 1000 МЕ/мл, все препараты отменялись.

Оценка эффективности терапии

Для определения уровня РНК ВГС использовалась стандартная полимеразная цепная реакция локальных лабораторий. Уровни РНК ВГС классифицировались как определяемые — выше количественного предела определения ($>25\text{ МЕ/мл}$); как определяемые, но ниже нижнего количественного предела определения ($<25\text{ МЕ/мл}$) и неопределяемые — вирус в крови не обнаруживался.

Оценка безопасности

На каждом визите исследования для оценки степени тяжести нежелательных явлений использовали критерии Центра контроля инфекционных заболеваний США [14] за исключением кожной

сыпи, для которой в протоколе имелась собственная градация степени тяжести: 1-я степень (легкая) — один или несколько локализованных изолированных очагов, 2-я степень (умеренная) — диффузная сыпь с вовлечением менее 50% площади поверхности тела, 3-я степень (тяжелая) — диффузная сыпь с вовлечением более 50% площади поверхности тела или со значимыми системными проявлениями и 4-я степень (очень тяжелая, жизнеугрожающая) — генерализованная буллезная сыпь, синдром Стивена—Джонсона или синдром Лайела (токсический эпидермолиз). Медикаментозное лечение пациентов с кожной сыпью 1-й и 2-й степени тяжести проводилось по усмотрению врача-исследователя. В случае если кожная сыпь 2-й степени прогрессировала до 3-й степени или исходно была зафиксирована 3-я степень тяжести, прием теллапревира прекращали. Если у пациента с кожной сыпью в течение 7 дней после отмены теллапревира не отмечалось симптоматического или объективного улучшения, рибавирин также отменяли. У всех больных при развитии кожной сыпи 4-й степени тяжести незамедлительно прекращали прием всех препаратов.

Уровень Hb оценивали до лечения и на 2, 4, 8 и 12-й неделях исследования, а при необходимости и далее (могли проводиться дополнительные визиты по усмотрению врача-исследователя). Анемия указывалась в индивидуальной регистрационной карте как нежелательное явление. Если она развивалась во время лечения, то проводилась коррекция дозы рибавирина в соответствии с рекомендациями в инструкции по применению препарата. Теллапревир отменяли лишь тогда, когда уменьшение дозы рибавирина либо его отмена не приводили к улучшению состояния пациента с анемией. Уменьшение дозы теллапревира было запрещено и лечение им после его отмены не могло быть возобновлено. В исследовании допускалось назначение таких методов лечения анемии, как гемотрансфузия, применение эритропоэтина, препаратов железа.

Статистические методы

Проведенный анализ по оценке эффективности и безопасности (*Intent to Treat* — ИТТ) включал в себя 153 российских пациента, которые получили хотя бы одну дозу теллапревира и закончили 16 нед лечения и более. В ходе анализа рассчитывалось количество больных, у которых уровень РНК ВГС был ниже нижней определяемой границы как в общей популяции ($n=153$), так и в отдельных подгруппах с различным анамнезом предшествующей терапии. Двумя основными анализируемыми конечными точками были неопределяемость РНК ВГС на 4-й неделе (*быстрый вирусологический ответ* — БВО) и на обоих визитах — на 4-й и 12-й неделе (*продленный быстрый вирусологический ответ* — пБВО).

Также было проанализировано, какой процент пациентов на 4-й и 12-й неделях имел уровень РНК ВГС ниже нижнего предела количественного определения, но при этом оставался определяемым при качественной оценке. В процессе анализа (при отсутствии результатов оценки вирусной нагрузки в какой-либо из точек определения) больные классифицировались как имеющие определяемый уровень РНК ВГС (отсутствие данных приравнялось к неудачному анализу).

В дополнительный анализ по оценке УВО включили пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу теллапревира и завершили лечение с оценкой вирусной нагрузки через 12 нед после его окончания. При оценке безопасности, была проанализирована частота развития нежелательных явлений различной степени выраженности и вероятность их связи с приемом теллапревира в соответствии с критериями Центра контроля инфекционных заболеваний США.

Проведенный анализ результатов открытого несравнительного исследования эффективности и безопасности теллапревира у 153 пациентов из России был описательным. Статистические сравнения между подгруппами пациентов не проводились.

Результаты исследования

Исходные характеристики и распределение пациентов

В табл. 1 представлены исходные характеристики пациентов, включенных в исследование (средний возраст 44 года, 69% были мужского пола, 99% являлись представителями белой расы). В целом из 153 пациентов у 79 (52%) был мостовидный фиброз (F3) и у 74 (48%) — цирроз печени (F4). Оценка выраженности фиброза с помощью Фиброскана на момент начала лечения была проведена у 122 пациентов, средний результат эластометрии составил 12,6 кПа (разброс 8,1–39,8). Почти все больные (97%) были инфицированы ВГС-1b; у 106 (69%) исходный уровень РНК ВГС был больше либо равен 800 000 МЕ/мл.

В анализируемой группе 56 (37%) пациентов ранее не получали лечение, 38 (25%) были с рецидивами после предшествующей терапии, 7 (5%) — с предшествующим частичным ответом, 42 (28%) — с предшествующим нулевым ответом, 10 (7%) — с вирусологическим прорывом в прошлом.

Из 153 больных 142 (93%) завершили запланированный курс лечения теллапревиром, тогда как у 11 (7%) он был прекращен досрочно ранее 12-й недели — у 10 вследствие развития нежелательных явлений и у одного ранее не получавшего терапию пациента отмечена неэффективность лечения.

Таблица 1

Исходные характеристики обследованных пациентов (n=153)

Исходные характеристики	Количество пациентов
Возраст, годы (разброс значений)	44 (19–64)
Индекс массы тела, кг/м ² (разброс значений)	27 (18–47)
Масса тела, кг (разброс значений)	83 (49–126)
Мужской пол, n (%)	106 (69)
Расовая или этническая принадлежность, n (%):	
белые	152 (99)
негроиды, азиаты или другие	1 (1)
ВГС подтип 1, n (%):	
1a	3 (2)
1b	149 (97)
другой подтип или отсутствие данных	1 (1)
РНК ВГС, МЕ/мл, n (%):	
<800 000	47 (31)
>800 000	106 (69)
Альфа-фетопrotein, пг/мл, n (%):	
<50	151 (99)
>50	2 (1)
Стадия заболевания печени, n (%):	
F3	79 (52)
F4	74 (48)
Результат эластометрии, кПа (разброс значений)	12,6 (8,1–39,8)
Пациенты, ответившие на предшествующее лечение, n (%):	
ранее не лечившиеся	56 (37)
с предшествующим нулевым ответом	42 (28)
с предшествующим частичным ответом	7 (5)
с рецидивом после предшествующего лечения	38 (25)
с вирусологическим прорывом в прошлом	10 (7)

Примечания: 1) проценты могут не составить в целом 100% для каждой категории из-за округления значений; 2) индекс массы тела – масса тела в килограммах, разделенная на рост в квадратных метрах; 3) расовую и этническую принадлежность пациенты определяли самостоятельно.

Эффективность терапии

В табл. 2 представлены данные по количеству больных, у которых имелся неопределяемый уровень РНК ВГС на 4-й и/или 12-й неделе лечения. В целом из 153 у 109 (71%) пациентов уровень РНК ВГС был неопределяемым на 4-й неделе, а к 12-й неделе число таких пациентов составило 94% (144 из 153). У 108 (71%) уровень РНК ВГС был неопределяемым как на 4-й неделе, так и на 12-й неделе. Уровень супрессии РНК ВГС на 4-й и 12-й неделях (пБВО) был выше у ранее не получавших лечение пациентов (42 из 56, 75%) и у больных с рецидивом после предшествующего лечения (34 из 38, 89%) по сравнению с пациентами с предшествующим частичным ответом (3 из 7, 43%) и с предшествующим нулевым ответом (22 из 42, 52%).

На рис. 1 представлено количество больных в процентном соотношении, которые имели неопределяемый уровень РНК ВГС либо уровень РНК ВГС был ниже нижнего количественного предела определения, но все еще определяемый. На 4-й неделе у 109 (71%) пациентов уровень РНК был неопределяемым, плюс дополнительно у 36 (24%) больных он был определяемым, но ниже нижнего количественного предела определения. На 12-й неделе почти все обследуемые, имевшие ранее уровень РНК меньше нижнего количественного предела определения, достигли неопределяемого уровня: на данном визите у 144 (94%) из 153 пациентов отмечен неопределяемый уровень РНК ВГС и дополнительно у 2 (1,3%) больных уровень РНК был определяемым, но меньше нижнего количественного предела определения.

Таблица 2

Пациенты с неопределяемым уровнем РНК ВГС на 4-й, 12-й неделе или на обоих визитах, *n* (%)

Предшествующее лечение	4-я неделя, БВО	12-я неделя, РВО	4-я + 12-я неделя, продленный БВО
Ранее не лечившиеся (<i>n</i> =56)	43 (77)	53 (95)	42 (75)
С рецидивом после предшествующего лечения (<i>n</i> =38)	34 (89)	38 (100)	34 (89)
С предшествующим частичным ответом (<i>n</i> =7)	3 (43)	6 (86)	4 (57)
С предшествующим нулевым ответом (<i>n</i> =42)	22 (52)	37 (88)	22 (52)
С вирусологическим прорывом (<i>n</i> =10)	7 (70)	10 (100)	6 (60)
Все пациенты (<i>n</i> =153)	109 (71)	144 (94)	108 (71)

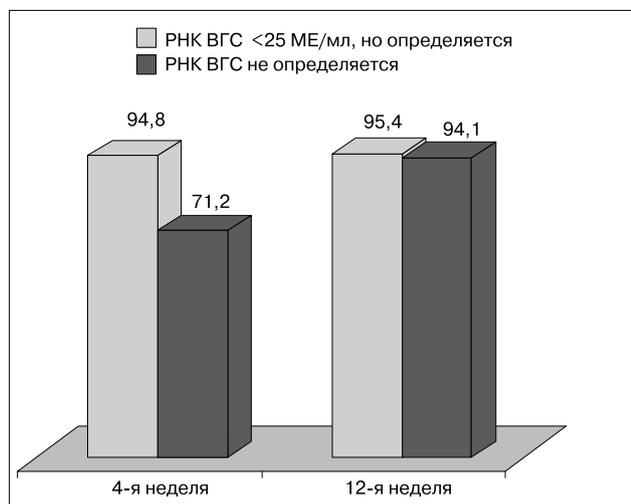


Рис. 1. Вирусологический ответ на 4-й и 12-й неделях лечения (*n*=153), %

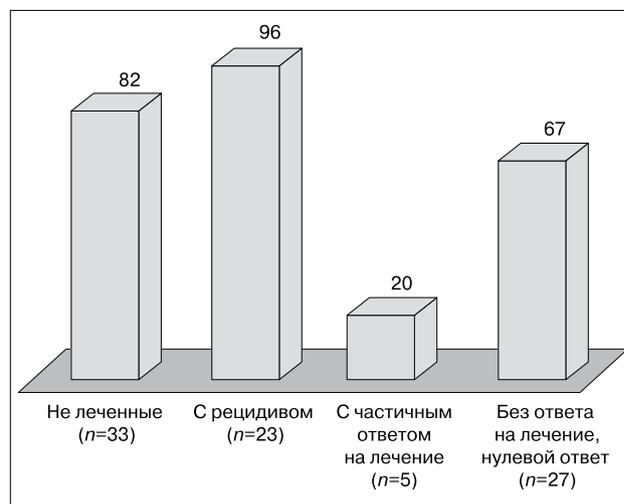


Рис. 2. Частота устойчивого вирусологического ответа, %

На рис. 2 показано количество пациентов, достигших УВО, из 94 доступных для оценки. В целом процент лиц, достигших УВО, составил 78% (73 из 94). Уровень УВО был выше у больных, ранее не получавших лечение и с рецидивом в прошлом — у 27 из 33 (82%) и у 22 из 23 (96%) соответственно. Количество пациентов с частичным ответом в прошлом было слишком ограничено для оценки (*n*=5). Среди больных с нулевым ответом УВО был достигнут у 67% (у 18 из 23). Пять из 6 пациентов (83%) с предшествующим вирусологическим прорывом достигли УВО.

Безопасность и переносимость

В табл. 3 представлено количество больных в процентном соотношении, у которых были отмечены различные виды нежелательных явлений. За 16 нед исследования у 87 (57%) из 153 пациентов наблюдалось как минимум одно нежелательное явление 2–4-й степени тяжести, которое было расценено, по меньшей мере, как связанное с проводимым лечением телапревиром. Наиболее частыми НЯ были анемия (*n*=63; 41%), тромбоцитопения (*n*=15; 10%), гиперуринемия (*n*=7; 5%) кожная сыпь (*n*=7; 5%) и зуд (*n*=5; 3%). У 12

(8%) пациентов отмечены выраженные нежелательные явления: анемия (*n*=5; 3%), тромбоцитопения (*n*=2; 1%) и нейтропения (*n*=2; 1%). У 10 человек лечение телапревиром было прекращено досрочно по ряду вышеуказанных причин: анемия (*n*=6; 4%), тромбоцитопения (*n*=2; 1%), кожная сыпь (*n*=2; 1%). У 2 пациентов зарегистрировано более одного нежелательного явления, приведшего к отмене телапревира.

Как видно из табл. 3, большинство больных смогли успешно продолжить курс лечения, несмотря на развитие НЯ: из 87 пациентов, у которых наблюдалось их появление (2–4-я степень тяжести), у 10 (11%) лечение телапревиром было прекращено, тогда как 77 пациентов (89%) завершили его.

В табл. 4 показан процент больных, у которых развивалась анемия, определяемая различными методами. У 93 (61%) пациентов выявлена анемия 1-й степени тяжести (т. е. уровень Hb был ниже 11 г/дл или снизился как минимум на 2,5 г/дл). Следует отметить, что согласно терминологии протокола данного исследования анемией считалось изменение содержания Hb, в том числе в пределах нормальных значений. Так, например, снижение с 16 г/дл исходно до 13,5 г/дл на фоне лечения

Таблица 3

Связанные с проводимым лечением нежелательные явления 2–4-й степени тяжести, серьезные нежелательные явления и отмена препарата, *n* (%)

Вид нежелательного явления	Нежелательные явления 2–4-й степени тяжести, связанные с проводимым лечением	Серьезные нежелательные явления	Отмена препарата в связи с нежелательными явлениями
Любые явления	87 (57)	12 (8)	10 (7)
Анемия	63 (41)	5 (3)	6 (4)
Тромбоцитопения	15 (10)	2 (1)	2 (1)
Кожная сыпь	7 (5)	1 (1)	2 (1)
Гиперуриемия	7 (5)	0	0
Зуд	5 (3)	0	0
Гипербилирубинемия	3 (2)	1 (1)	1 (1)
Нейтропения	2 (1)	2 (1)	1 (1)
Гипокальциемия	2 (1)	0	0
Утомляемость	2 (1)	0	0
Галлюцинации*	0	1 (1)	0

Примечание. В подгруппах показаны все случаи нежелательных явлений 2–4-й степени тяжести, связанные с проводимым лечением, о которых в исследовании сообщали как минимум двое пациентов, а также все случаи серьезных нежелательных явлений и отмены препарата.

*Серьезное нежелательное явление в виде галлюцинаций не было связано с проводимым лечением, вследствие чего оно не включалось в первую категорию нежелательных явлений 2–4-й степени тяжести, связанных с проводимой терапией.

Таблица 4

Критерии анемии у обследованных больных (*n*=153)

Тип анемии	Критерий	Количество пациентов, абс. число (%)
Анемия 1–4-й степени тяжести (любой этиологический фактор)	НЬ 10–10,9 г/дл или снижение на 2,5–3,4	93 (61)
Анемия 2–4-й степени тяжести, связанная с применением препарата	НЬ 9,0–9,9 г/дл или снижение на 3,5–4,4	63 (41)
Анемия 3-й степени тяжести	НЬ 7,0–8,9 г/дл или снижение на >4,5	44 (29)
Анемия 4-й степени тяжести	НЬ <7,0 г/дл	4 (3)
Анемия как серьезное нежелательное явление	Констатация СНЯ	5 (3)
Отмена препарата вследствие анемии	Отмена теллапревира	6 (4)

классифицировалось как нежелательное явление 1-й степени.

Для купирования анемии использовались разные методы. Исходно средняя суточная доза рибавирина составляла 1200 мг при расчете на массу тела пациента (14,2 мг/кг/сут). Во время исследования у 50 (33%) больных доза препарата была снижена. Кроме того, у 12 пациентов для лечения анемии применялся эритропоэтин, однако не было ни одного случая назначения гемотрансфузии.

Обсуждение результатов исследования

По результатам проведенного анализа данных, касавшихся 153 российских пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом, которые

получали лечение теллапревиром в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином, в 71% наблюдений был отмечен неопределяемый уровень РНК ВГС как на 4-й, так и на 12-й неделе терапии (пБВО), а частота отмены препарата вследствие нежелательных явлений составила 6,5%. У 73 (78%) из 94 доступных для оценки пациентов был достигнут УВО.

Это самое крупное исследование тройной противовирусной терапии с теллапревиром среди российской популяции пациентов. Оценка терапевтической эффективности и безопасности на уровне государства может иметь большое значение, поскольку между странами имеются различия по характеристикам больных и генотипам ВГС, в разных регионах могут отличаться также методы лечения анемии и других НЯ в зависимости,

например, от доступности эритропоэтина или иных средств.

У проведенного анализа имеются два основных ограничения. *Во-первых*, отсутствует контрольная группа, в связи с чем невозможно сравнить эффективность и безопасность тройной комбинации с другой схемой лечения. Тем не менее, в плацебоконтролируемых исследованиях III фазы эффективность тройной противовирусной терапии с применением телупревира (750 мг каждые 8 ч в течение 12 нед в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином в течение 48 нед) показало значительно более высокий уровень УВО по сравнению с двойной ПВТ пегинтерфероном и рибавирином ($p < 0,001$) [11].

Во-вторых, размер выборки в количестве 153 пациентов слишком мал для достоверной оценки рассмотренной тройной комбинации в различных подгруппах пациентов и для анализа предикторов эффективности и безопасности. Однако данный анализ проведен в общем исследовании с участием 1587 больных. Многофакторный анализ эффективности продемонстрировал более высокий уровень продленного быстрого вирусологического ответа (неопределяемый уровень РНК ВГС на 4-й и 12-й неделях) у пациентов с ВГС генотипа 1b, которые исходно имели низкие значения альфа-фетопротейна и у которых показатели РНК были ниже 800 000 МЕ/мл, а также отсутство-

вал нулевой ответ в прошлом. Наиболее важными предикторами анемии были пожилой возраст и исходное число тромбоцитов [15, 16].

В настоящий момент изучается несколько схем лечения без применения интерферона, которые показали высокий уровень достижения УВО в рандомизированных клинических исследованиях [17, 18]. Однако для лечения ВГС генотипа 1 сегодня доступна лишь тройная противовирусная терапия, включающая пегилированный интерферон, рибавирин и один из ингибиторов протеазы — телупревир или боцепревир. Решение проводить лечение доступными ныне методами или ждать внедрения в практику новых подходов необходимо принимать индивидуально. У больных с выраженным фиброзом печени в исходе хронического гепатита С может не быть времени для ожидания внедрения в практику иных методов лечения.

Выводы

Предварительные результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что пациенты с далеко зашедшими стадиями заболевания — тяжелым фиброзом или циррозом печени — демонстрируют впечатляющий уровень достижения устойчивого вирусологического ответа и при этом приемлемый профиль безопасности.

Список литературы

1. Hanafinah K, Groeger J, Flaxman A, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57:1333–42.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15; 380 (9859):2095–128.
3. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17 (2):107–15.
4. Nelson P, Mathers B, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011; 378: 571–83.
5. Samokhvalov E, Nikolaeva L, Al'khovskil S, et al. Frequency of detection of different hepatitis C virus subtypes in the Moscow region. *Vopr Virusol*. 2013; 58:36–40.
6. Viazov S, Kuzin S, Paladi N, et al. Hepatitis C virus genotypes in different regions of the former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova and Uzbekistan). *J Med Virol*. 1997; 53:36–40.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011; 55 (2):245–64.
8. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54 (4):1433–44.
9. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2009; 360:1839–50.
10. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 365:1014–24.
11. European Medicines Evaluation Agency (EMA) Telaprevir Summary of Product characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf. Accessed October 2013.
12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2417–28.
13. Telaprevir (INCIVEK) Package Vertex Pharmaceuticals.
14. DAIDS Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Bethesda, MD, USA: DAIDS; 2004.
15. Ferreira P, Colombo M, Urbanek M, et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: efficacy results to week 16 on 1587 patients from the International Telaprevir Early Access Program. AASLD, Washington, USA, November 2013 [abstract #].
16. Strasser S, Wedermeyer H, Urbanek P, et al. Management and outcomes of anemia in 1587 patients with hepatitis C genotype 1 infection from the International Telaprevir Early Access Program. AASLD, Washington, USA, November 2013 [abstract #].
17. Dusheiko G, Wedemeyer H. New Protease inhibitors and direct-acting antivirals for hepatitis C: interferon's long goodbye. *Gut*. 2012; 61:1647–52.
18. Sarrazin C, Hezode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2012; 56 (suppl. 1):88–100.