

Т. Виттхедт, Д. Хупп, С. Джон, Германия

Эффективность и переносимость пегинтерферона $\alpha 2a$ и пегинтерферона $\alpha 2b$ в комбинации с рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом в реальной клинической практике Германии: исследование PRACTICE

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), является глобальной проблемой здравоохранения – на сегодня HCV инфицировано около 170 млн человек во всем мире. После первичного инфицирования у 85% пациентов развивается хронический гепатит С (ХГС) с высоким риском прогрессирования в цирроз, терминальную стадию болезни печени и гепатоцеллюлярную карциному. Несмотря на повышение безопасности гемотрансфузии и улучшение качества медицинской помощи в целом, в Европе за последние годы наблюдается рост заболеваемости HCV-инфекцией, что связано с увеличением количества инъекционных наркоманов и иммиграции из эпидемически неблагоприятных регионов.

Пегинтерферон в комбинации с рибавирином – золотой стандарт лечения ХГС. Главным показателем успеха терапии является устойчивый вирусологический ответ (УВО), то есть отрицательный результат анализа на РНК HCV через 6 мес после завершения лечения, который ассоциируется с более чем 99% вероятностью излечения спустя 5 лет. В масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) УВО достигался почти у половины пациентов с 1 генотипом вируса и примерно у 80% больных со 2/3 генотипом. Результаты этих исследований стали фундаментом для создания национальных и международных руководств, содержащих рекомендации по дозированию, длительности лечения и наблюдению больных. В то же время пациенты, принимавшие участие в РКИ, должны были соответствовать строгим критериям включения и исключения, которые не могут отразить сложную клиническую картину, наблюдаемую у больных в условиях реальной клинической практики. Кроме того, условия, создающиеся в клинических исследованиях, обеспечивают высокий уровень оказания медицинской и другой помощи, вследствие чего наблюдается тенденция к достижению максимальной приверженности пациентов к лечению. Контролируемое ведение побочных эффектов в РКИ также способствует повышению комплаенса, что, как известно, оказывает непосредственное влияние на успех терапии. С учетом вышеприведенных факторов вполне вероятно, что результаты, полученные в РКИ и в условиях реальной клинической практики, могут отличаться.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены два пегилированных интерферона: пегинтерферон $\alpha 2a$ (40 кДа) и пегинтерферон $\alpha 2b$ (12 кДа), отличающиеся по фармакокинетики, вирусной кинетике и профилю переносимости. Оценить какие-либо различия в эффективности этих двух соединений не всегда представляется возможным из-за проблем в отношении сравнимости разных РКИ, а также вопросов к дизайну сравнительных исследований. На сегодня установлено, что вирусологический ответ на пегинтерферон + рибавирин зависит от ряда факторов, включая исходные характеристики пациентов, такие как генотип HCV, вирусная нагрузка, возраст и степень фиброза. Кроме того, на исход лечения влияет доза рибавирина, особенно у пациентов с 1 генотипом вируса; этот факт может существенно влиять на результаты исследований. Например, в исследовании IDEAL различия в стартовых дозах рибавирина и режимах снижения его дозы не позволили провести прямое сравнение между двумя пегинтерферонами. В рекомендуемых схемах комбинированной терапии для каждого пегинтерферона были использованы разные дозы рибавирина, поэтому исследование, в которых применялись рекомендованные дозы, не могут предоставить прямых сравнительных данных. Во избежание необъективности, связанной с дозировкой рибавирина,

в недавно завершившемся итальянском исследовании всем пациентам дополнительно к пегинтерферону $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$ назначали рибавирин по одной и той же схеме в зависимости от массы тела, при этом снижение дозы последнего осуществлялось одинаково в обеих группах больных. Тем не менее при прямом сравнении двух пегинтерферонов также необходимо принимать во внимание исходные характеристики пациентов.

Исследование PRACTICE (Pegylated Interferons and RBV: Analysis of CHC Treatment in Centers of Excellence) – национальное ретроспективное наблюдательное исследование, проведенное в Германии, в ходе которого анализировался ответ на лечение ХГС в рутинной клинической практике. В исследование включали пациентов, получивших терапию в период с 2000 по 2007 год в 23 гастроэнтерологических центрах с большим опытом лечения таких больных (не менее 20 пациентов с ХГС в год). Результаты данного ретроспективного исследования предоставили важнейшую информацию относительно профиля больных с HCV-инфекцией, получающих лечение в условиях реальной клинической практики. Такие пациенты, как правило, подвержены воздействию множества сопутствующих факторов, способных влиять на исход терапии и отсутствовавших у участников контролируемых клинических исследований.

Используя данные исследования PRACTICE, мы поставили перед собой цель оценить эффективность и переносимость комбинаций пегинтерферон $\alpha 2a$ + рибавирин и пегинтерферон $\alpha 2b$ + рибавирин в лечении ХГС в условиях реальной клинической практики по сравнению с результатами, полученными в РКИ. Кроме того, в задачи исследования входило изучение ответа на терапию и ее переносимости в группах пациентов, сопоставимых по исходным характеристикам и дозам рибавирина, для прямого сравнения эффектов двух пегинтерферонов.

Материалы и методы

В исследование PRACTICE включали больных ХГС, получивших лечение пегинтерфероном $\alpha 2a$ (Пегасис®, Roche) + рибавирин (Копегус®, Roche) или пегинтерфероном $\alpha 2b$ (ПегИнtron®, Schering-Plough) + рибавирин (Ребетол®, Schering-Plough) в одном из 23 гастроэнтерологических центров Германии в период с 2000 по 2007 год. Так как исследование было ретроспективным, дозировки и длительность лечения не контролировались, однако они отражали клиническую практику врача и/или гастроэнтерологического центра на момент получения пациентом терапии. Отбор пациентов для включения в базу данных осуществлялся исключительно по усмотрению врача-клинициста; единственным строгим критерием включения был диагноз ХГС. Сбор данных проводился в режиме онлайн. Исходные характеристики больных включали пол, возраст, вес/индекс массы тела (ИМТ), длительность инфекции, гистологическую картину печени, наличие сопутствующих заболеваний,

употребление наркотических веществ и прием сопутствующих препаратов; к вирусологическим параметрам относили генотип HCV, вирусную нагрузку, ранний вирусологический ответ (РВО – снижение РНК HCV на $\alpha 2 \log_{10}$ и/или РНК HCV ≤ 50 МЕ/мл, и/или РНК HCV количественно не определяется через 12 нед), ответ в конце лечения (ОКЛ) и УВО (РНК HCV ≤ 50 МЕ/мл и/или РНК HCV не определяется спустя 24 нед наблюдения после окончания терапии).

В ходе исследования пациентов сопоставляли попарно, по одному из каждой группы лечения: участники группы А получали пегинтерферон $\alpha 2a$ + рибавирин, больные группы В – пегинтерферон $\alpha 2b$ + рибавирин.

Для учета различий в ответе на пегинтерферон, вытекающих из первоначальных характеристик, пары пациентов подбирали согласно следующим критериям: разница в возрасте не более 3 лет; генотип HCV

intention-to-treat – намерение лечить) вошли 3414 больных: 1755 – из группы А и 1659 – из группы В. Пары пациентов формировали на основании вышеуказанных критериев. Больных, которых невозможно было сопоставить попарно, из последующего анализа исключали. В результате в статистический анализ, учитывающий исходные характеристики, вошли 2378 пациентов (по 1189 в каждой группе), из них 1672 (по 836 в каждой группе) включили в анализ в зависимости от кумулятивной дозы рибавирина.

Группы А и В были сопоставимы по исходным клиническим и демографическим характеристикам, а также по приему сопутствующих препаратов. Большинство пациентов (89%) получали лечение впервые; у 5,8% был рецидив заболевания; 4,9% не ответили на назначенную ранее терапию и 0,3% имели в анамнезе и рецидив, и отсутствие ответа на лечение (≥ 2 предшествующих линий терапии). Наиболее часто инфицирование HCV происходило вследствие инъекционного введения наркотических веществ (35,7%) и при гемотрансфузии (18,0%). У 33,0% больных источник инфекции установить не удалось.

Показатели вирусологического ответа на терапию представлены в таблице. При проведении ИТТ-анализа частота достижения

Таблица. Вирусологический ответ

	Группа А: пегинтерферон $\alpha 2a$			Группа В: пегинтерферон $\alpha 2b$		
	ИТТ-анализ	I	II	ИТТ-анализ	I	II
РВО, %	76,6	79,4	79,8	70,2	71,5	69,5
ОКЛ, %	75,5	76,8	75,6	65,6	66,4	64,4
УВО, %						
Вся когорта	52,9	59,9*	59,1 [†]	50,5	55,9*	54,4 [‡]
1 генотип	43,2	48,7	49,6 [‡]	39,3	44,1	43,7 [‡]
2/3 генотип	68,2	78,7	79,3	67,9	76,0	76,8

Примечания: I – с учетом исходных характеристик пациентов; II – с учетом дозы рибавирина. Значимость различия при сравнении групп А и В: * $p=0,051$; [†] $p=0,054$; [‡] $p=0,047$.

(на основании преобладающего инфицирующего генотипа); уровень вирусной нагрузки; граница – $\leq 400\ 000$ МЕ/мл; ИМТ (различие ≤ 2 кг/м²); анамнез и предшествующее лечение (монотерапия, комбинированная терапия интерфероном и рибавирином, отсутствие вирусологического ответа, неадекватное предшествующее лечение); получение заместительной терапии наркотической зависимости; наличие коинфекции ВИЧ.

Кроме того, был проведен дополнительный анализ, учитывающий различия в исходах лечения из-за применения разных доз рибавирина. Помимо вышеуказанных критериев, участников сопоставляли в зависимости от кумулятивной дозы рибавирина ($\leq 60 / > 60-80\% / > 80-100\% / > 100\%$, где 100% – рекомендованная доза, указанная в инструкции к рибавирину).

Результаты

В исследовании PRACTICE приняли участие 3470 пациентов (группа А – 1784, группа В – 1686), получивших лечение пегинтерфероном и рибавирином. У 56 больных впоследствии был установлен диагноз не хронического, а острого гепатита С, в связи с чем их исключили из анализа. Таким образом, в ИТТ-анализ (от англ.

РВО, ОКЛ и УВО была выше в группе А по сравнению с группой В, однако различие не достигло статистической значимости. В анализе с учетом исходных характеристик частота УВО была ниже у больных группы В (55,9%), чем у пациентов группы А (59,9%), и это различие демонстрировало тенденцию в пользу пегинтерферона $\alpha 2a$ ($p=0,051$; рис. 1). Анализ, учитывающий дозу рибавирина, показал более высокую частоту УВО в группе А по сравнению с группой В (59,1 vs 54,4% соответственно; $p=0,054$). Среди пациентов с 1 генотипом вируса УВО достигался достоверно чаще в группе А по сравнению с группой В (49,6 vs 43,7% соответственно; $p=0,047$; рис. 2). Среди пациентов со 2 и 3 генотипом HCV различия между группами были статистически незначимыми, однако по всем показателям наблюдалась тенденция в пользу пегинтерферона $\alpha 2a$.

У больных с коинфекцией ВИЧ ($n=148$) частота достижения РВО, ОКЛ и УВО была ниже, чем у пациентов, инфицированных только HCV. В случае коинфекции ВИЧ в группе А УВО достигался чаще по сравнению с группой В (соответственно у 36,7 vs 31,6% пациентов с 1 генотипом HCV и у 63,0 vs 53,9% у больных со 2/3 генотипом).

Продолжение на стр. 30.

Т. Виттхедт, Д. Хупп, С. Джон, Германия

Эффективность и переносимость пегинтерферона $\alpha 2a$ и пегинтерферона $\alpha 2b$ в комбинации с рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом в реальной клинической практике Германии: исследование PRACTICE

Продолжение. Начало на стр. 29.

Пациентов, прервавших терапию до ОКЛ, в группе А было достоверно меньше по сравнению с группой В (21,8 vs 29,6%; $p \leq 0,0001$). Основными причинами прекращения лечения (у одного пациента могло быть несколько причин) были отсутствие вирусологического ответа (группа А – 12,7%; группа В – 19,3%), плохая переносимость (4,0 vs 4,3% соответственно), желание больного (2,2 vs 3,1%) и отсутствие комплайенса (1,9 vs 1,2%) соответственно.

на успех лечения. По сути, ситуация в контролируемом исследовании не может полностью отразить реальную клиническую практику с ее более разнотипной и сложной популяцией больных, различной доступностью той или иной медицинской помощи и, возможно, не такими строгими протоколами, используемыми в ежедневной врачебной деятельности. Оценить, насколько хорошо результаты клинических исследований реализуются в рутинной практике,

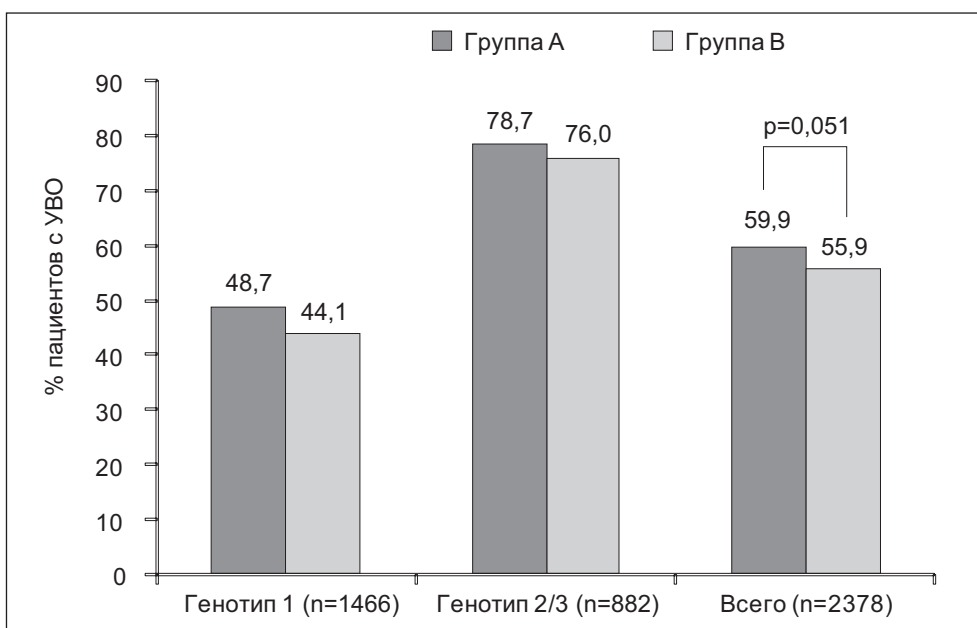


Рис. 1. Устойчивый вирусологический ответ с учетом изначальных характеристик пациентов

Обсуждение

В данном масштабном открытом когортном исследовании с участием пациентов с ХГС, получавших терапию в условиях реальной клинической практики за 7-летний период, лечение пегинтерфероном и рибавирином приводило к излечению (достижению УВО) в целом примерно у половины больных, что соответствует результатам, полученным в клинических исследованиях. Высокие показатели УВО достигались даже с учетом того, что в исследование включали ВИЧ-инфицированных пациентов и инъекционных наркоманов, которые рассматриваются как категория больных, трудно поддающихся лечению, и обычно исключаются из участия в РКИ. Общие показатели РВО, ОКЛ и УВО были выше у пациентов, получавших пегинтерферон $\alpha 2a$ + рибавирин, по сравнению с больными, которым назначали пегинтерферон $\alpha 2b$ + рибавирин. Результаты анализа, учитывающего исходные характеристики пациентов, свидетельствовали о более высокой частоте достижения УВО при лечении комбинацией пегинтерферон $\alpha 2a$ + рибавирин, чем при использовании пегинтерферона $\alpha 2b$ и рибавирина. Кроме того, при анализе, проведенном с учетом дозировки рибавирина, была выявлена более высокая эффективность комбинации пегинтерферон $\alpha 2a$ + рибавирин (по сравнению с пегинтерфероном $\alpha 2b$ + рибавирин) в достижении УВО у пациентов с 1 генотипом HCV.

Данные, полученные в РКИ, являются основой для создания общих рекомендаций по лечению. Тем не менее популяции в клинических исследованиях по определению являются четко обозначенными и ограниченными, а особенности проведения РКИ подразумевают строгое следование протоколу, в том числе и относительно снижения дозы или иного изменения терапии. Поддержка и мониторинг, предоставляющиеся пациенту на протяжении всего периода исследования, значительно повышают комплайенс, который, в свою очередь, влияет

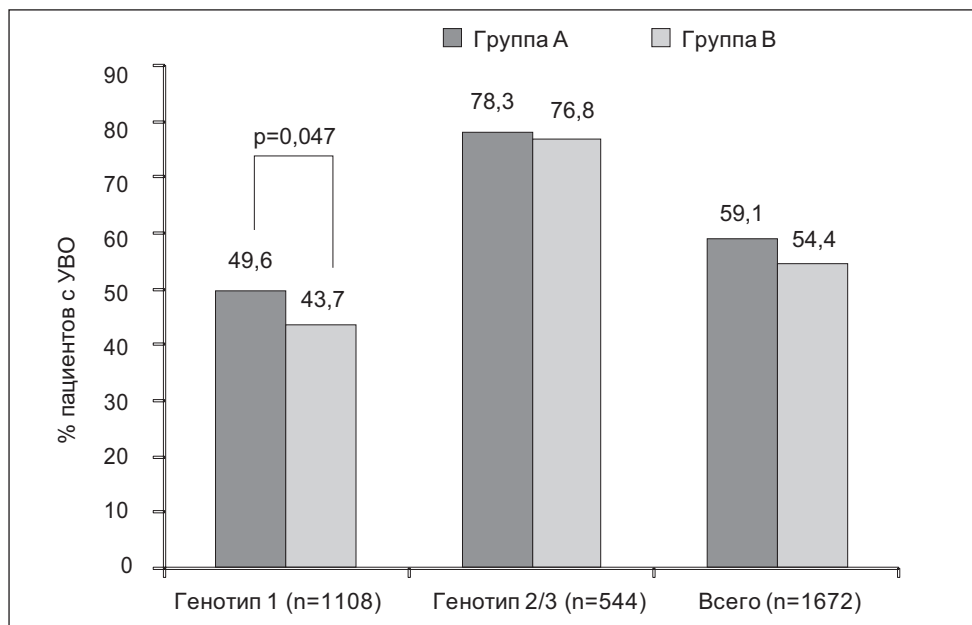


Рис. 2. Устойчивый вирусологический ответ с учетом кумулятивной дозы рибавирина

позволяют когортные исследования, такие как данная работа.

В настоящем исследовании УВО в целом достигли 57,9% больных без учета генотипа: 46,5% пациентов с 1 генотипом HCV и 77,3% инфицированных 2/3 генотипами. Эти цифры достаточно хорошо согласуются с данными РКИ, в которых указанные показатели находились на уровне 42-46% (1 генотип) и 76-82% (2/3 генотип), а также с ретроспективными результатами лечения пациентов с ХГС (37-61% – 1 генотип, около 70% – 2 генотип). Вероятность достижения УВО в случае коинфекции ВИЧ/HCV в данном исследовании была ниже по сравнению с моноинфекцией HCV, что является абсолютно прогнозируемым и не противоречит результатам РКИ.

Лечение пегинтерфероном и рибавирином в целом хорошо переносилось. Частота прекращения терапии соответствовала таковой в РКИ (14-21%) и находилась в диапазоне, указанном в других когортных исследованиях (11-33%).

Настоящее исследование показало, что лечение пегинтерфероном $\alpha 2a$ может обеспечивать более высокую частоту достижения УВО у пациентов, получающих терапию в условиях реальной клинической практики. Для правомочного сравнения схем с включением пегинтерферона важно сопоставить группы пациентов с учетом не только первоначальных факторов, но и дозы рибавирина. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с УВО, являются генотип HCV и вирусная нагрузка, однако ответ на лечение зависит и от других факторов, таких как предшествующее лечение ХГС, коинфекция ВИЧ, ИМТ и возраст. Кроме того, доза рибавирина влияет на раннее снижение вирусной нагрузки, ОКЛ, профилактику рецидива и, следовательно, УВО. На сегодня имеются доказательства, что как стартовая доза рибавирина, так и доза этого препарата, используемая на протяжении курса терапии, является значимым предиктором достижения УВО, особенно у пациентов с 1 генотипом вируса.

В настоящем исследовании было показано, что все показатели ответа на лечение – РВО, ОКЛ и УВО – были выше для пегинтерферона $\alpha 2a$ по сравнению с пегинтерфероном $\alpha 2b$, хотя различие не достигло статистической значимости в ИТТ-анализе. Однако если учитывать исходные характеристики больных, то при лечении комбинацией пегинтерферон $\alpha 2a$ + рибавирин в условиях реальной клинической практики больше пациентов достигали УВО по сравнению с больными, лечившимися пегинтерфероном $\alpha 2b$ + рибавирин, и это различие было статистически достоверным. Сопоставление пациентов с учетом кумулятивной дозы рибавирина выявило достоверное преимущество комбинации пегинтерферон $\alpha 2a$ + рибавирин в отношении достижения УВО у пациентов с 1 генотипом HCV. Аналогичные результаты в пользу пегинтерферона $\alpha 2a$ были получены также в анализе, который учитывал и исходные характеристики участников, и дозу рибавирина, хотя это различие не достигло статистической значимости, вероятно, из-за

пегинтерфероном $\alpha 2a$, преимущественно вследствие более частого отсутствия вирусологического ответа в группе пегинтерферона $\alpha 2b$, притом что плохая переносимость наблюдалась одинаково редко в обеих группах.

В 2002 г. появились первые международные рекомендации по лечению ХГС пегинтерфероном и рибавирином; аналогичные рекомендации в Германии были утверждены в 2004 г. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что в целом клиницисты придерживаются рекомендаций в отношении длительности терапии: так, лечение продолжалось в среднем 24 нед у пациентов со 2/3 генотипом и 48 нед у больных с 1 генотипом вируса.

В нескольких недавно завершившихся исследованиях также сообщалось о более высокой частоте достижения УВО при лечении пегинтерфероном $\alpha 2a$ + рибавирин по сравнению с пегинтерфероном $\alpha 2b$ + рибавирин. В проспективном рандомизированном независимом исследовании итальянских авторов, в котором для обоих пегинтерферонов использовались стандартная стартовая доза рибавирина и одинаковые схемы ее снижения, пациенты в группе пегинтерферона $\alpha 2a$ + рибавирин значительно чаще достигали УВО по сравнению с больными группы пегинтерферона $\alpha 2b$ + рибавирин (68,7 vs 54,4% соответственно; $p=0,008$) (A. Ascione et al., 2008). В рандомизированном открытом исследовании Milan Safety Tolerability Study также наблюдалась достоверно более высокая частота УВО при лечении пегинтерфероном $\alpha 2a$ + рибавирин по сравнению с пегинтерфероном $\alpha 2b$ + рибавирин (66 vs 54% соответственно; $p=0,02$) (M.G. Rumi et al., 2008).

Несмотря на то что ретроспективные исследования имеют ряд ограничений по сравнению с проспективными, они являются важным источником наглядной информации, касающейся лечения в реальных клинических условиях и на протяжении более длительного периода. В частности, ретроспективные исследования позволяют удостовериться в том, что показатели успешного лечения (в данном случае достижение УВО), полученные в РКИ, могут быть достигнуты и в рутинной клинической практике, в которой пациенты имеют многочисленные отягощающие факторы, отсутствующие у участников контролируемых исследований. Важнейшими преимуществами настоящего исследования являются его масштабность и длительный период, на протяжении которого осуществлялся сбор данных. В отличие от РКИ в ходе настоящего наблюдения был изучен срез больных ХГС, получавших лечение в реальных условиях, что лучше отражает клиническую практику. Использование пар пациентов, сопоставленных по исходным характеристикам и дозе рибавирина, позволило более достоверно сравнить группы лечения, так как эти факторы оказывают существенное влияние на исход терапии.

Выводы

В масштабном многоцентровом исследовании PRACTICE, в котором на протяжении 7 лет включали пациентов с ХГС, получавших лечение пегинтерфероном и рибавирином в условиях реальной клинической практики, эффективность и переносимость терапии были такими же, как в спонсированных фармацевтическими компаниями регистрационных исследованиях, несмотря на строгий отбор и поддержку, предоставляемую участникам таких исследований. При сопоставлении пациентов с учетом исходных характеристик и дозы рибавирина – факторов, доказанно влияющих на исход лечения пегинтерфероном, – было продемонстрировано, что в реальной клинической практике УВО достигался у большего количества пациентов, получавших пегинтерферон $\alpha 2a$, по сравнению с больными, которым назначали пегинтерферон $\alpha 2b$.

Статья печатается в сокращении. Список литературы находится в редакции.

Journal of Viral Hepatitis 2010; 17 (7): 459-468

Перевел с англ. Алексей Терещенко