



Эффективность и переносимость безынтерфероновой схемы даклатасвир + асунапревир у пожилых пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b

Hidenori Toyoda^{1,*}, Takashi Kumada¹, Toshifumi Tada¹, Noritomo Shimada², Koichi Takaguchi³, Tomonori Senoh³, Kunihiko Tsuji⁴, Yoshihiko Tachi⁵, Atsushi Hiraoka⁶, Toru Ishikawa⁷, Toshihide Shima⁸, Takeshi Okanoue⁸

¹ Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Japan; ² Department of Gastroenterology, Otakano-mori Hospital, Kashiwa, Japan; ³ Department of Hepatology, Kagawa Prefectural Central Hospital, Takamatsu, Japan; ⁴ Center for Gastroenterology, Teine Keijinkai Hospital, Sapporo, Japan; ⁵ Department of Gastroenterology and Hepatology, Komaki City Hospital, Komaki, Japan; ⁶ Department of Gastroenterology, Ehime Prefectural Central Hospital, Matsuyama, Japan; ⁷ Department of Hepatology, Saiseikai Niigata Daini Hospital, Niigata, Japan; ⁸ Department of Gastroenterology, Saiseikai Suita Hospital, Osaka, Japan

См. редакционную статью R. Vukotic et al. (№ 2)

Актуальность и цели. Безынтерфероновые схемы противовирусной терапии гепатита С препаратами прямого действия для приема внутрь переносятся пожилыми пациентами с меньшим количеством нежелательных явлений, чем лечение интерфероном. Мы исследовали эффективность и переносимость безынтерфероновой терапии гепатита С у пациентов самой старшей возрастной группы, а также оценили влияние устойчивого вирусологического ответа (УВО) на выживаемость.

Методы. Мы сравнили переносимость безынтерфероновой терапии даклатасвиром и асунапревиром и частоту УВО у 115 пациентов с гепатитом С генотипа 1 в возраст-

те 80 лет и старше, 151 пациента в возрасте 70–80 лет и 115 пациентов до 70 лет. Годовая заболеваемость и смертность пациентов 80 лет и старше сравнивалась между достигшими УВО и участниками с персистирующей инфекцией, подобранными методом псевдорандомизации.

Результаты. Частота УВО составила 96,5 % у пациентов 80 лет и старше, что сравнимо с пациентами 70–80 лет (95,4 %) и пациентами до 70 лет (93,9 %). Различий в частоте отмены лечения не было (2,6, 1,3 и 0,9 % соответственно). Годовая смертность была значительно ниже у пациентов, достигших УВО (2,7 %), чем у пациентов с персистирующей инфекцией (15,3 %; $p = 0,0016$). В то время как 1-летняя смертность от заболеваний печени у пациентов старше 80 лет с персистирующей инфекцией составила 8,1 %, ни один пациент с УВО не умер от заболеваний печени в течение года после окончания терапии.

Выводы. Безынтерфероновая терапия гепатита С характеризуется хорошей переносимостью и противовирусной эффективностью даже у пациентов 80 лет и старше. Кроме того, эрадикация вируса у этой группы пациентов увеличивает выживаемость.

Резюме. Безынтерфероновая терапия гепатита С противовирусными препаратами прямого действия для приема внутрь (даклатасвиром и асунапревиром) показала такую же переносимость и противовирусную эффективность у пациентов 80 лет и старше, как и у более молодых пациентов (70–80 и < 70 лет) с частотой УВО > 90 % и отсутствием тяжелых нежелательных явлений. После эрадикации вируса имело место улучшение выживаемости даже у пациентов 80 лет и старше.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Ключевые слова: пожилые пациенты, хронический гепатит С, противовирусные препараты прямого действия, устойчивый вирусологический ответ, переносимость.

Получено 16 декабря 2015 г.; получено с поправками 19 октября 2016 г.; принято в печать 7 ноября 2016 г.; доступно онлайн с 25 ноября 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, 4-86 Minaminokawa, Ogaki, Gifu 503-8502, Japan. Tel.: +81 584 81 3341; fax: +81 584 75 715.

E-mail: hmtoyoda@spice.ocn.ne.jp (H. Toyoda).

Сокращения: ASV — асунапревир; DCV — даклатасвир; HCV — вирус гепатита С; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаргатаминотрансфераза; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; УВО4(12, 24) — устойчивый вирусологический ответ на 4-й (12-й, 24-й) неделе после окончания лечения.

Введение

Хронический гепатит С — основная причина цирроза и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Риск этих осложнений уменьшается при эрадикации вируса путем противовирусной терапии, т. е. при достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) [1]. Ранее для эрадикации вируса гепатита С (HCV) назначался интерферон, обычно в сочетании с рибавирином. Однако у пожилых пациентов такая терапия была часто затруднительна из-за нежелательных явлений, вызываемых обоими препаратами [2–4].

Новые противовирусные препараты прямого действия для приема внутрь (ПППД) против HCV дают меньше нежелательных явлений и лучше переносятся пожилыми пациентами. Пожилой возраст — важный фактор риска ГЦР у пациентов с хроническим гепатитом С [5, 6]. Кроме того, возраст пациентов с гепатитом С в Японии растет и большинство пациентов старше 70 лет [7]. Поэтому существует острая необходимость прояснить, позволяют ли ПППД достичь элиминации HCV у пожилых пациентов. В то же время клинические исследования III фазы ПППД при гепатите С ограничивают возраст участников за небольшим исключением, а потому неизвестно, насколько переносимы и эффективны эти препараты у пациентов самой старшей возрастной группы, т. е. тех, кому исполнилось 80 лет и более. К тому же неясно, имеет ли эта часть населения те же преимущества от эрадикации HCV, как и более молодые пациенты.

В настоящем исследовании, проведенном в реальных клинических условиях, мы проанализировали эффективность и переносимость терапии гепатита С двумя ПППД — даклатасвиром (DCV) и асунапревиром (ASV) — у пациентов 80 лет и старше и сравнили результаты с полуженными у пациентов 70–80 и моложе 70 лет. Мы также сравнили смертность и заболеваемость у пациентов 80 лет и старше, достигших УВО, с подобранными по важным характеристикам пациентами с персистирующей HCV-инфекцией, чтобы прояснить, увеличивает ли эрадикация HCV выживаемость в этой популяции.

Пациенты и методы

Пациенты и контрольная группа

Это исследование — часть многоцентрового открытого клинического исследования (зарегистрированного под № UMIN 000017020) лечения хронического гепатита С ПППД для приема внутрь, а именно DCV и ASV, у пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным HCV генотипа 1. В него включали только пациентов 18 лет и старше. У всех пациентов была подтверждена персистирующая инфекция, вызванная HCV генотипа 1, для лечения которой DCV и ASV были одобрены Японской национальной страховой системой. Наличие гепатита С было подтверждено как положительным результатом определения титров антител к HCV (ARCHITECT Anti-HCV; Abbott Laboratories, США), так и выявлением сывороточной РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test версии 2; Roche Molecular Systems, США; нижний порог количественного определения $1,6 \log_{10}$ МЕ/мл, нижний порог выявления $1,2 \log_{10}$ МЕ/мл). Генотип HCV определялся с помощью ПЦР с генотип-специфическими праймерами, чтобы ам-

плифицировать последовательность ядерного гена [8]. Наличие известных мутаций в регионе NS5A HCV, дающих устойчивость к лечению и снижающих частоту УВО примерно до 40 % [9], оценивалось у всех пациентов до начала терапии путем прямого секвенирования [10]. Пациентов включали, только если они были инфицированы HCV дикого типа, который не имеет мутаций устойчивости: лейцин в остатке 31 и тирозин в остатке 93 в регионе NS5A. Пациентов, инфицированных также вирусом гепатита, ВИЧ и пациентов с другими заболеваниями печени, включая аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз, исключали. Переносимость и вирусологический ответ на комбинированную терапию DCV и ASV анализировался у пациентов 80 лет и старше, включенных в это клиническое исследование между декабром 2014 г. и февралем 2015 г. Две другие группы пациентов с хронической инфекцией, вызванной HCV генотипа 1 (моложе, чем основные участники исследования, — 70–80 и менее 70 лет), были набраны в исследование в тот же период и служили контролем.

Лечение и наблюдение

Протоколы лечения и исследования были одобрены этическими комитетами каждого участвовавшего учреждения до начала исследования. Пациенты получали фиксированные дозы DCV (60 мг 1 раз в сутки) и ASV (100 мг 2 раза в сутки) в амбулаторных условиях. Схема лечения была рассчитана на 24 нед. Пациенты должны были посещать клинику для отслеживания эффектов терапии и нежелательных явлений каждые 2 нед. в течение всего периода лечения и каждые 4 нед. в период наблюдения, который длился 12 нед. после окончания лечения. В дальнейшем они регулярно являлись на осмотр каждые 12 нед. в течение года после окончания лечения. До начала и каждые 2 нед. в ходе лечения определяли количество тромбоцитов и другие лабораторные данные, включая активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), уровень альбумина, общего билирубина и креатинина. Уровень сывороточной РНК HCV измерялся до и на 2, 4, 8 и 12-й неделях лечения, затем в конце лечения и на 4, 12 и 24-й неделях после его завершения.

Супрессия вируса определялась как неопределяемая сывороточная РНК HCV. О рецидиве говорили, когда сывороточная РНК HCV была неопределяемой в конце лечения, но стала определяться в период между окончанием лечения и 24-й неделей наблюдения; о прорыве в вирусной нагрузке — когда уровень РНК HCV вновь становился определяемым после супрессии во время лечения; об отсутствии ответа — когда уровень сывороточной РНК HCV в период лечения увеличивался после исходного снижения. Ответ в конце лечения определялся как неопределяемая сывороточная РНК HCV на момент окончания терапии. УВО4, УВО12 и УВО24 определялись как неопределяемая сывороточная РНК HCV на 4, 12 и 24-й неделях после окончания лечения соответственно.

Возможные нежелательные явления или симптомы, появившиеся после начала лечения, отслеживались при каждом визите и документировались в медицинских картах. Лабораторные результаты и медицинские записи проверялись при каждом визите.

Оценка отдаленных исходов у пациентов, достигших УВО

Выживаемость, развитие ГЦР и декомпенсации отслеживались в течение 1 года после окончания лечения (до августа 2016 г.). Мы оценивали смертность и гепатологическую заболеваемость в течение 1 года после окончания лечения и сравнивали эти показатели у пациентов 80 лет и старше, достигших УВО, и подобранных по важным характеристикам пациентов 80 лет и старше с персистирующей HCV-инфекцией в качестве контрольной группы. Кандидатами в контрольную группу были 336 пациен-

тов 80 лет и старше, наблюдавшиеся в муниципальной больнице Огаки в период 2004–2014 гг., имевшие подтвержденную персистирующую HCV-инфекцию в течение более полугода, не получавшие противовирусную терапию и не имевшие ГЦР в анамнезе. «Случаи» и «контроли» подбирались по возрасту, полу и числу тромбоцитов методом псевдорандомизации (коэффициент предрасположенности). Кроме того, мы сравнивали 1-летнюю смертность пациентов, достигших УВО, во всех трех группах (≥ 80 , 70–80 и < 70 лет) с таковой у населения Японии в целом (определялась по японским таблицам продолжительности жизни) [11].

Статистический анализ

Для сравнения исходных характеристик между группами пациентов различия в распределении анализировались с помощью критерия χ^2 , а различия в количественных значениях — с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. Все значения *p* были получены из двусторонних критериев; *p* $< 0,05$ принято как статистически значимое.

Для контроля мы набирали пары пациентов на основе возраста, пола и числа тромбоцитов с совпадением коэффициента предрасположенности до сотой доли. Дискриминационная возможность модели с коэффициентом предрасположенности оценивалась с помощью площади под характеристической кривой (ROC-кривой). Калибровка оценивалась с помощью критерия согласия Хосмера—Лемешева. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS версии 18.0 (IBM, Япония).

Результаты

Характеристика пациентов

В 8 участвовавших учреждениях было набрано 115 пациентов 80 лет и старше. Контрольную группу составили 151 пациент в возрасте 70–80 лет и 115 пациентов моло-

же 70 лет; они получали ту же схему терапии. В табл. 1 показаны исходные характеристики участников исследования и контрольной группы. Все участники и контрольная группа были инфицированы HCV генотипа 1b, т. к. генотипы 1a и 1c у японцев обычно не встречаются. Доля пациентов, получавших интерферон против гепатита С, была меньше в группе 80 лет и старше, чем в группах 70–80 и моложе 70 лет, но ни один из пациентов ни в одной группе ранее не принимал ПППД. Доля женщин среди пациентов 80 лет и старше была относительно выше, чем среди пациентов моложе 70 лет, видимо, потому, что женщины в Японии в целом живут дольше мужчин [12]. Что касается сопутствующих заболеваний, доля пациентов с артериальной гипертензией и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца, пороки клапанов и аритмию, была значительно выше среди пациентов 80 лет и старше, тогда как различий в частоте сахарного диабета по группам не было.

По сравнению с двумя более молодыми группами пациенты в группе 80 лет и старше набирали значительно более высокий исходный балл по шкале фиброза FIB-4 [13], что указывало на более выраженный фиброз печени, и имели значительно более низкую расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ, определяемую по методу модификации диеты при заболеваниях почек, скорректированно для населения Японии [14]), что указывало на более выраженное нарушение функции почек. Это было ожидаемо, т. к. в формулу входит возраст пациента. Однако исходное число тромбоцитов также было значительно ниже, а уровень сывороточного креатинина значительно выше у пациентов 80 лет и старше, чем у пациентов моложе 70 лет (*p* = 0,0004 и *p* = 0,0015 соответственно), что говорило о выраженном фиброзе и сниженной функции почек у пациен-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в исследовании (*n* = 381)

	≥ 80 лет (<i>n</i> = 115)	70–80 лет (<i>n</i> = 151)	< 70 лет (<i>n</i> = 115)	<i>p</i> ^a	<i>p</i> ^b
Возраст, лет	82,1 \pm 2,1	74,5 \pm 2,8	60,9 \pm 7,6	< 0,0001	< 0,0001
Медиана (диапазон)	82 (80–88)	74 (70–79)	63 (24–69)		
Мужской пол, <i>n</i> (%)	44 (38,3)	58 (38,4)	59 (51,3)	0,9802	0,0634
Сопутствующие заболевания, <i>n</i> (%)					
Артериальная гипертензия	61 (53,0)	61 (40,4)	36 (31,3)	0,0471	0,0013
Сахарный диабет	17 (14,8)	26 (17,2)	19 (16,5)	0,6184	0,8562
Болезни сердца	24 (20,9)	13 (8,6)	8 (7,0)	0,0067	0,0037
Хронические болезни почек	14 (12,2)	12 (7,9)	2 (1,7)	0,2991	0,0031
Предшествующая терапия гепатита С	55 (47,8)	89 (58,9)	68 (59,1)	0,0089	0,0093
Цирроз печени ^c	41 (35,7)	36 (23,8)	20 (17,4)	0,0410	0,0026
Число тромбоцитов, $\times 10^3$ /мкл	128 \pm 50	140 \pm 59	158 \pm 65	0,1947	0,0004
АлАТ, МЕ/л	40,9 \pm 26,6	42,2 \pm 26,2	56,8 \pm 40,2	0,5744	< 0,0001
АсАТ, МЕ/л	50,2 \pm 25,8	50,0 \pm 24,3	57,8 \pm 37,3	0,8337	0,2154
Альбумин, г/дл	3,79 \pm 0,41	4,03 \pm 0,46	4,12 \pm 0,53	< 0,0001	< 0,0001
Общий билирубин, мг/дл	0,75 \pm 0,39	0,78 \pm 0,37	0,84 \pm 0,41	0,9080	0,2218
Креатинин, мг/дл	0,77 \pm 0,20	0,74 \pm 0,22	0,70 \pm 0,19	0,0607	0,0015
Оценка по FIB-4, баллы	6,03 \pm 3,53	5,31 \pm 3,72	3,92 \pm 3,26	0,0100	< 0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	63,8 \pm 15,1	70,1 \pm 18,0	80,7 \pm 19,2	0,0010	< 0,0001
Сывороточный уровень РНК HCV, log ₁₀ МЕ/мл	5,97 \pm 0,67	5,93 \pm 0,64	5,93 \pm 0,82	0,4688	0,8676

рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации [14].

^a Пациенты ≥ 80 vs 70–80 лет.

^b Пациенты ≥ 80 vs < 70 лет.

^c Цирроз определялся клинически по лучевым и эндоскопическим признакам, включая наличие варикозного расширения вен пищевода или желудка, коллатеральных вен из-за портальной гипертензии или спленомегалии.

тов 80 лет и старше. Частота цирроза, который определялся клинически по лучевым и эндоскопическим признакам, включая наличие варикозного расширения вен пищевода или желудка, коллатеральных вен из-за портальной гипертензии или спленомегалии, была значительно выше у пациентов 80 лет и старше, чем у пациентов 70–80 лет и пациентов моложе 70 лет. Кроме того, значительно более низкий исходный уровень сывороточного альбумина у пациентов 80 лет и старше указывал на выраженный фиброз печени и более плохой нутритивный статус в этой группе ($p < 0,0001$ для сравнений с пациентами 70–80 лет и пациентами моложе 70 лет). Существенных различий в исходной активности АлАТ и АсАТ не отмечалось, за исключением того, что активность АлАТ была значительно ниже у пациентов 80 лет и старше по сравнению с пациентами моложе 70 лет. Исходные сывороточные уровни РНК HCV между группами не различались.

Супрессия вируса после начала лечения, ответ после окончания лечения и УВО

На рис. 1 показаны доли пациентов во всех трех группах, у которых наблюдалось подавление вируса на основе времени после начала лечения, когда оно еще продолжалось, в его конце и на 4, 12 и 24-й неделях после окончания лечения (УВО4, УВО12 и УВО24). Доли пациентов с неопределяемой сывороточной РНК HCV не отличались у пациентов 80 лет и старше и более молодых групп на 2, 4, 8 и 12-й неделях после начала лечения, за исключением значительно более высокой доли на 4-й неделе от начала лечения у пациентов 80 лет и старше, чем у пациентов 70–80 лет ($p = 0,005$).

Из 115 пациентов 80 лет и старше у 1 ответ отсутствовал (подъем уровня сывороточной РНК HCV на 12-й неделе без предшествующей супрессии) и у 1 был вирусологический прорыв на 16-й неделе. У 2 пациентов сывороточная РНК HCV стала вновь определяться после окончания лечения (на 4-й и 8-й неделях соответственно), что дало рецидив. Из 151 пациента 70–80 лет у 1 имело место отсутствие ответа (подъем уровня сывороточной РНК HCV на 12-й неделе) и у 1 — вирусологический прорыв на 24-й неделе. Рецидив отмечался у 5 пациентов (у 1 на 4-й неделе после окончания лечения, у 1 — на 8-й, у 3 — на 12-й). Из 115 пациентов моложе 70 лет у 2 ответ отсутствовал (подъем уровня сывороточной РНК HCV у 1 пациента на 4-й неделе, у 1 — на 8-й) и у 3 был вирусологический прорыв (у 1 на 12-й неделе, у 2 — на 20-й). Рецидив отмечался у 2 пациентов на 4-й неделе после окончания лечения. Частота УВО в конце лечения составила 98,3 % (113 из 115) у пациентов 80 лет и старше, 98,7 % (149 из 151) у пациентов 70–80 лет и 95,7 % (110 из 115) у пациентов моложе 70 лет. Частота УВО12 и УВО24 была 96,5 % (111 из 115) у пациентов 80 лет и старше, 95,4 % (144 из 151) у пациентов 70–80 лет и 93,9 % (108 из 115) у пациентов моложе 70 лет. Различий в частоте УВО в конце лечения, УВО4, УВО12 или УВО24 между группами не было. Среди пациентов, не достигших УВО, цирроз был у 2 человек 80 лет и старше, у 3 — 70–80 лет и у 1 — моложе 70 лет. Таким образом, частота УВО у пациентов с циррозом составила 95,1 % (39 из 41) у пациентов 80 лет и старше, 91,7 % (33

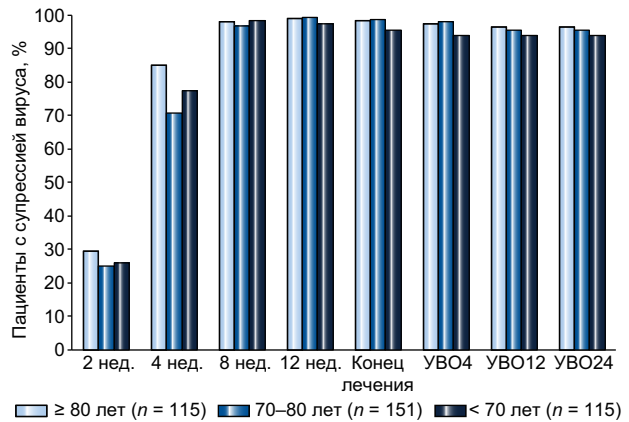


Рис. 1. Доля пациентов с супрессией вируса на фоне терапии двумя противовирусными препаратами прямого действия. Лечение состояло из даклатасвира и асунапревира; оценивали ответ после начала терапии, ответ в конце лечения и устойчивый вирусологический ответ на 4, 12 и 24-й неделях после окончания лечения (УВО4, УВО12 и УВО24) у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, 80 лет и старше, 70–80 лет и моложе 70 лет. Частота неопределяемой сывороточной РНК HCV у пациентов не отличалась в группах 80 лет и старше и в обеих более молодых группах на 2, 4, 8 и 12-й неделях после начала терапии, за исключением значительно более высокой частоты у пациентов 80 лет и старше, чем у пациентов 70–80 лет на 4-й неделе после начала лечения ($p = 0,005$). Различий в частоте УВО в конце лечения, УВО4, УВО12 и УВО24 между тремя группами не было.

из 36) у пациентов 70–80 лет и 95 % (19 из 20) у пациентов моложе 70 лет; различий между тремя группами не было.

Безопасность и переносимость

Тяжелых системных нежелательных явлений, связанных с лечением, в период исследования не наблюдалось ни в одной из групп. Легкие симптомы, включая головную боль, повышение температуры, назофарингит, отмечались во время лечения во всех трех группах, но они не приводили к отмене лечения, а частота их не различалась между группами: 17 (14,9 %) из 115 пациентов 80 лет и старше, 25 (16,6 %) из 151 — 70–80 лет и 15 (13 %) из 115 — моложе 70 лет (пациенты ≥ 80 vs 70–80 лет, $p = 0,6936$; пациенты ≥ 80 vs < 70 лет, $p = 0,7031$). Повторный подъем активности АлАТ, известное нежелательное явление для используемых препаратов, особенно ASV, наблюдался во время лечения у 21 (18,3 %) из 115 пациентов 80 лет и старше, 22 (14,6 %) из 151 — 70–80 лет и 18 (15,7 %) из 115 — моложе 70 лет. Различий между группами в долях пациентов с повышенной активностью сывороточной АлАТ не было (пациенты ≥ 80 vs 70–80 лет, $p = 0,4193$; пациенты ≥ 80 vs < 70 лет, $p = 0,5979$). Отмена лечения в связи с вызванным препаратами поражением печени (АлАТ > 300 МЕ/л) имела место у 2 пациентов 70–80 лет (на 6-й и 8-й неделях, АлАТ 440 и 608 МЕ/л соответственно) и 1 — моложе 70 лет (на 10-й неделе, АлАТ 319 МЕ/л). После отмены лечения у всех пациентов активность АлАТ быстро нормализова-

Исследовательская статья

лась. Ни один из участников не прервал лечение из-за нежелательных явлений. Уровень общего билирубина был выше в конце лечения, чем в начале у пациентов 70–80 и моложе 70 лет, но к моменту УВО24 отличий у пациентов 70–80 лет не было, а у пациентов моложе 70 лет уровень был ниже исходного (см. дополнительный рис. 1). Ни у одного пациента уровень общего билирубина не поднимался выше 3 мг/дл. Ни у одного из пациентов с повышением активности АлАТ во время лечения не повышался общий билирубин. Что касается функции почек, рСКФ снизилась во время лечения и была значительно ниже исходной к 12-й неделе у пациентов 80 лет и старше и к 12-й и 24-й неделям у пациентов 70–80 и моложе 70 лет, но поднялась до исходной на момент УВО24 во всех трех группах (см. дополнительный рис. 2). Ни у одного пациента не отмечено повышение креатинина более чем вдвое от исходного или рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² во время или после лечения.

Ни один пациент 80 лет и старше не прервал лечение из-за связанных с ним нежелательных явлений. Однако 3 пациента прервали курс вследствие событий, не связанных с лечением или поражением печени (из-за сердечной недостаточности, пневмонии, перелома, полученного при автомобильной аварии). Частота отмены лечения составила 2,6 % у пациентов 80 лет и старше, 1,3 % у пациентов 70–80 лет и 0,9 % у пациентов моложе 70 лет. Различий между группами в долях пациентов, прервавших лечение, не было (пациенты ≥ 80 vs 70–80 лет, $p = 0,4474$; пациенты ≥ 80 vs < 70 лет, $p = 0,3023$). У всех пациентов, прервавших лечение, сывороточная РНК HCV стала неопределяемой до отмены лечения и оставалась таковой в течение 24 нед. после отмены лечения, т. е. был достигнут УВО24.

Изменения лабораторных маркеров с начала лечения до года после его окончания у пациентов, достигших УВО

В табл. 2 сравниваются лабораторные значения между периодом до лечения и периодом через 1 год после лечения у пациентов 80 лет и старше, 70–80 лет и моложе 70 лет. Во всех группах активность АлАТ, АсАТ и уровень α-фетопротеина значительно снизились, тогда как число тромбоцитов и уровень сывороточного альбумина значительно выросли через 1 год после окончания лечения по сравнению с исходными показателями. Уровень общего билирубина снизился только у пациентов 70–80 лет.

Отдаленные исходы у пациентов 80 лет и старше, достигших УВО

После подбора по коэффициенту предрасположенности 111 пациентов 80 лет и старше, достигших УВО, 111 пациентов с персистирующей HCV-инфекцией были отобраны как контрольная группа. Значение p по критерию согласия Хосмера—Лемешева для рассчитанного коэффициента предрасположенности составило 0,957. Площадь под ROC-кривой для вычисленного коэффициента предрасположенности составила 0,794 (95%-й доверительный интервал 0,741–0,846). Как показано в дополнительной табл. 1, значительных различий в характеристиках пациентов 80 лет и старше, достигших УВО, и пациентов контрольной группы, включая балл по FIB-4, индекс отношения АсАТ к числу тромбоцитов и частоту цирроза, не было. Табл. 3, А показывает 1-летнюю смертность и заболеваемость, связанную с печенью, у пациентов 80 лет и старше, достигших УВО, и подходящих по коэффициенту предрасположенности пациентов 80 лет и старше с персистирующей HCV-инфекцией. Общая смертность (по любой причине) была значительно ниже у больных с УВО, чем у больных с персистирующей HCV-инфекцией ($p = 0,0016$). Ни один из участников, достигших УВО, не умер от заболеваний печени по сравнению с 8,1 % участников с персистирующей HCV-инфекцией ($p = 0,0033$). Напротив, различий в смертности от заболеваний, не связанных с печенью, не было ($p = 0,2147$). Ни у одного пациента, достигшего УВО, не отмечалось декомпенсации по сравнению с 5,4 % пациентов 80 лет и старше с персистирующей HCV-инфекцией ($p = 0,0292$). 1-летняя заболеваемость ГЦР была ниже у пациентов, достигших УВО, чем в контрольной группе, но различия были минимальны ($p = 0,0497$). Что касается пациентов с циррозом (табл. 3, В), общая смертность, смертность от заболеваний печени и частота декомпенсации оставались значительно ниже у больных с УВО, чем у больных с персистирующей HCV-инфекцией ($p = 0,0045$, $p = 0,0030$ и $p = 0,00281$ соответственно). В противоположность сказанному, несмотря на то что 1-летняя заболеваемость ГЦР была ниже у пациентов, достигших УВО, различия не были значимы ($p = 0,0779$).

В табл. 4 показана стратифицированная по возрасту 1-летняя смертность у пациентов с УВО по сравнению со смертностью среди населения Японии в целом. Смертность пациентов не была выше ни в одной возрастной группе, несмотря на наличие хронического гепатита С до начала лечения.

Таблица 2. Сравнение лабораторных данных в начале лечения, через год после его окончания у пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа

	≥ 80 лет (n = 111)			70–80 лет (n = 144)			< 70 лет (n = 108)		
	В начале исследования	Через год ^a	<i>p</i>	В начале исследования	Через год ^a	<i>p</i>	В начале исследования	Через год ^a	<i>p</i>
Число тромбоцитов, ×10 ³ /мкл	129 ± 48	149 ± 53	< 0,0001	141 ± 60	151 ± 57	< 0,0001	160 ± 64	169 ± 67	0,0003
АлАТ, МЕ/л	40,4 ± 26,1	17,0 ± 9,0	< 0,0001	42,3 ± 26,5	17,8 ± 10,2	< 0,0001	57,6 ± 40,9	20,8 ± 11,2	< 0,0001
АсАТ, МЕ/л	49,6 ± 25,3	26,1 ± 13,6	< 0,0001	50,3 ± 24,6	27,8 ± 10,7	< 0,0001	58,1 ± 38,3	28,1 ± 11,8	< 0,0001
Альбумин, г/дл	3,80 ± 0,42	3,97 ± 0,38	< 0,0001	4,02 ± 0,46	4,24 ± 0,42	< 0,0001	4,12 ± 0,53	4,33 ± 0,45	< 0,0001
Общий билирубин, мг/дл	0,74 ± 0,37	0,76 ± 0,35	0,7808	0,78 ± 0,36	0,77 ± 0,34	0,0389	0,85 ± 0,42	0,78 ± 0,42	0,1237
α-фетопроtein, нг/дл	11,1 ± 26,7	4,9 ± 8,3	< 0,0001	15,9 ± 31,3	5,0 ± 7,7	< 0,0001	12,1 ± 21,6	4,6 ± 6,9	< 0,0001

^aЧерез год — спустя год после окончания лечения.

Таблица 3. Долгосрочная заболеваемость и смертность (до года) у пациентов ≥ 80 лет, достигших устойчивого вирусологического ответа, и подходящих по коэффициенту предрасположенности пациентов ≥ 80 лет с персистирующей HCV-инфекцией

(А) Все пациенты			
	Пациенты, достигшие УВО (n = 111)	Пациенты с персистирующей HCV-инфекцией (n = 111)	p
Смертность по любой причине	3 (2,7 %)	17 (15,3 %)	0,0016
Смертность от заболеваний, связанных с печенью	0	9 (8,1 %)	0,0033
Смертность от заболеваний, не связанных с печенью	3 (2,7 %)	8 (7,2 %)	0,2147
Заболеваемость, связанная с печенью			
ГЦР	3 (2,7 %)	11 (9,9 %)	0,0497
Декомпенсация ^a	0	6 (5,4 %) ^a	0,0292
(В) Пациенты с циррозом			
	Пациенты, достигшие УВО (n = 39)	Пациенты с персистирующей HCV-инфекцией (n = 45)	p
Смертность по любой причине	1 (2,6 %)	11 (24,4 %)	0,0045
Смертность от заболеваний, связанных с печенью	0	9 (20,0 %)	0,0030
Смертность от заболеваний, не связанных с печенью	1 (2,6 %)	2 (4,4 %)	1,0000
Заболеваемость, связанная с печенью			
ГЦР	3 (7,7 %)	10 (22,2 %)	0,0779
Декомпенсация ^a	0	6 (13,3 %) ^a	0,0281

^a Асцит у 4 пациентов и печеночная энцефалопатия у 2 пациентов.

Таблица 4. 1-летняя смертность пациентов с хроническим гепатитом С, достигших устойчивого вирусологического ответа, и населения Японии в целом

	≥ 80 лет	70–80 лет	< 70 лет
Пациенты с УВО	2,70 % (3/111)	1,39 % (2/144)	0 % (0/108)
Население Японии в целом	5,03 %	2,08 %	0,72 %

Обсуждение

Современные рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени и Американского общества по борьбе с инфекционными болезнями включают проведение противовирусной терапии для эрадикации HCV у пациентов с хроническим гепатитом С в тех случаях, когда предполагаемая продолжительность жизни превышает 1 год [15]. В настоящее время ожидаемая продолжительность жизни населения Японии более 80 лет как у мужчин, так и у женщин [12], и многие пациенты с гепатитом С 80 лет и старше в этой стране, вероятно, проживут более года после начала лечения. Это одна из главных причин, почему пациенты 80 лет и старше являются кандидатами на лечение гепатита С ПППД.

Результаты настоящего исследования четко показывают, что безинтерфероновая терапия гепатита С двумя ПППД (DCV и ASV) хорошо переносится и высокоэффективна даже у пациентов старше 80 лет, обеспечивая высокую частоту УВО при малом числе нежелательных явлений. При сравнении по продолжительности после начала лечения различий между группами в доле пациентов с супрессией вируса не было независимо от возраста. Различия в частоте УВО в конце лечения, УВО4, УВО12 и УВО24 также были сопоставимы. Пожилой возраст стабильно считается фактором риска неэффективности противовирусной терапии при лечении пегилированным интерфероном и рибавирином [3, 4]. Напротив, наши ре-

зультаты показывают, что даже возраст старше 80 лет не снижает эффективности терапии гепатита С ПППД.

Относительно нежелательных явлений доля пациентов с гепатологическими нежелательными явлениями и доля прервавших лечение были сопоставимы между группами, что указывает на сравнимую переносимость этих препаратов независимо от возраста. Лечение DCV и, особенно, ASV связано с высокой частотой отклонения показателей функции печени, в частности, у японцев [16]. Следует отметить, что в настоящем исследовании ни один случай отмены лечения у пациентов 80 лет и старше не был связан с нежелательными явлениями терапии, но был обусловлен сопутствующими заболеваниями, не затрагивающими печень; тогда как у всех пациентов 70–80 и моложе 70 лет отмена лечения была вызвана гепатологическими нежелательными реакциями. Необходима осторожность в отношении событий, связанных с сопутствующими заболеваниями, которые могут возникнуть во время лечения у пациентов старшей возрастной группы.

Мы обнаружили значительно более низкую 1-летнюю смертность у пациентов 80 лет и старше, достигших УВО, по сравнению с пациентами с персистирующей HCV-инфекцией. Увеличение выживаемости после эрадикации вируса имело место даже у пациентов 80 лет и старше. Это во многом определялось снижением смертности, связанной с поражением печени, поскольку различий в смертности, не связанной с печенью, отмечено не было. При сравнении подъема уровня сывороточного альбумина и числа тромбоцитов через 1 год после окончания лечения относительно исходного у пациентов, достигших УВО, положительное воздействие эрадикации HCV на функцию печени было одинаковым независимо от возрастной группы, причем улучшение наблюдалось даже у пациентов 80 лет и старше. Ни у одного пациента, достигшего УВО, не возникла декомпенсация печени в течение года наблюдения после окончания лечения. Как и 1-летняя смертность,

Исследовательская статья

1-летняя заболеваемость ГЦР была ниже у пациентов с УВО, чем у пациентов с персистирующей HCV-инфекцией, но различия были не столь существенны. В частности, это различие еще больше уменьшилось, когда анализ ограничили пациентами с циррозом, т. е. группой с наибольшим риском ГЦР. Развитие ГЦР в течение года после окончания лечения у пациентов с УВО может объясняться наличием небольших очагов ГЦР, невыявляемых лучевым путем перед началом исследования [17]. Уровень α -фетопротеина значительно снизился через год после окончания лечения по сравнению с исходным, что может указывать на то, что эрадикация HCV снижает риск ГЦР даже у пациентов 80 лет и старше. Однако точно неясно, предупреждает ли эрадикация HCV гепатоканцерогенез при лечении без интерферона [18, 19]. Дополнительные исследования должны прояснить, предотвращает ли эрадикация вируса ГЦР и дает ли общие преимущества у пожилых пациентов, включая больных с циррозом. Кроме того, необходимы более длительные периоды наблюдения, чтобы подтвердить результаты этого исследования, что УВО дает снижение смертности и заболеваемости, связанной с печенью, через год после окончания лечения.

Наше исследование имело ряд ограничений. Количество участников исследования было небольшим, поэтому необходимо более крупное исследование для валидации результатов. Несмотря на то что количество пациентов, прервавших лечение, не отличалось статистически между тремя группами и причины отмены у пациентов 80 лет и старше не были связаны с лечением, частота отмен была вдвое выше у пациентов 80 лет и старше, чем в двух других группах. Кроме того, лечение и наблюдение осуществлялись в условиях реальной клинической практики. Все пациенты в исследовании прошли одни и те же лечение и протокол наблюдения, и данные собирались во время каждого визита, но анализ данных проводился ретроспективным путем. Врачи просили каждого участника описать симптомы при каждом визите, но в исследовании не использовались стандартизованные систематические опросники либо перечень системных нежелательных явлений или симптомов. В результате могли быть пропущены легкие симптомы и возможные нежелательные явления. К тому же пациенты в Японии не склонны предъявлять жалобы на легкие симптомы. Таким образом, частота нежелательных явлений могла оказаться недооцененной.

В заключение отметим, что безынтерфероновая терапия гепатита С двумя ПППД (DCV и ASV) обладает высокой противовирусной эффективностью у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, даже у пациентов 80 лет и старше; профиль безопасности и переносимость при этом не отличаются от таковых у более молодых пациентов. Эрадикация HCV увеличивает выживаемость в течение 1 года после окончания лечения даже у больных 80 лет и старше. У пациентов этой подгруппы ожидается применение ПППД следующего поколения с более высокой противовирусной эффективностью и короткой продолжительностью лечения.

Спонсоры

Статья подготовлена без участия спонсоров.

Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в настоящем исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Hidenori Toyoda, Takashi Kumada. Сбор данных: все авторы. Анализ данных: Hidenori Toyoda. Подготовка рукописи: Hidenori Toyoda. Одобрение рукописи: все авторы. Контроль работы над рукописью: Takashi Kumada, Takeshi Okanoue.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.012>.

Литература

- [1] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280–288.
- [2] Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, Osawa T, Kita K, Ando M, et al. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:54–63.
- [3] Antonucci G, Longo MA, Angeletti C, Vairo F, Oliva A, Comandini UV, et al. The effect of age on response to therapy with peginterferon alpha plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1383–1391.
- [4] Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, et al. Efficacy of peginterferon- α -2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2010;30:527–537.
- [5] Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al. Effect of aging on risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52:518–527.
- [6] Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, et al. Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:357–364.
- [7] Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, Shimada N, Tanaka J. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan. *Epidemiol Infect* 2014;142:2624–2628.
- [8] Ohno O, Mizokami M, Wu RR, Saleh MG, Ohba K, Orito E, et al. New hepatitis C virus (HCV) genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, and 6a. *J Clin Microbiol* 1997;35:201–207.
- [9] Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1 infection. *Hepatology* 2014;59:2083–2091.
- [10] Uchida Y, Kouyama J, Naiki K, Mochida S. A novel simple assay system to quantify the percent HCV RNA levels of NS5A Y93H mutant strains and Y93 wild-type strains relative to the total HCV-RNA levels to determine the indication for antiviral therapy with NS5A inhibitors. *PLoS One* 2014;9 e112647.

- [11] The 21th life table of Japan (2010). Ministry of Health, Labour and Welfare. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/21th/index./html>.
- [12] World Health Organization. Life expectancy and mortality. World Health Statistics; 2015. p. 43–54.
- [13] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology* 2007;46:32–36.
- [14] Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982–992.
- [15] AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932–954.
- [16] Wei L, Chayama K, Chuang WL, Bae SH, Jang JY, Bhoire R, et al. Integrated safety and tolerability of DCV + ASV in patients with chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatol Int* 2016;10:S23.
- [17] Toyoda H, Kumada T, Tada T. Postinterferon α -fetoprotein elevation and risk of hepatocellular carcinoma development after sustained virological response: cause or results? *Hepatology* 2014;60:762–763.
- [18] Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with SVR following IFN-free DAA treatment. *J Hepatol* 2016;65:856–858.
- [19] Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727–733.