

УДК: 616.36 – 002 – 022:578.891 – 085

Повышение эффективности существующих стандартов терапии для пациентов, инфицированных 1-м и не-1 генотипом вируса гепатита С

Т.А. Цапьяк

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** стандарты лечения гепатита С, противовирусные препараты, вирусологический ответ

Комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) пегилированным интерфероном (Пег-ИФН) и рибавирином (РБВ) является «золотым» стандартом лечения хронического вирусного гепатита С (ХГС) и прописана всеми существующими на сегодняшний день клиническими рекомендациями. Эти рекомендации относятся к методикам лечения, одобренным с позиций доказательной медицины. Целью терапии является эрадикация вируса гепатита С (ВГС) для предотвращения прогрессирования заболевания печени, развития его осложнений, включая некротическое воспаление, фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярную карциному и печеночную смерть. Сегодня накоплен достаточный опыт, подтверждающий, что однократно определенный устойчивый вирусологический ответ (УВО) отождествляется с излечением от хронической ВГС-инфекции у 99% пациентов [1].

Отслеживая эволюцию противовирусной терапии с 80-х годов прошлого столетия, следует отметить, что долгий путь к современным схемам прокладывался в поисках наиболее оптимальных доз и сроков применения противовирусных препаратов, модификации фармакокинетики интерферона, а также изучения и коррекции предикторов неблагоприятного ответа на лечение. Несмотря на существенный прогресс в поисках рациональной терапии, УВО достигают всего лишь 40-54% пациентов, инфицированных 1 генотипом ВГС, и 65-82% пациентов, инфицированных 2 и 3 генотипами ВГС, получавших лечение Пег-ИФН и РБВ в одобренных

дозах в течение 48 и 24 недель соответственно [2, 13, 14, 16, 17]. Новые стратегии лечения нацелены на повышение эффективности, сокращение продолжительности лечения, упрощение введения препаратов, улучшение переносимости и повышение приверженности пациентов к терапии.

Полная приверженность к лечению Пег-ИФН и РБВ существенно улучшает показатели достижения УВО [3]. Формирование условий для соблюдения режима терапии во многом зависит от профессиональной подготовки врача, назначающего и контролирующего ПВТ, умения корректировать сопутствующие факторы и побочные эффекты самой терапии, а в идеале профилактировать их развитие. Важным компонентом приверженности пациентов к терапии является их информированность о режиме и побочных эффектах терапии, поддержание вербального контакта с лечащим врачом, позволяющего обсудить прогресс в лечении и вопросы, касающиеся контроля нежелательных явлений. Для снижения доли пациентов, прекративших лечение, до минимума необходимо обеспечить доступность специализированной медицинской помощи в случае возникновения побочных эффектов. Коррекция сопутствующих факторов является важным предиктором не только переносимости ПВТ, но и достижения вирусологического ответа. К сожалению, доминирующее количество этих факторов, таких как генотип вируса, вирусная нагрузка, стадия фиброза, пол и возраст пациента, его расовая принадлежность, генетические полиморфизмы, являются

не модифицируемыми. Вместе с тем, есть факторы, которые врач обязан диагностировать и максимально откорректировать до начала терапии. ПВТ в основе своей не является безотлагательной и сроки, которые требуются для коррекции предикторов неблагоприятного ответа, не должны быть основанием для отказа от подготовительной терапии. Наиболее длительной в этой отношении является коррекция избыточной массы тела и ожирения, которые снижают ответ пациента на ПВТ даже после коррекции доз ИФН и РБВ [4]. Напротив, снижение массы тела перед началом лечения ассоциируется с повышением частоты достижения УВО. Диагностика состояния инсулинрезистентности сегодня тоже не является проблемой для интерниста. Повышение НОМА-индекса, одного из объективных критериев верификации инсулинрезистентности, является независимым прогностическим фактором неудачи лечения пациентов Пег-ИФН и РБВ [5]. Однако, рекомендации по использованию препаратов, снижающих инсулинрезистентность, в согласительных документах на сегодняшний день отсутствуют, т.к. проспективных исследований с надлежащим размером выборки не проводилось. Полноценная подготовка к ПВТ заключается, в том числе, в выявлении сопутствующих заболеваний, их компенсации и определении рациональной сопутствующей терапии. Все эти направления позволяют избежать неоправданного снижения доз противовирусных препаратов, а также вероятности их отмены из-за сопутствующей патологии.

Бесспорным влиянием на эффективность лечения пациентов с ХГС являются побочные эффекты самой ПВТ. Профессионализм врача определяет своевременную их диагностику и коррекцию. Характер, частота возникновения и тяжесть возможных побочных эффектов весьма варьируют, что требует отдельной темы для рассмотрения.

Одной из стратегий повышения эффективности ПВТ рассматривается стратегия терапии в зависимости от ответа (response guided therapy- RGT), т.к. вероятность УВО прямо пропорциональна срокам исчезновения РНК ВГС. Целый ряд исследований [6, 7, 8, 9, 10, 11] подтвердил возможность лечения пациентов с исходно низким уровнем виремии, инфицированных 1 генотипом ВГС, с быстрым вирусологическим ответом (БВО), в течение 24 недель, а для пациентов со 2 и 3 генотипом вируса, достигшим БВО, следует рассмотреть возможность сокращения продолжительности лечения до 16 недель. Остается дискуссионным вопрос о том, какое значение следует рассматривать как пороговое для определения низкого и высокого уровня РНК ВГС. В европейских и клинических рекомендациях значение низкой вирусной нагрузки определяется как $<400\ 000-800\ 000$ МЕ/мл [6, 7, 8, 9, 12, 13, 14]. Однозначно, для пациентов с уровнем РНК ВГС $<400\ 000$ МЕ/мл возможно применить стратегию сокращения терапии. При этом необходимо учесть целый ряд факторов, которые впоследствии могут определить развитие

рецидива. Таким фактором является порог чувствительности ПЦР при определении БВО, он должен составлять 5-10 МЕ/мл. У пациента исходно должны отсутствовать предикторы неблагоприятного ответа на лечение. В противном случае, сроки ПВТ должны оставаться стандартными, так как достаточных доказательств равноценной эффективности укороченного лечения не имеется [9, 10, 15].

Частота достижения УВО существенно улучшается при пролонгировании курса лечения до 72 недель для пациентов, инфицированных 1 генотипом ВГС и до 48 недель для пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3, с замедленным вирусологическим ответом (ЗВО), в надежде снизить риск развития рецидива, при условии, что на 24 неделе лечения РНК ВГС не определяется [16].

Был достигнут существенный прогресс в повышении эффективности ПВТ по результатам клинических исследований применения тройной терапии [1]. Фактически мы стоим на пороге новой эры в лечении ХГС – эры применения специфических ингибиторов или противовирусных препаратов прямого действия. Первыми и единственными на сегодняшний день ингибиторами протеазы (ИП), утвержденными Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) и Европейским агентством по оценке лекарственных средств (EMA) для лечения пациентов с 1 генотипом ВГС стали боцепревир и телапревир. Вероятность достижения УВО при назначении тройной терапии Пег-ИФН, РБВ и одним из этих двух ИП составил 70-80% против 40-54%, определяемых при стандартной комбинированной терапии Пег-ИФН и РБВ, а для пациентов, достигших БВО при тройной терапии этот показатель составляет 90% на фоне сокращения длительности терапии до 24-28 недель [2]. Ключевые исследования ИП подтверждают, что УВО отмечается у значительно более высокой доли пациентов, не получавших лечения и пациентов, не ответивших на предыдущее лечение, инфицированных 1 генотипом ВГС, при терапии, модифицируемой в зависимости от выраженности ответа [18, 19, 20]. Сокращение продолжительности лечения при лечебной стратегии RGT может быть возможно для 50-66% пациентов.

Несмотря на то, что частота УВО, наблюдавшаяся при применении боцепревира три раза в день и телапревира каждые 8 часов, является довольно сходной как в целом, так и в пределах субпопуляций, алгоритмы лечения для обоих средств являются индивидуальными. Прямое сравнение этих двух ИП никогда не проводилось, поэтому невозможно сделать вывод, какой из двух ИП и в каких клинических ситуациях имеет превосходство над другим в лечении пациентов с хроническим ВГС генотипа 1. При принятии решения относительно того, какой из ингибиторов протеазы следует применять, необходимо оценивать несколько факторов, в том числе схему лечения, длительность терапии, профиль побочных явлений, затраты и вероятность до-

стижения БВО. Последний фактор очень зависит от чувствительности к ИФН и генотипа IL28В.

Подходы к лечению хронического ВГС боцепревири и теллапревири определены результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований: ADVANCE, illuminate, realize по теллапревиру и sprint -2, respond -2 по боцепревиру.

В начале терапии теллапревир начинают применять вместе с ПЕГ-ИФН/РБВ и применяют в течение всего 12 недель. В противоположность этому, боцепревир начинают применять после 4-недельной вступительной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ. Измерения уровня РНК ВГС после 4 недель лечения ПЕГ-ИФН/РБВ дает возможность оценить чувствительность к интерферону, вероятность достижения УВО и развития резистентности после комбинации с боцепревири. Как в исследованиях теллапревира, так и в исследованиях боцепревира у пациентов, у которых РНК ВГС не обнаруживалась на 4-й неделе лечения, достигалась очень высокая, почти идентичная, частота УВО независимо от того, получали ли эти пациенты лечение комбинацией ПЕГ-ИФН/РБВ или трехкомпонентной терапией на основе ингибитора протеазы [21, 22]. Схема лечения с применением вступительной терапии дает возможность избежать дополнительных побочных явлений, вызываемых применением ингибитора протеазы, у пациентов, для которых существует высокая вероятность достижения БВО.

Последним вопросом, являющимся весьма актуальным сегодня, является стоимость. Объявленная стоимость теллапревира составляет до 50 000 долларов США за 12 недель лечения. Объявленная стоимость боцепревира составляет 1100 долларов США в неделю или 26400 долл. США, 35200 долл. США, либо 48400 долл. США за, соответственно, 24, 32 и 44 недели лечения. Стоимость терапии значительно сокращается для пациентов, у которых достигается БВО и которые получают боцепревир в течение только 24 недель. Такое сокращение расходов возможно у большинства пациентов с IL28В генотипа СС, у которых наблюдается высокая частота БВО [23, 24]. Кроме того, приблизительно у 30% пациентов с этим генотипом IL28b РНК ВГС не обнаруживается уже к концу 4-недельной вступительной фазы, в течение которой применяется только ПЕГ-ИФН/РБВ. Простое продление лечения ПЕГ-ИФН/РБВ этих пациентов обеспечит частоту УВО, подобную частоте УВО, наблюдаемой у пациентов, получающих трехкомпонентную терапию с применением либо теллапревира, либо боцепревира, без дополнительных затрат [21, 22]. Разумеется, применение такой стратегии обосновано в странах или у пациентов с ограниченными финансовыми средствами.

Следует также учитывать «обратную сторону медали» тройной терапии. И к потенциально неблагоприятным последствиям можно отнести быстрое возникновение лекарственной устойчивости, в частности у пациентов с отсутствием клинического ответа на предыдущее лечение, лиц, не полностью

приверженных к лечению и лиц, которые не в состоянии перенести лечение ИФН и РБВ в оптимальных дозах. Также важным условием является более частый и строгий мониторинг уровня сывороточной РНК ВГС. Отмечены более низкие показатели ответа на тройную терапию у пациентов с прогрессирующим фиброзом, а также дополнительные побочные эффекты, связанные с лечением ИП.

Наиболее распространенными побочными явлениями у пациентов, получавших трехкомпонентную терапию на основе теллапревира, были анемия, тошнота, диарея, дискомфорт в анально-ректальной области, сыпь и зуд. Приблизительно у 40% пациентов уровень гемоглобина снижался более чем на 10 г/дл. Более, чем у половины пациентов, получавших теллапревир, появлялась сыпь, которая со временем усугублялась. В большинстве случаев она была слабой или умеренной и поддавалась симптоматическому лечению. Тяжелая сыпь, при которой требовалось досрочное прекращение лечения, появлялась у 7% пациентов.

Частыми нежелательными явлениями трехкомпонентной терапии на основе боцепревира, были анемия и дисгевзия. В среднем снижение уровня гемоглобина во время трехкомпонентной терапии на основе боцепревира составляло приблизительно 1 г/дл, что превышало показатели, наблюдавшиеся при применении ПЕГ-ИФН/РБВ; приблизительно у половины пациентов уровень гемоглобина понижался более чем на 10 г/дл. Несмотря на то, что 43% пациентов в двух упомянутых выше клинических исследованиях фазы 3 получали эпоэтин альфа для лечения анемии, значительная разница в частоте УВО не наблюдалась между пациентами, получавшими эпоэтин альфа, и пациентами, у которых лечение анемии осуществлялось путем сокращения дозы рибавирина.

Таким образом, необходимы четко сформулированные клинические рекомендации для принятия решения о назначении тройной терапии, которые еще предстоит выработать на основе как результатов клинических испытаний, так и опыта применения ИП гепатологами стран, где эти препараты уже вошли в клиническую практику.

Литература

1. Antonio Craxi Клинические рекомендации EASL: ведение больных с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С // Best clinical practice русское издание, — выпуск 1, — 2011, - С.17
2. M.L. Shiffman, Esteban R. Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir? *Liver international* 2012;32:54-60.
3. M.P. Manns, Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1330-1359.
4. B.L. Bressler, Guindi M., Tomlinson G., Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639-644.
5. Romero-Gomez M, M.D. Vilorio, R.J. Andrade, Salmeron J, Diago M., Fernan-dez-C.M. Rodriguez, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-641.
6. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early indication of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40kD) / ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-960.

7. Ferenci P, Laferl H, Scherzger TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;135:451-458.
8. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
9. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-134.
10. Krau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634-651.
11. Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:721-727.
12. Diago M, Shiffman ML, Bronowicki JP, Zeuzem S, Rodrigues-Torres M, Pappas SC, et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1897-1903.
13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2002;347:975-982.
14. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with peginterferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
15. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-999.
16. Hadziannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C – a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
17. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alpha-2b or alpha-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580–93.
18. Shiffman ML. HCV response guided therapy: should treatment length be shortened or extended? *Curr Hepat Rep* 2011; 10: 4–10.
19. Berg T. Tailored treatment for hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 507–28.
20. Shiffman ML. Treatment of HCV in 2011. What can we expect? *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 70–7.
21. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
22. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
23. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, et al. IL28B polymorphism predicts virologic response in patients with Hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir combination therapy. *J Hepatol* 2011; 54: S6.
24. Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, et al. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the Advance trial. *J Hepatol* 2011; 54: S542.

Підвищення ефективності існуючих стандартів терапії для пацієнтів, інфікованих 1-м і не-1 генотипом вірусу гепатиту С.

Т.А. Цаняк

В статті надані сучасні тенденції підвищення ефективності противірусної терапії пацієнтів с хронічним вірусним С. Можливості досягнення стійкої вірусологічної відповіді поширюються завдяки розробки та введення в клінічну практику нових лікарських засобів проти гепатита С – інгібіторів протеаз. Результати рандомізованих досліджень визначають алгоритми призначення та можливі побочні дії основних представників цієї групи засобів – боцепревіра та телапревіра.

Improving the efficiency of current standards of treatment for patients infected with the 1st and not 1st hepatitis C genotypes.

T. Tsaryak

The article given current trends improving efficiency of antiviral therapy to patients with chronic viral hepatitis C. Opportunities to achieve sustained virological response are distributed through the development and introduction into clinical practice of new drugs against hepatitis C – protease inhibitors. The results of randomized trials defining purpose algorithms of prescribing and possible side effects of the main agents of this group-boceprevir and telaprevir.