

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

УМБАЛ „ СВ. ИВАН РИЛСКИ”

Д-р Надежда Желева Димитрова

Дисертация

**ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА ИНФЕКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С HCV
ГЕНОТИП 1 ПРИ ЛИПСА НА ЕФЕКТ ОТ СТАНДАРТНО ЛЕЧЕНИЕ С
ИНТЕРФЕРОН И РИБАВИРИН**

за присъждане на научно- образователна степен

„Доктор”

Научна специалност Гастроентерология

Научен ръководител:

Доц. д-р Деян Тонев Желев, дмн

Консултант:

Проф. д-р Захарий Александров Кръстев

София, 2016

СЪДЪРЖАНИЕ

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	6 стр.
ВЪВЕДЕНИЕ.....	8 стр.
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	10 стр.
I.1. Характеристика на вируса.....	10 стр.
I.2. Преглед на развитието и тенденциите за лечение на хроничната С инфекция.....	11 стр.
I.3. Сурогатни биомаркери и предиктори за отговор към лечението.....	20 стр.
I.4. Резултати от лечението.....	24 стр.
I.4.1. Резултати от лечението с интерферон и рибавирин.....	24 стр.
I.4.2. Резултати от лечението с тройна терапия с Боцепревир и Телапревир.....	26 стр.
I.4.3. Real life данни.....	31 стр.
I.4.4. Обобщение на резултатите с протеазни инхибитори.....	34 стр.
I.4.5. Резултати от лечение с нови протеазни инхибитори.....	36 стр.
I.4.6. Странични ефекти в хода на лечението.....	41 стр.

I.4.6.1. Странични ефекти в хода на лечението с интерферон и рибавирин.....	41 стр.
I.4.6.2. Странични ефекти в хода на лечението с тройна терапия с Боцепревир и Телапревир.....	42 стр.
I.4.6.3. Странични ефекти в хода на лечението с нови протеазни инхибитори.....	43 стр.
II. Цел и задачи.....	44 стр.
III. Материали и методи.....	45 стр.
III.1.Обща характеристика на проучваните пациенти.....	45 стр.
III.2. Приложено лечение.....	49 стр.
III.2.1. Схема на лечение на пациентите лекувани с Боцепревир.....	49 стр.
III.2.2. Схема на лечение на пациентите лекувани с Телапревир.....	50 стр.
III.2.3.Схема на лечение на пациенти лекувани с нови протеазни инхибитори.....	53 стр.
III.3. Проследяване на пациентите по време на лечението и след края му.....	54 стр.
III.4. Оценка на терапевтичния ефект.....	57 стр.
III.5. Методи на лабораторни изследвания.....	58 стр.
III.5.1. Изследване на кръвна картина и биохимични показатели.....	58 стр.

III.5.2. Вирусологични изследвания.....	59 стр.
III.5.3. Биологични маркери за отговор.....	60 стр.
III.5.4. Серологични изследвания и чернодробна биопсия.....	61 стр.
III.6. Статистически методи.....	61 стр.
IV. Резултати от собствени проучвания.....	61 стр.
IV.1. Ефективност на тройната терапия.....	61 стр.
IV.2. Промени на биохимичните показатели при тройна и безинтерферонова терапия.....	67 стр.
IV.3. Промени на биологичните показатели при тройна и безинтерферонова терапия.....	82 стр.
IV.4. Динамика на активност и фиброза при безинтерферонова терапия.....	89 стр.
IV.5. Корекция на негативните предиктори при лекуваните с тройна терапия.....	96 стр.
IV.6. Странични ефекти.....	100 стр.
IV.6.1. Странични ефекти при лечение с тройна терапия.....	100стр.
IV.6.2. Странични ефекти при безинтерферонова терапия.....	111 стр.
IV.7. Клинични илюстрации.....	113 стр.

IV.7.1. Пациенти лекувани с тройна терапия с Боцепревир.....	113 стр.
IV.7.2. Пациенти лекувани с безинтерферонова терапия.....	123 стр.
IV.8. Сравняване на двете схеми на лечение.....	128 стр.
V. Обсъждане.....	133 стр.
VI. Основни изводи.....	142 стр.
VII. Приноси.....	143 стр.
Книгопис.....	144 стр.

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА

АФ - алкална фосфатаза

ГГТ – гамаглутамил трансфераза

ПЧР - първичен чернодробен рак

ИСГ- интерферон стимулирани гени

СЪКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНИЦА

EMA- European Medicines Agency

FDA- Food and drug Administration

HTAs- агенти, насочени срещу хазяина

PI- протеазен инхибитор

TACE- трансартериална хемоемболизация

FIBROMAX- неинвазивен тест за определяне на активността и фиброзата на чернодробното увреждане

LDL- липопротеини с ниска плътност

ALT – аланинаминотрансфераза

AST – аспартатаминотрансфераза

Anti-HCV - антитела срещу хепатит С вирус

HCV - хепатит С вирус

IFN - интерферон-алфа

PEG INF- пегелиран интерферон

RBV- рибавирин

PCR - верижна полимеразна реакция

PT- протромбинов индекс

PSA- простатспецифичен антиген

CRP- острофагов протеин

PEG IFN – пегелиран интерферон-алфа

IP 10- интर्फерон гама индуцируем протеин 10

IL 28 B- интерлевкин 28 В генотип

SVR- траен вирусологичен отговор

HCV RNA – количествено определяне на нивото на реплициране на С вируса

Tbil - общ билирубин

DBill- директен билирубин

DAA- директно действащи агенти за лечението на хроничния хепатит С

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничният хепатит С е болест със социална значимост. Хроничната С инфекция засяга почти 300 милиона хора по света. Тя е една от основните причини за хронична чернодробна болест и е често срещана индикация за чернодробна трансплантация (16, 124, 149, 43, 45). Честотата на хепатит С в българската популация е около 1,5 %. Всяка година приблизително 350 000 умират вследствие на усложнения от хроничната С вирусна инфекция. 0,4%- 1,6% от здравите донори са anti-HCV позитивни. Налице са географски различия в честотата на хепатит С. В някои страни, като Египет например, честотата достига до 22 % (WHO 2011). В Африка и Западния Пасифик тя е сигнификантно по-висока отколкото в Северна Америка и Европа (RKI2004). Известно е ,че между 2-5 млн. в Европа са anti-HCV позитивни. В САЩ, както и в Европа хепатит С е най-често срещаното хронично чернодробно заболяване. Оставена без лечение инфекцията с хроничен хепатит С води до чернодробна цироза в 15-30% в рамките на 20 г. и риск от развитието на ПЧР от около 2-4 % годишно (35, 55). Трудно е да се определи честотата на новите случаи с хроничен хепатит С, тъй като повечето остри случаи на не са проявени клинично и са трудни за разпознаване и диагностициране. Благодарение на хроничния характер на инфекцията, обаче, изчисленията показват, че здравната тежест на заболяването ще се увеличи драстично (167).

Основният метод на предаване на вируси в развитите страни е венозната употреба на наркотици. В развиващите се страни основните методи на предаване са кръвопреливане и небезопасни медицински процедури. В около 20% от случаите причината за предаването остава неизвестна, но много от тези случаи вероятно се дължат на венозна употреба на наркотици. Не е известно дали хепатит С може да се предава по полов път. Въпреки че съществува връзка между някои високорискови сексуални дейности и хепатит С, не е ясно дали предаването на заболяването се дължи на споменатата употреба на наркотици или на самия секс.

Успешното лечение на хроничния вирусен хепатит С е истинско предизвикателство за съвременната гастроентерология и хепатология. Десетилетия наред основна цел при лечението на хроничния хепатит С е трайното елиминиране на вируса, което се счита за постигнато при оставаща негативна HCV RNA 24 седмици след спиране на терапията (SVR). Най-значимото предимство на успешното лечение на хроничната С инфекция е намаляването на честотата на HCV – свързания първичен чернодробен рак и общата смъртност (Barkus 2011, Veldt 2007).

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I.1. Характеристика на вируса

Хепатит С причинява остра и хронична инфекция. Острата инфекция продължава около шест месеца от момента на заразяването. Спонтанното изчистване на вируса се наблюдава между 15-45 % от хората. Останалите 55-85%, ако не проведат лечение остават носители на вируса до края на живота си. При заразяването се формират антивирусни антитела, които са индикатор за среща с вируса.

Вирусът принадлежи към семейство Flaviviridae. Представлява малък вирус с единична РНК – 9,6 kb. Налице са шест основни генотипа с повече от 30% разлика в нуклеотидните секвенции, които се влияят различно от лечение с PEG INF и RBV, както и от лечение с PEG INF и RBV плюс протеазен инхибитор първо поколение (Bosceprevir / Telaprevir), включително и с новите DAA и NTA's молекули. Има сферична форма, с гладка вътрешна повърхност и спици от E1- протеин. Външният слой на вируса се формира от два протеина- E1 и E2. Този слой се обгражда от двоен липиден слой, а той обгражда нуклеокапсид (сферичен, 30-35 nm), състоящ се от множество молекули С (core) протеин и геном (РНК). Геномната РНК служи и като информационна РНК за транслация на протеини. Линеарната молекула на РНК съдържа единична рамка за прочит (ORF), кодираща транслацията на прекурсорен полипротеин. По време на репликацията полипротеинът се

разцепва от вирусни и хепатоцитни протеази на: структурни протеини (core, E1, p7), неструктурни (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) и един протеин с неуточнена функция (F).

Комплексът NS3/ NS4A разцепва връзките между NS3/ NS4A, NS4A/ NS4B, NS4B/ NS5A, NS5A/ NS5B. За разлика от подобните ензими при други вируси активното място на NS3/ NS4A протеазата се състои от дълъг, плитък и открит джоб, което прави трудно захващането на инхибитора за него. Това доведе до появата на нов клас молекули – инхибитори с бойни глави /електрофилни капани/, които формират обратими ковалентни или нековалентни връзки с NS3/ NS4A протеазата (159).

HCV RNA репликацията се осъществява преимуществено в хепатоцитите. Ключов ензим е РНК- зависимата РНК- полимераза NS5B. Жизненият цикъл на HCV вируса преминава през няколко последователни фази- рецепторно свързване и ендоцитоза, сливане и разсъбличане, транслация и обработване на полипротеина, РНК репликация и сглобяване на вириона.

Вирусът на хепатит С причинява хронична инфекция при 50%- 80% от случаите. До въвеждането на безинтерфероновите терапии приблизително 40%- 80% от тези случаи се излекуват (159, 87).

I.2. Преглед на развитието и тенденциите за лечение на хроничната С инфекция

Лечението на хроничния хепатит С търпи динамично и бурно развитие в последните години и е обект на непрекъснат и активен интерес.

С откриването на интерферона се бележи ерата на началото на лечението на хроничната С инфекция.

Интерферонът е вещество, което доказано потиска вирусната репликация. За първи път в литературата понятието се появява през 1957 г., като освен антивирусни свойства, интерферонът притежава и цитостатичен ефект и е видово специфичен. Първите интерферони от човешки произход са произвеждани от фибробласти (IFF, Inf- α), левкоцити (IFL, Inf- β) и Т-лимфоцити (IFI, Inf- γ). Първото одобрено от FDA клинично изпитване върху хорас рекомбинантен левкоцитен интерферон А (IFLrA), произведен в Hoffman-La Roche стартира на 15 януари 1981 г. в САЩ.

Интерфероните има централна роля като медиатор на имунния отговор към вирусна инфекция (154), като антивирусната им активност се извява чрез активиране на на множество гени (44).

Вероятния механизъм, по който вируса на хепатит С установява хронична инфекция е въздействието му върху различни етапи на интерфероновата каскада (67). Установява се активиране на имуностимулирани гени (39, 147).

Неудобството от честата апликация на IFN- α 2 довежда до създаването негови пегилирани форми, което е метод за удължаване на плазмения полуживот и намаляване на имуногенността. В резултат на намаления клирънс се очаква повишен ефект от лечението в сравнение с непегилираните форми, като се подобрява действието на терапевтичните протеини (79, 11). Въвеждането на пегилираните форми на интерферон алфа-2 за лечение на хронична хепатит С вирусна инфекция и допускането, че удължения плазмен полуживот води и до по-голяма ефективност от

лечението поради продължителната стимулация на интерфероновия отговор в хепатоцитите не намира доказателства. В сравнение с конвенционалния интерферон алфа пегинтерферон алфа-2b индуцира по-широк спектър от имуностимулирани гени, много от които отговарят за имунния отговор. Пегинтерферон алфа-2a и пегинтерферон алфа-2b имат сравнимата им ефективност (51). Повечето проучвания дават известно предимство на пегинтерферон алфа-2a, като в нито едно не достига статистическа значимост (129, 72, 54, 76, 60, 68, 151, 81, 20, 166).

Проучванията установяват позитивна прогностична стойност от 60-70% за постигане на отговор при лечението при пациентите с ранен отговор, дефиниран като намаление с повече от 2 log 10, който не зависи от изходните стойности на HCV RNA . Пациенти с неоткриваема HCV RNA 12 седмици след започване на лечение постигат отговорот над 80% (102, 119, 164). Недостатъчно изследвани са други странични ефекти от лечението като смъртност, промени в черния дроб, хепатоцелуларен карцином, качество на живот (78) .

Въпреки че NS3/4A има значителна роля в повлияването на интерфероновия отговор чрез потискане на ИСГ приложението на протеазен инхибитор не активира експресията на вече инхибираните имуностимулирани гени (120).

През 1991 година на пазара се появява Intron A (Shering), а през 1996 година- Roferon (Genetech- Roche). Става ясно, че самостоятелното лечение нито с интерферон, нито с рибавирин носи очаквата успеваемост и за първи път през 1998 година към лечението с интерферон се прибавя

рибавирин (Intron A + RBV). През 2001 година стартира лечението с PegIntron и Rebetol, а през 2002 година- с Pegasys и Copegus.

Стандарт в лечението на хроничния хепатит С към днешна дата в България продължава да бъде двойната терапия с PEG INF и RBV (125). С развитието на нови директно действащи агенти за лечението на хроничния хепатит С (DAA) пегелираният интерферон алфа не е изключено да бъде от значение за максимално увеличаване на трайните резултати. Известно е, че различните типове пегелиране определят на Peg- IFNa - 2a и Peg- IFNa -2b подчертано различни обеми на разпределение (64,33, 169, 46, 32).

Ефективността при монотерапия е 30-39%, а при комбинация с RBV достига общо 56 % при продължителност 24 или 48 седмици, дефинирана с траен вирусологичен отговор(SVR) (115,135). 46% при генотип 1 и 76% при генотип 3). В българска група лекувани пациенти ефективността на терапията пегелиран интерферон с RBV достига 79% при генотип 1 и 100% от пациентите с генотип 3 (1).

Траен вирусологичен отговор (SVR) се определя когато е налице неоткриваема HCV RNA в серума 24 седмици след завършване на антивирусната терапия при използване на анализ с чувствителност от най-малко 50IU / мл. (100, 71). Определянето на SVR остава златен стандарт за успех на лечението и постигането на такъв е равно на излекуване на пациента.

В анализите за издържливост на SVR честотата на рецидиви е изключително ниска (1%). По- висока от цитираната е честотата в българската група пациенти, лекувани с PEG INF и RBV(1). При пациенти с

постигнат SVR е доказана хистологична регресия не само на възпалението, но и на фиброзата в черния дроб. Отчита се благоприятна прогноза на пациентите с цироза и постигнат SVR. При тези пациенти, лекувани със стандартната двойна терапия с PEG INF и RBV се отчитат, макар и ретроспективно, по- малко усложнения, свързани с черния дроб, по- малко НСС и по- малко смъртни случаи, свързани с чернодробната болест.

Честотата на нови езофагеални варици е 32% при нелекувани пациенти с чернодробна цироза и позитивна HCV RNA, 39% при пациенти, които са с неуспешно лечение и 0% сред тези, при които е постигнат SVR (30).

Интерферон-базирана терапия има благоприятно въздействие в забавяне на развитието на чернодробната болест, дори и при отсъствието на SVR (134). Доказано е и подобрене на инсулиновата резистентност и захарния диабет, сравнение с неотговорили на терапията пациенти.

Проблем остават остават пациентите, които не са отговорили на терапията с PEG INF и RBV или при които е налице реактивация на болестта. От друга страна при нелекуваните пациенти с хронична С инфекция се цели търсене на нови стратегии за повишаване на вероятността за успеваемост от терапията.

Така към края на 90-те години се публикува и идеята за разработването на нови антивирусни средства (80) и се стига до разработването на протеазни инхибитори за лечение на хроничен хепатит С с цел повишаване на трайния вирусологичен отговор/ SVR/ (143).

Протеазните инхибитори bosceprevir и telaprevir са ефективни и при пациенти без траен вирусологичен отговор (SVR) от предишно лечение с

PEG IFN и RBV (146, 88). Пациентите с недоловима HCV RNA на 4 седмица имат идентичен траен вирусологичен отговор (SVR), независимо дали са лекувани с двойната терапия PEG IFN и RBV или с тройната – PEG IFN, RBV и протеазен инхибитор (89).

Основно предизвикателство беше синтезирането на молекула, която ефективно да инхибира NS3/4A протеазата. Така бяха създадени две молекули с демонстрирана ефективност и приемлив профил на безопасност, които инхибират HCV протеазата (PI)- Bosceprevir (VICTRELIS, Merck) и Telaprevir (INCIVO, Johnson & Johnson). Те се наложиха като допълнително средство към утвърдената като стандарт комбинация от пелегиран интерферон и рибавирин както за нелекувани, така и за неотговорили пациенти при предходна стандартна двойна терапия за пациенти с хроничен хепатит С, генотип 1. При лечение с тези два протеазни инхибитора първа генерация SVR се повиши до 75 % за наивни пациенти (Jacobson 2011b, Poordad 2011b) и от 29-88% за неотговорили пациенти при предишна двойна терапия (Wacon 2011, Zeusem 2011). И двата PI изискват комбинация с PEG INF и RBV, защото монотерапията води до бърза поява на лекарствена резистентност. Могат да се комбинират както с PEG INF alfa-2b, така и с PEG INF alfa -2a.

Известни, но не така демонстративни предиктори за SVR са HCV генотипа, степента на чернодробна фиброза и стеатоза, изходната HCV RNA, наличие или не на инсулинова резистентност, възраст, пол, BMI, етническа принадлежност, съпътстваща HIV инфекция (Berg, 2011, Mc Hutchison 2009b). Част от тези предиктори са коригируеми, друга част - не са. Много от тези фактори имат по-малко значение при лечение с тройна терапия с

протеазен инхибитор първо поколение- например инсулиновата резистентност няма такова значение при лечение с PI както при двойната терапия с PEG INF и RBV (Berg 2011, Serfaty 2010), докато LDL се асоциира с SVR (поне за лекуваните с Телапревир) (Berg 2011).

Добавянето на NS3/NS4 протеазните инхибитори bocoprevir (Victrelis) и telaprevir (Incivo) към Peg-IFN и RBV драматично увеличи вирусната ерадикация до 70-80% при пациентите, инфектирани с HCV генотип 1 (4, 5, 6). Това бяха първите два протеазни инхибитори първо поколение (PI), одобрени от американската FDA и европейската EMA за лечение на пациенти инфектирани с генотип 1 на хепатитния С вирус (HCV). Протеазните инхибитори bocoprevir и telaprevir са ефективни и при пациенти без траен вирусологичен отговор (SVR) от предишно лечение с PEG IFN и RBV (7, 8).

Истинската революцията в лечението на хроничната С инфекция реално е през 2014 г., когато се въведоха безинтерфероновите терапии, базирани на DAA и HTAs- агенти. След почти 25 години на допълнителни подобрения на INF базираната терапия, огромни проучвания, основаващи се на усилия за развитие продуцираха много нови антивирусни лекарства, включващи DAA и такива, насочени срещу хазяина (HTAs). През 2014г. започна разработването на нови молекули за лечение на хроничната С вирусна инфекция, чийто брой е впечатляващ. Стратегиите са ясни и непрекъснато развиващи се напред. Все пак, обаче, нерешени проблеми остават (Jean- Michel Pawlotsky, New Hepatitis C Therapies & The Toolbox, Strategies, and Challenges).

Нови протеазни инхибитори бяха в процес на разработване. Такива са simeprevir и faldeprevir asuneprevir и ABT-450/r (11), като лечението с тях показва висока честота на SVR и добра поносимост.

Нуклеозидните/нуклеотидни аналози осигуряват здрава основа на бъдещата HCV терапия (12). Sofosbuvir е нуклеозиден/нуклеотиден инхибитор на синтезираната от NS5B РНК полимераза. Около 20% от лекуваните със sofosbuvir пациенти са били с цироза, което показва ефективността на молекулата и при пациенти с по-напреднала чернодробна болест.

Комбинации, включващи NS5A инхибитори вече се използват при трудни за лечение пациенти, като тези с чернодробна цироза или след трансплантация (13). Инхибиторите на NS5А са част от много терапевтични режими без интерферон-алфа.

Manns и колектив показват добра ефективност на комбинацията Daclatasvir + Asunaprevir за 24 седмици при 223 пациенти с генотип 1в и цироза: ТВО съответно 91%, 81% и 87% при нелекувани, при интолеранс към INF и при лекувани с неуспех.

Zeuzem и колектив изследват съчетанието на ниска доза Daclatasvir 30 mg + Simeprevir 150 mg +/- RBV за 12- 24 седмици. ТВО при нелекувани до момента пациенти с генотип 1в е 75- 85%, а при нулеви респондери на PefINF/ RBV е 65- 95%.

Abbvie предлага комбинация от 3 класа DAA: второ поколение протеазен инхибитор ABT- 450 (Paritaprevir 75 mg), усилен от 50 mg Ritonavir, съчетан

в обща таблетка с NS5A инхибитор- АВТ – 267 (Ombitasvir 12,5 mg). Препаратът е регистриран от ЕМА като Viekirax. Комбинацията включва и не- нуклеозиден полимеразен инхибитор, АВТ-333- Dasabuvir 250 mg в отделна таблетка – Exviera. Ritonavir няма ефект срещу HCV, но инхибира метаболизма на АВТ- 450, усилва пиковата и обща експозиция с АВТ- 450 и позволява еднократното му дневно приложение. Пациентите с генотип 1в без цироза следва да се лекуват 12 седмици, а тези с компенсирана цироза- също 12 седмици, но в комбинация с RBV. Пациентите с генотип 1а с и без цироза следва да се лекуват в комбинация с RBV, като тези без цироза са с продължителност на лечение 12 седмици, а с цироза- 24 седмици. ТВО е между 96,2% и 100%.

Междулекарствените взаимодействия се явяват важен проблем в развитието на нови лекарствени средства при лечението на HCV, особено в случаите когато те засягат цитохромните ензими, метаболизиращи много от използваните в медицинската практика медикаменти. Клиницистите се нуждаят от данни за ключови лекарствени взаимодействия и съвети за тяхното менажиране.

Директно действащите медикаменти не се използват като монотерапия. Те могат да бъдат комбинирани с PEG IFN α и RBV, както и помежду си съобразено с тежестта на чернодробното заболяване, стадия на фиброза, наличието на придружаващи заболявания, генотипа на HCV и отговора към предходна противовирусна терапия.

I.3. СУРОГАТНИ БИОМАРКЕРИ И ПРЕДИКТОРИ ЗА ОТГОВОР ОТ ЛЕЧЕНИЕТО

Сурогатен биомаркер е лабораторно измерване, физикален признак или какъвто и да е друг измерим сигнал, който е в състояние да предскаже отговора към дадено лечение под формата на клинично информативен краен резултат (73).

АЛТ- Традиционен биомаркер за вирусологичен успех при лечение на хепатит С е бил АЛТ. Не след дълго става ясно, че той не е надежден за отчитане на вирусологичен отговор, тъй като нормализирането му след лечението може да е преходно (138), а от друга страна хроничният хепатит С може да прогресира и при референтни стойности на АЛТ (103). Въпреки резултатите от някои проучвания, които съобщават за благоприятен изход от лечение с интерферон не се откриват доказателства, че нормализацията на АЛТ без ерадикаране на вируса е валиден биомаркер за успех от лечението (14). При българска група лекувани пациенти при 90% от пациентите отговорили на лечение с пегелиран интерферон и RBV са постигнали и нормализиране на АЛТ (2).

HCV RNA- За надежден сурогатен биомаркер за ефект от лечението и предиктор за отговор от лечението е бил приет комбинирания резултат от стойностите на АЛТ и количеството HCV RNA в плазмата (42) впоследствие заменен с траен вирусологичен отговор 24 седмици след края на

лечението (47). Понастоящем ефекта от лечението се определя с количествено измерване на HCV RNA 12 или 24 седмици след края на лечението, като между двете стойности е установена 99% конкордантност. Този стандарт се основава на резултати от множество проучвания, които установяват, че релапс 24 седмици след приключване на лечението е малко вероятен (109, 96, 113, 70, 142, 114, 161, 112, 107). От своя страна трайния вирусологичен отговор не е еквивалент на ерадикация на вируса от тялото, а лабораторно установяване на количеството HCV РНК в кръвта, което означава, че и при неоткриваема HCV RNA е възможно вирусни частици да се намират в други тъкани (139). За това говорят и публикувани данни, че все пак съществува вероятност от около 10% релапс след 24-седмичното проследяване в рамките на 5-10 години и че дори при пациенти постигнали ТВО съществува риск от развитие на рак на черния дроб, въпреки че този риск е съществено намален (114, 38, 37, 121, 15). Редно е да се отбележи, че тези изводи се отнасят за интерферон базирано лечение.

IL-28B- Биомаркер, който има отношение към отговора на лечение е IL-28B и предлага обяснение за разликите в резултатите при различни раси (160). Мащабни генетични проучвания установяват, че полиморфизми в гените за IL-28B имат отношение към отговора на пациента към интерферон и съответно крайни резултат от лечението (36, 118). IL-28B е генетичен биомаркер, който е даденост за пациента, без динамика в хода на приложено лечение и предвижда отговора към лечение с интерферон базирано лечение. При лечение с директен антивирусен агент в

комбинация с PEG INF и RBV неговата предиктивна стойност намалява, но все пак съществува и доказано изчезва при безинтерфероновите режими.

IP-10 - Друг биомаркер, който има отношение към отговора на лечение с интерферон е IP-10 (interferon γ inducible protein 10), който заедно с други серумни цитокини е показал, че има отношение към отговора на пациента към лечението (48). Установено е, че изходните стойности на IP-10 са по-високи при пациенти, които не отговарят на лечение с интерферон в сравнение с пациентите, които се повлияват от лечението (19). Високите изходни нива на IP-10 се свързват и с намаленото спонтанно изчистване на вируса при остър хепатит С независимо от IL-28B генотипа. Съществуват данни, че изходни нива на IP-10 > 600 pg/ml до голяма степен определят неблагоприятен отговор към лечението, а нива на IP-10 ≤ 150 pg/ml гарантира, че около 7 пациенти от 10 ще постигнат траен вирусологичен отговор (144). Също така изходни нива на IP-10 < 150 pg/ml се свързват с бърз вирусологичен отговор, спад с > 2 log₁₀ на HCV RNA в рамките на 48 часа или неоткриваема HCV RNA на четвъртата седмица след започване на лечение с PEG INF и RBV (137, 9).

A2MG - информативен серумен биомаркер, който отразява чернодробна фиброза и фиброгенезата при хроничен хепатит С и може да се използва в комбинация с хаптоглобин, IgG и AST в системи за неинвазивна оценка на чернодробната фиброза и фиброгенеза (8).

Предварителното третиране на предикторите за отговор е полезно за увеличаване на шанса на пациентите за постигане на траен вирусологичен отговор (3). Липсата на благоприятни фактори, обаче, не означава, че

пациентът не трябва да бъде лекуван (4). Изходното ниво на HCV RNA преди старта на лечението е основен предиктор за отговор (10, 11, 12, 5, 6). Практическите насоки за лечение на HCV инфекцията на EASL за 2011 година посочват, че най-силните базови предиктори на SVR са: HCV генотип; генетични полиморфизми, намиращив хромозома 19 (IL28B) и стадий на чернодробна фиброза (7).

Основните фактори, предопределящи малка вероятност за постигане на SVR при PI-базираната терапия са: високо изходни нива на HCV RNA (> 800 000 IU/ml); наличие на значима фиброза и цироза; IL28Bгенотипове C/T и T/T; нулев отговор към предишно интерфероново лечение; намаление с по-малко с 1 log₁₀ на HCV RNA след 4 седмично лечение с Peg IFN/ RBV. Възрастта над 40-45 години, HCV генотип 1a, BMI >30, захарен диабет II тип и частичен отговор към предишно интерфероново лечение са фактори с по-слабо влияние върху вирусологичния отговор при тройната терапия с протеазни инхибитори първо поколение, Peg IFN и RBV.

Налични са, обаче, параметри които при лечение с PI първо поколение са по-важни, като HCV субгенотипа-1a или 1b. Пациентите с HCV субгенотип 1a имат по-висок риск да получат резистентност сравнение с пациентите с HCV субгенотип 1b, тъй като тези с HCV субгенотип 1a изискват замяна само на един нуклеотид срещу две за пациенти с HCV субгенотип 1b за позиция 155 (Sarrazin и Zeuzem 2010b).

I.4. Резултати от лечението

I.4.1. Резултати от лечението с интерферон и рибавирин

През 1986 г. се публикуват за първи път предварителните резултати от лечението на пациенти с хепатит нито-А, нито-В (80, 158, 148), като отчетения отговор в края на лечението е бил 80%, серумния траен вирусологичен отговор – съответно 60% (85).

Заклученията от първия мета-анализ на Cochrane за монотерапия с IFN- α 2 са, че 12 месечното лечение дава по-високи резултати от 6-месечното (43% срещу 25%, $p=0.03$). Като лечение продължило поне 12 месеца намалява риска от реактивация, но и значимо увеличава честотата на страничните ефекти (49, 123). Първите резултати от самостоятелното приложение на рибавирин при лечение на хроничен хепатит С водят до серумен отговор между 21% и 29% спрямо 0%- 3% при плацебо и вирусологичен отговор между 0% и 3%, който не се е отличавала от плацебо (53, 24, 50).

Монотерапията с рибавирин вероятно има благоприятен ефект върху чернодробната хистология (27, 28), но поради липсата на контролни биопсии след лечението протективният ефект на рибавирин е останал под въпрос (108). Ефекта на RBV върху намаляването на вирусния товар се установява седем дни след започване на комбинираното лечение и този ефект е бил наблюдаван само при пациенти с ранен отговор към интерферон. Допуска се, че това би могло да се дължи на изчистването на инфектираните хепатоцити от тялото (57).

Добавянето на рибавирин към интерферон е довело до статистически значима разлика в отговора при:нелекувани и релапсери ($p < 0.001$) в сравнение с неотговорили.

Установена е позитивна прогностична стойност от 60%-70% за постигане на отговор при лечението при пациентите с ранен отговор, дефиниран като намаление с $\geq 2 \log_{10}$, който не зависи от изходните стойности на HCV RNA . Пациенти с неоткриваема HCV RNA 12 седмици след започване на лечение постигат траен вирусологичен отговор от над 80%. Недостатъчно са изследвани други ефекти от лечените като смъртност, промени в черния дроб, хепатоцелуларен карцином, качество на живот.

Единственото публикувано клинично изпитване, което прави директно сравнение между двата вида пегинтерферон в комбинация с рибавирин е IDEAL, като отчетената честотата на релапс в него е съответно 23.5% и 31.5% (116).

Честотата на наблюдаваната реактивация на болестта е важен, не само по отношение на крайния изход от лечението , но и за ползата и необходимостта от търсенето на нови малекули за лечение на хроничната С инфекция.

Единствените две публикации, които правят обзор и анализ на честотата на реактивация при комбинирано лечение с пегинтреферон алфа-2 и рибавирин са тези на Caliceti (34) и Brochet (26) Caliceti включва в обзора си пет проучвания, в които честота на реактивация за пегинтреферон алфа-2а е между 26% и 30%, докато при пегинтереферон алфа-2b е 18%. Извежда се разликата в честотата на реактивация отразликите в обема на

разпределение на двата медикамента, влиянието на телесната маса и загубата на биоактивност на интерферон при различните видове пегилация (93% при пегинтерферон алфа-2а и 72% при пегинтерфероналфа 2-b). Brochot включва в анализа си шест проучвания, в които честотата на реактивация за пегинтерферон алфа-2а са в интервала 15.7% - 31.5%, а за пегинтерферон алфа 2-b в интервала 10.9% - 23.5%.

Предимство в честотата на реактивация при пегинтерферон алфа-2b, приложен като основа на директен антивирусен агент е наблюдавана и в хода на клинично изпитване с telaprevir (157). Този ефект няма как да се отчете при тройна терапия с bosceprevir, тъй като единственото клинично изпитване на пегинтерферон алфа-2а в комбинация с bosceprevir сравнява ефекта между тройна терапия bosceprevir/пегинтерферон алфа-2а + RBV и двойна терапия с пегинтерферон алфа-2а/RBV . Отчетената реактивация е била съответно 12% и 33% (61). Следва да се има предвид и влиянието на директния антивирусен агент.

I.4.2. Резултати от лечението с тройна терапия с Боцепревир и Телапревир

Голям брой пациенти с Боцепревир са лекувани в проучването SPRINT-2 (132). Резултатите от него са представени в зависимост от нивата на HCV РНК между седмица 8 и седмица 24. Отчетения общ ТВО е бил съответно 67%, 68% и 40%. От субанализа се установява, че при неоткриваема HCV RNA на седмица 4 или на седмица 8 няма статистическа разлика в ТВО в над 85% във всички групи. Ако HCV RNA е неоткриваема между 8-ма и 24-

та седмица ТВО е близо 90%. Следва да се отбележи голямата разлика в пропорцията от пациенти от групата на двойна терапия и двете групи на тройна терапия, които постигат неоткриваеми нива на HCV RNA след седмица 8 (приблизително 18% при двойна терапия и 60% при тройна комбинация- изчислението е на автора). Резултатите в зависимост от отговора към интерферон на седмица 4 при пациентите с $< 1 \log_{10}$ намаление на вирусния товар постигат ТВО съответно 28%, 38% и 4%, а тези с $\geq 1 \log_{10}$ намаление съответно 81%, 79% и 51%. Честотата на реактивацияе съответно 9%, 8% и 23%. В допълнителен анализ към SPRINT-2 (155) пациентите с намаление на хемоглобина с повече от 5 g/dL спрямо изходната стойност постигат ТВО от 74.6%. Пациентите развили анемия в хода на проучването са постигнали ТВО от 72% в сравнение с тези, които не са- 58%.

Данните от RESPOND-2 (21) са на базата на значително по- малък брой лекувани пациенти с Восреprevir. Резултатите са представени в зависимост от нивата на HCV RNA между седмица 8 и седмица 12 и отговор към предходно лечение с пегинтерферон алфа-2 и RBV . Отчетения общ ТВО 59%, 66% и 21%. В субанализа според нива на HCV RNA се установява, че при неоткриваема HCV РНК на седмица 8 и на седмица 12 постигнатия ТВО в двете групи на восреprevir е съответно 89% и 97%. При откриваема HCV RNA на 8-ма седмица и неоткриваема на седмица 12 постигнатия ТВО е съответно 80% и 73%. В субанализа според отговор към предишно лечение се установява, че пациентити с релапс постигат ТВО съответно 69%, 75% и 29%, а тези неотговорили на предходно лечение съответно

40%, 52% и 7%. Допълнително са представени и резултатите в зависимост от отговора към интерферон на седмица 4. Пациентите с $< 1 \log_{10}$ намаление на вирусния товар постигат ТВО съответно 33%, 34% и 0%, а тези с $\geq 1 \log_{10}$ намаление съответно 73%, 79% и 25%. Честотата на реактивация в трите рамена на изпитването е била съответно 15%, 12% и 32%.

Пациентите с неуспех от лечението с пегинтреферон алфа-2b и RBV от регистрационните проучвания с bosprevir са били включени в последващо клинично изпитване PROVIDE (162), което потвърждава предиктивната стойност на отговора към седмица 4, съответно 48% и 76%. Данните от него дават информация, че 78% от пациентите неотговорили на предходно лечение имат лош отговор към интерферон, докато 68% от пациенти с частичен отговор и 96% от тези с реактивация имат добър отговор към интерферон. Авторите правят и анализ на това дали отговорът към интерферон се е променил спрямо предходното проучване. Резултатите сочат, че 74.3% от пациентите с $\geq 1 \log_{10}$ намаление на HCV RNA на седмица 4-в основното проучване са имали отговор от $\geq 1 \log_{10}$ в PROVIDE, а 25.7% са отговорили с $< 1 \log_{10}$ намаление на вирусния товар. 71.7% от тези, отговорили с $< 1 \log_{10}$ в основното проучване са имали отговор с $< 1 \log_{10}$ в PROVIDE, а 28.3% са отговорили с $\geq 1 \log_{10}$ намаление на HCV RNA на седмица 4. Постигнатия ТВО в зависимост от това дали пациентът е определен като реактивирал болестта, частично отговорил или неотговорил на лечението с INF в основното проучване е съответно 93%, 67% и 38%.

Отличителна черта на лечението с bosceprevir е въвеждащата фаза с пегинтерферон алфа-2 от четири седмици, след което се включва и директния антивирусен агент. Това позволява да се активира имунитетът и да се намали броят на резистентните към bosceprevir варианти на вируса. В SPRINT-2 пациентите от рамената на bosceprevir и с $< 1 \log_{10}$ намаление на вирусния товар на седмица 4 резистентни варианти са имали 52% от тези, лекувани според отговора и 40% от пациентите от 48-седмичния курс. При пациентите с $\geq 1 \log_{10}$ намаление тази честота е била съответно 4% и 6%. В RESPOND-2 пациентите от рамената на bosceprevir и с $< 1 \log_{10}$ намаление на вирусния товар на седмица 4 резистентни варианти са имали 28% от тези, лекувани според отговора и 34% от пациентите от 48-седмичния курс. При пациентите с $\geq 1 \log_{10}$ намалението на тази честота е била съответно 9% и 6%.

Анализирайки петте регистрационни клинични изпитвания на bosceprevir Vierling et al. (163) предлагат лесна за приложение схема за предвиждане на успеха от лечение с bosceprevir, основана на неоткриваеми количества HCV RNA на седмица 8, 12 и седмица 24 (23), която се използва в клиничната практика.

Въвеждащата фаза при лечение с bosceprevir като допълнително средство към PEG INF -алфа2 и RBV, както и допълнителните измервания на HCV RNA на седмица 8, 12 и 24 дава възможност да се прецени по-нататъшното поведение, имайки предвид отговора към лечението във всеки един от посочените периоди. Така формулирано лечението според отговора с bosceprevir дава възможност и за фармакоикономическо моделиране.

Данните от ADVANCE (83) са за лекувани пациенти с Телапревир. Резултатите са представени в зависимост от отговора към лечението, измерен чрез количествено определяне на HCV RNA на 4-та и 12-та седмица. Общия TBO в трите рамена е 75%, 69% и 44%. Постигнатия TBO при пациенти с неоткриваема HCV RNA на седмица 4 и седмица 12 е съответно 89%, 83% и 97%. Пациентите с откриваема HCV RNA на седмица 4 или на седмица 12 са постигнали TBO съответно 54%, 50% и 39%. Допълнително измерения TBO 72 седмици след края на лечението е бил съответно 73%, 67% и 44%. Отчетената реактивация в отделните рамена е съответно 9%, 9% и 28%.

В REALIZE(172) telaprevir е бил изпитан при по- малък брой пациенти. Резултатите са представени в зависимост от отговора към предишно лечение и неоткриваема HCV RNA на седмица 4и седмица 8. Пациентите с реактивация и неоткриваема HCV RNA на седмица 4 постигат TBO от 90%, 100% и 100%. Следва да се отбележи, че само 3% от пациентите от второто и третото рамо на проучването са имали неоткриваема HCV RNA на седмица 4. При неоткриваема HCV RNA на седмица 8 постигнатия от пациентите с реактивация при предходно лечение TBO е бил съответно 90%, 92% и 100%. От групата на комбинирано лечение с пегинтреферон алфа-2а и рибавирин 7% от пациентите са имали неоткриваема HCV RNA на седмица 8. При пациентите с частичен отговор от предишно лечение и неоткриваема HCV РНК на седмица 4 TBO е отчетено само в първата група пациенти – 72%. При пациентите с частичен отговор от предишно лечение и неоткриваема HCV RNA на седмица 8 TBO е бил съответно 68% и 58%. За групата на пегинтерферон и рибавирин резултата е съобщен като

„неприложим“. За пациентите неотговорили на предходно лечение и неоткриваема HCV RNA на седмица 8 TBO е съответно 59%, 68% и 100% (1/1). Честотата на реактивация при пациентите с реактивирала болест от предишно лечение е бил 7%, 7% и 65%. При пациентите с частичен отговор е съответно 21%, 25% и 0%. При тези неотговорили на предишно лечение: 27%, 25% и 60%.

Статистическа разлика в ефекта от приложението на telaprevir между групата с въвеждащ период на лечение PEG INF алфа-2а и RBV и тази без въвеждаща фаза не се установява. Следва да се има пред вид и твърде малкия брой пациенти, които постигат неоткриваема HCV RNA на седмица 4 на фона на лечение с пегинтерферон алфа-2а и рибавирин. Изравнената честота на отговор спрямо неоткриваема HCV RNA на седмица 8 при съотносим брой пациенти е по-вероятно да се дължи на telaprevir.

Честотата на реактивация за пегинтерферон алфа-2а при нелекувани пациенти е в рамките на очакваните 28%. Прави впечатление високата честота на реактивация при пациенти с неуспех от предходно лечение и рандомизирани в групата на PEG INF алфа-2а и RBV : 65% при пациенти с релапс и 60% (3/5) при тези неотговорили на предходно лечение.

I.4.3. Real life данни

Данните от CUPIC, което е единственото по мащабите си сравнително изследване на ефекта от лечението на bosceprevir и telaprevir като допълнителни средства към PEG INF и RBV при пациенти с чернодробна цироза са изключително важни за анализиране на ефекта от лечението с

тройна терапия. Постигнатия общ ТВО при пациентите на bosceprevir е бил 42.9%, а при тези на telaprevir 51.8%. И при двата медикамента се е наблюдавал стъпаловиден отговор в зависимост от резултата от предходното лечение, като най-висок отговор се е наблюдавал при пациентите с реактивация, съответно 54.3% и 76.1%, частично отговорили: 38.3% и 40% и неотговорили: 0% и 19.4%. Честотата на вирусологичен пробив в групата на bosceprevir е била 50% и 42.9% в групата на telaprevir.

При анализиране на резултатите при пациентите с неуспех от комбинираната терапия с bosceprevir или telaprevir прави впечатление, че повече пациенти не отговарят на лечение с bosceprevir (29.2%) отколкото тези, лекувани с telaprevir (10.4%). От друга страна пациентите от групата на telaprevir са имали ранни и късни вирусологични пробиви: 6.2% и 16.4%. Групата на bosceprevir има само късни пробиви в 19.9% от случаите. Честотата на реактивация е била 17% при пациентите на bosceprevir и 14.7% при тези на telaprevir.

При анализиране на данните спрямо отговора към лечението на седмица 4 за telaprevir и седмица 8 за bosceprevir се отчита, че пациенти с неоткриваема HCV RNA на седмица 4 имат ТВО 63.1%, а тези с неоткриваема HCV RNA на седмица 8 71.6%. При сравнима честота на ТВО bosceprevir е показал по-добра устойчивост на отговора в хода на лечението.

Данните от PAN, което проучване изпитва bosceprevir и telaprevir в реални условия са за голям брой пациенти. Двата медикамента са били приложени като допълнително лечение към PEG INF -алфа2а и RBV. ТВО 12

при нелекувани пациенти е бил 55% в групата на bocoprevir и 63.4% при telaprevir. При реактивиралите при предходно лечение TBO 12 е била съответно 63.2% и 74.5%, при пациентите с частичен отговор: 35.3% и 56.8% и при неотговорили: 14.3% и 25%. При пациентите, за които е липсвала информация за отговора от предишно лечение TBO 12 е бил съответно 38.9% и 36.3%. Не се съобщава, обаче, каква е била честотата на реактивация на болестта.

15.5% от изследваните пациенти са били с цироза. TBO 12 при нелекувани пациенти с цироза е бил 42.9% спрямо 61.9% при пациентите без цироза. При пациентите с предходен релапс TBO 12 е бил съответно 69.8% и 71.9%, при пациентите с частичен отговор: 34.8% и 58.7%, при тези без отговор: 16.7% и 30%, при пациентите с липсваща информация: 19.4% и 41.3%.

В 3QUEST-1 (84) PI simeprevir е бил и сравнен с комбинирано лечение с PEG INF -2a Irbv . TBO в групата на simeprevir е бил 80% срещу 50% при пациентите, лекувани с PEG INF .

В QUEST-2 (106) при лечението със simeprevir общия TBO при пациентите с неоткриваема HCV RNA на седмица 4 е бил 81% за групите на simeprevir и 50% в групите на PEG INF .

CONCERTO (93) дава данните при пациенти с неуспех от предходно лечение –реактивирали или неотговорили и нелекувани пациенти, като TBO при пациенти с реактивация е бил съответно 86.2% и 100%, при неотговорили – 60% и 79.2.

В ATTAIN (140) simeprevir и telaprevir са били директно сравнение като допълнително лечение към PEG INF алфа-2а Irbv .Пациентите, постигнали критериите за бърз вирусологичен отговор, дефиниран с HCV RNA на седмица 4 \leq 25 IU/ml или неоткриваема били 55% от групата на simeprevir и 49% от групата на telaprevir.

В PROMISE (63) simeprevir като допълнително лечение към PEG INF алфа-2а и RBV е бил изпитан при пациенти с реактивация от предходно лечение. 77.2% от пациентите на simeprevir постигат критериите за ранен вирусологичен отговори спрямо 3.1% от пациентите от контролната група.

1.4.4. Обобщение на резултатите с протеазни инхибитори

Протеазни инхибитори от първо поколение като допълнително лечение към PEG INF -алфа2 и RBV подобряват ефективността от лечението при нелекувани и пациенти с неуспех от предходно лечене с PEG INF алфа-2 Irbv , като разликата в ефективността достига статистическа значимост за всички сравнени групи пациенти.

Най-висока ефективност, TBO между 80% и 90% и при трите медикамента е установена при пациенти с ранен отговор към лечението, дефиниран като HCV RNA неоткриваема четири седмици след започване на лечението с директния антивирусен агент. Следва да се отбележи, че TBO от 90% се постига и при пациенти с ранен отговор, лекувани с PEG INF-алфа2 и RBV , но пропорцията от пациенти, които постигат ранен отговор в рамките на 4 седмици от започване на лечението е около 7% докато при различните

протеазните инхибитори от първо поколение тази пропорция е между 40% и 70%.

При нелекувани пациенти с неоткриваема HCV RNA четири седмици след започване на лечението с PI от първо поколение TBO за bosceprevir, telaprevir и simeprevir е съответно: 87% (155) 90%(163) и 90% (150) Честотата на реактивация в тази група пациенти е съответно: 3%-1%, 4% и 8%.

Най-голяма ефективност при пациенти с неуспех от предходно лечение и ранен отговор в режим с PI от първо поколение е отчетена при пациентите с реактивация на балестта. TBO за bosceprevir, telaprevir и simeprevir е съответно: 69%-75%, 90% и 87%. Честотата на реактивация при тази група пациенти е ниска- съответно: 4%, 3% и 13%.

Резултатите от проучванията в реални условия с bosceprevir и telaprevir са подобни на тези от контролираните изпитвания, но в малко по-ниски числови изражения. Резултатите от проучванията в реални условия PAN, TARGET (74) и проучването на Price et al (135) са сходни както при пациентите с цироза така и при тези без цироза.

Мета-анализът от 57 проучвания с bosceprevir и telaprevir, публикувани в периода 2000-2012 г. (29) е изчислил средни стойности на TBO от 70% (57%-81%) и 73% (62%-83%) при нелекувани пациентис съответно за bosceprevir и telaprevir. TBO при пациенти с частичен отговор към предишно лечение TBO е съответно 55% (36%-72%) за bosceprevir и 59% (41%-74%) за telaprevir. При пациентите с нулев отговор резултатите са съответно 35%

(22%-51%) и 39% (25%-54%). Тези резултати са в съответствие и с други два мета-анализа за двата медикамента (90, 40).

I.4.5. Резултати от лечение с нови протеазни инхибитори

Данните от NEUTRINO (98, 152, 153) за пациенти лекувани със sofosbuvir е за постигнат TBO 12 е 90%, а честотата на реактивация е 9.6%.

Данните от FISSION (99) POSITRON, FUSION (82) и VALENCE (171), където sofosbuvir е бил изпитван в комбинация с рибавирин при пациенти с генотипи 2 и 3. И от PHOTON-1 (156), където sofosbuvir е бил изпитван при пациенти с генотип 1 в продължение на 24 седмици при нелекувани пациенти е коинфектирани с HIV, сочат че TBO е 76%.

Daclatasvir, като е инхибитор на NS5A фосфопротеина (141), за който съществуват доказателства, че играе ключова роля в репликационния цикъл на вируса и чувствителността или резистентността към INF (56, 127, 165) е бил обект на клинични изпитвания в рамките на INF- базирани режими със и без комбинация с друг директен антивирусен агент и в рамките на изцяло перорални режими. Резултатите от COMMAND-3, в което daclatasvir е бил приложен за 24 или 48 седмици при нелекувани пациенти с генотип 1 в комбинация с PEG INF -2 и RBV сравнен с telaprevir и STRUCTURE, в което daclatasvir е бил приложен за 12 или 24 седмици при нелекувани пациенти с генотип 1 в комбинация с интерферон ламбда и рибавирин и сравнен с telaprevir към момента на писането на този обзор не са публикувани (31).

HALLMARK-QUAD (86) определя ефективността на daclatasvir в комбинация с asunaprevir, PEG INF и RBV .TBO 12 при пациентите с гентопи 1a е 87%, при тези с генотип 1b 99%.

В рамките на изцяло орален режим при пациенти с генотип 1, нелекувани или с неуспех от предходно лечение daclatasvir в комбинация с asunaprevir или в тройна комбинация с asunaprevir и beclabuvir. Постигнатия TBO е в рамките на 81%- 98% (104, 133, 131, 122). В комбинация със sofosbuvir, daclatasvir е оценяван при пациенти с гентопи 1,2,3 и 4 и коинфектирани с HIV и при моноинфектирани пациенти с генотип 3. TBO 12 е бил в рамките на 86%-100% (168, 126).

Всеки от трите медикамента в 3D комбинацията е директен антивирусен агент с различен механизъм на действие (10). В състава й влизат ombitasvir, NS3/4 протеазен инхибитор, paritaprevir, NS5A инхибитор и dasabuvir, NS5B инхибитор на RNA полимеразата. Комбинацията включва и ritonavir, който е HIV PI и не е специфично антивирусно средство за HCV, но поради изразения си инхибиторен ефект върху CYP3A се използва като бустер на paritaprevir (110,117) 3D е изпитван само при пациенти с генотип 1. От седемте проучвания от фаза три само едно е било при пациенти с цироза.

AVIATOR (92) дава данни за нелекувани пациенти и пациенти с неуспех от предишно лечение с гентопи 1, като постигнатия TBO е между 83%-100%.

SAPPHIRE-I (58) дава данни за нелекувани пациенти без цироза.

Постигнатия TBO12 е 96.2%, като при гентопи 1a е 95.3%, а при генотип 1b

98.0%. Вирусологичен неуспех е имало при 0.2% от пациентите. Честотата на реактивация на болестта е 1.5%.

SAPPHIRE-II (170) дава резултатите за пациенти с генотип 1 и неуспех от предходно лечение, като са включени и такива с данни за чернодробна цирроза. Постигнатият общ TBO 12 е 96.3% независимо от субгенотипа.

PEARL оценяват 12-седмично лечение с 3D с или без RBV при нелекувани пациенти или такива с неуспех от предходно лечение без цирроза.

PEARL-II (17) дава резултатите за пациенти с генотип 1b с неуспех от предишно лечение, в което част от пациентите са приели 3D с RBV, а друга част са приели 3D. Постигнатият TBO 12 при пациентите на комбинирано лечение с RBV е 96.6%, а при тези без RBV 100%. Честотата на вирусологичен неуспех и на реактивация са 0%

PEARL-III и PEARL-IV (59) дават резултатите за нелекувани пациенти съответно с генотип 1b и генотип 1a. В PEARL-III постигнатият TBO 12 е бил съответно 99.5% и 99%. Вирусологичен неуспех от 0.5% е отбелязан само в групата на RBV. Честотата на релпас и в двете групи е 0%. В PEARL-IV постигнатият TBO 12 с първата група е 97%, а във втората 90.2%. Вирусологичният неуспех при комбинираното лечение е 1%, а в групата на 3D 2.9%. Честотата на реактивация е съответно 1% и 5.2%.

TURQUOISE-II (130) дава резултатите при нелекувани пациенти и такива с неуспех от предходно лечение с цирроза. Постигнатият TBO 12 е съответно 91.8% и 95.9%. Вирусологичният неуспех е съответно 0.5% и 1.7%, а честотата на реактивация 5.9% и 0.6%.

MALACHITE-I (18) сравнява ефекта от 12-седмично лечение с 3D и RBV и telaprevir. Постигнатия TBO12 е бил съответно 97% и 82%.

MALACHITE-II (52) дава данни при пациенти с неуспех от предишно лечение и без цирроза. Постигнатия TBO 12 е бил съответно 99% и 66%.

Първото регистрирано лечение с директни антивирусни агенти, което е изцяло без INF и без RBV е комбинацията sofosbuvir/ledipasvir. Ledipasvir е HCV NS5A инхибитор с изразена активност срещу генотипи 1a и 1b (69, 101). Като недостатък на ledipasvir се посочва ниската бариера на резистентност (94).

ION-1 (12) анализира постигнатите резултати при нелекувани пациенти, от които близо 16% са били с цирроза. TBO 4 и е между 98% и 99%,

ION-2 (13) анализира постигнатите резултати при пациенти с неуспех от предишно лечение с PEG INF и RBV с или без NS3/4 PI. Честотата на TBO е между 94% и 99%.

ION-3 (91) дава данните за нелекувани пациенти без цирроза. Постигнатия TBO е съответно 94%, 93% и 95%.

SIRIUS (25) анализира успеваемостта от лечението при пациенти с генотип 1, с неуспех от предходно лечение с PI (bosonprevir, simeprevir, faldaprevir и telaprevir) и компенсирана цирроза. Постигнатия TBO 4 е съответно 99% и 97%, а TBO 12 съответно 96% и 97%..

Grazoprevir е нов клас NS3/4 протеазен инхибитор, а elbasvir е селективен NS5A инхибитор. В комбинация покриват повечето HCV генотипове голяма част от резистентните варианти с клинично значение (77, 41).

C-WORTHY (97) оценява ефекта от лечението с grazoprevir/elbasvir с и без RBV при нелекувани пациенти с генотип 1, с цироза и такива със или без цироза и с неуспех от предходно лечение с PEG INF алфа-2 и RBV .

Постигнатия TBO 12 при нелекувани пациенти е 90% при пациентите, лекувани с grazoprevir/elbasvir с RBV и 97% при тези, които са били на grazoprevir/elbasvir без RBV.

C-EDGE (95, 173) оценява постигнатия ефект от лечение при пациенти с генотип 1, 4 или 6. TBO 12 при пациентите с генотип 1a е 91.7% (144/157), вирусологичен неуспех е отбелязан при 1 пациенти, а реактивация при 9. При пациентите с генотип 1b TBO 12 е 98.5%.

C-SALVAGE (62) оценява ефекта от лечение с grazoprevir/elbasvir със и без RBV при пациенти с генотип 1 и с неуспех от предходно лечение с PI (bosoprevir, simeprevir и telaprevir). Общия TBO 12 е 96.2%,

C-SURFER (145) дава постигнатите резултати при лечение с grazoprevir/elbasvir при пациенти с генотип 1, хронична бъбречна недостатъчност от степен 4 и 5, със и без цироза, нелекувани и такива с неуспех от предходно лечение с директни антивирусни агенти. 6% от пациентите са били с цироза. Нелекувани са били 80% от пациентите, 34% са били с диабет. Постигнатия TBO 12 е 99%.

I.4.6. Странични ефекти в хода на лечението

I.4.6.1. Странични ефекти в хода на лечението с интерферон и рибавирин

В хода на терапията с PEG INF и RBV се наблюдават странични ефекти, които понякога са животозастрашаващи за пациенти и изискват адекватни и навременни действия. Освен това проявените странични ефекти могат до доведат и до намаляване в дозировките на прилаганите медикаменти или преустановяване на терапията, което значимо намалява вероятността за SVR, тъй като един от детерминантите на SVR е адекватна на дозата и продължителност на терапия.

Най-честите докладвани странични ефекти в хода на терапията с PEG INF и RBV са хематологични нарушения като анемия, неутропения и тромбоцитопения, водещи до намаляване на дозата и спиране на терапията при 25%, респективно 3% от пациентите (66). Оптималното дозиране на RBV, обаче, е решаващ фактор за постигане на SVR. Ето защо, анемията, причинена от RBV е най-значимия страничен ефект от комбинираната двойна терапия с PEG INF и RBV, който може да влоши значимо качеството на живот на пациентите и да бъде основният фактор, определящ fatigue при пациентите (111). Обикновено хемоглобинът достига най-ниски стойности на седмица 4 и 8, след което се задържа на едни постоянни нива и след прекратяване на лечението се възстановява.

Наблюдаваната неутропения по време на терапията се дължи на костно-мозъчна супресия или на обратимо увреждане в освобождаването на неутрофили и лимфоцити (128). Въпреки наличната тромбоцитопения в хода на терапията, която е най-изразена седмица 4 и 8 от началото на терапията с PEG INFi RBV, кървене от ГИТ поради тромбоцитопения е необичайно (105, 65).

1.4.6.2. Странични ефекти в хода на лечението с тройна терапия с Боцепревир и Телапревир

В условията на реалната клинична практика тройната терапия с протеазни инхибитори, Peg IFN- α и RBV може да причини тежки усложнения. Спадането с повече от 15 g/L на хемоглобина в края на втората седмица от началото на PI-базираната терапия е индикатор и крие риск за тежка анемия. В клиничното изпитване CUPIC специално внимание е било отделено на пациентите с чернодробна цироза, където се наблюдавали сериозни странични реакции в 48,6% от случаите (10). Белодробни инфекции са причинили смърт в 2-3% от лекуваните пациенти. Декомпенсация на чернодробната цироза е наблюдавана при нива на албумина под 35 g/L и тромбоцити $\leq 100\ 000/\text{мм}^3$.

1.4.6.3. Странични ефекти в хода на лечението с нови протеазни инхибитори

В хода на лечение с безинтерфероновите терапии не се наблюдават значителни странични ефекти сравнение с честотата на страничните ефекти от тройната терапия с PI първа генерация.

В нашата група лекувани пациенти също не наблюдавахме значими странични ефекти. Преходното покачване на билирубина и трансаминазите не станаха причина за прекратяване на лечението при нито един пациент от групата.

При пациенти с хронична С инфекция без данни за чернодробна цироза при лечението с OBV / PTV / R + DSV +/- RBV се наблюдава по-добро психическо и физическо здраве, по-благоприятна поносимост и по-ниски нива на прекъсване на лечението поради нежелани реакции сравнение с пациентите лекувани с Телапревир.

II. Цел и задачи

Цел

Да се оценят възможностите за лечение на пациенти с хроничен хепатит С генотип 1 , включително с компенсирана чернодробна цирроза, които са имали поне един неуспешен курс INF /RBV.

Задачи

1. Анализ на ефекта от предшестващите опити за лечение.
2. Търсене и корекция на негативни предиктори за ефект от ново лечение.
3. Анализ на ефективността на тройната и безинтерферонова терапии .
4. Анализ на биологични параметри в хода на ново лечение.
5. Анализ на страничните ефекти от тройната и безинтерферонова терапии и корекцията им.
- 6.Сравняване на двете схеми за лечение – тройна терапия с интерферон и протеазен инхибитор и безинтерфероново лечение у лекувани преди това пациенти с хепатит С генотип 1.

III. Материали и методи

III.1.Обща характеристика на проучваните пациенти

1. Проучвани бяха общо 45 пациенти (30 мъже и 15 жени), които според проведената терапия се разделят съгласно таблица 1.

Таблица 1- Групи проучвани пациенти

Вид терапия	Брой лица	Мъже/Жени
Тройна терапия с Боцепревир	30	23/7
Тройна терапия с Телапревир	5	2/3
Безинтерферонова терапия	10	5/5

Подборът на лицата беше извършен в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, София. Преди изследванията всички лица бяха информирани за естеството и целите на изпитването и бяха подписали информирано съгласия за участие в проучването.

Всички пациенти, включени в проучването бяха с носителство на anti-HCV, ниво на HCVRNA > 1 000 IU/mL, генотип 1 и поне един провеждан курс на лечение с PEG IFN и RBV . Характеристиката на групата относно броя на курсовете предходно лечение с PEG IFN и RBV и отговора към него е според таблица 2 и таблица 3.

Таблица 2- Характеристика на лекуваните пациенти с тройна терапия

Предходно лечение	С частичен отговор	С нулев отговор	Реактивирали	Общо
Едно лечение	5	4	10	19
Две лечения	2	4	5	11
Три лечения	0	3	2	5
Общо	7	11	17	35

Таблица 3- Характеристика на лекуваните пациенти с безинтерферонова терапия

Предходно лечение	С нулев отговор	Релактивирали	Общо
Едно лечение	6	2	8
Две лечения	2	0	2
Общо	8	2	10

Характеристиката на групата според активността и фиброзата на чернодробната болест са според таблица 4 и таблица 5.

Таблица 4- Характеристика на лекуваните пациенти с тройна терапия

Параметър	Лекувани с Боцепревир	Лекувани с Телапревир
Мъже	23	2
Жени	7	3
A 0-2*	25	5
A 3-4*	5	0
Ф 0-2*	16	4
Ф 3-4*	14	1

*МЕТАВИР

Таблица 5-Характеристика на лекуваните пациенти с безинтерферонова терапия

Параметър	Лекувани с 3D терапия
Мъже	5
Жени	5
A 0-2*	1
A 3-4*	3
Ф 0-2*	1
Ф 3-4*	3
Без биопсия	6

*МЕТАВИР

При 6 пациенти чернодробната болест не е верифицирана хистологично чрез чернодробна биопсия. Двама от тях са мъже и четири са жени.

Чернодробна биопсия при тези болни не е проведена поради наличните клинични, лабораторни и ултразвукови данни за чернодробна цироза и наличните коагулационни нарушения.

Таблица 6- Характеристика на лекуваните пациенти с тройна терапия според пола и наличието на стеатоза

Параметър	Наличие на стеатоза*	Липса на стеатоза*	Общо
Мъже	9	16	25
Жени	4	6	10
Общо	13	22	35

- Оценката на наличието или липсата на стеатоза е направена въз основа на данните от чернодробната биопсия/ МЕТАВИР/ и ултразвуковото изследване

При всички пациенти в проучването се извърши пълен клиничен преглед. Всички пациенти, които бяха с чернодробна цироза тя се оцени като компенсирана болест въз основа на липсата на асцит, енцефалопатия, иктер и кървене от варици. По скалата на Child-Pugh всички пациенти с цироза бяха в клас А.

Изследвахме IL 28 В генотипа при 26/35 пациенти, лекувани с тройна терапия . 4/26 са със С/С IL 28 В генотип, 16/26 са със С/Т и 9/26 са с Т/Т IL 28 В генотип.

Пациентите от проучването участваха с два вида приложено лечение. Едната група пациенти / общо 35/ беше лекувана с тройна терапия с PEG INF, RBV и PI първо поколение. При 30/35 пациенти тройната терапия беше с PI Боцепревир и при 5/35 беше с PI Телапревир.

Другата група пациенти / общо 10/ бяха лекувани с безинтерферонова терапия с директно действащи медикаменти.

Преди започване на терапията пациентите от двете групи отговаряха на следните критерии:

1. Носителство на anti-HCV
2. HCV RNA > 1000 IU/mL
3. Изключени съпътстващи инфекции с хепатит В вирус (HBsAg)* и вирусът на СПИН (anti-HIV)
4. Липса на клинични, лабораторни, инструментални и/или хистологични данни за чернодробно увреждане, свързано с етиология, различна от наличната хронична HCV- инфекция

5. Компенсирана чернодробна болест, характеризираща се с всяко едно от следните изброени:

-нормален серумен албумин

-нормален билирубин

-липса на асцит

-липса на признаци на портална енцефалопатия

-липса на анамнестични данни за декомпенсация на болестта, както и кръвоизлив от варици на хранопровода и стомаха

*С изключение на един пациент, при когото е установен HbsAg(+), но е с негативна HBV DNA

III.2. Приложено лечение

III.2.1. Схема на лечение на пациентите лекувани с Боцепревир

Схема на лечение на пациентите, лекувани с Ppeginf alfa-2b (PegIntron TM, MSD), RBV(Rebetol, TM MSD) и PI първо поколение (Bocoprevir, TM MSD)

Продължителността на лечението при пациентите от тази група беше 48 седмици. При всички 30 пациенти от тази група лечението с тройна терапия започна с въвеждаща фаза с PEG INF и RBV, която продължи 4 седмици. По време на нея пациентите приемаха и Sylimarín (Carsil TM, Sopharma). След приключването на въвеждащата фаза се прибави PI-

Боцепревир, като лечението с него продължи 44 седмици при всички пациенти.

Дозирането на медикаментите беше според кратката характеристика на медикаментите от фирмата производител (MSD). Дозировката на PEG INF и RBV беше според телесното тегло – съответно 1,5 микрограма на килограм телесно тегло за PEGINF, а за RBV - 800 мг./ дн. при тегло < 65 кг., 1000 мг./ дн. при телесно тегло между 65 и 85 кг. и 1200 мг./дн. при тегло > 85 кг. PegIntron се прилагаше еднократно седмично подкожно, а RBV ежедневно перорално в два приема- сутрин и вечер, по време на храна, като по-голямата доза за деня се прилагаше от пациентите вечер. Дозата на Sylimarín за всички пациенти беше еднаква– общо 810 мг./ дн. разделена на три равни приема.

Восепревир се приемаше от пациентите ежедневно в обща доза 2400 мг./дн., разделена на три равни приема по 800 мг сутрин , обед и вечер, по време на храна със задължителен прием на мазнини.

Пациентите спазваха 8 часов интервал между приема на Восепревир и 12 часов интервал между приема на Rebetol.

III.2.2. Схема на лечение на пациентите лекувани с Телапревир

Схема на лечение на пациентите, лекувани с PEGINF alfa-2a (Pegasys, TM Roche), RBV (Copegus, TM Roche) и P1 първо поколение (Telaprevir TM, Johnos\$ Johnson)

Продължителността на лечение на пациентите от тази група беше 48 седмици. Всички 5 пациента от тази група също имаха 4- седмична въвеждаща фаза с на PEG INF и RBV. По време на нея пациентите приемаха и Sylimarín (Carsil TM, Sopharma). След нея се прибави PI Телапревир, като лечението с него продължи 12 седмици. След спиране на приложението на Телапревир от седмица 16 до седмица 48 лечението продължи с PEG INF и RBV .

Дозировката на PegINF беше според кратката характеристика на лекарствения продукт от фирмата производител (Roche)- 180 микрограма/седм. без зависимост от телесното тегло. Дозирането на RBV беше според телесното тегло –1000 мг./ дн. при тегло < 75 кг. и 1200 мг./ дн. при телесно тегло > 75 кг. PEGINF се прилагаше еднократно седмично подкожно, а RBV ежедневно в два приема- сутрин и вечер, по време на храна , като по-голямата доза за деня се примаше от пациентите вечер. След приключване на въвеждащата фаза, Телапревир се приемаше от пациентите ежедневно в доза 2250 мг./дн., в три равни прима по 750 мг. сутрин, обед и вечер, по време на храна, с повишен прием на мазнини с цел осигуряване на максимална резорбция на лекарственото средство. Дозата на Sylimarín за всички пациенти беше еднаква–общо 810 мг./ дн. разделена на три равни приема.

Пациентите спазваха 8 часов интервал между приема на Телапревир и 12 часов интервал между приема на RBV .

Таблица 7- Схема на лечение с Боцепревир

Терапевтична схема	Въвеждаща фаза /Седмица 1-4/	Седмица 4-48
PegIntron/ Rebetol/ Carsil	X	
PegIntron/ Rebetol/ Воceprevir		X

Таблица 8- Схема на лечение с Телапревир

Терапевтична схема	Lead in Седмица 1-4	Седмица 4-16	Седмица 16-48
Pegasys/ Copegus/ Carsil	X		
Pegasys/ Copegus/ Telaprevir		X	
Pegasys/ Copegus			X

На пациентите от двете групи беше забранен прием на допълнителни хранителни добавки, сок от грейфрут, билкова отвара от жълт кантарион, както и лекарства, несъвместими с приема на PI първо поколение (Воcepreviri Telaprevir).

III.2.3. Схема на лечение на пациентите лекувани с нови протеазни инхибитори

mbitasvir/
aritaprevir/Ritonavir Dasabuvir RBV.

Продължителността на лечение беше 12 седмици. Всички 10 пациенти от групата имаха към терапията RBV. Дозирането на RBV беше според телесното тегло –1000 мг./ дневно при тегло <75 кг. и 1200 мг./ дневно при телесно тегло > 75 кг. Приемаше се ежедневно в два приема- сутрин и вечер, по време на храна, като по-голямата доза за деня се примаше от пациентите вечер.

Ombitasvir, Paritaprevir/Ritonavir 12,5 мг./75 мг./50мг. е комбинирана таблетка и се приемаше еднократно сутрин по 2 таблетки след храна. Dasabuvir 250 мг. се приемаше двукратно сутрин и вечер по една таблетка след храна.

Таблица 9- Схема на лечение с безинтерферонова терапия

Терапевтична схема	Седмица 1-12
Ribavirin	x
mbitasvir, aritaprevir/Ritonavir	x
Dasabuvir	x

На пациентите от двете групи- лекувани с тройна терапия и с безинтерферонова терапия беше забранен прием на допълнителни хранителни добавки, сок от грейфрут, билкова отвара от жълт кантарион,

както и лекарства, несъвместими с приема на mbitasvir, aritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir и протеазни инхибитори първа генерация според данните за лекарствени взаимодействия.

III.3. Проследяване на пациентите по време на лечението и след края му

Пациентите, лекувани с тройна терапия започнаха въвеждащата фаза амбулаторно. Всички пациенти бяха хоспитализирани в Клиниката за започване на протеазния инхибитор и през първите 3 до 5 дни от началото лечението беше извършвано в болнична обстановка. Те бяха повторно хоспитализирани на седмица 12 и седмица 48 за оценка на вирусологичния отговор и проявени странични ефекти. Наблюдението на всички пациенти по време на лечението беше амбулаторно поне веднъж месечно, а при необходимост и проявени странични ефекти и по-често. При всички пациенти периодично бяха провеждани клинични прегледи, ултразвуково изследване и лабораторни изследвания, при които беше отчетен терапевтичният ефект и проявените странични ефекти от терапията. Контролните лабораторни изследвания включваха определяне на HCV RNA за оценка на вирусологичния отговор. Бяха провеждани и изследвания на кръвната картина и следните биохимични показатели: АСТ, АЛТ, ГГТ, алкална фосфатаза, общ и директен билирубин, общ белтък и албумин, креатинин и кръвна захар. Лабораторните изследвания на пациентите лекувани с тройна терапия са според таблица 10.

Таблица 10- Схема на провежданите изследвания по време на 48-седмичната терапия с PEGINF/RBV/PI и 24 седмици след приключването и

	0	4	6	8	12	24	36	48	72
	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IP-10									
-2									
APRI									
HCV RNA	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Пациентите, лекувани с безинтерферонова терапия започнаха лечението в болнични условия. Всички пациенти бяха хоспитализирани в Клиниката за започване на терапията и през първите 3 до 5 дни от началото лечението беше извършвано в болнична обстановка. Те бяха повторно хоспитализирани на седмица 12 и седмица 24 за оценка на вирусологичния отговор и оценка на проявени странични ефекти. Наблюдението на всички пациенти по време на лечението на другите проследявани етапи и след него беше извършвано амбулаторно. При всички пациенти периодично бяха провеждани клинични прегледи и лабораторни изследвания, при които беше отчетен терапевтичният ефект и проявените странични ефекти от терапията. Контролните лабораторни

изследвания включваха определяне на HCV RNA за оценка на вирусологичния отговор. Бяха провеждани и изследвания на кръвната картина и следните биохимични показатели: АСТ, АЛТ, ГГТ, алкална фосфатаза, общ и директен билирубин, общ белтък и албумин, креатинин и кръвна захар. Лабораторните изследвания на пациентите лекувани с тройна терапия са според таблица 11.

Таблица 11- Схема на провежданите изследвания по време на 12-седмичната терапия с безинтерферонова терапия и 12 седмици след приключването и

	0	0,5	2	4	6	8	12	24
	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X
-								
Anti-HBcor total	X							
APRI								
Fibrotest								
HCV RNA	X		X	X	X	X	X	X

След приключване на тройната терапия, независимо от вида на приложения протеазен инхибитор пациентите продължиха да бъдат проследявани. По време на проследяването според таблица 10 беше извършван и клиничен преглед и ултразвуково изследване. Продължителността на приложеното проследяване е 24 седмици.

При болните, които не отговориха на приложената тройна терапия се извърши преценка на състоянието, като се анализираха отчетените резултати, оценяха се комплексно аминотрансферазната активност, новите нива на HCV RNA , възрастта, фиброзата на пациента и наличните съпътстващи заболявания. Тези пациенти продължиха да се проследяват чрез лабораторни изследвания, ултразвуково изследване, периодично проследяване на HCV RNA.

След приключване на 3D терапията пациентите продължиха да бъдат проследявани според таблица 11. По време на проследяването беше извършван и клиничен преглед и ултразвуково изследване. Продължителността на приложеното проследяване е 12 седмици.

III.4. Оценка на терапевтичния ефект

Оценка на терапевтичния ефект при лекуваните пациенти с тройна терапия

За оценка на терапевтичния отговор бяха използвани критериите по- долу:

-Вирусологичен отговор- HCV RNA < 100 IU/MI на седмица 12 от лечението с тройната терапия с Боцепревил и HCV RNA < 1000 IU/MI при лечението с

тройната терапия с Телапревир, както и недоловима HCV RNA на седмица 48 от началото на тройната терапия и с двата PI.

-Траен вирусологичен отговор- недоловима серумна HCV RNA 24 седмици след края на лечението

Оценка на терапевтичния ефект при лекуваните пациенти с безинтерференова терапия

За оценка на терапевтичния отговор бяха използвани критериите по- долу:

-Вирусологичен отговор- недоловима серумна HCV RNA на седмица 12 от началото на лечението

-Продължителен отговор- недоловима серумна HCV RNA на седмица 24 от началото на лечението

III.5. Методи на лабораторни изследвания

III.5.1. Изследване на кръвна картина и биохимични показатели

Рутинните изследвания на кръвна картина и биохимичните показатели бяха извършвани главно в клиничната лаборатория н УМБАЛ „Св. Иван Рилски“. Голяма част от тези изследвания бяха провеждани и в районни лечебни заведения по местоживееене.

Вирусологичните изследвания бяха извършени в Лабораторията по молекулярна диагностика на Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „ Св. Иван Рилски“, София

III.5.2. Вирусологични изследвания

Изследване на HCV RNA

Използва се real-time PCR. Методът е високо-чувствителен за определяне на HCV RNA в широк линеен диапазон от много ниски концентрации на HCV RNA до екстремна виремия от милиони IU/mL. Възможностите му са добре проучени и много години вече се използва за рутинна диагностика на вирусната репликация при пациентите с хронична HCV-инфекция за оценка на ефекта от прилаганото противовирусно лечение. Използван е акредитиран метод, 1 25.11.2013 .,

25.11.2017 .

БДС ENISO/IEC 15189:2007. Определяне нивото на HCV RNA в серум или плазма е посредством LightCyclerPCRSystem и се извършва на три етапа:

- a) екстракция на HCV RNA (RocheDiagnostic),
- b) Обратна транскрипция на вирусната RNA в cDNA (RT-PCR) и
- c) LC Real-Time PCR.

Протоколът включва:

1. HCV RNA – кит за екстракция -производител RocheDiagnostic и Limit of detection 50 IU/ml
2. NIBSC HCV-RNA контролен материал
3. Анализатор: Real-Time PCR LCyler 1.5 Roche Diagnostic

Изследване на HCV генотип

За изследване на HCV генотип- използвахме достоверен тест за обратна хибридизация (The VERSANT® HCV Genotype 2.0 Assay* Line Probe Assay (LiPA)), 1-6 15 ,
1 1 .

III.5.3. Биологични маркери за отговор

ELISA - IP10 –Кит: Human CXCL10/IP10 на R&D Systems, Inc. USA Kanada. Количествен тест, използващ специфично моноклонолно антитяло за IP10 с граница на откриване 7,8pg/ml. Тестът е калибриран с рекомбинантен човешки IP10, произведен от R&DSYSTEMS. Анализите се извършиха с двойни проби и при стриктно спазване на указанията на производителя. Изчисленията на концентрациите се извърши по логаритмична крива при пълно съвпадение с аналитичната чувствителност и специфичност, обявени в инструкциите за работа.

Алфа 2-Макроглобулин- Кит DAKO Human Serum Alfa-2-Macroglobulin-Cobas Mira Plus. Използва се метод на дурбидиметрично определяне на концентрацията на Алфа 2-Макроглобулин в серум и EDTA- плазма в диапазона приблизително от 0,4 G/l до 8,8 G/l като стриктно се спазваха изискванията в инструкциите за работа. Използваните реактиви в кита бяха антитяло/RabbitAnti-HumanAlfa-2-Macroglobulin/, калибратор/ HumanSerumProteinCalibrator/, контроли/ HumanSerumProteinLowControl, HumanSerumProteinHighControl/ и буфери/ DilutionBuffer 1 и ReactionBuffer1/.

За изследване на жлъчни киселини използвахме фотометричен метод. За изследване на IgG използвахме ECLIA (електрохемилюминисцентен метод).

III.5.4. Серологични изследвания и чернодробна биопсия

Серологични изследвания

Вирусните агенти (HBsAg, anti-HCV), както и anti-HIV бяха изследвани чрез ELISA метод, като се използваха стандартни търговски китове.

Чернодробна биопсия –осъществи се по метода на Менгини. За хистологична оценка на активността и фиброзата на чернодробната болест се използва МЕТАВИР скорвата система.

III.6. Статистически методи

Статистическата обработка на данните беше извършена със статистическия пакет SPSS 16.0 for Windows. Нивото на статистическа грешка е отбелязано при всеки конкретен анализ. Определяни са средна стойност, медиана, стандартно отклонение. За оценка на статистическата значимост на получените резултати бяха използвани възможностите на ttest за параметричен анализ и непараметричният анализ на Mann-Whitney. За статистическо изследване на зависимости и проверка на хипотези се приложиха хи квадрат метода и корелационен анализ с определяне на единични и множествени корелации.

Стойностите на HCV RNA на пациентите в едната група имаха гаусово разпределение и данните са представени чрез средната стойност и стандартно отклонение и ttest за параметричен анализ. В другата група стойностите на HCV RNA имаха негаусово разпределение и данните са представени чрез медиана и установените минимална и максимална стойност.

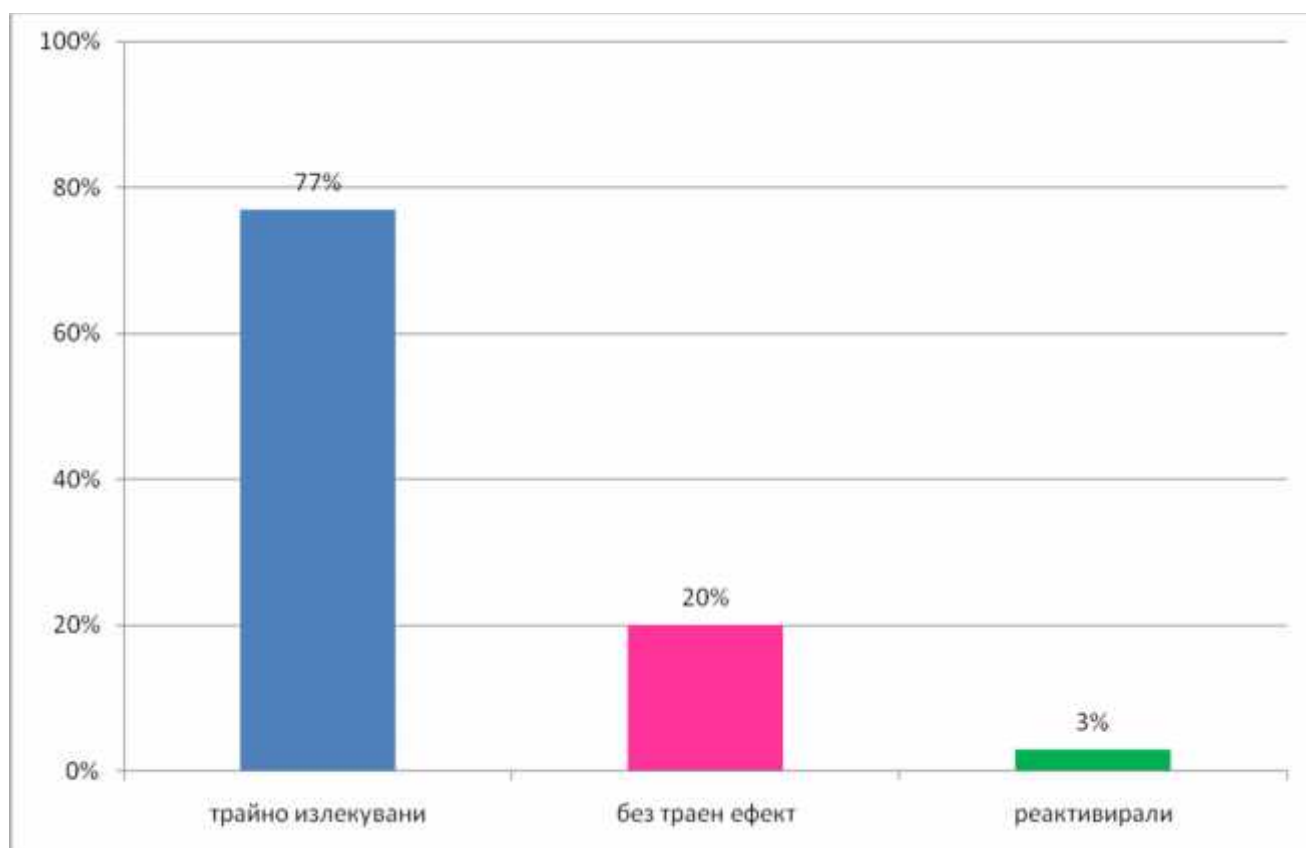
IV. Резултати от собствени проучвания

IV.1. Ефективност на тройната терапия

Голямото мнозинство от лекуваните пациенти с тройна терапия с протеазен инхибитор бяха реактивирали и частично отговорили на PEG-IFN и RBV 25/35 (71%), като само делът на реактивиралите беше 18/35 (51%). Само 10/35 (29%) от пациентите бяха с пълна липса на отговор към предходната двойна терапия.

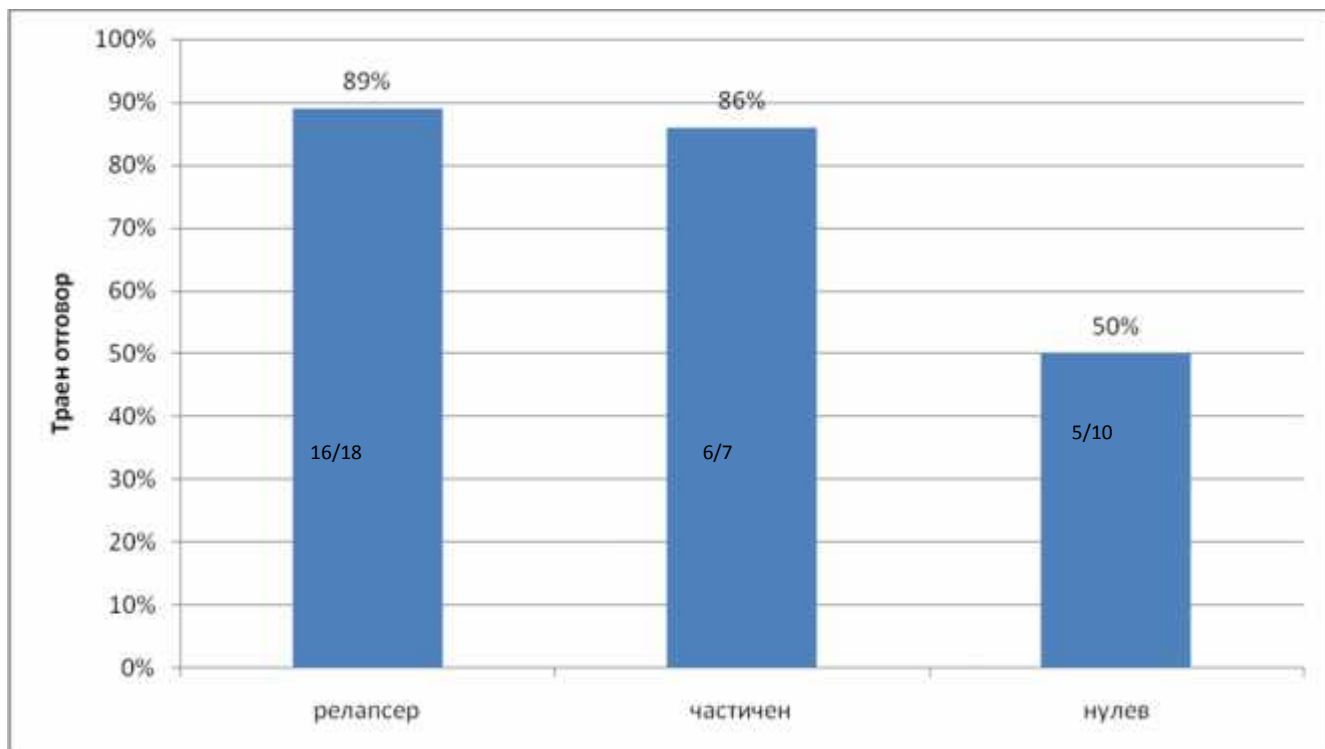
Трайният ефект отчетен след тройната терапия в обсъжданите три групи пациенти е представен на фигура 1.

Фигура 1- Ефективност на тройната терапия:



При 16/18 (89%) болни с реактивация на болестта при предходно лечение с PEG-IFN и RBV се постигна траен вирусологичен отговор при лечение с тройна терапия, при 6/7 (86%) от частично отговорилите пациенти и при 5/10 (50%) от неотговорилите пациенти- Фигура 2.

Фигура 2- Отговор на тройната терапия според отговора към предходно лечение с PEG IFN и RBV



След 4 седмично въвеждащо лечение с PEG IFN и RBV се отчете спад на HCV RNA от $768\,458 \pm 1\,545\,949$ IU/mL на $75\,980 \pm 125\,242$ IU/mL ($p = 0.006$; t-test за чифтни данни).

При 25/35 (71%) от болните в края на въвеждащото четириседмично лечение се установи спад на HCV RNA ≥ 1 log IU/mL и 22/25 (88%) от тях показаха траен вирусологичен отговор след тройната терапия. Последният бе наблюдаван само в 5/10 (50%) от пациентите без отчетен спад на HCV RNA в края на въвеждащото четириседмично лечение.

Пет от 35 (14%) болни загубиха HCV RNA още в края на въвеждащото лечение и останаха с недоловима виремия по време на целия последвал

курс на тройна терапия и на седмица 24 след спиране на лечението. Всички те бяха с добър отговор в края на предходния курс с PEG-IFN и RBV, но с реактивация на HCV инфекцията след спиране на двойната терапия. Трима от 5 (60%) бяха с един предходен курс на лечение с PEG IFN и RBV, един от 5 (20%) беше с два предходни курса и един от 5 (20%) беше с три предходни курса. Двама от 5 (40%) бяха с чернодробна цироза.

При сравняване на изходните им показатели с останалите 13 реактивирали болестта при проведена предходна двойна терапия, се установи, че обсъжданите 5 пациента са с близо два пъти по-висока медиана на ГГТ. Не се установи разлика по отношение на разпределението по пол, възраст, изходна виремия, АЛТ и наличие на напреднала фиброза и чернодробна цироза (F_{≥3}) – Таблица 12.

Таблица 12- Изходни показатели при пациентите

	V RNA (-) n = 5	V RNA (+) n = 13	
, /	4/1	8/5	
[], (min-max)	55 (28-63)	46 (22-56)	P > 0,05
HCV RNA [IU/mL], (min-max)	385 000 (102000 – 2270000)	275 000 (48700-900000)	P > 0,05
A T [U/L], (min-max)	49 (24-60)	52 (29-150)	P > 0,05
[U/L], (min-max)	39 (17-59)	73 (26-125)	P < 0,05

*	$F \geq 3 / F \leq 2$	2/5	3/10	
---	-----------------------	-----	------	--

***METAVIR**

Преди тройната терапия при 8 от 18 реактивирали болестта при предходна двойна терапия бе измерено нивото на IP-10 – четири от тях бяха с негативна виремия след въвеждащото лечение и всички те имаха стартов IP-10 ≤ 300 pg/ml. За разлика от тях 3/4 от болните които са с налична виремия в края на въвеждащото лечение бяха с изходни нива на IP-10 ≥ 500 pg/ml.

Трайният вирусологичен отговор към тройната терапия корелира с възрастта, фиброзата и стойностите на АЛТ.- таблица 13.

Таблица 13- Корелации на трайния вирусологичен отговор на тройна терапия

Параметър	r
Възраст	0,361847
Пол	0,258199
Фиброза*	0,411803
Активност*	0,205768
АЛАТ	0,627359
HCV RNA	-0,06759

●

В най-голяма степен трайният вирусологичен отговор зависи от:

- Наличието на спад на HCV RNA \geq от 1 log₁₀ в края на въвеждащото лечение

- Наличието на спад на HCV RNA \geq от 3 log10 на седмица 4 след включване на протеазния инхибитор - липсва траен отговор при всички болни неизпълнили това условие
- Добър отговор от предшестващата двойна терапия (липса на вирус в края на лечението)
- От активността на чернодробната болест $p= 0,001281$

IV.2. Промени на биохимичните показатели при тройна и безинтерферонова терапия

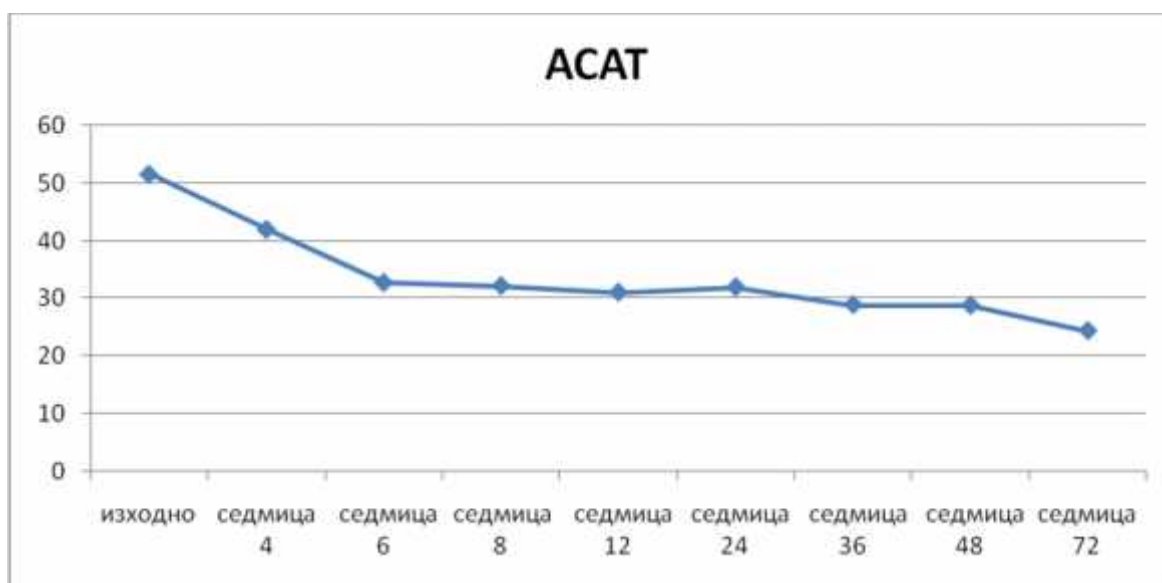
Таблица 14- Средна стойност и стандартното отклонение на АСТ изходно и на проследяваните етапи в хода на тройната терапия

	изходно	Седм. 4	Седм. 6	Седм. 8	Седм. 12	Седм. 24	Седм.36	Седм. 48	Седм. 72
x	52	42	33	32	31	32	29	29	24
Sd±	44.8	36.7	26.4	28.09	27.6	28.3	24.1	23.9	17.1
*p =		0.011	0.002	0.321	0.390	0.384	0.242	0.039	0.019

* По отношение на предшестващия резултат

Спадът в стойностите на АСТ има прогресивен ход по време на лечението с тройна терапия като от седмица 8 до седмица 36 има хоризонтален ход, последван от нов спад на седмица 48 и 72 – фигура 3.

Фигура 3- Промени на АСАТ по време на едногодишно лечение с PEG IFN, RBV и PI

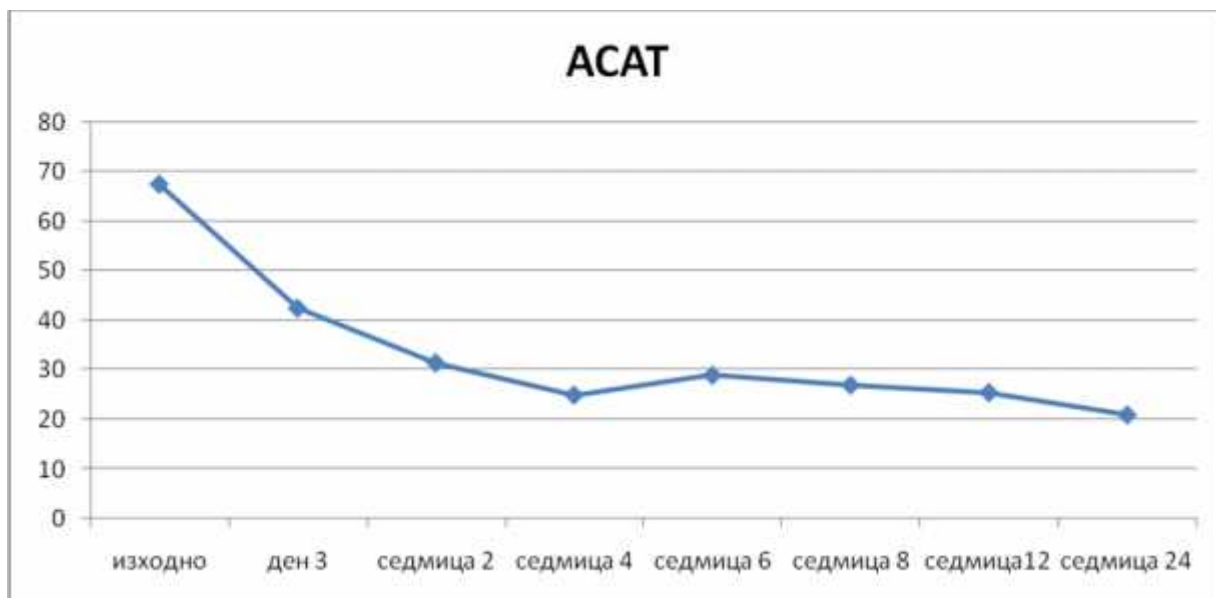


При лекуваните с безинтерферонова терапия се наблюдава спад в стойностите на АСТ предимно до седмица 6, след което стойностите на АСТ на другите проследявани етапи запазват тази тенденция- таблица 15

Таблица 15- Медиана на АСТ изходно и на проследяваните етапи в хода на безинтерфероновата терапия

	изходно	ден 3	седмица 2	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24
Медиана	67,5	42,5	31,5	25	29	27	25,5	21
T test		0,019195	0,308706	0,343065	0,078268	0,119774	0,275164	0,083849

Фигура 4- Промени на АСТ при дванадесетседмично лечение с безинтерференова терапия

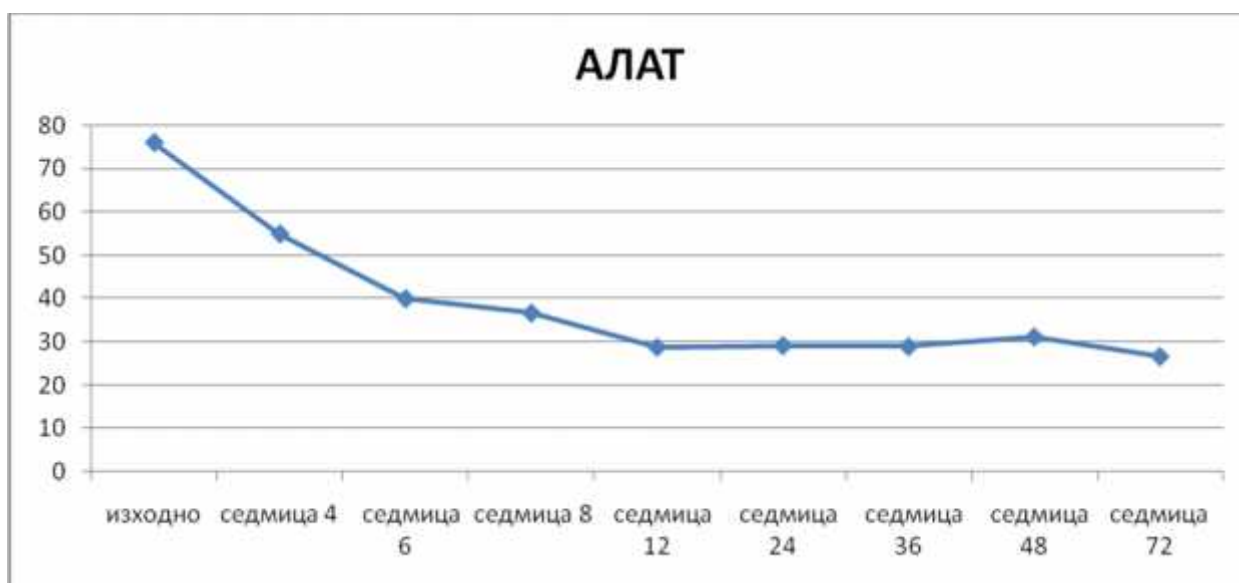


Стойностите на АЛТ, аналогично на стойностите на АСТ спадат предимно до седмица 6 в хода на тройната терапия-таблица 16

Таблица 16- Средна стойност и стандартно отклонение на АЛТ изходно и на проследяваните етапи в хода на тройната терапия

	изходно	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24	седмица 36	седмица 48	седмица 72
x	76.14286	55	40	36.67647	28.75758	29.125	28.90323	31.16667	26.62069
Sd±	60.39496	54.67149	43.32504	46.61715	27.96213	27.86995	29.68909	39.91665	25.70578
T-test		7.49E-05	0.000104	0.123772	0.078716	0.483249	0.431895	0.111614	0.278091

Фигура 5- Промени на АЛТ по време на едногодишното лечение с тройна терапия

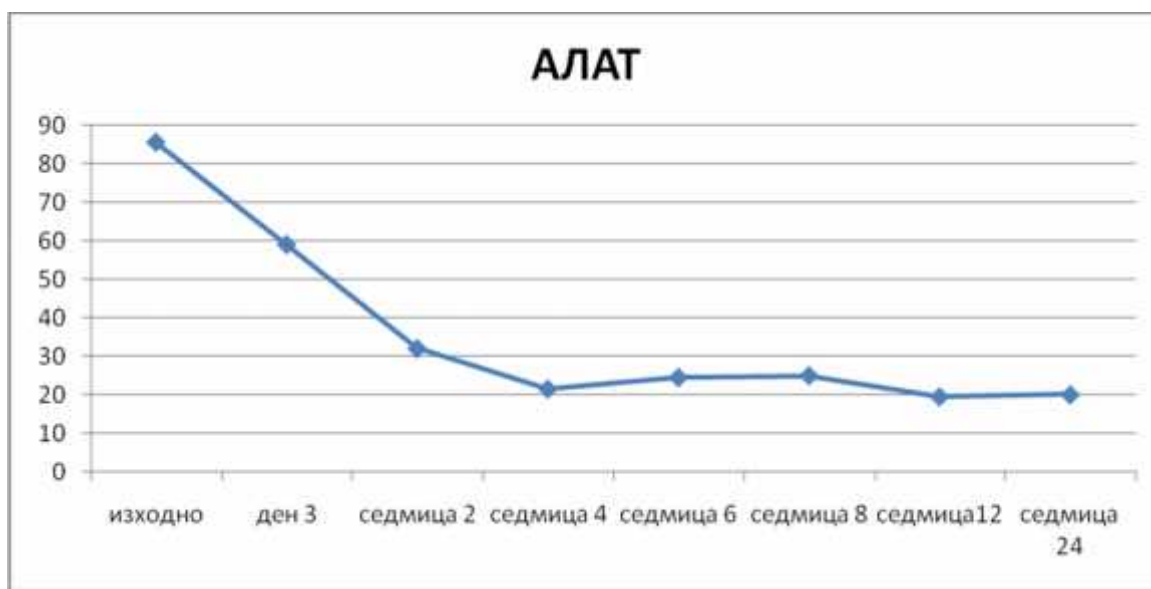


По време на безинтерфероновата терапия се наблюдава значим спад на АЛТ предимно до седмица 4- таблица 17.

Таблица 17- Медиана на АЛТ изходно и на проследяваните етапи в хода на безинтерфероновата терапия

	изходно	ден 3	седмица 2	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24
Медиана	85,5	59	32	21,5	24,5	25	19,5	20
T test		0,005359	0,022515	0,355449	0,12872	0,183153	0,145955	0,095332

Фигура 6- Промени на АЛТ при дванадесетседмично лечение с безинтерференова терапия

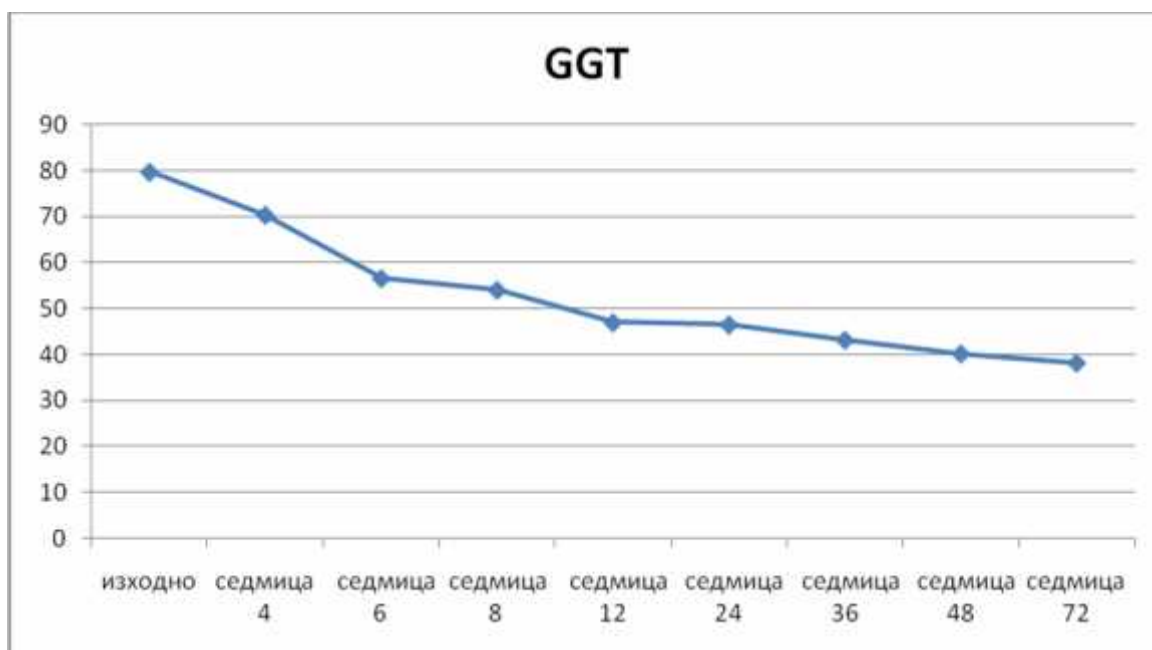


Серумните нива на ГГТ намаляват значимо и са по-ниски от изходните през цялото време на тройната терапия и спадат по-постепенно от цитолитичните ензими- таблица 18

Таблица 18- Средна стойност и стандартно отклонение на ГГТ изходно и на проследяваните етапи в хода на тройната терапия

	изходно	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24	седмица 36	седмица 48	седмица 72
x	79.71429	70.34286	56.51515	53.97059	46.87879	46.40625	43.06452	40.1	38.06667
Sd	61.82536	49.27935	37.30961	41.66779	32.95705	34.96141	36.00353	26.59868	39.92988
T-test		0.042509	0.002827	0.319318	0.123098	0.377131	0.17912	0.233179	0.342421

Фигура 7- Промени на ГГТ при едногодишното лечение с тройна терапия

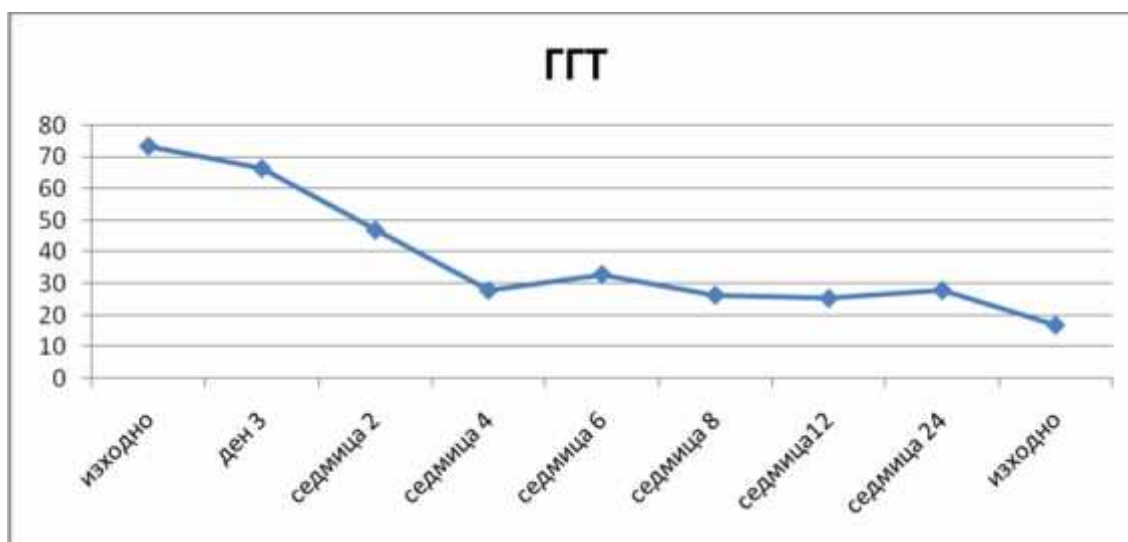


По време на безинтерфероновата терапия се наблюдава най-значим спад на ГГТ на седмица 4- таблица 19.

Таблица 19- Медиана на АЛТ изходно и на проследяваните етапи в хода на безинтерфероновата терапия

	изходно	ден 3	седмица 2	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24
	GGT-BL	GGT-3DAY	GGT-W2	GGT-W4	GGT-W6	GGT-W8	GGT-W12	GGT-W24
Медиана	73,5	66,5	47	28	33	26,5	25,5	28
ttest		0,024236	0,006035	0,001686	0,414951	0,04817	0,052303	0,077241

8- Промени на ГГТ при дванадесетседмично лечение с безинтреферонова терапия



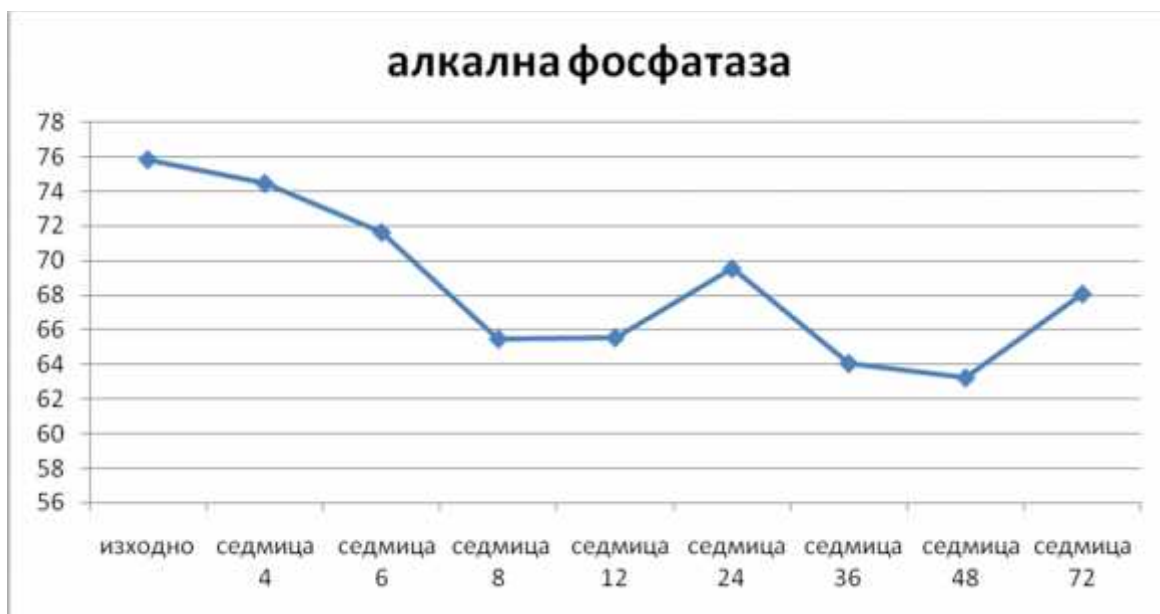
– 20.

20- Средна стойност и стандартно отклонение на ГГТ изходно и на проследяваните етапи в хода на тройната

	33.03287	24.22908	21.68342	22.9555	18.51795	37.03291	15.39781	15.44168	16.77628
	изходно	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24	седмица 36	седмица 48	седмица 72
x	75.82857	74.45714	71.63636	65.47059	65.54545	69.53125	64.06452	63.23333	68.06897
Sd	33.03287	24.22908	21.68342	22.9555	18.51795	37.03291	15.39781	15.44168	16.77628
T-test		0.388853	0.044938	0.00291	0.230427	0.24416	0.188823	0.307158	0.019026

Двата ензима нямат еднопосочно движение защото промените не са в билиарния полюс а вероятно са свързани с инфилтрати в порталните пространства и пролиферация на жлъчни каналчета.

9- Промени на АФ при едногодишното лечение с тройна терапия



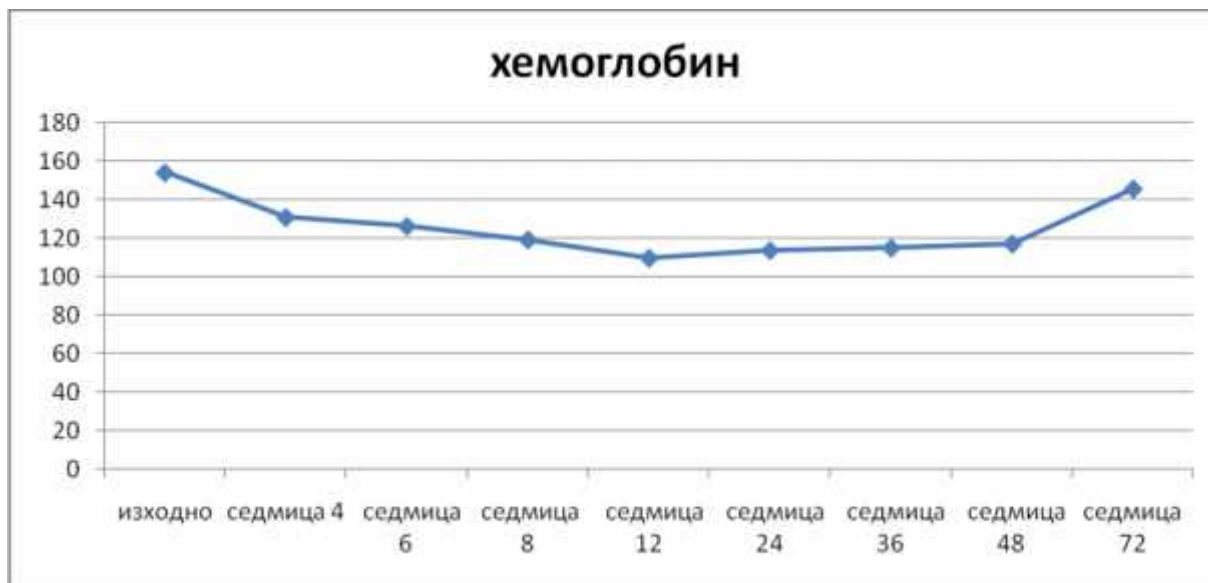
Анализирахме динамиката на кръвните показатели в хода на тройната и на безинтерфероновата терапия.

Спадът на хемоглобина при тройната терапия започва още по време на въвеждащата фаза, но най-значим спад се наблюдава на седмица 12 от началото на терапията. На следващите проследявани етапи хемоглобинът остава с трайно ниски нива. Наблюдава се значимо покачване на стойностите му след спиране на тройната терапия- седмица 72, но хемоглобинът остава по-нисък сравнение с изходните стойности- таблица 21.

Таблица 21- Средна стойност и стандартно отклонение на хемоглобина изходно и на проследяваните етапи в хода на тройната

	Нв изх .	Нв 4 седм.	Нв 6 седм.	Нв 8 седм.	Нв 12 седм.	Нв 24 седм.	Нв 36 седм.	Нв 48 седм.	Нв 72 седм.
x	154	130	126	119	109	113	114	117	145
Sd	15, 2	17,1	15,4	16,5	25,0	15,5	18,6	17,7	18,5
T-Test Спрямо предния резултат		2,8469 4 E-11	0,001	0,0001	0,012	0,054	0,289	0,137	1,46E- 09
T-Test Спрямо изходни я резултат			2,0387 6 E-102	5,844E -08	1,24201 E-10	1,16295 E-16	2,33287 E-15	2,09287 E-13	0,00026 1

Фигура 10- Промени на хемоглобина при едногодишното лечение с тройна терапия



4,

12

22.

Таблица 22- Медиана на хемоглобина по време на безинтерфероновата терапия

	Нв-изх.	Нв-ден 3	Нв-седм.2	Нв-седм.4	Нв-седм.6	Нв-седм.8	Нв-седм.12	Нв-седм.24
	изходно	ден 3	седмица 2	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24
Медиана	137,5	131	127	118	119	119,5	122,5	139
ttest		0,004184	0,067841	0,000165	0,273692	0,441722	0,390176	0,000151

11- Промени на хемоглобина при дванадесетседмичното лечение с безинтерферонова терапия

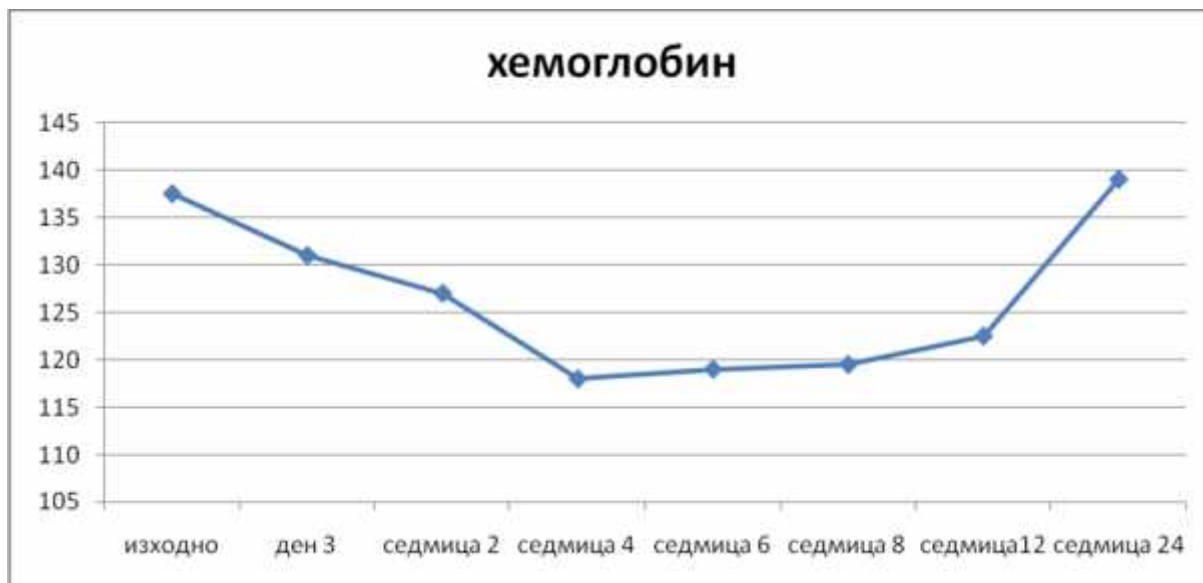


Таблица 23- Средна стойност и стандартно отклонение на левкоцитите изходно и на проследяваните етапи в хода на тройната

	изходно	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24	седмица 36	седмица 48	седмица 72
x	7,069	3,897	3,679	3,310	3,103	2,966	3,034	4,483	5,786
Sd	1,948	0,907	1,061	0,878	0,808	0,808	0,675	6,594	2,123
T-Test Спрямо предния резултат		1,779	0,141	0,072	0,092	0,212	0,331	0,114	7,91E-07
T-Test Спрямо изходния резултат			1,1945E-10	7,4121E-11	6,3601E-11	3,6051E-12	1,7941E-11	0,018	0,001

Наблюдава се спад и в стойностите на левкоцитите от седмица 6 до седмица 8 от лечението, след което стойностите им остават значимо пониски . На седмица 72 / седмица 24 след спиране на тройната терапия /

стойностите на левкоцитите са значимо по-високи от тези на седмица 48, но не достигат изходните нива.

Фигура 12- Промени на левкоцитите при едногодишното лечение с тройна терапия

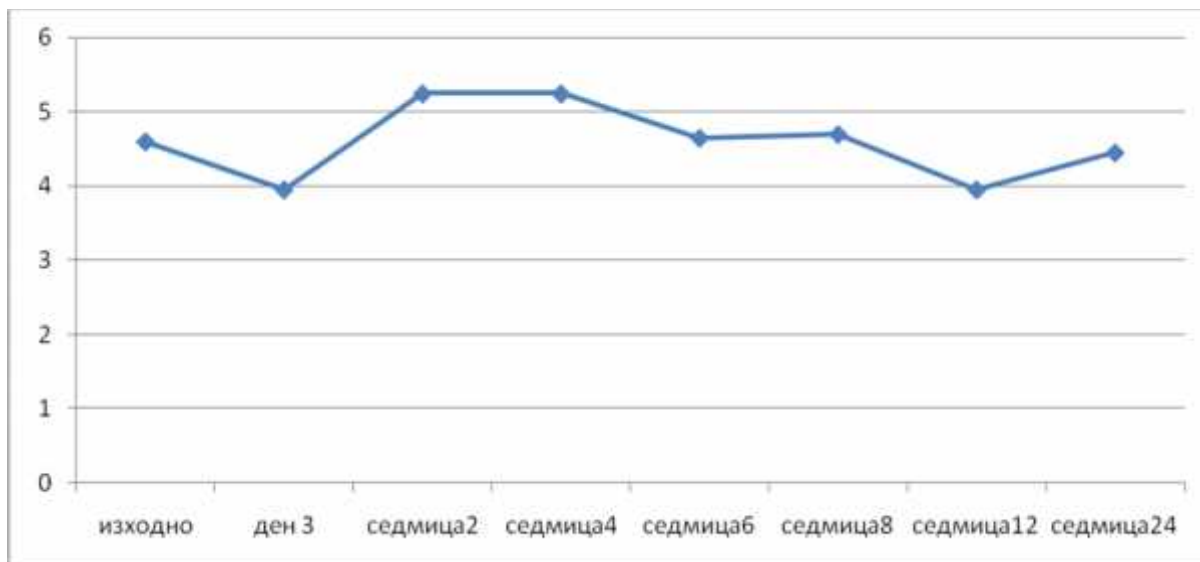


Таблица 24- Медиана на левкоцитите по време на безинтерфероновата терапия

	Изх.	ден 3	седмица 2	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24
Медиана	4,6	3,95	5,25	5,25	4,65	4,7	3,95	4,45
ttest		0,145712	5,98341E-05	0,206939	0,03744	0,54807	0,314609	0,025317

Още на ден 3 след започване на безинтерфероновата терапия се наблюдава спад на левкоцитите, последван от покачване на седмица 2 до стойности по-високи от изходните и постепенно спадане до стойностите на седмица 2 в края на дванадесетмесечната терапия. На седмица 24 се наблюдава отново покачване на левкоцитите.

Фигура 13- Промени на леквоцитите при дванадесетседмичното лечение с безинтерферонова терапия



Наблюдава се начален спад в стойностите на тромбоцитите в края на въвеждащата фаза на тройната терапия- седмица 4 от началото на терапията, като спадът не нараства в хода на анализирания етап от лечението. На седмица 72 / седмица 24 след края на лечението/ тромбоцитите показват по-високи стойности от края на терапията, но не се наблюдава възстановяване на изходния брой.

Таблица 25- Средна стойност и стандартно отклонение на тромбоцитите изходно и на проследяваните етапи в хода на тройната

	Plt изх.	Plt 4 седм.	Plt 6 седм.	Plt 8 седм.	Plt 12 седм.	Plt 24 седм.	Plt 36 седм.	Plt 48 седм.	Plt 72 седм.
x	206,8	163,1	142,9	137,9	134,7	127,4	132,4	137,9	188,9
Sd	71,3	61,6	51,5	61,3	43,0	50,5	49,0	54,9	53,05

p=		9,61E-0,5	0,0001	0,32	0,29	0,09	0,09	0,10	6,71E-06
----	--	-----------	--------	------	------	------	------	------	----------

Фигура 14- Промени на тромбоцитите при едногодишното лечение с тройна терапия

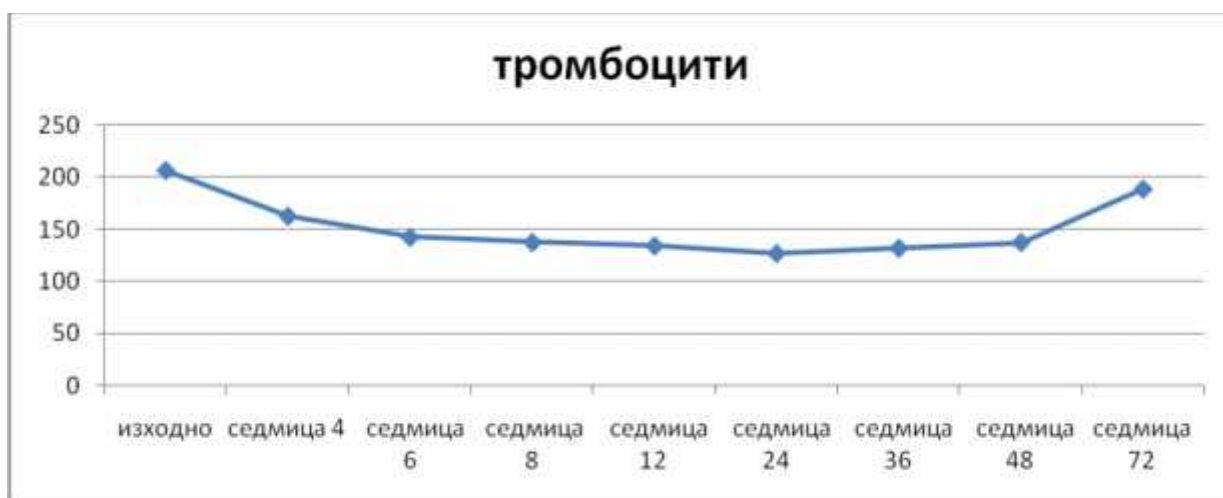


Таблица 26- Медиана на тромбоцитите по време на безинтерфероновата терапия

	изходно	ден 3	седмица 2	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24
Медиана	114,5	98	127	125	135	140	118,2	120
ttest		0,003723	0,000661	0,286516	0,413215	0,214327	0,479269	0,060495

Още на ден 3 от началото на 3D терапията се наблюдава спад на тромбоцитите, след което започва нарастване с пик на седмица 8 от началото на терапията, след което се достигат по-високи стойности от изходните на седмица 12 и седмица 24.

Фигура 15- Промени на тромбоцитите при дванадесетседмичното лечение с безинтерферонова терапия



Таблица 27- Медиана на общия билирубин при пациенти, лекувани с безинтерферонова терапия

	изходно	ден 3	седмица 2	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24
Медиана	17	33	28,5	23	28	21	23,5	11
T-test		0,012758	0,097937	0,013323	0,41028	0,443605	0,336078	0,029288

Фигура 16- Динамика на общия билирубин при пациентите, лекувани с безинтерферонова терапия



Таблица 28- Медиана на директния билирубин при пациенти, лекувани с безинтерферонова терапия

	изходно	ден 3	седмица 2	седмица 4	седмица 6	седмица 8	седмица 12	седмица 24
Медиана	9	17	14,5	9,5	8,5	9	8	4

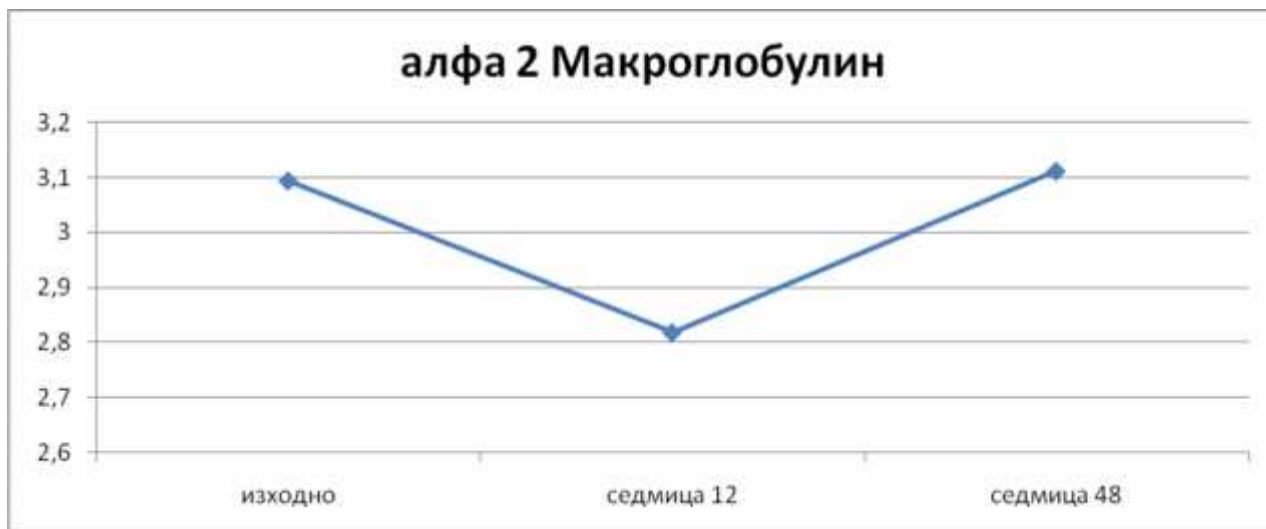
Фигура 17-Динамика на директния билирубин при пациентите, лекувани с безинтерферонова терапия



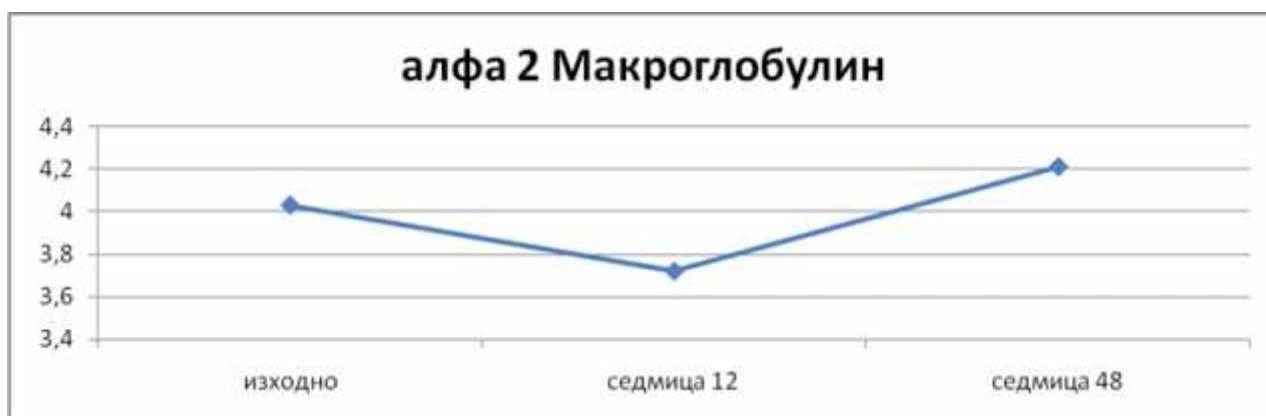
IV.3. Промени на биологичните показатели при тройна и безинтерференова терапия

Анализирахме динамиката на алфа 2 Макроглобулина при пациентите, лекувани с тройна терапия и с безинтерференова терапия.

Фигура 18- Динамика на алфа2 Макроглобулин при отговорили пациенти на тройна терапия



Фигура 19- Динамика на алфа2 Макроглобулин при неотговорили пациенти на тройна терапия



Фигура 20- Динамика на алфа 2 Макроглобулина при отговорили и неотговорили пациенти на тройна терапия

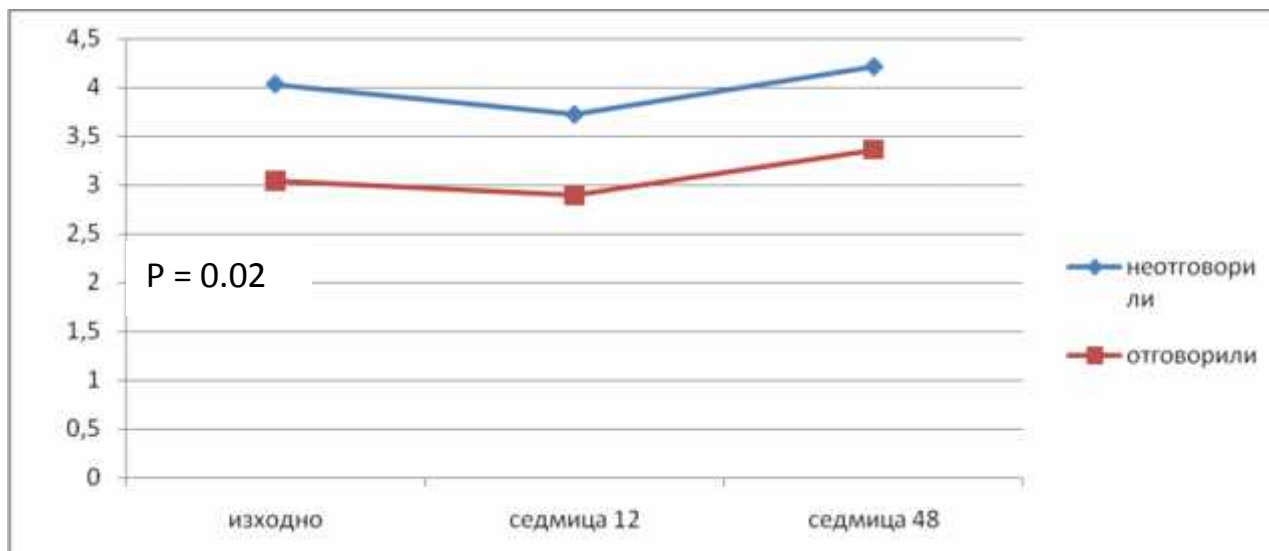
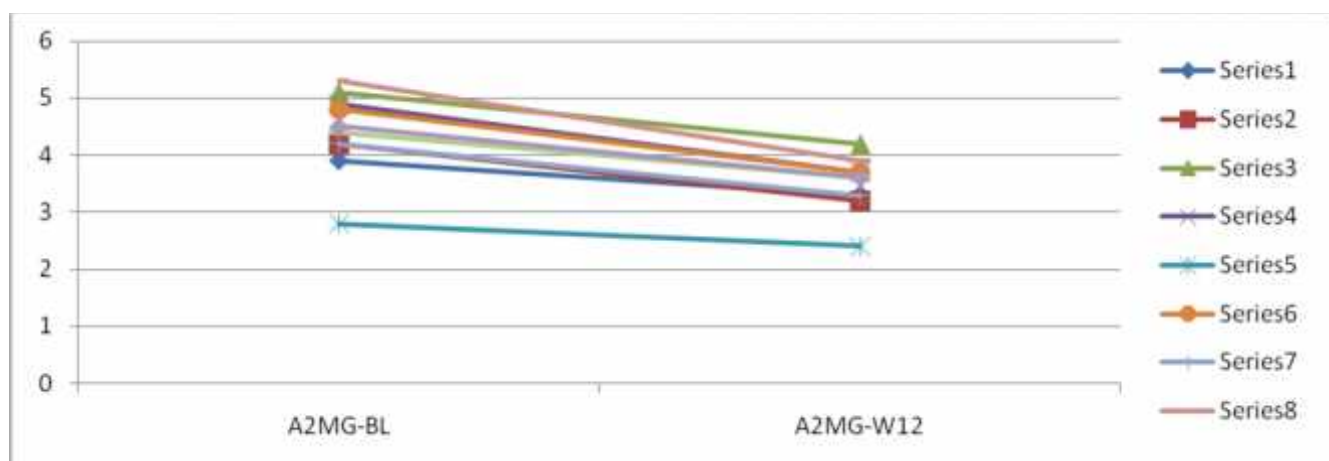


Таблица 29- Медиана на алфа2 Макроглобулин при отговорили и неотговорили пациенти на тройна терапия

Алфа 2 Макроглобулин	Изходно	Седмица 12	Седмица 48
общо	3,09 ±1,25	2,82 ±1,14	3,11 ±1,27
Отговорили	4,8 ±1,22	2,5 ±0,99	2,9 ±1,23
Отговорили (Медиана)	3,04	2,89	3,36
Неотговорили (Медиана)	4,03	3,72	4,21

На седмица 12 е налице значимо спадане в ивата на Алфа 2 Макроглобулин $P < 0,001$. Изходните стойности при неотговорилите пациенти на тройна терапия са по-високи в сравнение с тези на отговорилите ($p = 0,002$). В края на терапията стойностите се върнаха към изходните.

Фигура 21- Динамика на алфа2 Макроглобулина



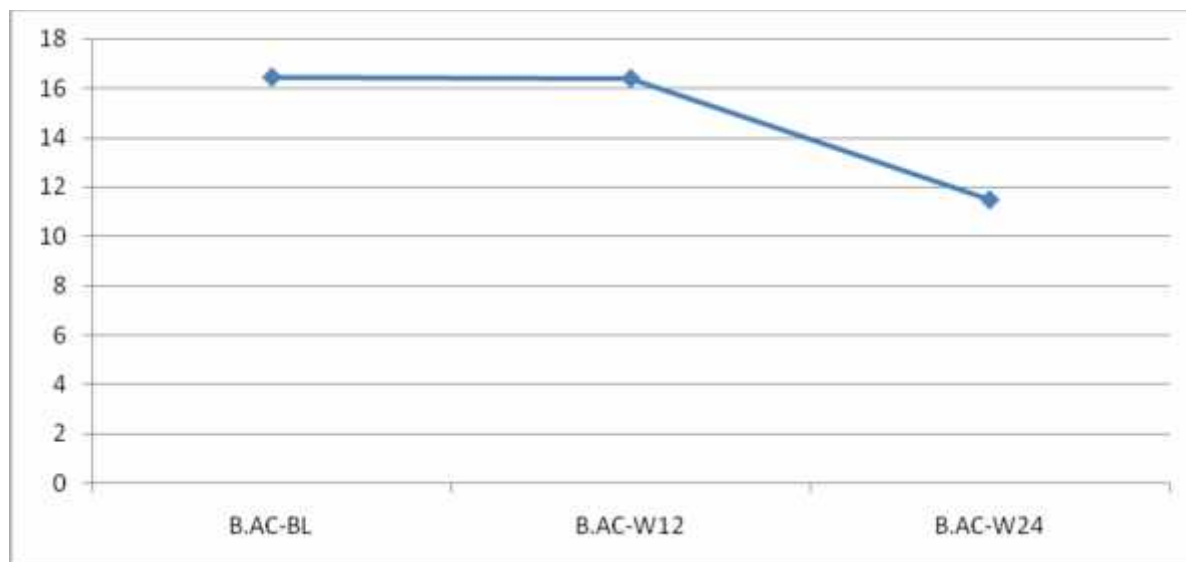
Същият феномен на значим спад в нивото на алфа-2 Макроглобулина се установи и след дванадесетседмично безинтерфероново лечение с директни вирустатичи: медианата спадна от 4,45 на 3,6 g/L ($p < 0,00001$).

Таблица 30- Медиана на алфа 2 Макроглобулин изходно и на седмица 12 при дванадесетседмично безинтерфероново лечение

	изходно	седмица 12
Медиана	4,45	3,6
p		1,55E-06

Анализирахме динамиката на жлъчните киселини на пациентите, лекувани с безинтерферонова терапия. Наблюдава се значим спад на стойностите на седмица 12 след приключване на бизинтерфероновата терапия.

Фигура 22- Динамика на жлъчни киселини при пациентите, лекувани с безинтерферонова терапия



Няма статистически значима разлика в стойностите та хаптоглобина на пациентите, лекувани с дванадесетседмична безинтерферонова терапия на изследваните етапи.

Таблица 31- Медиана на жлъчни киселини изходно, на седмица 12 и седмица 24 при пациенти, лекувани с безинтерферонова терапия

	Жлъчни киселини-Изходно	Жлъчни киселини - седм. 12	Жлъчни киселини-седм.24
Медиана	16,45	16,4	11,5

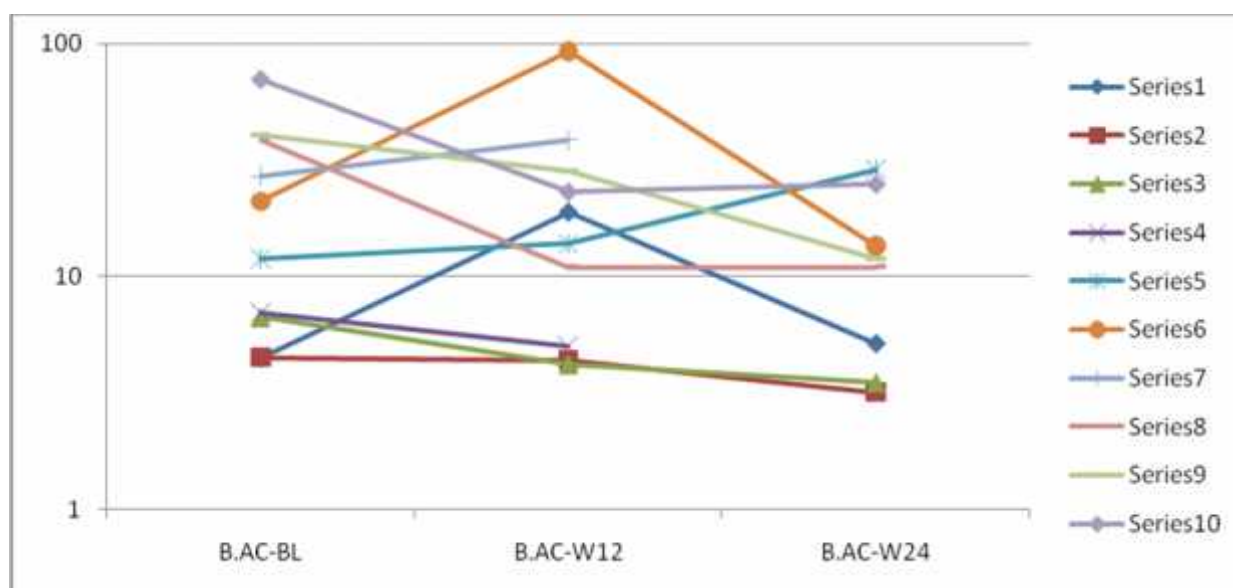
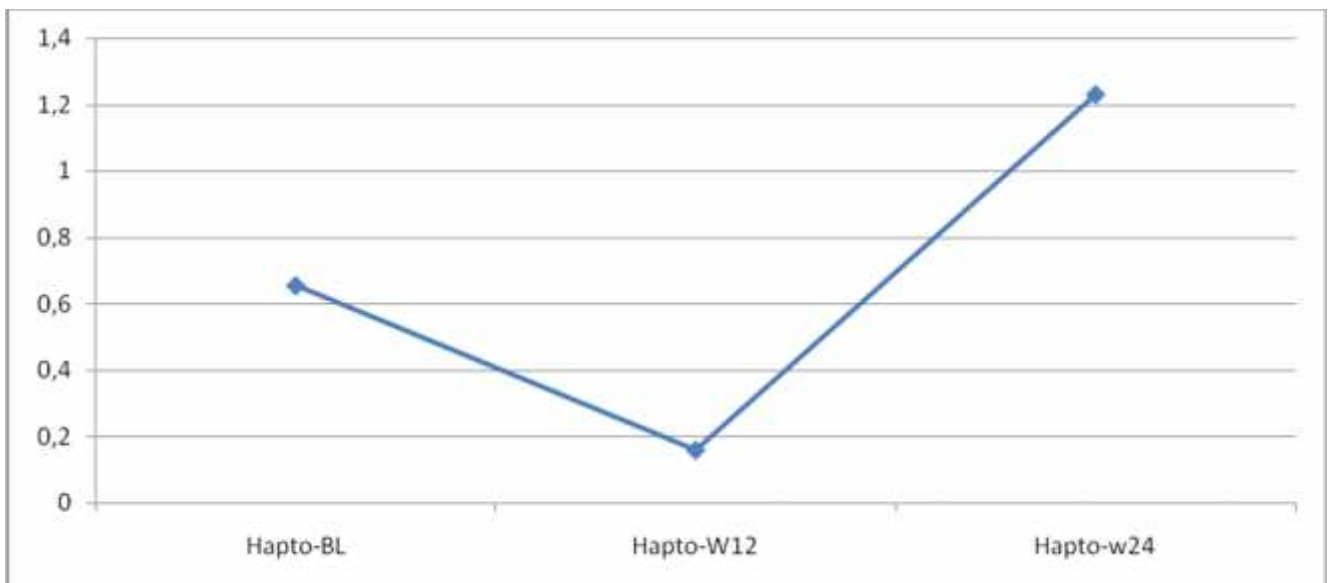


Таблица 32- Медиана на хаптоглобин изходно , седмица 12 и седмица 24 при дванадесетседмично безинтерфероново лечение

	изходно	седмица 12	седмица 24
Медиана	0,655	0,16	1,23

Фигура 23- Динамика на хаптоглобин при пациентите, лекувани с безинтерферонова терапия



Медианата на изходната HCV RNA на пациентите, лекувани с безинтерферонова терапия е 1 119 534.

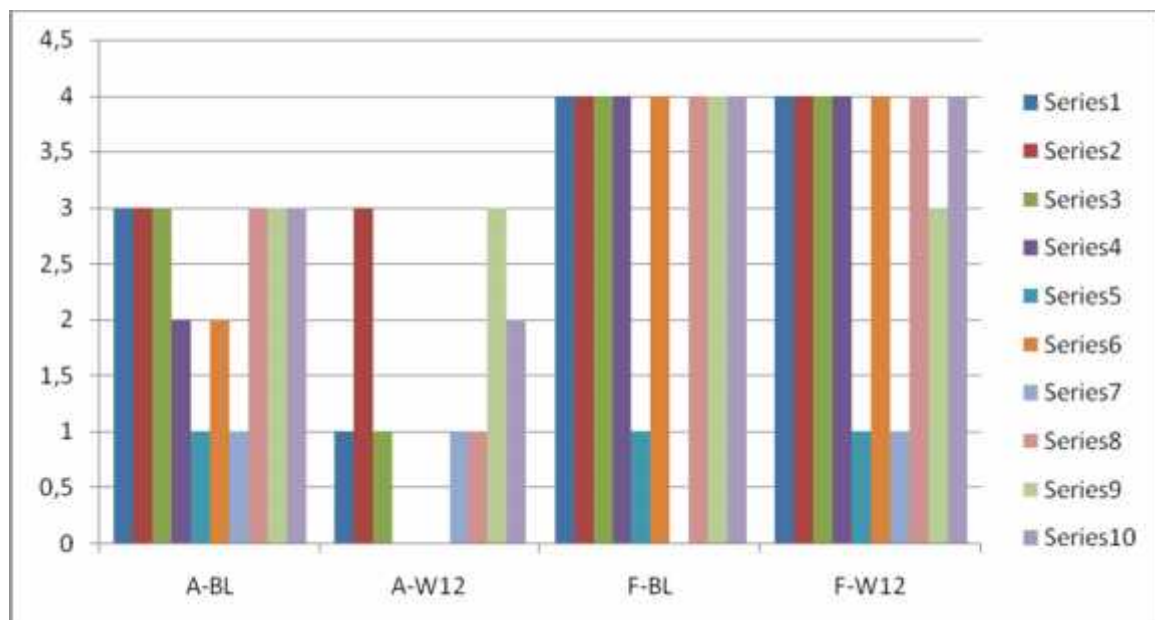
IV.4. Динамика на активност и фиброза при безинтерферонова терапия

Табл.33- Медиана на активността и фиброзата- изходно и на седмица 12, и на различни етапи на хемоглобин при пациенти, лекувани с безинтерференова терапия

	А - изх.	А седм. 12	Ф- изх.	Ф- седм . 12	Нб- изх.	Нб- ден 3	Нб- седм.2	Нб- седм.4	Нб- седм.6	Нб- седм.8	Нб- седм. 12	Нб- седм. 24
Меди ана	3	1	4	4	137	131	127	118	119	119,5	122,5	139
ttest		0,001 281		0,5		0,004 184	0,0678 41	0,0001 65	0,2736 92	0,4417 22	0,390 176	0,000 151

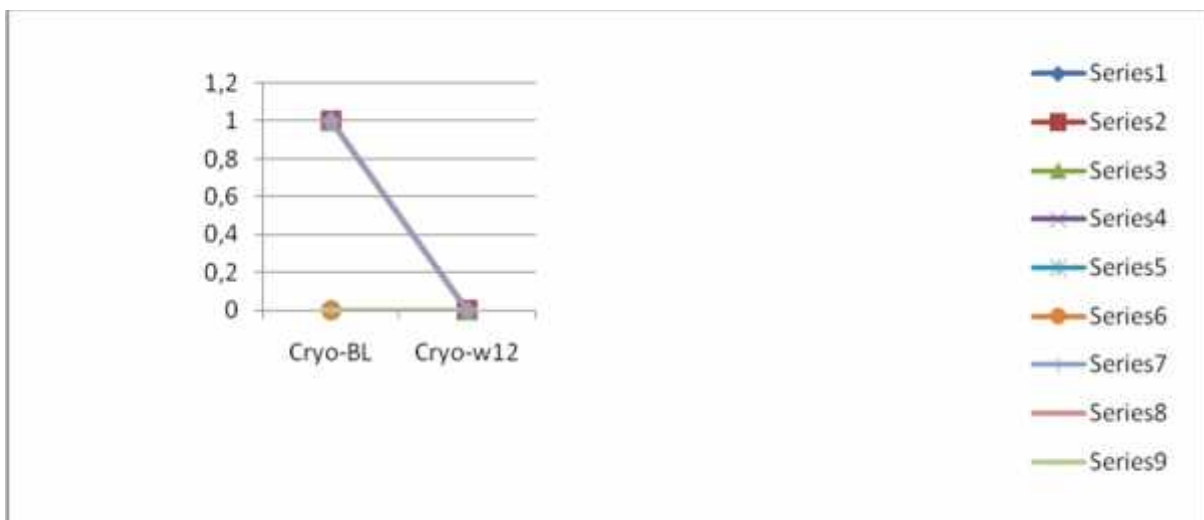
По време на безинтерференовата терапия се отчита спад в активността на болестта, но не и на фиброзата.

Фигура 24- Динамика на активност и фиброза на пациенти, лекувани с безинтерференова терапия



Налице е негативиране на криоглобулините на седмица 12 при пациентите лекувани с безинтерферонова терапия сравнение с изходните стойности ($p=0,006675$)

Фигура 25- Динамика на криоглобулини при пациенти, лекувани с безинтерферонова терапия

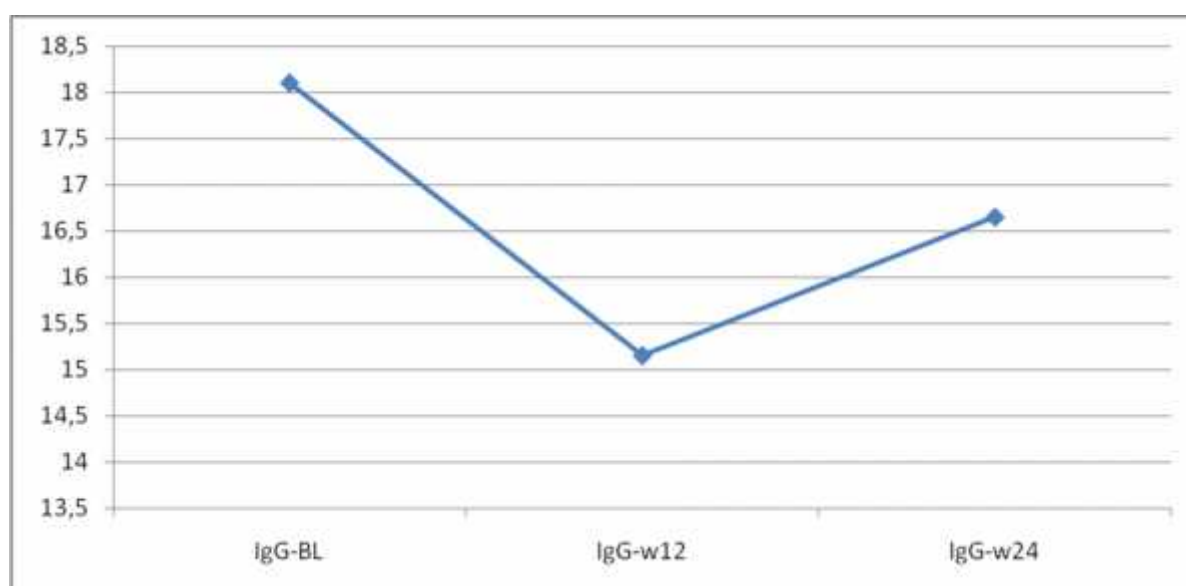


Налице е спад на ИгГ на седмица 12 от безинтерфероновата терапия, като на седмица 24 се наблюдава покачване на ИгГ без да се достигнат изходните стойности.

Таблица 34- Медиана на ИгГ при пациенти, лекувани с безинтерферонова терапия

	IgG-изх.	IgG-седм.12	IgG-седм.24
Медиана	18,105	15,15	16,65
Ttest спрямо предходния резултат		0,002226	0,168463
Ttest спрямо изходния резултат			0,000301

Фигура 26- Динамика на ИгГ при пациенти, лекувани с безинтерферонова терапия

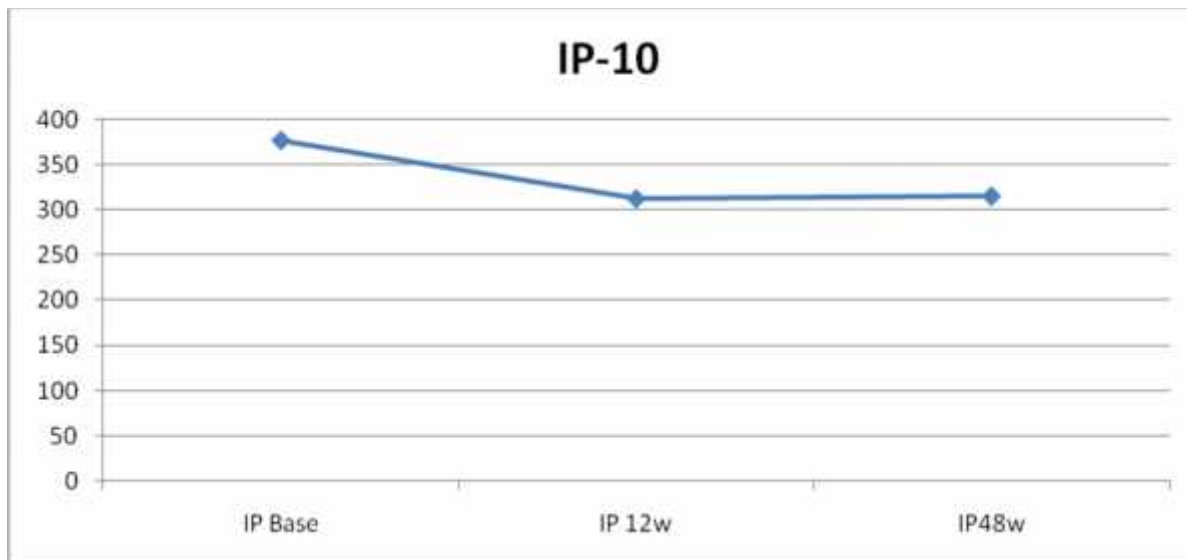


При 20/35 пациенти лекувани с тройна терапия определихме динамиката на IP-10. При пациентите отговорили на тройна терапия е налице спад на IP-10 на седмица 12 и този спад продължава до седмица 48. При неотговорилите пациенти на тройна терапия не се наблюдава такъв спад на IP-10.

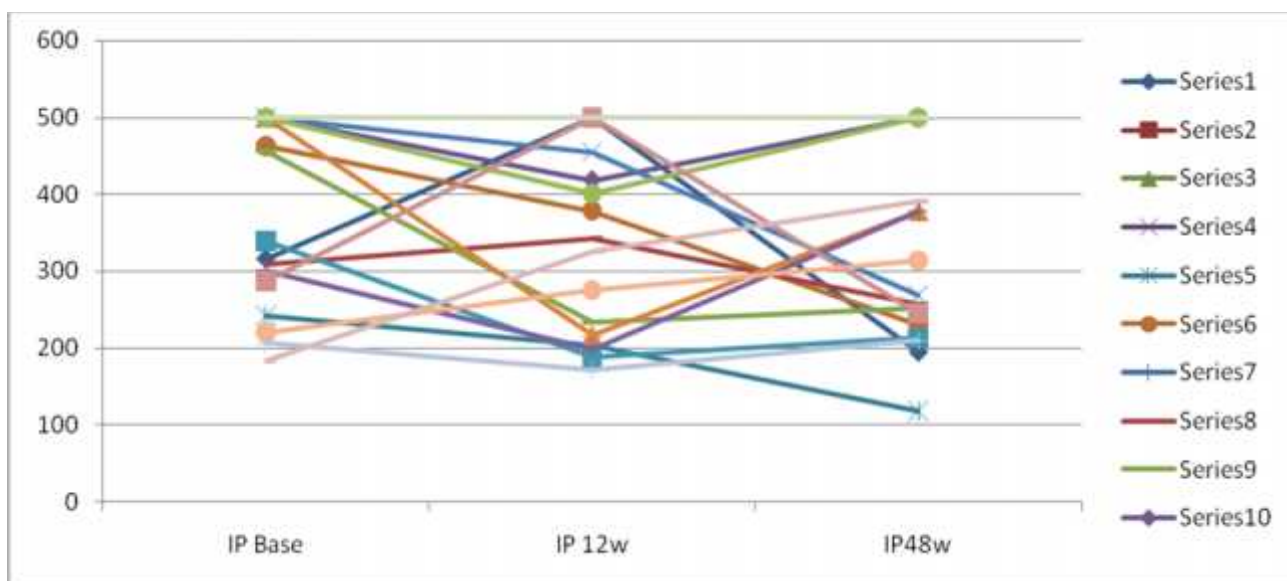
Таблица 35- Стойности на IP-10 при пациенти, лекувани с тройна терапия

	Изходно	Седмица 12	Седмица 48
x	376,483	312,5765	315,3705
Sd	117,2746	119,9989	117,7293
ttest		0,040258	0,468663

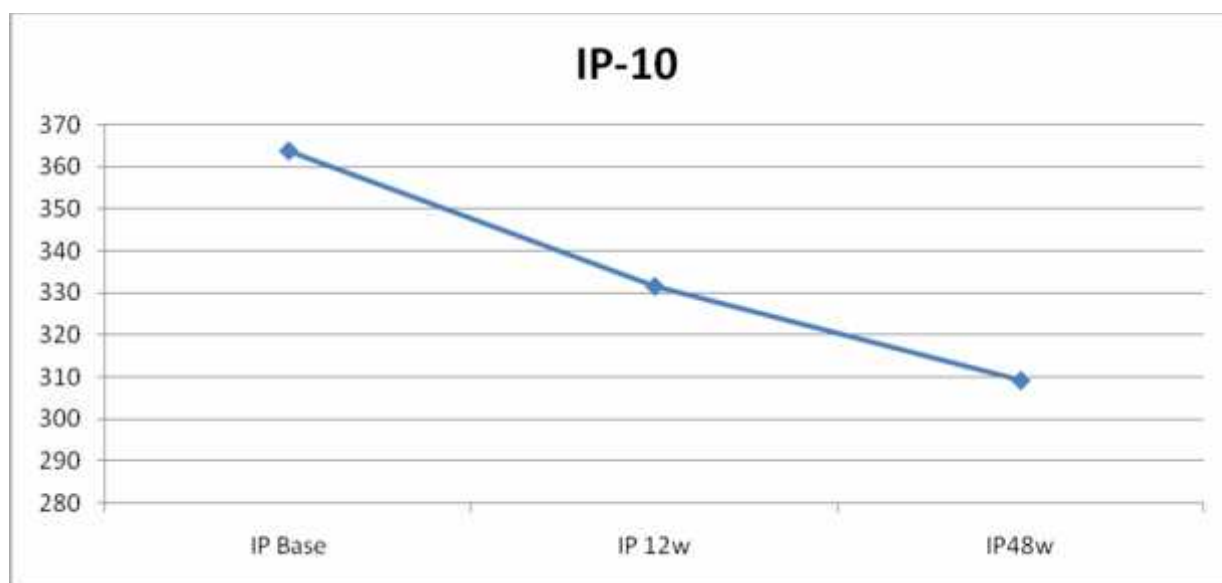
Фигура 27- Динамика на IP-10 при пациенти, лекувани с тройна терапия



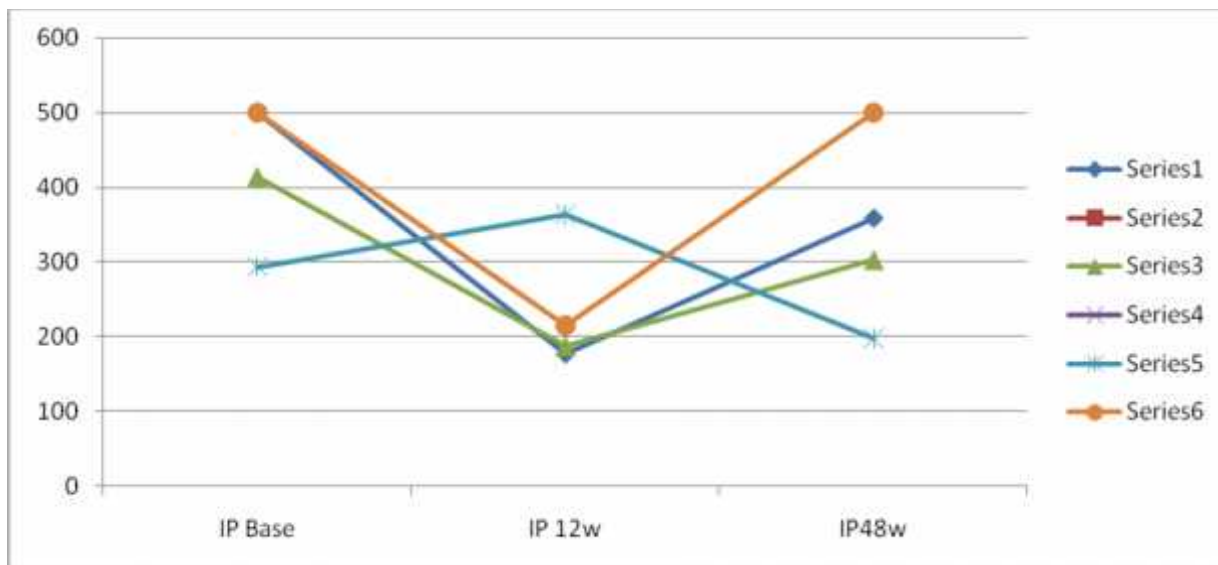
Фигура 28- Динамика на IP-10 при пациенти отговорили на тройна терапия



Фигура 29- Динамика на IP-10 при пациенти отговорили на тройна терапия



Фигура 30- Динамика на IP-10 при пациенти неотговорили на тройна терапия



Определихме наличието или липсата на стеатоза чрез чернодробна биопсия и абдоминална ехография при всички пациенти, лекувани с тройна терапия. При 33/35 болни беше проведена чернодробна биопсия. При двама пациенти чернодробна биопсия не беше направена- поради придружаваща Хемофилия А при единия пациент, а при другия- поради налични коагулационни нарушения. 13/35 пациенти имат данни за чернодробна стеатоза. 4/13 пациенти имат значима стеатоза (>30%). При 6/13 наличието на стеатоза е < 30%, а при 3/13 не е оценена стеатозата процентно от чернодробната биопсия. Проведената абдоминална ехография потвърждава наличието на стеатоза при 11/13 пациенти, при които има данни за стеатоза от чернодробната биопсия. При двамата пациенти, при които не се установява стеатоза ехографски, процентът на стеатоза от чернодробната биопсия е 10%.

Няма разлика в изходните показатели на активност, фиброза, възраст, HCV RNA, алфа2- Макроглобулин, АЛАТ, ГГТ, тромбоцити при пациентите с и без налична стеатоза- табл 36.

Таблица 36- Средна аритмитична на изходните стойности на активност, фиброза, възраст, HCV RNA, алфа2- Макроглобулин, АЛАТ, ГГТ, тромбоцити при пациентите лекувани с тройна терапия с и без налична стеатоза.

Стеатоза	Активност*	Фиброза*	Възраст Год.	Алфа 2-М	HCV RNA IU/ml	АЛ АТ U/L	ГГТ U/L	Тромбоцити G/L
Наличие	1,46	1,90	43,1	2,81	818 000	50	74	194
Липса	1,54	2,46	49,3	3,36	350 000	80	86	191

*Оценена по МЕТАВИР

IV.5. Корекция на негативните предиктори при лекуваните с тройна терапия

Корекция на HbA1c

Анализирахме известните негативни предиктори за ефективно лечение с интерферон при хроничен хепатит С и в подготвителната фаза извършихме предварителна корекция при 10 болни (29 %) от групата пациенти, лекувани с тройна терапия.

4 пациенти имаха неинсулинозависим захарен диабет. Всички те започнаха лечението при постигната пълна компенсация на болестта, оценена чрез стойностите на HbA1c.

37- HbA1c

			HbA1c %	
1		63	5,8	5,7
2		39	5,7	5,5
3		58	5,6	5,5
4		63	5,5	5,3

Корекция на НОМА индекса

При трима пациенти от групата подозирахме инсулинова резистентност и изследвахме НОМА. И при тримата установихме НОМА > 3. Приложихме Метформин в доза 2 пъти по 500 мг. дневно преди стартиране на тройната терапия. Не установихме значимо подобрене на инсулиновата резистентност в подготвителната фаза и продължихме приложението Метформин в същата доза и по време на тройната терапия.

Таблица 38- НОМА при болни с инсулинова резистентност в подготвителната за лечение фаза

			*	
1		55	5,8	5,69
2		40	5,74	5,13
3		43	4,9	4,04

$$* = * / 22,5$$

Корекция на ВМІ

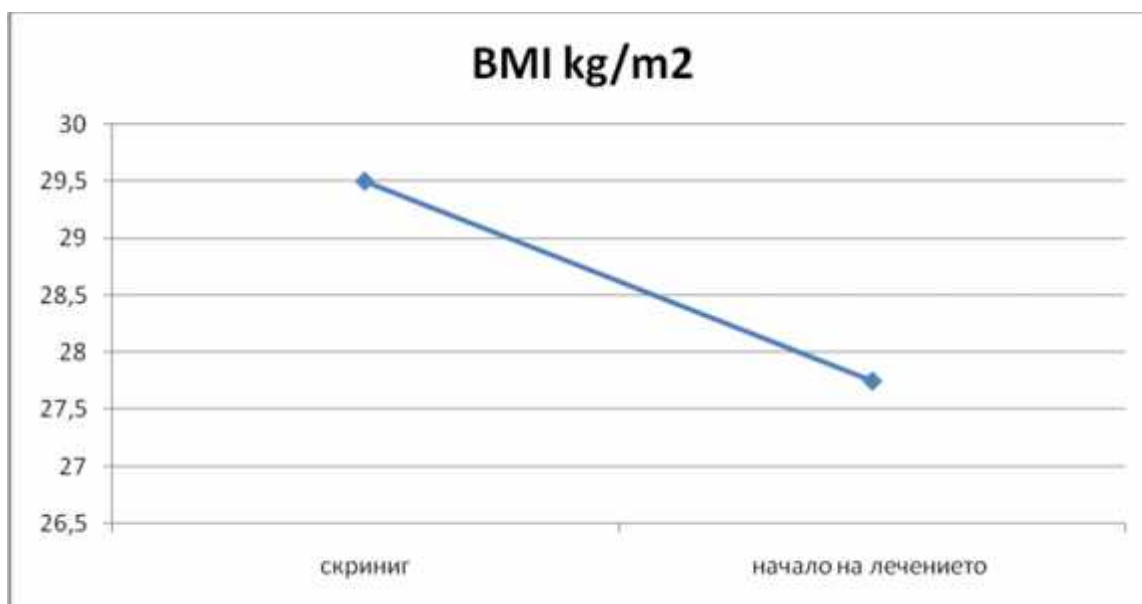
При 4 от пациентите установихме наднормено тегло, а при други 4 затлъстяване. Тези пациенти бяха посъветвани да редуцират телесното си тегло чрез увеличен двигателен режим и намаляване на калорийния внос. При всички тях се постигна намаляване на ВМІ преди започване на тройната терапия ($p = 0,045$ t test), като 2 пациенти със затлъстяване преминаха в групата на такива с наднормено тегло.

Таблица 39- ВМІ в подготвителната фаза за лечение с тройна терапия при болни с хроничен хепатит С с наднормено тегло и затлъстяване

			ВМІ kg/m ²

1		39	34	30
2		40	33	30,5
3		22	32	30,5
4		55	31	29
5		63	28	26,5
6		39	28	26,5
7		58	28	26
8		37	28	26

Фигура 31- Промяна на BMI (Медиана) в подготвителната фаза за лечение с тройна терапия при болни с хроничен хепатит С



Корекция на 25-ОН-Вит.Д

При 4 пациенти установихме стойности на 25-ОН- Vitamin D под долната референтна граница (< 30 ng/ml). Коригирахме дефицита при трима от болните с лечение с Вигантол в доза 10 капки/дн. за период от 90 дни (таблица 40). Постигнахме увеличаване на серумното ниво на 25-ОН- Vitamin D преди започване на тройната терапия (p = 0,021).

Таблица 40- 25-ОН- Vitamin D в подготвителната фаза за лечение с тройна терапия при болни с хроничен хепатит С

			25-ОН - Vitamin D – ng/ml	
1		39	15	33
2		63	16	33
3		37	19	29
4		46	29	31
5		58	30	31
6		39	30	31
7		30	30	32
8		43	31	33
9		55	31	34
10		58	33	33

IV.6. Странични ефекти

IV.6.1. Странични ефекти при лечение с тройна терапия

Значимите страничните ефекти в групата пациенти лекувани с тройна терапия с протеазен инхибитор Боцепревир и Телапревир са представени в таблица 41

Таблица 41- Честота на страничните ефекти при пациентите лекувани с тройна терапия

Странични ефекти	PEGINF+RBV+PI
Анемия	31/35 (89 %)
Тромбоцитопения	27/35 (77%)
Отпадналост	19/35 (54%)
Намален апетит	18/35 (51%)
Дисгеузия	15/35 (43%)
Неутропения	13/35 (37%)
Алопеция	10/35 (29%)
Анален пруритус	7/35 (20%)
Кожни промени	5/35 (14%)
Диария	5/35 (14%)
Гадене, повръщане	5/35 (14%)
Кашлица	3/35(9%)

АНЕМИЯ

Всички пациенти започнаха тройната терапия с нормални стойности на хемоглобина. При 31 пациента в хода на лечението с тройна терапия се разви анемичен синдром.

Таблица 42- Степен на анемия при пациентите, лекувани с тройна терапия с протеазен инхибитор

	степен 1 Нв до 100 гр/л	степен 2 Нв 100-80 гр/л	Нв<80 гр/л
Мъже	17	4	0
жени	3	5	2
Общо	20	9	2

- **Анемичен синдром степен 1:** При 20 пациенти анемията беше лека- степен 1 / Нв до 100 гр/л/ . Тя започна от седмица 4, след прибавянето на протеазния инхибитор и при 18 пациента продължи до седмица 48. Редукцията в дозата на рибавирин с 200 мг първоначално на седмица 4 или 6 беше ефективна мярка за нейното овладяване при 11 пациента. При 9 пациенти редуцирахме дозата с общо 400 мг рибавирин в две стъпки- на седмица 4 и на седмица 8 или 12.

- **Анемичен синдром степен 2:** При 9 пациента анемията беше степен 2 / Нв 80-100 гр/л/ . При 7 от тези пациенти продължихме да намаляваме дозата на рибавирин стъпаловидно на седмица 12 и 24 и това беше достатъчна мярка за предотвратяване на по- нататъшния спад на хемоглобина. При двама от тези пациенти, обаче, намаляването на дозата на рибавирин беше недостатъчно.

При едната пациентка направихме и трансфузия на 2 единици еритроцитна маса на седмица 24, което беше ефективно за стабилизиране

на хемоглобина и продължаване на тройната терапия. До седмица 48 пациентката пациентката беше с минимална доза рибавирин-200 мг/дн.

При другата пациентка започнахме приложение на Еритропоетин /ЕРО/ на седмица 24, като то продължи до седмица 48. Прилагахме Мирцера в доза 100 мкгр/месечно. До седмица 48 пациентката пациентката беше с минимална доза рибавирин-200 мг/дн. Това доведе до предотвратяване на по-нататъшния спад на хемоглобина.

Анемичен синдром степен 3: 2 пациенти имаха тежка анемия степен 3 / Нв<80 гр/л/. При едната пациентката, въпреки редуцията в дозата на рибавирин до 200 мг/дн. анемията постепенно стана по-изразена, което наложи трансфузия на еритроцитна маса на седмица 12 и спиране на тройната терапия. При другата пациентка трансфузия на еритроцитна маса се извърши на седмица 44. Тя също беше на минимална доза на рибавирин 200 мг/дн.

АСТЕНО- АДИНАМИЧЕН СИНДРОМ

Отпадналост и астено- адинамия имаше при 19 пациенти. Всички 19 пациента имаха и анемия, като при 11 тя беше поне степен 2. Поради изразена астеноадинамия и умора до невъзможност за самообслужване тройната терапия беше прекратена при двама пациента от групата. При едната пациентка беше прекратена на седмица 12, а при другата пациентка няколко дни след приема на протеазен инхибитор след въвеждащата фаза- седмица 4.

Таблица 43- Степен на анемия при пациентите, лекувани с тройна терапия с протеазен инхибитор и астено- адинамичен синдром

	Астено- адинамичен синдром	степен 1 Нв до 100 гр/л	степен 2 Нв 100-80 гр/л	степен 3 Нв<80 гр/л
Мъже	10	5	4	0
жени	9	3	5	2
Общо	19	8	9	2

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

6 пациенти започнаха тройната терапия със стойности на тромбоцитите под долна референтна граница. Всички те са с чернодробна цироза-
таблица 44.

Таблица 44- Пациенти с изходни тромбоцити под долна референтна граница

Пол	Възраст години	Изходни тромбоцити G/L
1. мъж	43	98
2. мъж	59	59
3. мъж	39	55
4. мъж	50	137
5. жена	37	80
6. мъж	50	105

Тромбоцитопения се разви в хода на лечението при 27 пациенти.

-Тромбоцитопения степен 1: При 11 пациенти тромбоцитопенията беше степен 1 / Tr до 100 G/l/. При тях намаляването на дозата на интерферона от 120 микрограма/седм. на 90 микрограма седмично или от 180

микрограма седмично на 135 микрограма/седмично беше ефективна и достатъчна мярка.

-Тромбоцитопения степен 2: При 14 пациенти степента на тромбоцитопения беше степен 2 / Tr 100-50 G/l/. При един от тях освен редукция в дозата на интерферона до 80 микрограма седмично приложихме и тромбopak. При единия пациент приложението на тромбopak започна на седмица 8 в доза 50 мг./дн. и продължи ефективно до седмица 48.

-Тромбоцитопения степен 3 При 2 пациенти тромбоцитопенията беше степен 3/Tr <50 G/l/. Те бяха с чернодробна цироза.При единия пациент приложението започна от седмица 4 и продължи до седмица 24 в доза 50 мг/дн., когато лечението беше прекратено поради липса на вирусологичен отговор. При другия пациент лечението беше прекратено на седмица 8 поради изразена тромбоцитопения / Tr 24 G/l/ въпреки наличието на вирусологичен отговор.

Таблица 45- Степени на тромбоцитопения при пациентите, лекувани с тройна терапия с протеазен инхибитор

	степен 1 Tr до 100 G/l	степен 2 Tr 100-50 G/l	степен 3 Tr<50 G/l
Мъже	8	12	2
жени	3	2	0
Общо	11	14	2

НЕУТРОПЕНИЯ

Всички пациенти започнаха лечението с нормални стойности на неутрофили и левкоцити. При 13 от тях поради неутропения/ Neu<0,75/ се намали дозата на интерферона до 90 микрограма седмично. Само при 3 пациента поради Neu<0,5 освен намаляване дозата на интерферон се приложи и Неупоген в доза 5 мкг/кг телесно тегло преди апликацията на пегелиран интерферон от седмица 12 или 24, което направи възможно продължаването на тройната терапия.

Таблица 46- Степени на неутропения при пациенти, лекувани с тройна терапия с протеазен инхибитор

	степен 1 Neu <0,75	степен 2 Neu <50
Мъже	9	1
жени	1	2
Общо	10	3

БЕЗАПЕТИТИЕ И РЕДУКЦИЯ НА ТЕЛЕСНАТА МАСА

17 пациенти /49% / имаха намален апетит и отслабване на тегло с до 10% от изходното в хода на тройната терапия. Оплакванията се засилиха след въвеждащата фаза с PEGIFN и RBV и включването към терапията на PI-Боцепревир или Телапревир.

При 5 пациенти се наблюдава гадене и повръщане. Всички те бяха лекувани с тройна терапия с Боцепревир. Оплакванията бяха най-изразени в първите 4 седмици след включване на протеазния инхибитор, след което постепенно отзвучаха, без да се налага допълнително лечение.

КОЖНИ ПРОМЕНИ

В хода на лечението с тройна терапия кожни промени се наблюдаваха при 5 пациента. 2 от тях бяха лекувани с тройна терапия с Телапревир, 3 – с Боцепревир. При 3 пациенти имаше кожни промени в няколко области от тялото- гръден кош, гръб, подбедрици и корем, както и на апликационното място на PEG INF. Те се появиха на седмица 4 от началото на терапията и при двама от тях след приключване на лечението с Телапревир отзвучаха.

Таблица 47- Кожни промени при пациентите лекувани с тройна терапия с PI

	Пол	Възраст години	Протеазен инхибитор	Поява на кожни промени	Изчезване на кожни промени	Характеристика на кожните промени
1.	мъж	55	Боцепревир	Седмица 8	Седмица 12	Надигнат, петнист обрив по гърдите и тила, леко сърбящ
2.	мъж	43	Боцепревир	Седмица 6	Седмица 24	Зачервена кожа на мястото на апликация на интерферона
3.	мъж	63	Боцепревир	Седмица 5	Седмица 12	Зачервяване и сърбеж на кожата на гърдите и раменете с надигнат петнист и сърбящ
4.	жена	46	Телапревир	Седмица 9	Седмица 15	Кожен обрив по лицето, тила и гърдите, сърбящ с

						папули
5.	мъж	53	Телапревир	Седмица 9	Седмица 13	Кожен обрив по лицето, тила, гърдите, раменете, перинеума и корема, сърбящ, с надигнати малки були

Наблюдаваните промени отзвучаха постепенно за 20 до 30 дни след появата им и не наложиха специфично лечение. Само при един от пациентите, лекуван с тройна терапия с Телапревир кожните обриви, които се появиха 40 дни след включване към терапия на Телапревир, наложиха лечение с кортикостероидни кремове. Постепенно тяхната площ на фона на локално кортикостероидно лечение се увеличи до над 50% от телесната повърхност и се локализира в повече от един участък от кожата на тялото/глава, гърди, гръб и двете ръце/. Това наложи прекратяване на приема на Телапревир на седмица 1, като лечението с PegINF и Ribavirin продължи до седмица 48.

КАШЛИЦА

При 3 пациенти се наблюдава кашлица. Само при един пациент, лекуван с Боцепревир се установи белодробна инфекция на седмица 5, доказана с рентгенография на бял дроб. Приложението на Азитромицин за 7 дни доведе до отзвучаване на клиничните оплаквания на пациента, нормализиране на CRP и резорбиране на промените в белия дроб рентгенологично.

АНАЛЕН ПРУРИТУС

7 пациенти Имаха анален пруритус и дискомфорт. 4 се лекуваха с тройна терапия с Телапревир и аналният дискомфорт беше по- изразен. Той се появи на първите 3-4 дни след включване към терапията на Телапревир. При тези пациенти спирането на Телапревир на седмица 16 доведе на аналния пруритус.

Характеристиката на значимите странични ефекти по пол и възраст е представена на таблица 48.

Таблица 48- Значими странични ефекти при лекуваните пациенти с тройна терапия според пола и възрастта им

Странични ефекти	Общо	Мъже	Жени	Възраст < 50г. N-21	Възраст >50 г. N- 14
Анемия	31	21	10	17	14
Тромбоцитопения	27	20	7	14	13
Отпадналост	19	9	10	9	10
Намален апетит	18	14	4	4	1
Дисгеузия	15	10	5	2	13
Неутропения	13	8	5	3	10
Алопеция	10	6	4	2	8
Анален пруритус	7	5	2	2	5
Кожни промени	5	4	1	2	3
Гадене, повръщане	5	2	3	1	4
Диария	5	3	2	4	1

КОМЕНТАР

Спиране на тройната терапия поради странични ефекти имаше при 3 пациенти, лекувани с тройна терапия с Боцепревир. При един пациент, лекуван с Телапревир, протеазният инхибитор се спря на седмица 12 поради кожен обрив, обхващ повече от 50% от телесната повърхност. Изразените странични ефекти при пациентите, лекувани с тройна терапия са наблюдавани при пациентите на възраст над 50г. Жените проявяват по-често анемия, сравнение с мъжете.

Корекцията на страничните ефекти при 31 пациента в хода на лечение с тройна терапия с дава възможност за продължаване на терапията до края и осигурява сравнително добър комфорт на пациентите, както и възможност за нормален живот, трудоспособност и извършване на ежедневните дейности.

При изразен анемичен синдром първа стъпка е редукция в дозата на рибавирин. Изглежда това е много по-ефективна мярка в дългосрочен план, сравнение с приложението на Еритропоетин, особено рязкото с 400 мг, а не стъпаловидно намаляване на дозата.

Еритропоетинът осигурява терен за продължаване на лечението при Нв под 90 г/л., но той не покачва значимо хемоглобина и не подобрява съществено качеството на живот на пациентите и тяхното самочувствие. Единствено хемотрансфузията осигурява бързо покачване на хемоглобина и възвръща, макар и за кратък период от време комфорта на болните.

Приложението на Тромбопак при пациенти с чернодробна цироза не довежда до значимо покачване в броя на тромбоцитите. Все пак при възможност за приложението му се препоръчва като втора стъпка /след редукция дозата на интерферона/ при понижение на тромбоцитите под 60 г/л.

Редукцията в дозата на пегелирания интерферон е разумна и най-често ефективна и достатъчна стъпка при пациенти с изразена неутропения. Ние осъществявахме контрол на ПКК и ДКК една седмица след редуцираната доза и при възможност се връщаме към пълна доза на пегелирания интерферон. Down-up стратегията на фона на контрол над левкоцити и неутрофили гарантира продължаване на лечението с ефективната и безопасна за пациента доза на всеки един етап от тройната терапия с P1 първа генерация.

На фона на тройна терапия кашличният синдром, какъвто наблюдавахме , изисква внимателна интерпретация. Обикновено рентгенова графия на сърце и бял дроб, ПКК и ДКК, както и изследване на CRP са разумна първа стъпка. Изключването на бактериална инфекция е от особена важност за продължаване на тройната терапия. Приложението на антибиотик с широк антибактериален спектър на действие при данни за инфекция е абсолютно показано и осигурява терен на продължаване на тройната терапия с P1.

По отношение на наблюдаваните странични ефекти в хода на тройната терапия се установи, че пациентите, които при предходни стандартни лечения с PEG INFи RBV са били с анемичен синдром, при тройната терапия с протеазен инхибитор той е още по-изразен. Младите пациенти

/възраст под 50 год./ понасят по-лесно терапията сравнение с по-възрастните пациенти/ възраст над 50 год./. В анализираната група жените по-често сравнение с мъжете проявяват анемия, налагаща мерки за нейната корекция.

IV.6.2. Странични ефекти при безинтерферонова терапия

Най- честите наблюдаваните в хода на безинтерфероновата терапия странични ефекти са представени на таблица 49

Таблица 49- Честота на страничните ефекти при пациентите лекувани с тройна терапия

Страничен ефект	Честота
Хипербилирубинемия /общ бил.>30/	7/10
Анемия/ Нв <120 g/l/	5/10
Безсъние/ Нарушение в ритъма на съня	4/10
Сърбеж	3/10
Преходно покачване на АСТ и АЛТ	1/10

АНЕМИЯ

Анемичен синдром степен 1: Само при един пациент се разви

анемията степен 1 / Нв до 100 гр/л/. При него не редуцирахме дозата на рибавирин.

Анемичен синдром степен 2: Четирима пациента развиха степен 2 на анемия/ Нв 100-80 гр/л/. При тях редуцирахме дозата на рибавирин с 200 мг. Най- изявена беше анемията в периода седмица 4-8 от терапията.

Анемичен синдром степен 3: Само един пациент разви степен 3 анемия/ Нв под 80 гр/л/. При него редуцирахме дозата на рибавирин с 400 мг.

ХИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ

Най- изявено беше покачването на общия билирубин >30 /още на 5 ден след започване на терапията и продължи до края и с постепенно спадане. Само при един пациент наблюдавахме покачване на общия билирубин до 98. След спиране на терапията стойностите спаднаха до границите на нормата.

ПРЕХОДНО ПОКАЧВАНЕ НА АЛАТ И АСТ

Само при един пациент наблюдавахме преходно покачване на АЛТ и АСТ. АЛТ достигна максимална стойност до 247 на седмица 8, а АСТ до 109 на седмица 4.

Честотата и тежестта на страничните ефекти е значимо по- малка при пациентите, лекувани с безинтерферонова терапия. При нито един

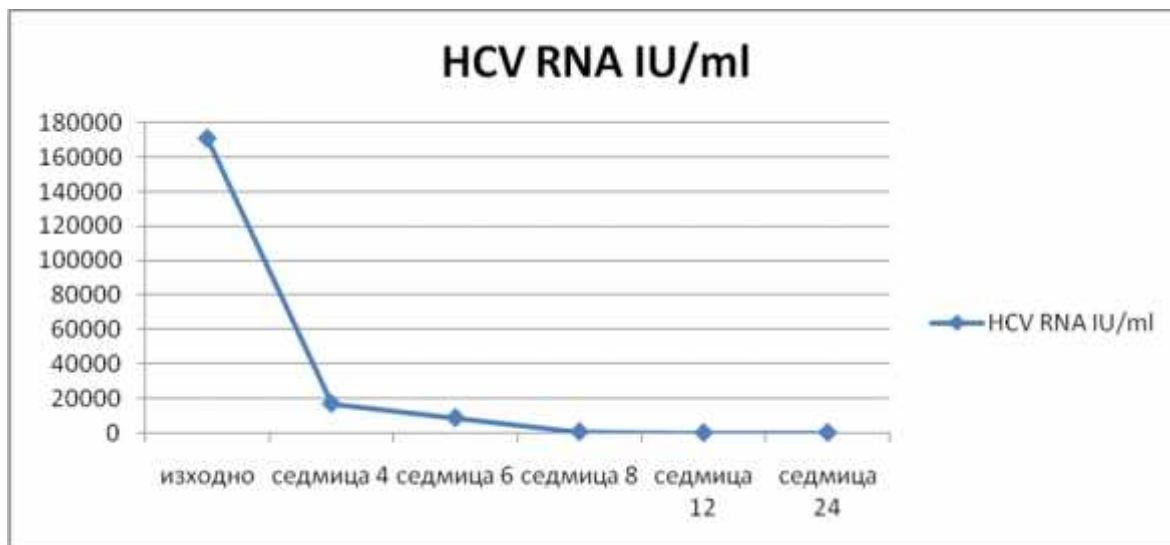
пациент не се наложи прекратяване на терапията поради странични ефекти. Поносимостта на страничните ефекти е по- лека и не наложи допълнителни мерки.

IV.7. Клинични илюстрации

IV.7.1. Пациенти лекувани с тройна терапия с Боцепревир

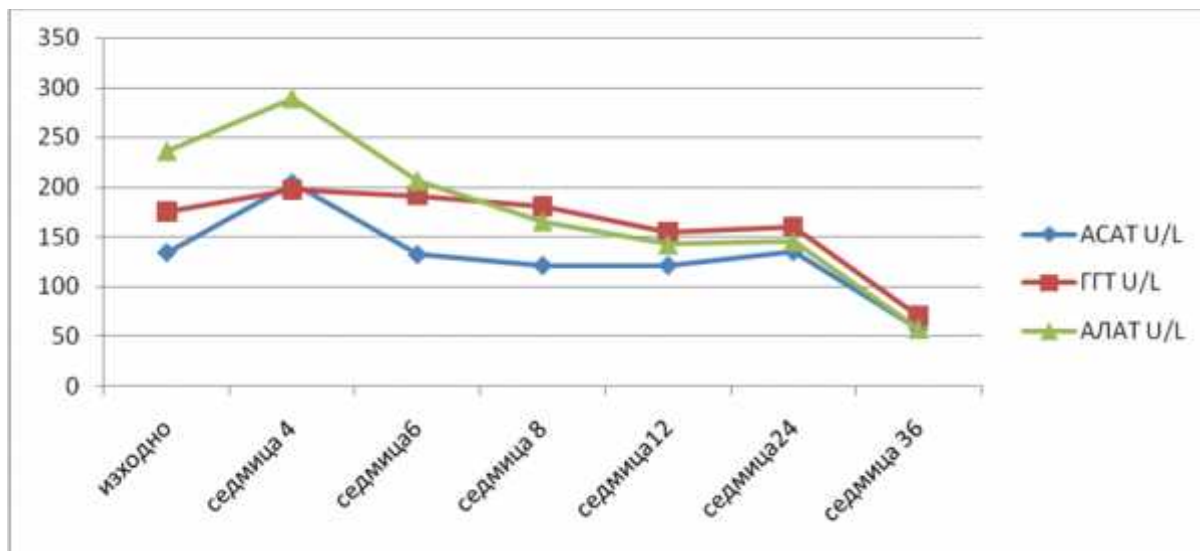
1. Мъж на 39 години с HCV- чернодробна цироза, неотговорил на три предходни курса на лечение с PegINF и ribavirin, без отговор на тях и C/T IL 28 В генотип. Пациентът е нямал негативиране на HCV RNA при нито едно от предходните лечения . За първи път в хода на тройната терапия с Боцепревир при него се наблюдава негативиране на вирусната HCV RNA на седмица 12 , но на седмица 24 се установи доловимо ниво на вирусно размножаване- 119 IU/ ml и тройната терапия с Боцепревир беше преустановена:

Фигура 32- HCV RNA в хода на тройна терапия с Боцепревир при мъж на 39 г., неотговорил на три предходни курса на PEGINF и RBV, C/T IL 28 В генотип



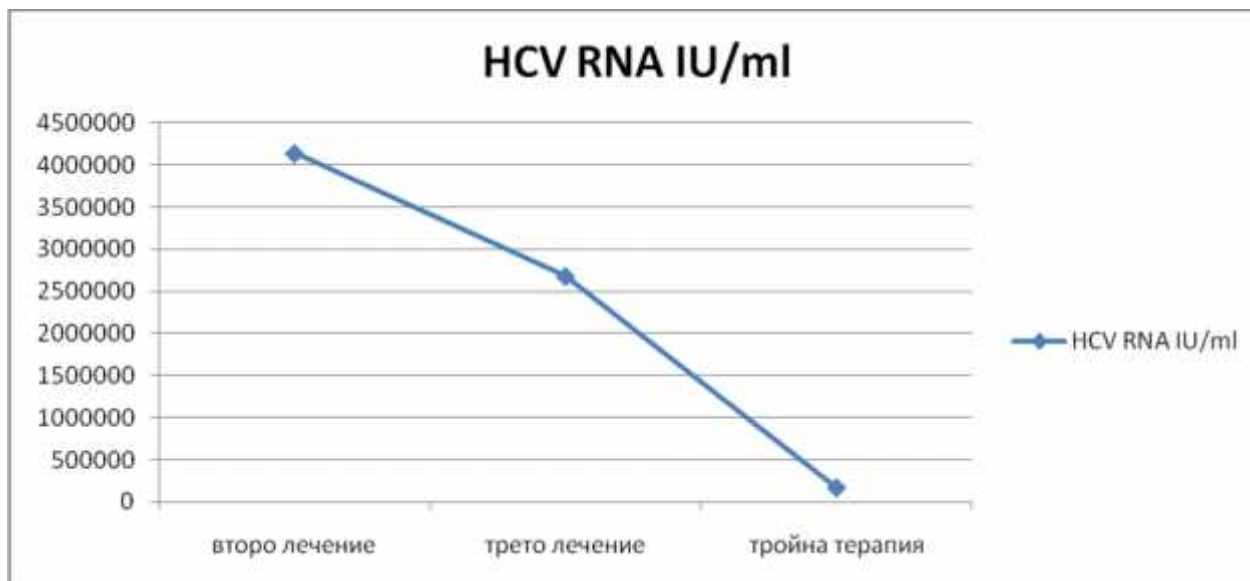
Пациентът започна тройната терапия със стойности на АСТ 3,5 пъти над ГРГ. В хода на лечението се наблюдава покачване на седмица 4, последвано от спад още на седмица 6 /2 седмици след включване към тройната терапия на Боцепрер/ и този спад продължи и след прекратяване на тройната терапия. Същата тенденция се наблюдава и за АЛТ и ГГТ.

Фигура 33- АСТ, АЛТ и ГГТ в хода на тройна терапия с Боцепревир при мъж на 39 г., неотговорил на три предходни курса на PEG INF и RBV , С/Т IL 28 В генотип



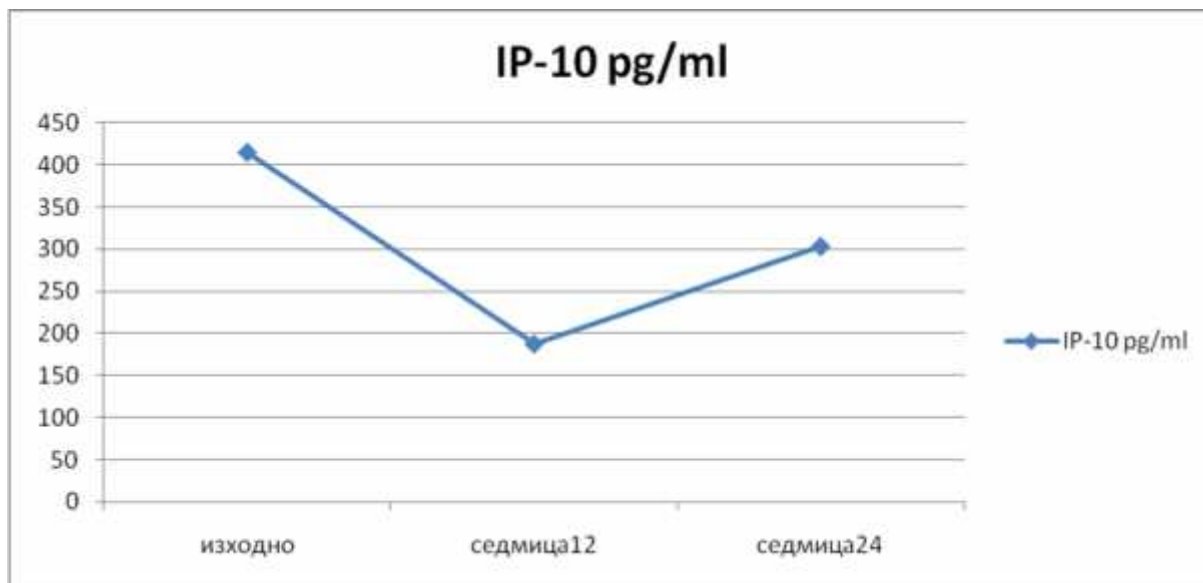
Поради липса на данни за изходната HCV RNA от първото лечение на пациента, анализирахме динамиката на изходната HCV RNA от второто, третото лечение и това с тройна терапия. Пациентът започва всяка следваща терапия с по-ниски стойности на HCV RNA.

Фигура 34-Изходна HCV RNA при второ и трето лечение с PEGINF/RBV и преди тройна терапия с Боцепревир при мъж на 39 г., неотговорил на три предходни курса на PEGINF иRBV, C/T IL 28 В генотип



Пациентът започна тройната терапия с високи стойности на IP-10, като на седмица 12 се наблюдава спад, последван от покачване на седмица 24, но стойностите останаха по-ниски от изходните.

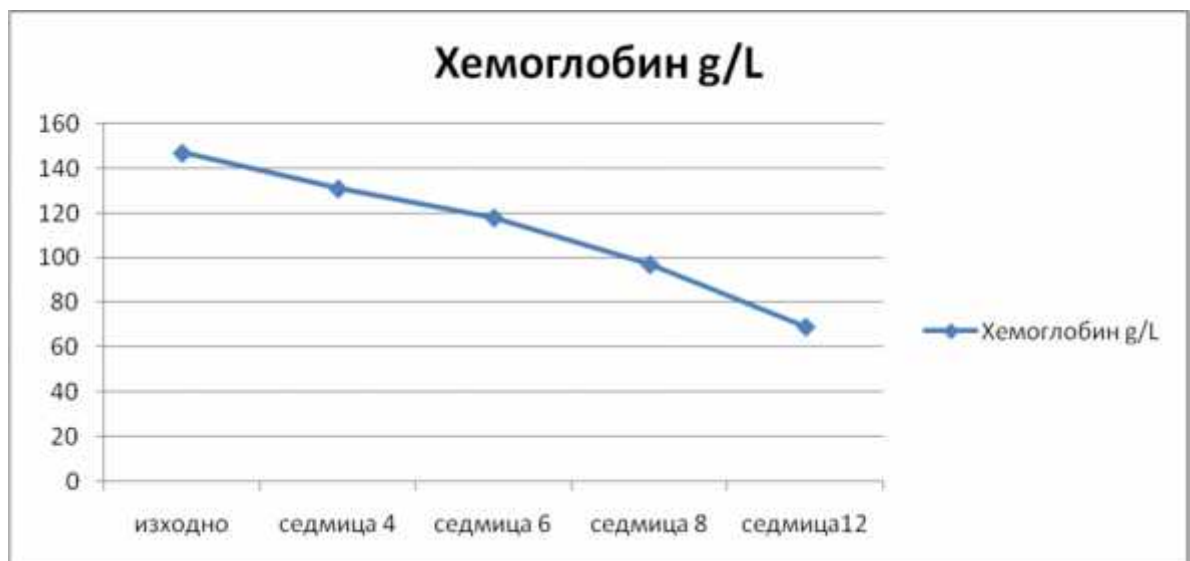
Фигура 35- IP-10 в хода на тройна терапия с Боцепревир при мъж на 39 г., неотговорил на три предходни курса на PEGINF и RBV, С/Т IL 28 В генотип



Дори и неуспешни, терапиите с Peg INF и RBV имат отношение пациентът да стартира следващата терапия с по-ниско ниво на HCV RNA.

2. Жена на 58 години, с HCV- чернодробна цироза, T/T IL 28 В генотип с едно предходно лечение с PegInf и ribavirin, след спиране на което се наблюдава реактивиране на болестта. След започване на тройна терапия с Боцепревив се наблюдава анемичен синдром / първа степен/ още на седмица 6. Това наложи редукция в дозата на RBV двукратно с 200 мг на седмица 6 и с 400 мг на седмица 8. Така от седмица 8 до седмица 12 пациентката имаше прием само на 400 мг/ дн. рибавирин. Въпреки намалените дози на RBV поради изразен анемичен синдром /трета степен/ на седмица 12 и тежка астения до невъзможност на пациентката да се самообслужва, въпреки постигнатия ранен вирусологичен отговор тройната терапия с Боцепревив се прекрати. При пациентката се направиха трансфузии на две единици еритроцитна маса, но продължи изразения астено-динамичен синдром до невъзможност за работоспособност и трудно самообслужване.

Фигура 36 - Хемоглобин в хода на тройна терапия с Боцепревир при жена на 57 г., реактивирала болестта след един курс с PEG INF и RBV , T/T IL 28 В генотип

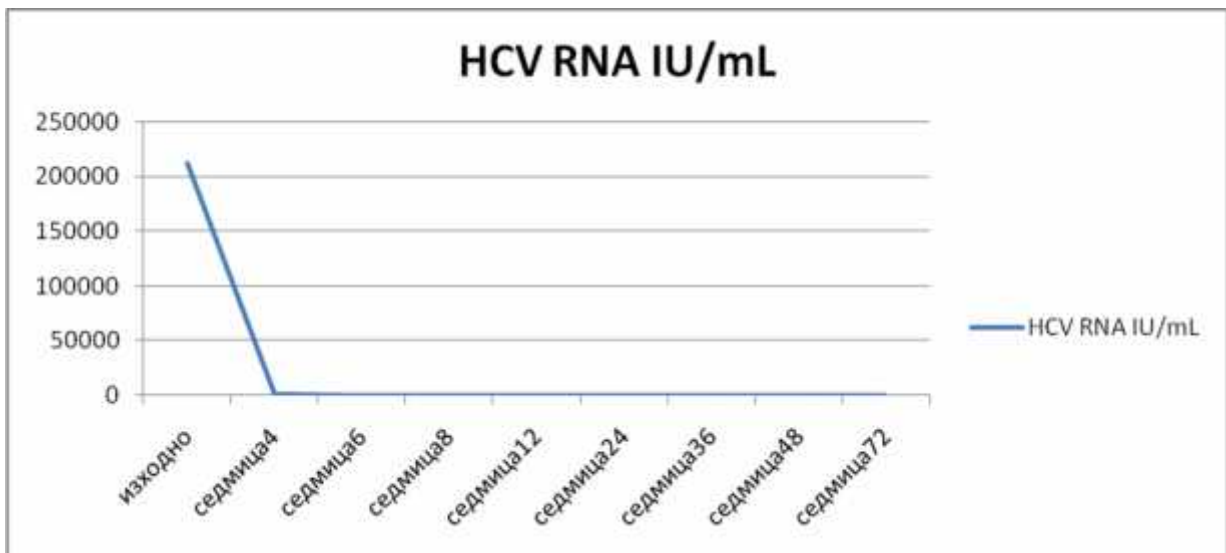


Пациентката беше проследена на следващи етапи и беше с негативна HCV RNA 24, 48 и 72 седмици след прекратяване на тройната терапия с Боцепревир.

3.Мъж на 39 години, без данни за напреднала чернодробна болест /МЕТАВИР А1Ф1/, при когото е проведено 24- седмично лечение с PEGINF+RBV+PI съобразно препоръките на фирмата производител за продължителност на лечението според постигнатия вирусологичен отговор в хода на терапията. Наблюдава с реактивиране на болестта при пациента с позитивна HCV RNA 24 седмици след прекратяване на терапията. При него се започна тройна терапия с Боцепревир за 48

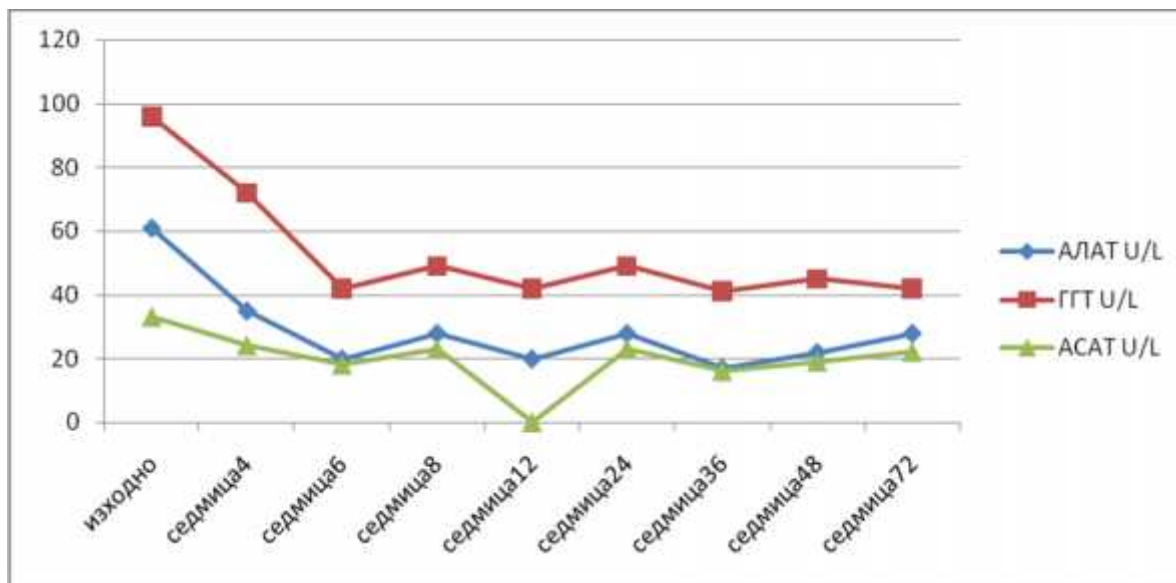
седмици. Пациентът стартира терапията с стойности на АЛТ 2 пъти над ГРГ и на ГГТ – 3 пъти над ГРГ. На седмица 6 пациентът беше с негативна HCV RNA, като тя остана трайно негативирана на проследяваните етапи както до края на 48- седмичното лечение, така и на седмица 24 и седмица 48 седмици след прекратяването му.

Фигура 37- HCV RNA в хода на тройна терапия с Боцепревир при мъж на 39 г., неотговорил на предходен курс на PEG INF, RBV и PI



На същият етап на негативиране на HCV RNA се наблюдава и изчезване на трансаминазната активност, като стойностите на АЛТ и ГГТ останаха по-ниски от изходните по време на цялото лечение и 24 седмици след прекратяването му.

Фигура 38- АСТ, АЛТ и ГГТ в хода на тройна терапия с Боцепревир при мъж на 39 г., неотговорил на предходен курс на PEG INF, RBV и PI



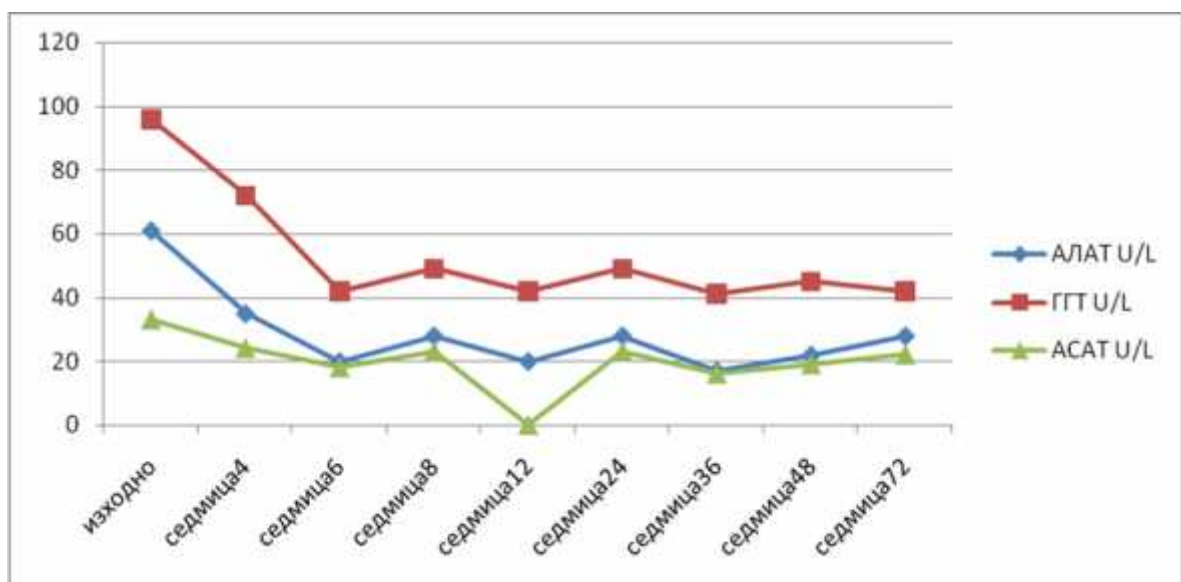
Достатъчната продължителност на терапията с протеазен инхибитор осигурява по-голям шанс за трайно негативиране на HCV RNA и излекуване.

4. Мъж на 43 години с чернодробна цироза, неогговорил на предходно лечение с PegIn1 и ribavirin, C/T IL 28B генотип. Започна се лечение с тройна терапия с Боцепревир, като на седмица 12 не се постигна негативиране на HCV RNA- 149 IU/ml. Въпреки това не прекратихме тройната терапия, а изследвахме HCV RNA на седмица 16, когато се установи негативиране. Такова недоловимо ниво на HCV RNA остана до края на терапията, но при пациента не се наблюдаваше нормализиране на трансаминазната активност по време на цялата 48-седмична тройна терапия. На седмица 12 се установи спад в нивото на IP-10, но на седмица 48 последва покачване на стойностите му, но те останаха пониски от изходните. На седмица 54/ 6 седмици след приключване на тройната терапия/ пациентът се яви на визита поради отпадналост и общо неразположение. От клиничния преглед и лабораторните

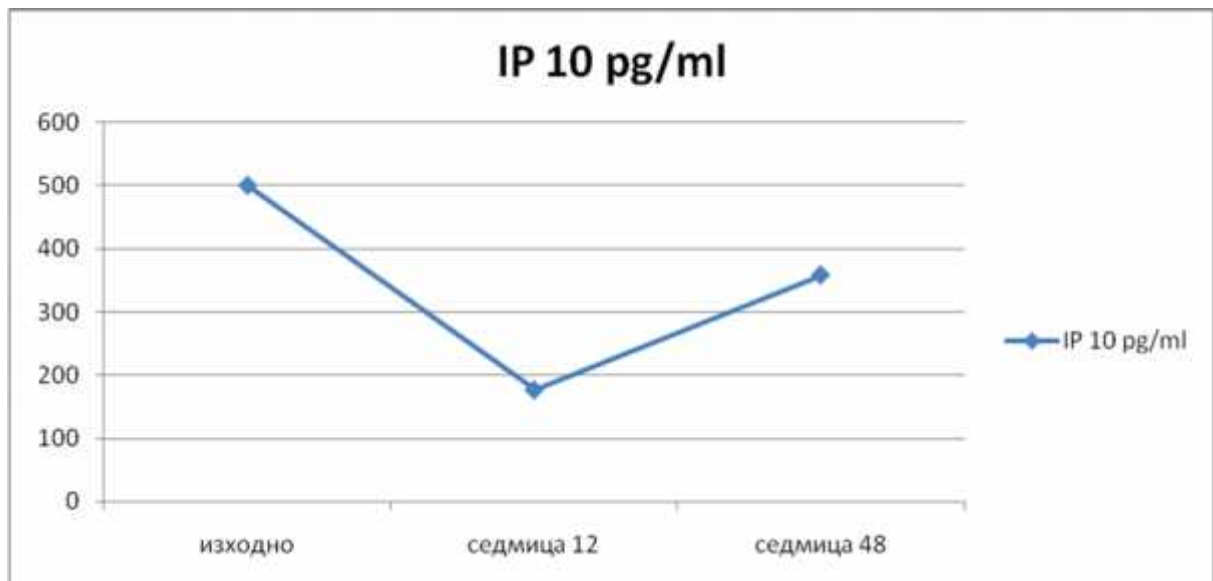
изследвания не се установиха белези за декомпенсация на чернодробната цирроза- пациентът нямаше прояви на енцефалопатия, липсваше иктер, асцит, имаше нормални стойности на албумин. От вирусологичните изследвания се установи позитивиране на HCV RNA със стойности по- високи от изходните.

Нашият опит показва, че няма полза от удължаване на тройната терапия с Боцепревир, ако е налице доловимо ниво на HCV RNA > 100 IU/ml на седмица 12.

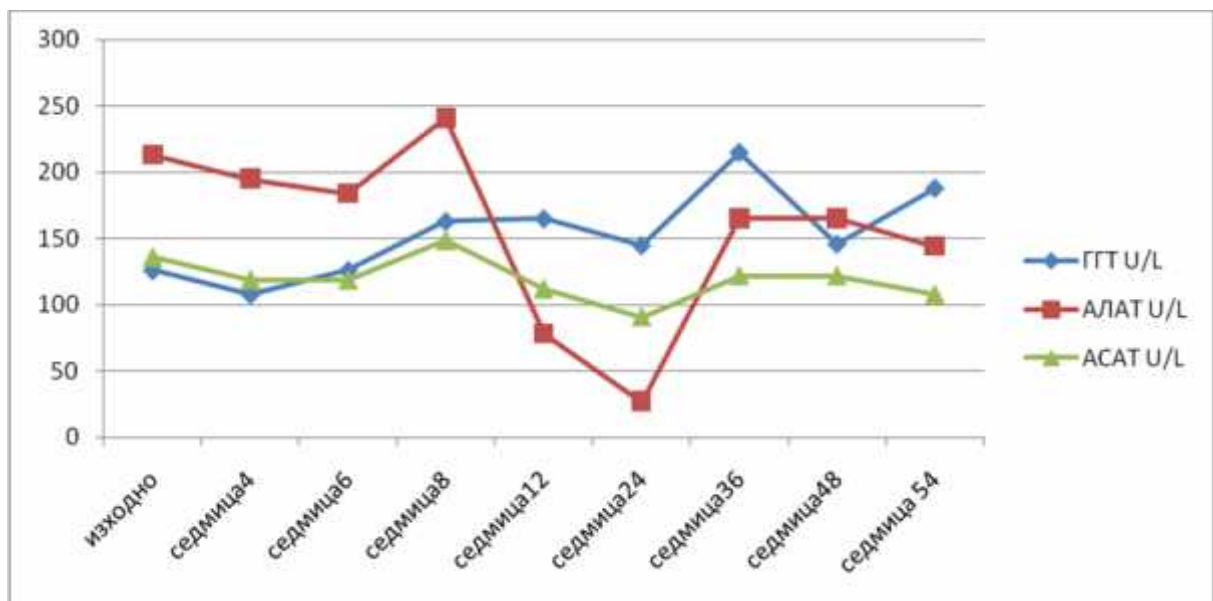
Фигура 39- АСТ, АЛТ и ГГТ в хода на тройна терапия с Боцепревир при мъж на 43 г. с чернодробна цирроза, неотговорил на предходен курс на PEG INF и RBV , С/Т IL 28В генотип



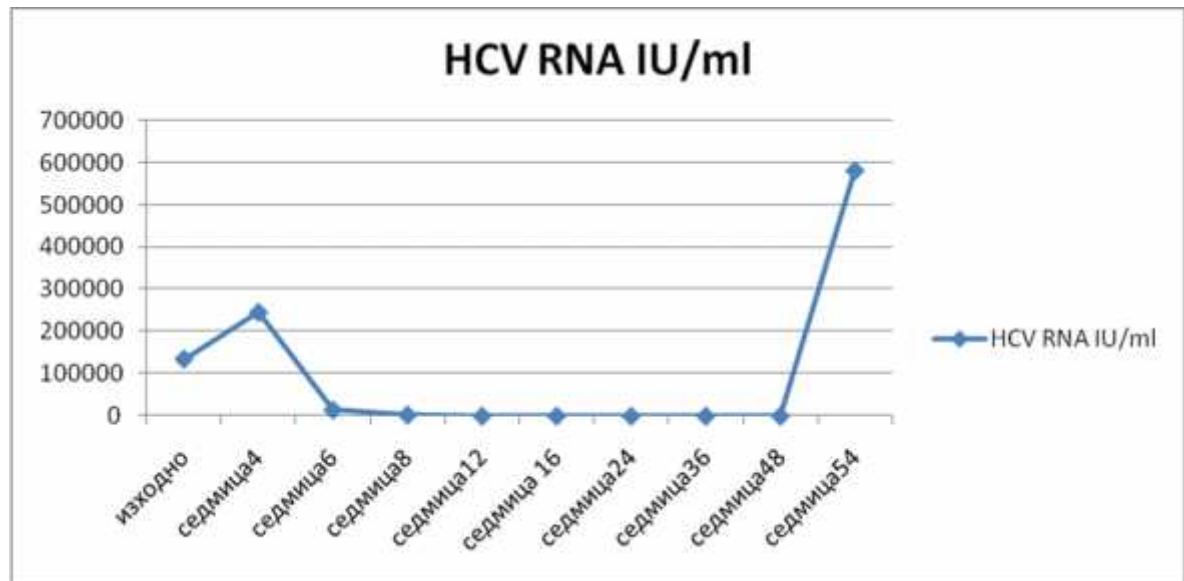
Фигура 40- IP-10 в хода на тройна терапия с Боцепревир при мъж на 43 г. с чернодробна цирроза, неотговорил на предходен курс на PegINF и RBV, С/Т IL 28В генотип



Фигура 41- АСТ, АЛТ и ГГТ в хода на тройна терапия с Боцепревир при мъж на 43 г. с чернодробна цироза, неотговорил на предходен курс на PEG INF и RBV , С/Т IL 28В генотип



Фигура 42- HCV RNA в хода на тройна терапия с Боцепревир при мъж на 43 г. с чернодробна цироза, неотговорил на предходен курс на PEGINF и RBV, С/Т IL 28В генотип



IV.7.2. Пациенти лекувани с безинтерферонова терапия

1. Жена на 68 години с HCV- чернодробна цироза генотип 1в, съпътстващ захарен диабет тип 2 и артериална хипертония, anti-HBc total +/- полож., без отговор на предходна терапия с Peginon и ribavirin ехографски и КТ данни за ПЧР, верифициран хистологично. Провела TACE и PFA преди започване на антивирусна терапия с ombitasvir, paritaprevir/ritonavir, dasabuvir + RBV за 12 седмици. По време на терапията най-изразените странични ефекти бяха анемия, преходно покачване на билерубина и отпадналост. Поради изходно по-

нисък хемоглобин/ 1-ва степен анемия/ началната доза на RBV беше намалена/ 800 мг вместо 1000 мг/. В хода на лечението се наблюдава спад на хемоглобина, в най- висока степен на 8- ма седмица/ 3- та степен анемия/ от началото на терапията, а намаляване на дозата на RBV се предприе още на 4- та седмица поради налична 2- ра степен анемия. В края на терапията анемията беше 2- ра степен с постепенно покачване на хемоглобина до изходната стойност.

Покачване на билирубина се наблюдава още на 1- ва седмица след започване на терапията, без това увеличение да е съпътствано от покачване на чернодробните трансаминази, спад на албумина и удължаване на протромбиновото време, както и без данни за чернодробна декомпенсация/ асцит, чернодробна енцефалопатия, кървене/. При пика на билирубина не се наблюдава спад в стойностите на хемоглобина, така че бързото покачване на билирубина не може да бъде обяснено с RBV - свързана хемолиза.

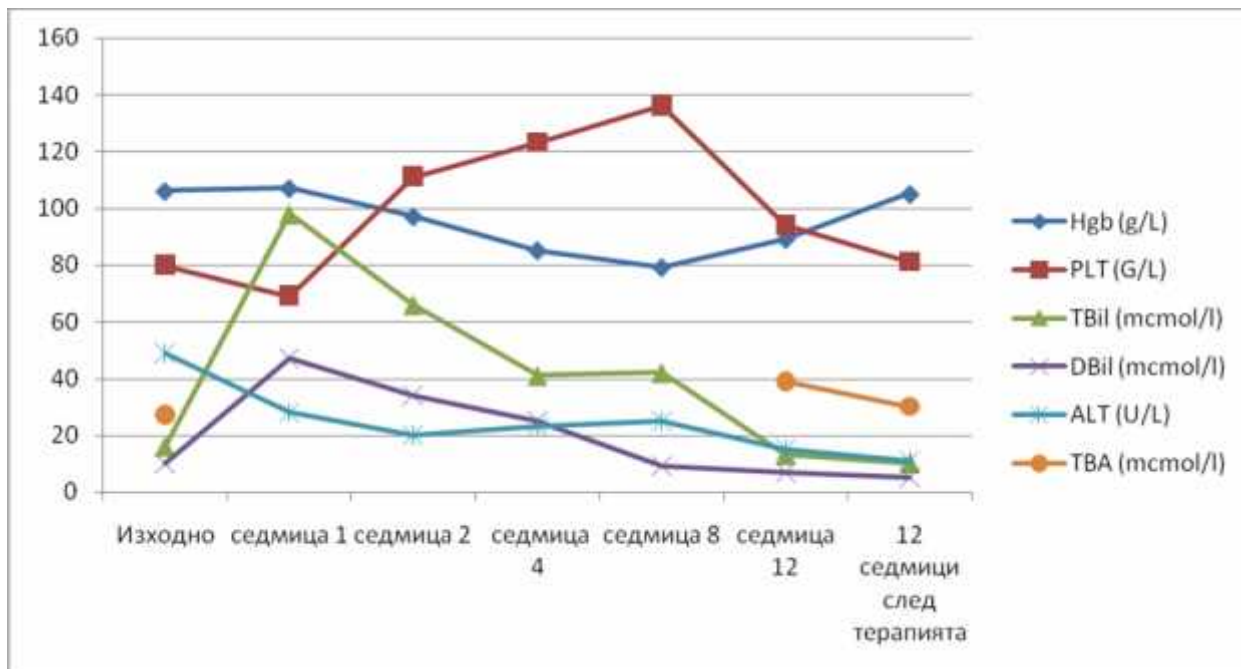
Пациентката стартира терапията с високи стойности на жлъчните киселини/ 27 mcmol/L/ , като в хода на терапията те се покачиха до 39 mcmol/L и се наблюдава спад след приключване на терапията.

Най- изразена отпадналост имаше пациентката по време на първата седмица от терапията, като тя остана да персистира по време на цялото лечение.

Още на седмица 2 от началото на безинтерфероновата терапия пациентката беше с недоловима HCV RNA и тя остана такава до края

на лечението. При проследяването на пациентката тя беше с недоловима HCV RNA и 12 седмици след спиране на лечението. Оценихме активността и фиброзата на болестта чрез FIBROMAX изходно и в края на 12- седмичното безинтерфероново лечение. Установихме намаляване на активността от A1-2 на A0, но не и на фиброзата, която остана непроменена- Ф4.

Фигура 43- Хемоглобин, тромбоцити, общ и директен билирубин, АЛТ и жлъчни киселини при пациентка на 68 години с HCV- чернодробна цирроза генотип 1в на в хода на безинтерфероновата терапия



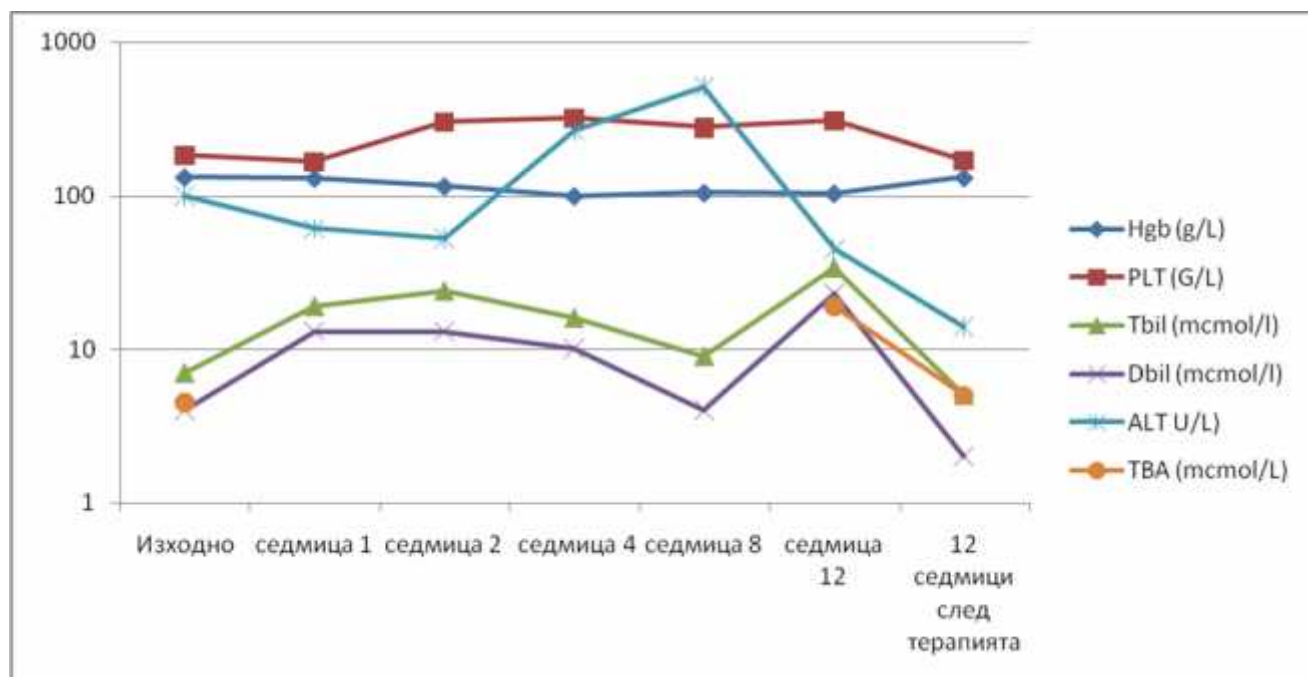
1. Мъж на 76 години с HCV- чернодробна цирроза генотип 1b, anti-HVctotal +/- полож. и прибрзващ захарен диабет тип 2,

артериална хипертония и дооброкачествена простатна хиперплазия. Провел едно предходно лечение с IFN/RBV за 48 седм., като се установява реактивиране на болестта. От тогава с непрекъснато завишени стойности на чернодробните трансаминази до 3 пъти над ГРГ. 3 години преди стартиране на безинтерфероновата терапия при пациента се установява НСС на фона на непрекъснато нарастващи стойности на AFP, потвърдено с контрастно-усилена ехография и КТ, без данни за декомпенсация на чернодробната цироза. Огнищата третирани с TACE двукратно.

Започнахме безинтерференова терапия с ombitasvir, paritaprevir/ritonavir, dasabuvir + Ribavirin за 12 седмици.

Още на седмица 2 от началото на терапията пациентът негативира HCV RNA и тя остана такава до края на лечението. При проследяването HCV RNA остана недоловима и 12 седмици след спиране на лечението. Оценихме активността и фиброзата на болестта чрез FIBROMAX изходно и в края на 12-седмичното безинтерференово лечение. Ккато активността, така и фиброзата останаха непроменени /А3 Ф4/.

Фигура 44- Хемоглобин, тромбоцити, общ и директен билирубин, АЛТ и жлъчни киселини при пациент на 76 години с HCV- чернодробна цироза генотип 1b в хода на безинтерфероновата терапия

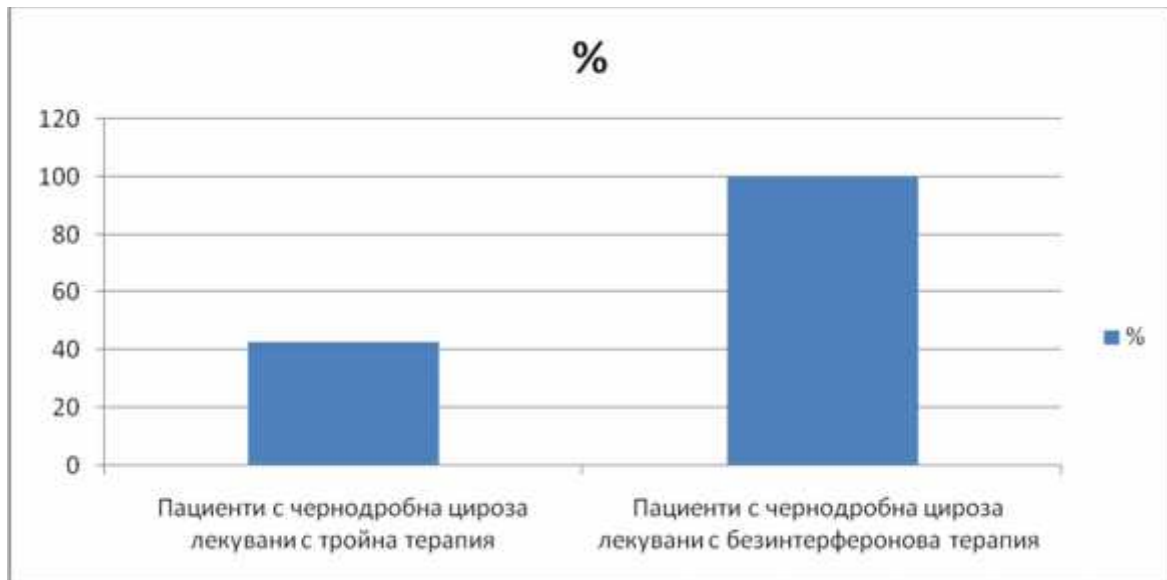


Най-значимият страничен ефект по време на терапията беше покачването на аминотрансферазите, най-изразено на 6-та седмица. (АЛТ токсична степен -4), последвано от прогресивно спадане на стойностите до изходните нива на 12-та седмица. Наблюдава се и покачване на билирубина, с най-високи нива в края на 12-седмичната терапия. Хипербилирубинемията беше съпътствана от удължаване на РТ на 6-та седмица от началото на терапията, но без спад на албумина. Друг значим проблем по време на терапията беше потенциалното лекарствено взаимодействие с tamsulosin, употребяван при пациента по повод на простатната хипертрофия. На 1-вата седмица при пациента се появи дизурия, без ехографски данни за ретенция на урина и без покачване на PSA. Въпреки че нямаше данни за уринарна инфекция при пациента се започна антибактериална терапия с Ципрофлоксацин, което не доведе до значимо намаляване на оплаквания. След приключване на антибиотичния курс приемът на tamsulosin бе възстановен в намалена доза и дизуричните оплаквания изчезнаха.

IV.8. Сравняване на двете схеми на лечение

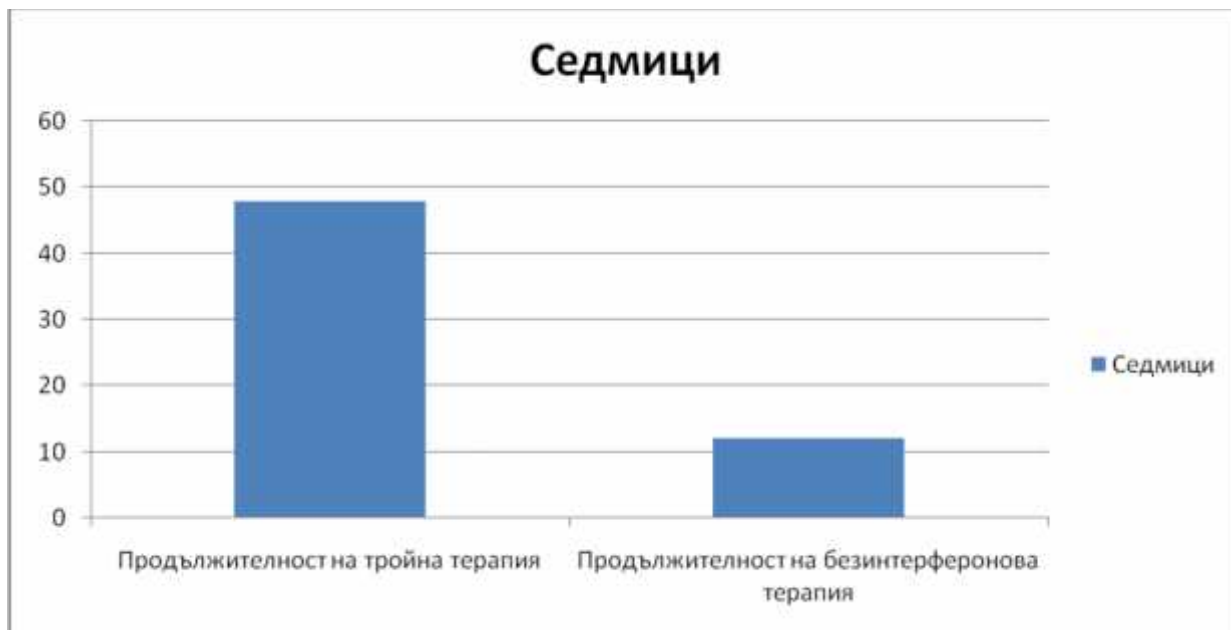
Ефективността на безинтерфероновата терапия е 100% в групата пациенти лекувани с нея срещу 77% в групата пациенти, лекувани с тройна терапия- фигура 45.

Фигура 45- Ефективност на тройна терапия и на безинтерферонова терапия



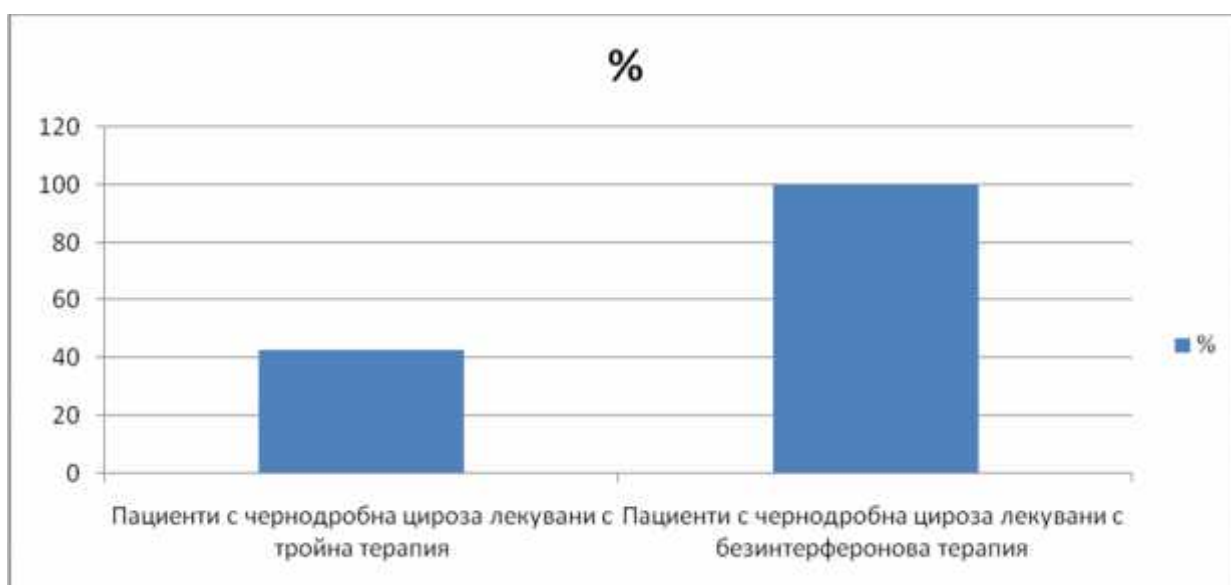
Продължителността на безинтерфероновата терапия е много по-малка от тази на тройната терапия- дванадесетседмично срещу четиредесет и осем седмично лечение- фигура 46.

Фигура 46- Продължителност на тройна терапия и на безинтерферонова терапия



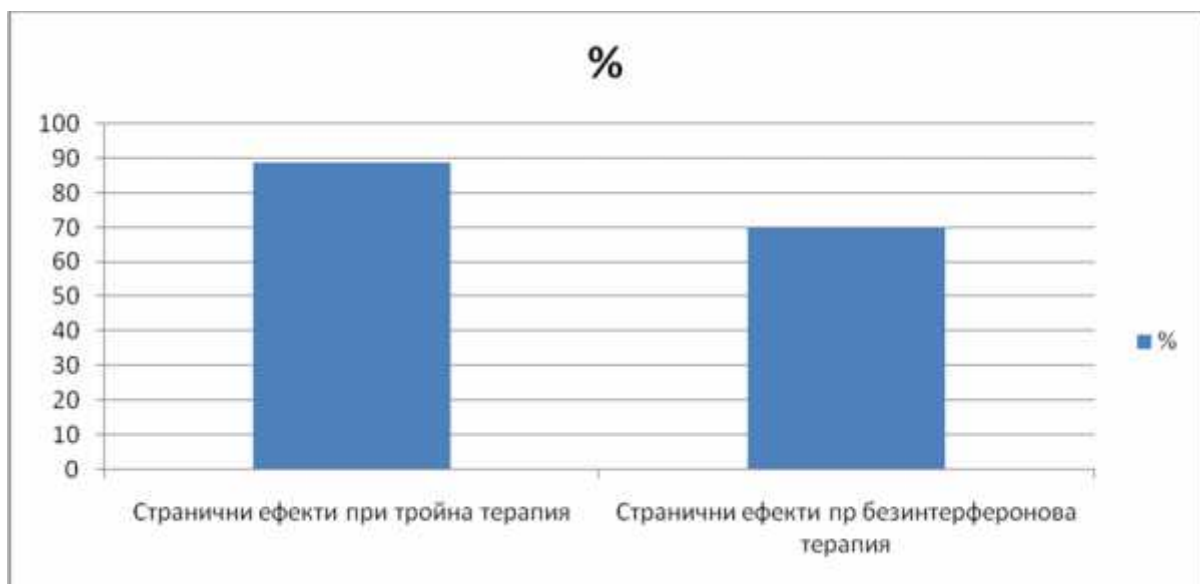
Всички пациенти, лекувани с безинтерферонова терапия бяха с HCV-чернодробна цироза, докато в групата на лекуваните с тройна терапия 15/35 (43%) бяха с чернодробна цироза- фигура 47.

Фигура 47- Честота на пациентите с чернодробна цироза в групата лекувани с тройна и с безинтерферонова терапия



В хода на безинтерфероновата терапия се наблюдаваха много по-малко странични ефекти, които бяха преходни.- фигура 48.

Фигура 48- Честота на странични ефекти /в %/ в хода на лечение с тройна терапия и с безинтерферонова терапия



Най-чест от тях беше преходното покачване на общия билирубин, последван от анемията, а най-рядък- преходното покачване на АСТ и АЛТ. Единствено при анемията се предприеха мерки за нейното задълбочаване чрез редукция в дозата на RBV. При нито един пациент не наложи спиране на безинтерфероновото лечение поради сериозни и застрашаващи живота на пациентите странични ефекти.

По време на тройната терапия се наблюдаваха странични ефекти с по-голяма честота и по-голяма продължителност сравнение с безинтерфероновата терапия. Те наложиха мерки за тяхната корекция с оглед продължаване на тройната терапия до края и. Най-чест страничен

ефект беше анемията, следвана от тромбоцитопенията и отпадналостта , а най- рядки- гаденето и повръщането, кожните обриви и диарията.

И при двете терапии- тройна и безинтерферонова, се наблюдава спад в стойностите на алфа 2- Макроглобулина на седмица 12 сравнение с изходните.

При пациентите, лекувани с безинтерферонова терапия не са коригирани при скрининга фактори, които биха имали значение за трайния вирусологичен отговор. При пациентите, лекувани с тройна терапия се коригираха фактори, които имат отношение към постигането на траен вирусологичен отговор.

КОМЕНТАР

Безинтерфероновата терапия осигурява по- голяма ефективност при по- малко странични ефекти и по- кратка продължителност на лечение сравнение с тройната терапия с PI.

V.Обсъждане

ЛЕЧЕНИЕ С ТРОЙНА ТЕРАПИЯ

Постигнатата ефективност от лечението (77%) с четиредест и осем седмична тройна терапия с протеазен инхибитор в лекуваната група пациенти, неотговорили на предходна терапия с INF и Ribavirin е по-голяма от тази, цитирана в данните от много други страни.

Пациентите, включени за лечение с тройна терапия бяха внимателно подбрани от голяма група болни, неотговорили или реактивирали болестта след предходна терапия с INF и RBV. След анализ на страничните ефекти и поносимостта от предходни лечения с INF и RBV, пациентите, за които имахме съмнение, че ще проявят по-голям процент и по-тежки странични ефекти не бяха включени в групата на лекуваните с тройна терапия. По този начин намалихме броя на пациентите, при които тройната терапия с протеазен инхибитор би се спряла поради сериозни и тежки странични явления на по-ранен етап и не би довела до оздравяване на пациента като краен ефект, който целим.

Корекцията на негативните предиктори за траен вирусологичен отговор при 29% от групата преди започване на лечението с тройна терапия вероятно увеличава шанса за излекуване на тези пациенти или поне го изравнява с този на пациентите, при които не е извършвана корекция на негативни предиктори. При 2/3 от тях се наложи корекция на повече от един негативен предиктор за траен отговор.

Най- голям процент от отговорилите на тройна терапия (89%) са тези пациенти, които са имали реактивация на болестта при предходно лечение с INF и RBV. Трайното негативиране на HCV RNA по време на предходна терапия увеличава шанса за излекуване на пациентите с тройна терапия.

Неотговорилите пациенти на предходна терапия с INF и RBV отговарят по-трудно и на тройната терапия. В лекуваната група пациенти с тройна терапия неотговорилите на предходна терапия с INF и RBV имат най-малка успеваемост от новата терапия (50%) . Изглежда отговорът от предходно лечение има много по- голямо значение за отговора от тройната терапия с протеазен инхибитор сравнение с броя предшестващи лечения с INF и RBV. Не установихме статистически значима разлика в отговора на пациентите на тройна терапия и броя предшестващи курсове с INF и RBV.

Пациентите стартираха тройната терапия с по- ниски нива на HCV RNA сравнение с предходни терапии с INF и RBV и така предходните терапии, макар и неуспешни оказват влияние върху шанса за излекуване на пациентите с тройна терапия. Няма цитирани данни в световната литература за това по- ниско изходно ниво на HCV RNA преди тройна терапия у неотговорили на предходна терапия с INF и RBV пациенти.

Негативирането на HCV RNA в края на въвеждащата фаза с INF и RBV е много добър и надежден предиктор за траен вирусологичен отговор към тройната терапия с протеазен инхибитор. Всички пациенти от лекуваните с

тройна терапия, които имаха такова негативиране в края на въвеждащата фаза оздравяха.

Половината от болните, при които не беше постигнато такова негативиране на HCV RNA $\geq 1 \log$ IU/mL

HCV RNA 4 седмици след включването на протеазен инхибитор е надежден предиктор за траен вирусологичен отговор към тройната терапия. Всички пациенти от нашата група, при които не е постигнато такова негативиране на седмица 8 или HCV RNA $\geq 3 \log_{10}$

Само един пациент от групата, лекувани с тройна терапия имаше реактивация на болестта след спиране на лечението. Този пациент е с чернодробна цироза. При него беше налична позитивна HCV RNA - 149 IU/mL на седмица 12, но ние продължихме тройната терапия, като изследвахме отново HCV RNA на седмица 16, когато HCV RNA беше негативна и продължихме тройната терапия. Не се наблюдава, обаче, нормализиране на АСТ, АЛТ и ГГТ по време на целия 48- седмичен курс на лечение. Нашият опит показва, че при наличие на HCV RNA > 100 IU/mL на седмица 12, дори и по-късното негативиране на HCV RNA след този етап не води до излекуване на пациентите и не е показано тройната терапия да

се продължава, тъй като не се постига крайната цел за излекуване на пациента и се понасят по-дълго страничните ефекти от лечението без позитивен резултат.

В нашата група реактивиралите болестта пациенти с чернодробна цироза след лечение с тройна терапия с протеазен инхибитор са много по-малко сравнение с цитираните данни на много други страни. Не е ясно дали този по-нисък процент в тази лекувана група е свързан с по-добрия подбор на пациентите, които се лекуваха с тройна терапия и с корекцията на негативните предиктори за траен вирусологичен отговор.

Отговорилите пациенти на тройна терапия имат по-ниска изходна активност на болестта, оценена по МЕТАВИР. Освен активността, възрастта е също предиктор за траен отговор към тройната терапия. По-младите пациенти показват по-висока ефективност от тройната терапия.

Прогресивният спад на АСТ в хода на тройната терапия е предиктор за траен вирусологичен отговор.

Серумните нива на ГГТ намаляват значимо по време на тройната терапия и показват по-ниски стойности от изходните, но това установено намаляване е по-бавно сравнение с цитолитичните ензими АСТ и АЛТ. Спадът на АФ е по-муден от този на ГГТ. Двата ензима нямат еднопосочно движение защото промените не са в билиарния полюс на хепатоцита, а вероятно са свързани с инфилтрати в порталните пространства и пролиферация на жлъчни каналчета.

Страничните явления при пациентите, лекувани с тройна терапия бяха животозастрашаващи и станаха причина за спиране на лечението при 10% от лекуваните с Боцепревир. Този процент съвпада с цитираните данни на други европейски страни. При един пациент от лекуваните с Телапревир поради сериозен страничен ефект се наложи по-ранно спиране на протеазния инхибитор Телапревир, без обаче да се спре цялата терапия. Това не промени отговорът на пациента към тройната терапия и той оздравя.

Най-сериозните и налагащи мерки за тяхната корекция странични ефекти в хода на тройната терапия бяха анемията и изразената астено-динамия. По-тежка анемия-степен 3 имаше при пациентите, лекувани с Боцепревир сравнение с лекуваните с Телапревир. При лекуваните с Телапревир най-сериозният страничен ефект беше кожният обрив, наложил по-ранно спиране на протеазния инхибитор на седмица 12 при един пациент от групата. Нашите наблюдения са, че по-кратката 8-седмична терапия с Телапревир има същата успеваемост като 12-седмичната такава и при пациенти с проявени значими странични ефекти препоръчваме спиране на Телапревира, ако е бил прилаган поне 8 седмици.

Корекцията на страничните ефекти осигурява възможност за продължаване на тройната терапия до нейния край и увеличава шанса на пациентите за излекуване.

Пациентите, отговорили на тройна терапия, показват спад на нивото на IP-10, както на седмица 12, така и на седмица 48, за разлика от

неотговорилите пациенти, при които такъв спад не се наблюдава.

Вероятно спадането на на IP-10 е свързано с оздравителния процес при тези пациенти. Има сравнително малко данни на екипи в света, които са изследвали динамиката на IP-10 при тройна терапия и повече данни за динамиката му при двойна терапия с INF и RBV. Данните за спада на IP-10 при отговорилите пациенти на тройна терапия в нашата група пациенти съвпада с цитираните данни на други световни екипи, като това важи както за лекуваните с тройна терапия, така и за лекуваните с INF и RBV.

Същият спад на седмица 12 показва и алфа 2- Макроглобулина при пациентите, отговорили на тройната терапия. Неотговорилите пациенти започват с по- високи изходни стойности на алфа2- Макроглобулина и спадът при тях е по- малък. Спадът на алфа2- Макроглобулина може да бъде надежден предиктор за траен вирусологичен отговор при лекуваните пациенти с тройна терапия.

Спадът на тези два биологични маркери в хода на тройната терапия може да бъде надежден предиктор за траен вирусологичен отговор, особено при наличие на ниска активност на болестта и по- млада възраст на пациентите.

ЛЕЧЕНИЕ С БЕЗИНТЕРФЕРОНОВА ТЕРАПИЯ

След дванадесетседмичната безинтерферонова терапия всички пациенти в нашата група, неотговорили на предходно лечение с INF и RBV с компенсирана HCV- чернодробна цироза генотип 1 оздравяха при сравнително по- малка честота и тежест на проявени странични ефекти.

Нашите данни за ефективност на терапията съвпадат с данните на другите световни екипи.

При пациентите в тази група не са коригирани никакви негативни предиктори за отговор, както при тройната терапия, защото при тях се приложи безинтерферон базирана такава. Тези пациенти нямаха никакъв предварителен подбор, освен наличието на компенсирана чернодробна болест- Child- Pugh A.

Анемията, причинена от рибавирин, беше най- честият страничен ефект в тази група лекувани пациенти, но тя не беше така тежка, както при пациентите, лекувани с тройна терапия. При нито един пациент не се наложи спиране на безинтерфероновата терапия поради странични ефекти, а само редукция в дозата на рибавирин.

При всички пациенти в групата се наблюдава бързо негативиране на HCV RNA още на седмица 2 след началото на терапията. Това ниво остана трайно негативно при всички пациенти, както до края на лечението, така и в периода на 12 седмично проследяване след неговото спиране.

Динамиката на алфа 2 Макроглобулина при пациентите, лекувани с безинтерферонова терапия не показва разлика с отговорилите пациенти на тройна терапия. Спадът на алфа 2 Макроглобулина по време на безинтерфероновото лечение може да бъде надежден предиктор за отговор също както и към тройната терапия.

По време на безинтерфероновата терапия се наблюдава непрекъснато покачване на броя на тромбоцитите, като след спиране на терапията те

показват по- високи стойности сравнение с изходните. Това покачване на тромбоцитите в нашата група лекувани пациенти съвпада с наблюдаваното покачване в хода на безинтерфероновата терапия от други световни екипи.

Вероятно покачващият се брой тромбоцити има отношение към подобрението на чернодробната болест при тези пациенти.

Левкопенията в хода на безинтерфероновата терапия не е така изразена както при тройната терапия, преходна е и не налага мерки за нейната корекция.

Хипербилирубинемия е страничен ефект от безинтерфероновата терапия, тя е преходна и вероятно е свързана с токсичен ефект върху хепатоцитите от прилаганите директно действащи молекули.

В хода на безинтерфероновата терапия е налице намаляване на активността на болестта, но не и на фиброзата. След дванадесетмесечно лечение е възможно бързо намаляване активността на болестта, но не и на фиброзата. Стихването на възпалителния процес в черния дроб е другият позитивен ефект от безинтерфероновата терапия освен трайното негативиране на HCV RNA и нарастващия брой тромбоцити при тези пациенти.

Негативирането на всички болни, които започнаха лечението с позитивни криоглобулини е добър ефект от безинтерфероновата терапия. Не е ясно, обаче, дали негативирането им е асоциирано с негативирането на HCV RNA при тези пациенти. Няма достатъчно данни за изследване на

криоглобулини при пациенти и тяхната динамика в хода на безинтерфероново лечение в световната литература.

Намаляването на ИгГ при пациентите в хода на безинтерферонова терапия вероятно е свързано с намаляване на възпалителния процес в черния дроб. Това намаляване на Иг Г в нашата група пациенти съвпада с цитираните данни за намаляване на Иг Г на други световни екипи.

Спадът на жлъчните киселини на седмица 12 от лечението с безинтерферонова терапия може да бъде предиктор за траен вирусологичен отговор към безинтерфероново лечение с директно действащи агенти.

Предвид на високата успеваемост на безинтерфероновата терапия с директно действащи агенти не са установени предиктори за траен вирусологичен отговор. От една страна значение за успеваемостта от безинтерфероновата терапия има нейната достатъчна продължителност, която се определя от субгенотипа, а от друга- наличието на компенсирана чернодробна цироза. Данните от световната литература показват по-малък процент на успеваемост (94%) при пациенти, които са с декомпенсирана чернодробна цироза.

Нашият опит с двама пациенти от групата лекувани с безинтерферонова терапия и наличен НСС показва, че не се наблюдава прогресия на чернодробния рак на фона на безинтерфероновото лечение.

VI. Основни изводи

1. Пациентите с хронична HCV генотип 1 инфекция с няколко безуспешни лечения с интерферон и рибавирин стартират тройната терапия с протеазен инхибитор с по-ниски нива на HCV RNA сравнени с тези в началото на предходните курсове.
2. Високите нива на IP-10, които се негативен предиктор за класическо лечение на хепатит С генотип 1 спадат на третия месец от началото на тройната терапия с протеазен инхибитор.
3. При тройната терапия най-честият проблем е анемията, която при повечето болни се преодолява чрез редуциране на RBV, а най-тежкия е адинамията, която може да наложи спиране на лечението.
4. Тройната терапия и беинтерфероновата терапия са алтернатива за пациентите, неотговорили на предходна стандартна терапия.

VII. Приноси

1. Извършен е подбор на пациентите за лечение с тройна терапия с протеазен инхибитор първо поколение въз основа на регистрираните странични ефекти от предходно лечение, с което се удвоява ефективността от тройната терапия.
2. Предлага се подход за неколкмесечна подготовка на пациентите с цел повишаване на ефективността от тройната терапия/ например корекция на недостиг на Вит. Д, инсулинова резистентност, ВМІ/.
3. Предложена е значима и ранна редукция в дозата на рибавирин, с което се подобрява поносимостта на терапията, като това е с по- добър резултат от приложението на заместително лечение с еритропоетин.
4. Установи се, че предварителната корекция на определени фактори с отношение към отговора повишава шанса за ерадикиране на С вирусната инфекция с тройна терапия.
5. Описани и оценени са най- значимите странични ефекти от тройната терапия, както и начините за въздействие върху тях.
6. За първи път се оцени ефекта от безинтерфероновата терапия при български пациенти с хроничен хепатит С.

Книгопис

1. Антонов К., Дисертационен труд- Хронична С инфекция- характеристика и особености на лечение
2. Антонов К., Д. Желев, З.Кръстев, Комбинирана терапия с Ribavirin и интерферон- алфа при болни с хронична HCV инфекция, неповлияли се или получили рецидив след предхождащо самостоятелно лечение с интерферон, Съвременна медицина, Год XLVIII, кн-1/97, стр.61-64
3. K., Jelev D., Ivanova A., Krastev , PREDICTORS OF SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE (SVR) TO PEGYLATED INTERFERON ALPHA (PEG-IFN α) AND RIBAVIRIN (RBV) IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTED WITH GENOTYPE 1, JofIMAB 2011, vol. 17, book 1 / 197-199
4. Антонов Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa- 2b plus ribavirin for initial treatment for chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet. 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
5. Антонов Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. New England Journal of Medicine. 2002 Sep 26;347(13):975-982.
6. Антонов. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diego M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic

hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 2;140(5):346-355.

7. Антонов European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection.* *J Hepatology.* 2011 Aug;55(2):245-64. Epub 2011 Mar 1. [PubMed] [CrossRef]

8. AtanasovaEvelina, Martinova, F., Jeleв D , Antonov K , de Mey Ch.,Mateva L. , Krastev Z., Alpha-2 macroglobulin is the simplest serum biomarker for liver fibrosis and fibrogenesis in chronic hepatitis C- *MedInfo*, Issue 2, 2015, 153-163

9. Nikolova N et al., *Journal of IMAB – Annual Proceeding (scientific Papers)* 2013, vol. 19, issue 1

10. A phase 2, multicenter, randomized study of AP26113 (ALTA) (NCT02094573). *Clinical Trials.* gov

11. Abuchowski A, van Es T, Palczuk, davis FF. Alternation of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol. *J Biol Chem* 1977;252:3578-3581

12. Afdhal N et al., Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection, *The New England Journal of Medicine* 2014; 370(20):1889-98

13. Afdhal N et al., Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection., *The New England Journal Medicine* 2014; 370(16):1483-93

14. Aiyama T, Yoshioka K, Takayanagi M et al. Serum HCV RNA titer at the end of interferon therapy predicts the long-term outcome of treatment. *Journal of Hepatology*, 1995; 23:497-592

15. Aleman S. et al., *Clin Inf Dis*, 2013;14:1-7

16. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; **341**: 556–62.

17. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147:359–65.el.

18. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147:359–65. e1

19. Apolinario A., Diago M., Lo Iacono O., et al. Increased circulating and intrahepatic T-cell-specific chemokines in chronic hepatitis C: relationship with the type of virological response to peginterferon plus ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 551-62.

20. Ascione A. et al., Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Is More Effective Than Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for Treating Chronic Hepatitis C Virus Infection, *Gastroenterology* 2010;138:116-122

21. Bacon B. et al., Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection *The New England Journal of Medicine* 2011;364:1207-17

22. Beinhardt S. et al., Serum level of IP- 10 increases predictive value of IL28B polymorphisms for spontaneous clearance of acute HCV infection, *Gastroenterology* 2012;142:78-85

23. Boceprevir EU Summary of Product Characteristics

24. Bodenheimer H et al., Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial, *Hepatology* 1994;20:207A (Abstract)

25. Bourliere M. et al., Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS)., *Lancet Infect Dis* 2015; 15:397-404

26. Brochot E. et al., Equal efficacy between the two types of peginterferon on HCV: a matter of relapse? *Antiviral Research* 98 (2013) 1-3

27. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD005527. DOI: 10.1002/14651858.CD005527.pub2.

28. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD005445. DOI: 10.1002/14651858.CD005445.pub2.

29. Broglio KR, Daar ES, Quintana M et al. A meta-analysis platform methodology for determining the comparative effectiveness of antihepatitis C virus regimens. *J. Comp. Eff. Res.* 4(2), 101–114 (2015)

30. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51: 2069–2076.

31. Bunchorntavakul C and Reddy KR. , Review article: the efficacy and safety of daclatasvir in the treatment of chronic hepatitis C virus infection., *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2015; 42:258-272

32. Caliceti P, Schiavon O, Veronese FM. Biopharmaceutical properties of uricase conjugated to neutral and amphiphilic polymers. *Bioconjug Chem* 1999; 10: 638–646.

33. Caliceti P. Pharmacokinetics of pegylated interferons: what is misleading? *Dig Liver Dis* 2004; 36(Suppl 3): S334–S339.

34. Caliceti P. Pharmacokinetics of pegylated interferons: What is misleading?, *Digestive and Liver Disease* 36 Suppl. 3 (2004) S334-S339

35. Caselmann WH, Alt M. Hepatitis C virus infection as a major risk factor for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1996;24:61–66.

36. Cavalcante LN et al., Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response, *World Journal of Hepatology* 2015 June 28;7(12):1617-1631

37. Chander G. et al. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002;36:S135-S145

38. Chavalitdhamrong D et al., Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6-months after the end of the treatment. *World J Gastroenterol* 2006;12:5532-5535

39. Chen L. et al., (2005) Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 128:1437-1444
40. Chou R et al., Comparative Effectiveness of Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults: A Systematic Review, *Annals of Internal Medicine* 158, 114-123 (2013)
41. Coburn CA, Meinke PT, Chang W, et al. Discovery of MK-8742: An HCV NS5A Inhibitor with Broad Genotype Activity. *Chem Med Chem*. 2013;8:1930–1940
42. Craxi' A, Almasio P, Schalm S. evaluation of efficacy of antiviral therapy for chronic hepatitis C: EUROHEP consensus report on response criteria. *Journal of Viral Hepatology*, 1996; 3:273-276
43. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; **350**: 1425–31.
44. Darnell JE et al., *Science*. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. 1994;264(5164):1415-1421

45. Detre KM, Belle SH, Lombardero M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepatitis Rev* 1996; **2**: 219–28.
46. Dhalluin C, Ross A, Leuthold LA et al. Structural and biophysical characterization of the 40 kDa PEGinterferon- alpha2a and its individual positional isomers. *Bioconjug Chem* 2005; **16**: 504–517
47. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: An update. AASLD Practice guidelines. *Hepatology* 2009; **49**:1335-1374
48. Diago M. et al., Association of pretreatment serum interferon gamma inducible protein 10 levels with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C, *Gut* 2006;**55**:374-379
49. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Goodman Z, Banks SM, Hoofnagle JH. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human alpha-interferon therapy for chronic non-A, non-B (type C) hepatitis. *J Hepatol.* 1990;**11** (Suppl 1):S36–S42.
50. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdayin C, Swain M, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 897-903

51. Dill MT et al., Pegylated IFN- α regulates hepatic gene expression through transient Jak/STAT activation, *J Clin Invest* 2014;124(4):1568-1581

52. Dore GJ et al., Malachite-II: Phase 3b trial of ombitasvir/ paritaprevir/r and dasabuvir + ribavirin or telaprevir + peginterferon/ ribavirin in peginterferon/ ribavirin treatment- experienced adults with HCV genotype 1., *Journal of Hepatology*. 2015;62(Suppl 2):S656-7, Abstract No P0847 and poster

53. Dusheiko, G., Main, J., Thomas, H., Reichard, O., Lee, C., Dhillon, A. et al, Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol*. 1996;25:591–598.

54. EASL, EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, *Journal of Hepatology* 2014 vol. 60/392-420

55. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745–750.

56. Enomoto N et al., Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection., *The New England Journal of Medicine* 1996; 334:77-81

57. Feld JJ et al., Ribavirin improves early responses to peginterferon through enhanced interferon signaling, *Gastroenterology* 2010 July; 139(1):154-162

58. Feld JJ et al., Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin., *The New England Journal of Medicine* 2014, 370(17):1594-603

59. Ferenci P et al., ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV., *The New England Journal of Medicine* 2014, 370(21):1983-92

60. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *Journal of Hepatology* 2005;43:425-433.

61. Flamm SL et al., Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11:81-87.
DOI:10.1016/j.cgh.2012.10.006

62. Forns, X., Gordon, S.C., Zuckerman, E., Lawitz, E., Calleja, J.L., Hofer, H. et al, Grazoprevir/Elbasvir plus Ribavirin For chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol.* 2015;63:564–572.

63. Forns, X., Lawitz, E., Zeuzem, S. et al, Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology.* 2014;146:1669–1679.e3.

64. Foster GR. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b. *Drugs* 2010; 70: 147–165.

65. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975–982.

66. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S237–S244.

67. Gale M, JR, Foy EM (2005) Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 436:939-945

68. Gallegos-Orozco JF, Loeza-del Castillo A, Fuentes AP, Garcia-Sandoval M, Soto L, Rodriguez R et al. Early hepatitis C virus changes and sustained response in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon α -2b and ribavirin. *Liver International* 2005; 25: 91-95

69. Gentile I, Buonomo AR, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. Ledipasvir: a novel synthetic antiviral for the treatment of HCV infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 561–71

70. George SL et al., Clinical, virologic, histologic and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5- year follow- up of 150 patients, , *Hepatology* 2009;49:729-738

71. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335–74.

72. Glue P et al., A dose-ranging study of pegylated interferon alfa- 2b and ribavirin in chronic hepatitis C, The Hepatitis C Intervention Theray Group, *Hepatology*, 2000;32(3):647-53

73. Gluud C. et al., *Hepatology* may have problems with putative surrogate outcome measures. *Journal of Hepatology*, 2007;46:734-742

74. Gordon, S. C. *et al.* Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J. Hepatol.* **62**, 286–293 (2015).

75. Grebely J. et al., Plasma interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10) levels during acute hepatitis C virus infection, *Hepatology* 2013 June;57(6):2124-2134

76. Hadzyannis S. J., Sette H., Jr., Morgan T.R., Balan V., Diago M., Marcellin P. et al. (2004) Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in

chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 140:346–355

77. Harper S. et al., Discovery of MK-5172, a Macrocyclic Hepatitis C Virus NS3/4a Protease Inhibitor, *ACS Med Chem Lett* 2012, 3, 332-336

78. Hauser G, Awad T, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Pegintron alfa-2a versus peginterferon alfa -2b for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No: CD005642

79. He X-H, Shaw P-C, Tam S-C. Reducing the immunogenicity and improving the in vivo activity of tricosanthin by the site-directed pegylation. *Life Sci* 1999;65:355-68

80. Hoofnagle JH et al., Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report, *New England Journal of Medicine*. 1986 Dec 18; 315(25):1575-8

81. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *HEPATOLOGY* 2007;46:971-981.

82. Jacobson et al., Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options, *The New England Journal of Medicine* 368: 1867-1877

83. Jacobson IM et al., Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection, *The New England Journal of Medicine* 2011;364:2405-16

84. Jacobson IM et al., *Lancet* 2014; 384:403-13. DOI:10.1016/S1040-6736(14)60494-3

85. Jacyna MR, Brooks MG, Loke RHT, Main J, Murray-Lyion IM, Thomas HC., Randomized controlled trial of interferon alfa (lymphoblastoid interferon) in chronic- non-A, non-B hepatitis, *Br Med J* 1989; 298:80-2

86. Jensen D. et al., Daclatasvir and asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in HCV genotype 1 or 4 non-responders., *Journal of Hepatology* 2015, Jul;63(1):30-7. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.018. Epub 2015 Feb 19. Advanced publication

87. [Jump up↑](#) Ilyas, JA и др. An overview of emerging therapies for the treatment of chronic hepatitis C.. // *Clinics in liver disease* 15 (3). 2011 Aug. c. 515–36.

88. Kalvakolanu DV, Borden EC. An overview of the interferon system: signal transduction and mechanisms of action. *Cancer Invest* 1996;14:25–53.

89. Kerr IM, Costa-Pereira AP, Lillemeier BF, Strobl B. Of JAKs,

STATs, blind watchmakers, jeeps and trains. FEBS Lett
2003;546:1–5.

90. Kieran J et al., The Relative Efficacy of Boceprevir and Telaprevir in the
Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1, Clin. Infect. Dis. 56, 228-235 (2013)

91. Kowdley KV et al., Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic
HCV without cirrhosis., The New England Journal of Medicine 2014;
370(20):1879-88

92. Kowdley KV et al., Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C
virus genotype 1., The New England Journal of Medicine 2014, 370(3):222-32

93. Kumada H et al. Randomized phase 3 trial of
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b–infected
Japanese patients with or without cirrhosis, Hepatology Research 2015; 45:501-
513

94. Kumari R and Nguyen M , Fixed- dose combination of sofosbuvir and
ledipasvir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1., Expert Opin
Pharmacother 2015; 16(5):739-748

95. Kwo PY. Et al., Gastroenterology 148 (4, Suppl. 1): S-1194-1195 Abstract
901f 2015

96. Lau DT et al., 10- year follow- up after interferon- alpha therapy for chronic hepatitis C, *Hepatology* 1998;28:1121-1127

97. Lawitz, E, Gane, E, Pearlman, B et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2014; (published online Nov 11.)[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61795-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61795-5)

98. Lawitz E et al., Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection, *The New England Journal of Medicine* 368:1878-1887

99. Lawitz et al., *Ann N Y Acad Sci* (2015) 1-2

100. Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1):S114–20.

101. Link JO et al., Discovery of Ledispavir(GS- 5885) : a potent, once- daily oral NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection., *Journal of Medicinal Chemistry* 2014;57(5):2033-46

102. Mach TH et al., Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2011;121(12)

103. Manesis EK, Papaioannou C, Gioustozi A et al. Biochemical and virological outcome of patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa-2b for 6 or 12 months: a 4-year follow up of 211 patients. *Hepatology* 1997; 26: 734-739

104. Manns M et al., All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study., *Lancet* 2014; 384:1597-605

105. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958–965.

106. Manns M et al., Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:414-26

107. Manns M. et al., Sustained virological response after peginterferon alfa-2b and ribavirin treatment predicts 99% long-term clearance of HCV at 5-year follow-up. 43rd Annual meeting of the European Association for the Study of Liver, April 23-27, Milan, Italy

108. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C., *Hepatology*, 2002 Nov;36(5 Suppl 1): S47-56

109. Marcellin P. et al., Long- term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon- alpha therapy, *Ann Intern Med* 1997; 127:875-881

110. Markowitz M. et al., Selection and Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Variants with Increased Resistance to ABT-538, a Novel Protease Inhibitor, *Journal of Virol*, Feb. 1995, Vol. 69, No. 2, p. 701-706

111. Martin LM, Younossi ZM, Price L, et al. The impact of ribavirin-induced anemia on health-related quality of life. *Hepatology* 2001; 34(suppl):600A. Abstract.

112. Martinot-Peignoux M. et al., Twelve weeks post-treatment follow-up is as relevant as 24-week to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122-1126

113. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;135:821–829

114. McHutchison JG, Poynard T, Esteban-Mur R, et al, for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology*. 2002;35:668-693

115. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1485–92.

116. McHutchinson JG et al., Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection., *N Engl J Med* 361;6:580-93, IDEAL study

117. Menon R et al., *Global Antiviral J* 2009, 5(Suppl.1): Abst 57

118. Milara J et al., PEG- interferon-alpha- induced HCV viral clearance: a pharmacogenetic multicenter Spanish study, *farm Hosp* 2015;31(1):29-43

119. Miyase S, Haraoka K, Ouchida Y, et al. Randomized trial of peginterferon α -2a plus ribavirin versus peginterferon α -2b plus ribavirin for chronic hepatitis

C in Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2012;47:1014–1021. doi:
10.1007/s00535-012-0560-9

120. Molony C. et al., *Journal of Hepatology* 2012;56:S389-S548

121. Morgan RL et al., Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis of Observational Studies, *Annals of Internal Medicine.* 2013;158:329-337

122. Muir A, Poordad F, Lalezari JP, Everson GT, Dore GJ, Kwo P, et al. All-oral fixed dose combination therapy with daclatasvir/asunaprevir/BMS-791325, +/- ribavirin, for patients with chronic HCV genotype 1 infection and compensated cirrhosis: UNITY-2 Phase 3 SVR12 results. Program and abstracts of the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 7-11, 2014; Boston, Massachusetts Abstract LB-2.

123. Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP, Poynard T. Interferon for interferon-naïve patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD000370. DOI:10.1002/14651858.CD000370.

124. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; **26** (suppl 1): 2–10.

125. National Institutes of Health. NIH Consensus Statement on management of hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements 2002;19:1–46.

126. Nelson Dr et al., ALLY-3 study. 65th Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 7-11, Boston) 2014, Abst LB-3

127. Pawlotsky JM et al., Interferon resistance of Hepatitis C virus genotype 1b : Relationship to Nonstructural 5A Gene Quasispecies Mutations., Journal of Virol 1998; 72:2795-2805

128. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. Gastroenterology 2002; 123:141–151.

129. Perry CM and Jarvis B, Peginterferon-alpha-2a. (40kD): a review of its use in the management of chronic hepatitis C, Drugs 2001;61(15):2263-2288

130. Poordad F et le., ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis., The New England Journal of Medicine 2014, 370(21):1973-82

131. Poordad F et al., 65th Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 7-11, Boston) 2014, Abst 151LB

132. Poordad F. et al., Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection, *The New England Journal of Medicine* 2011;364:1195-206

133. Poordad F et al., Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplantant recurrence: Phase 3 ALLY-1 study. *Journal of Hepatology* 2015; 62 (Suppl. 2): S261-2

134. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303–1313.

135. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; **352**: 1426–32.

136. Price JC et al., *Dig Dis Sci* (2014) 59:3034-3052

137. Prinapori R et al., Role of HCV-RNA decay and IP-10 levels after 48 hours of standard HCV therapy as predictors of rapid virological response, *Clinics and*

Research in Hepatology and Gastroenterology, 2015 (Article in press)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.04.001>

138. Puoti C, Magrini A, Stati T et al. Clinical, histological and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1393-1398

139. Radkowski M. et al., Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:106-114

142. Reichard O. et al., Long - term follow- up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha- interferon, *Journal of Hepatology* 1999;30:783-787

140. Reddy, K.R., Zeuzem, S., Zoulim, F., Weiland, O., Horban, A., Stanciu, C. et al, Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:27–35.

141. Reed KE et al., Phosphorylation of the hepatitis C virus NS5A protein in vitro and in vivo : properties of the NS5A- associated kinase., *Journal of Virol* 1997; 71:7187-7197

142. Reichard O et al., Long- term follow- up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha- interferon, *Journal of Hepatology* 1999, 30: 783- 787

143. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998;351(9096):83-7.

144. Romero AI et al., Interferon (INF)- gamma- - inducible protein -10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated INF- alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *J Infect Dis* 2006;194:895-903

145. Roth, D., Nelson, D., Bruchfeld, A., Liapakis, A., Silva, M., Monsour, H. et al, C-SURFER: grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic liver disease. *J Hepatol.* 2015;62:S263 (Abstract LP02)

146. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:778–809, table of contents.

147. Sarasin-Filipowicz M. et al., Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105(19): 7034-7039

148. Schvarcz R, Weiland O, Glaumann H., Alpha interferon treatment of chronic non-A, non-B hepatitis caused by intravenous gammaglobulin. *Scand J Infect Dis.* 1988;20(2):231-2

149. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1906–11.

150. Simeprevir EU SPC, pooled data from studies QUEST-1 and QUEST-2

151. Silva M, Poo J, Wagner F. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE) *J Hepatol.* 2006;45:204–213

152. Sofia, M et al., *J Med Chem* 53:7201-7218

153. Stedman C (2014) Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. *Therap Adv Gastroenterol* 7: 131–140.

154. Streson DB, Medzhitov R., Type I interferons in host defence. ,Immunity. 2006;25(3):373-381
155. Sulkowski, M.S., Poordad, F., Manns, M.P., Bronowicki, J.P., Reddy, K.R., Harrison, S.A. et al, Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the SPRINT-2 trial.*Hepatology*. 2013;57:974–984.
156. Sulkowski, MS, Naggie, S, Lalezari, J et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014; **312**: 353–361
157. Telaprevir EU Summary of Product Characteristics
158. Thomson BJ, Doran M, Lever AM, Webster AD., Alpha-interferon therapy for non-A, non-B hepatitis transmitted by gammaglobulin replacement therapy, *Lancet* 1987 Mar 7;1(8532):539-41
159. Torresi, J и др. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus.. // *Journal of hepatology* 54 (6). 2011 Jun. DOI:[10.1016/j.jhep.2010.09.040](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.09.040). с. 1273–85.
160. Urban TJ et al., IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:1888-1896

161. Veldt BJ et al., Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy therapy. *Gut* 2004;53:1504-1508
162. Vierling, J.M., Davis, M., Flamm, S. et al, Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *J Hepatol.*2014;60:748–756.
163. Vierling, J.M., Zeuzem, S., Poordad, F., Bronowicki, J.P., Manns, M.P., Bacon, B.R. et al, Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol.* 2014;61:200–209.
164. Villa E., Calogero Cammà, Alfredo Di Leo, et al. PEGIFN-A_2B plus ribavirin is more effective than PEGIFN-A_2A plus ribavirin in menopausal women with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis* 2012 *J Viral Hepat.* 2012;19:640-649. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01593.x. Epub 2012 Mar 15
165. Witherell GW and Beineke P., Statistical analysis of combined substitutions in nonstructural 5A region of hepatitis C virus and interferon response., *Journal of Medical Virology* 63:8-16 (2001)
166. Witthoef T. et al., Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic

hepatitis C in Germany: The PRACTICE Study, Journal of Viral Hepatitis 2010, 17, 459-468(PRACTICE)

167. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T.
Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in
the United States. Am J Public Health 2000;90:1562–1569.

168. Wyles D. et al., Daclatasvir in Combination with Sofosbuvir for HIV/HCV
Coinfection: ALLY-2 Study ALLY-2 study. 22nd CROI (Feb 23-26, Seattle) 2015,
Abst 151LB

169. Youngster S, Wang YS, Grace M, Bausch J, Bordens R, Wyss DF. Structure,
biology, and therapeutic implications of pegylated interferon alpha-2b. Curr
Pharm Des 2002; 8: 2139–2157.

170. Zeuzem S et al., Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and
dasabuvir with ribavirin, The New England Journal of Medicine 2014,
370(17):1604-14

171. Zeuzem et al., Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3
Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.
N Engl J Med 370:1993-2001

172. Zeuzem S. et al., Telaprevir for retreatment of HCV infection, The New England Journal of Medicine 2011;364:2417-28

173. Zeuzem S. et al., The Phase 3 C-EDGE Treatment-Naïve Study of a 12-Week Oral Regimen of Grazoprevir (GZR; MK-5172)/Elbasvir (EBR; MK-8742) in Patients With Chronic HCV GT 1, 4 or 6 Infection, EASL 2015: Abstract G07

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Н.Желева, Д. Желев, К. Антонов, Л. Матева, З.Кръстев- Тройна терапия с протеазен инхибитор, пегелиран интерферон алфа и рибавирин при пациенти с хронична HCV инфекция, неотговорили на предходно лечение с интерферон алфа и рибавирин- Българска хепатогастроентерология, Г. 2014- КН.2, 33-36
2. Н.Желева, Д. Желев, К. Антонов, Л. Матева, З.Кръстев- Значими странични ефекти при лечение с протеазни инхибитори първо поколение, PEG- INF и RBV при болни с хронична HCV инфекция - Българска хепатогастроентерология, Г. 2014- КН.2, 37-40
3. Н.Желева- Съвременно лечение на хроничната HCV инфекция- Българска хепатогастроентерология
4. Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir and ribavirin in cirrhosis after complete destruction of hepatocellular carcinoma- World Journal of Hepatology, ESPS Manuscript NO: 22351
5. Jelev D., N.Zheleva, K.Antonov, A.Ivanova, L.Mateva, Z.Krastev- Second line boceprevir triple therapy induces EVR in null responders IL 28 B-CT with advanced disease. EASL and AASLD Special Conference therapy of Hepatitis C-clinical application and drug development, 14-16 September 2012 Prague, Czech Republic, Abstract boo, page 104
6. Dimitrova N.Z., Zhelev D., Antonov K., Mateva L.- Clinical and Virological Characteristics of Bulgarian patients with Chronic Hepatitis D - Poster 82

.Poster presented at Easl Monothematic Conference Delta Hepatitis ,
September 24-26,2010, Istanbul, Turkey

7. N. Zheleva, D. Jelev, K. Antonov, L. Mateva, Z. Krastev- Triple Therapy and
HCV patients without effect of previous therapy- Poster - Gastro Update
Europe 2014- Vienna, Austria

8. N. Zheleva- Protease inhibitors and adverse effects in patients with Hepatitis
C- IMAB 2013

9. N. Zheleva- Triple Therapy and HCV patients without effect of previous
therapy- IMAB 2013

10. N. Zheleva, T. Petkova, E. Atanasova, K. Antonov, D. Jelev, L. Mateva, Z.
Krastev- Interferon- free (INF- free) regimen with direct acting antivirals (DAAS)
in HCV cirrhotic patients with HCC, nonresponders to PEG IFNbeta and ribavirin
therapy in the past- IMAB 2015

ПУБЛИКАЦИИ, НЕСВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. N. Zheleva- Characteristic of Delta infection in Bulgarian population-
IMAB 2013
2. Н. Желева- Хронични вирусни хепатити В и С и съвременни
тенденции в лечението им- Топмедика, брой 2/2014, година V,15-16

