

УДК: 616.36-022:578.891:615.281

Тройная терапия – сегодняшний день лечения хронического гепатита С

Т.А. Цапяк

Triple therapy - currently treatment of chronic hepatitis C

Т.А. Tsaryak

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

Ключевые слова: лечение гепатита С, противовирусный препарат прямого действия, тройная терапия, боцепревир

В Украине 2012 год ознаменовался началом нового этапа в лечении хронического вирусного гепатита С (ХГС) – регистрацией первого противовирусного препарата прямого действия (ПППД) боцепревира (Videxis; Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ). С этого времени в гастроэнтерологии и гепатологии тройная противовирусная терапия (ПВТ) стала одним из направлений достижения максимальной эффективности лечения хронического гепатита, вызванного 1 генотипом вируса гепатита С; стандартом лечения как для пациентов, которым раньше не проводилась противовирусная терапия, так и для пациентов у которых предыдущее лечение оказалось не эффективным. Нам еще предстоит оценить свой собственный опыт, но уже сегодня есть возможность избежать ошибок, опираясь на результаты клинических исследований.

Боцепревир является ингибитором неструктурной сериновой протеазы NS3/4 и одним из первых ПППД, разрешенным для практического использования в Европе и США. ПППД останавливают репликацию вируса гепатита С (ВГС) путем угнетения протеазы NS3/4, необходимой для процессинга полипротеина [2]. Несмотря на то, что ПППД являются мощными противовирусными препаратами, необходима их комбинация с пегинтерфероном и рибавирином для предотвращения репликаци

зистентных форм вируса [3, 4].

Тройная терапия ХГС – назначение иммуномодуляторов пегинтерферона (ПЭГ-ИФН) и рибавирина (РБВ) в сочетании с ПППД. Такая комбинация противовирусных препаратов значительно повысила частоту достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) [1]. Вместе с тем, результативность ПВТ зависит от целого ряда деталей, отражающих стандарт оказания медицинской помощи, таким как соблюдение алгоритма назначения и использование препаратов в надлежащих дозах, прогнозирование и своевременная коррекция побочных эффектов, умение клинического ведения лекарственного взаимодействия у пациентов, получающих терапию сопровождения.

Было проведено два клинических исследования III фазы боцепревира: в исследовании SPRINT-2 [5] изучали эффективность тройной терапии у пациентов, которым ранее не проводили лечение; эффективность у пациентов с неудачей предыдущей терапии изучалась в исследовании RESPOND-2 [6] (Табл. 1).

В исследовании SPRINT-2 (Табл. 2) общее количество 195006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

Результаты III фазы клинических исследований боцепревира.

Исследование	Популяция	Группа пациентов	УВО, %	УВО при СЛ, %	Выводы
SPRINT-2	Пациенты, которым ранее не проводилось лечение	Афроамериканцы	42	23	ТПО эффективна так же, как и фиксированный 48-недельный курс у не афроамериканцев
		ТПО	53		
		Другие расы	67	40	Более половины пациентов подходят для проведения ТПО
		48-нед. терапия	68		
RESPOND-2	Ранее получавшие лечение	ТПО		Пациенты с рецидивом	Пациенты с «нулевым ответом» были исключены
		Пациенты с рецидивом после предыдущей терапии.	69	29	
		Пациенты с частичным ответом на предыдущее лечение	40		Пациенты с рецидивом, у которых эффективность терапии была аналогичной таковой у пациентов, которым ранее не проводили лечение
48 нед. терапии		Не ответившие на терапию			
		Пациенты с рецидивом после предыдущей терапии	75		
		Пациенты, у которых предыдущая терапия была неэффективной	52	7	

ТПО – терапия по ответу, СЛ – стандарт лечения, УВО – устойчивый вирусологический ответ

ство пациентов с благоприятным исходом лечения было значительно выше при применении режимов терапии с содержанием боцепревира (63% для ТПО и 66% для терапии фиксированной комбинацией), чем при терапии в контрольных группах (38%), $P < 0,001$. Среди нечернокожих пациентов частота УВО составляла 67% и 68% в группе 2 и, соответственно, в группе 3, что значительно превышало частоту УВО, составлявшую 40%, в контрольной группе ($P < 0,001$). Среди чернокожих пациентов частота УВО была сравнительно ниже во всех группах: 23% в контрольной группе, 42% в группе ТПО и 53% в группе лечения фиксированной комбинацией. Примечательно, что в целом не было значительной разницы между пациентами, получавшими ТПО, и пациентами, получавшими боцепревив в течение 44 недель.

Для участия в исследовании RESPOND-2 были за-

регистрованы всего 403 пациента, которые были распределены в одну из трех групп лечения (Рис. 1). Как и все другие исследования боцепревира, данное исследование включало 4-недельную вводную фазу, в течение которой пациенты получали Пег-ИФН и РБВ с последующим переходом на тройную терапию фиксированной продолжительностью 44 нед. (общая продолжительность терапии-48 недель).

У пациентов, у которых ранее был достигнут частичный ответ на терапию, частота УВО составила 52% среди тех, кто получали терапию в течение 48 нед., 40% среди тех, кто получал ТПО, и 7% в группе СЛ. У пациентов, у которых ранее был рецидив в сравнении с пациентами с частичным ответом показали существенно более высокие уровни УВО (75, 69 и 29% в трех схемах лечения соответственно) [6].

Резюмируя результаты клинических исследований необходимо принять к сведению целый ряд

Табл. 2

Дизайн и результаты исследования SPRINT-2

Группа 1	П/Р во вступительной фазе	П/Р		УВО = 38%	ЧР = 22%	
Группа 2		РНК ВГС (-) Недели 8-24: Б + П/Р				
		РНК ВГС (+) Недели 8-24: Б + П/Р	П/Р		УВО = 63%	ЧР = 9%
Группа 3		Б + П/Р		УВО = 66%	ЧР = 9%	
		4 недели	28 недель	48 недель		

П/Р – пегинтерферон и рибавирин; В – боцепревив; УВО – устойчивый вирусологический ответ; ЧР – частота рецидивов

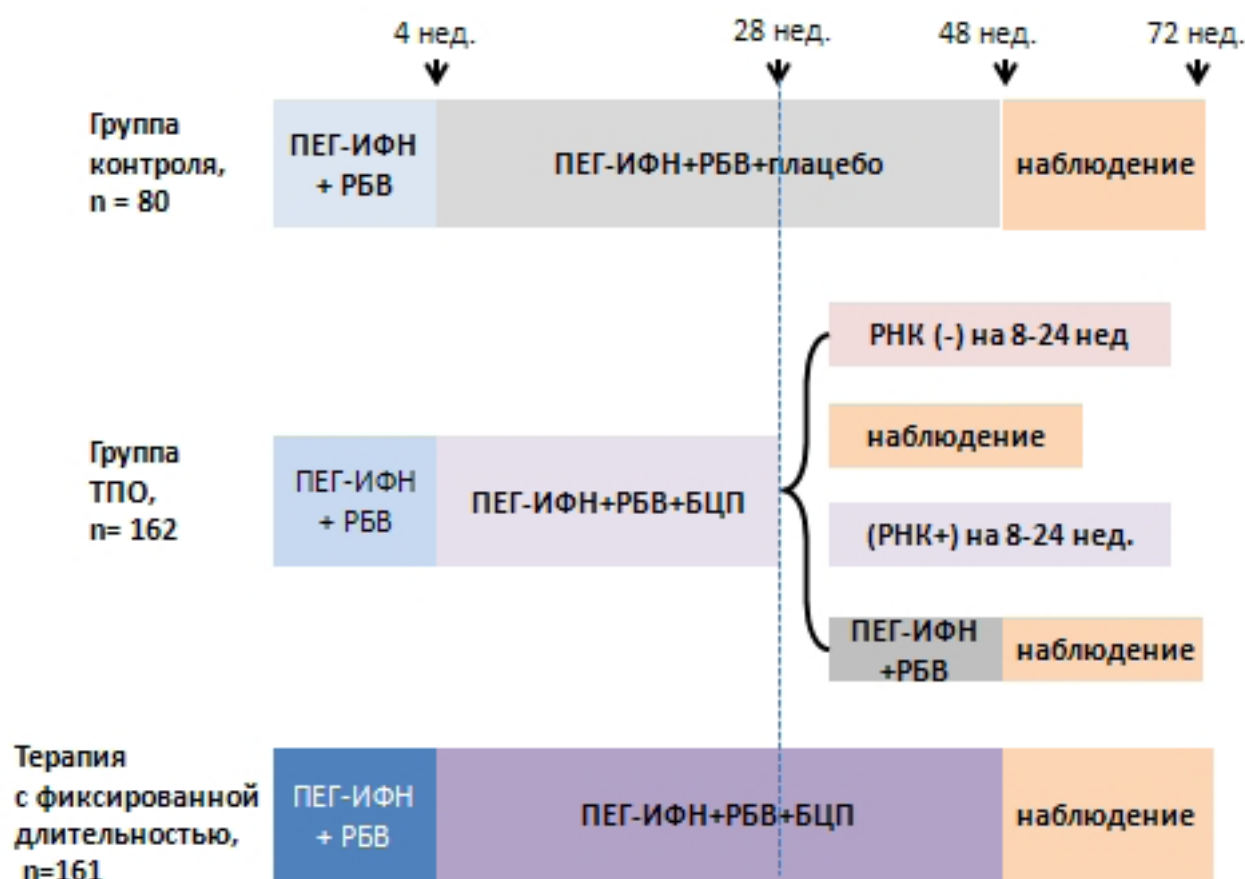


Рис.1 Дизайн клинического исследования RESPOND-2 [11].

данных о возможностях и ограничениях назначения тройной терапии различных популяций пациентов [1]:

- Тройная терапия является эффективной как у пациентов, не получавших лечение ранее, так и у пациентов с неудачей предыдущей терапии.
- Значительной части «наивных» пациентов (до 75%) можно сократить длительность лечения в схемах с тройной ТПО без снижения эффективности.
- Пациентам с выраженным фиброзом и циррозом печени не рекомендована ТПО.
- Пациенты с рецидивом HCV-инфекции отвечают на тройную терапию с боцепревиrom лучше, чем пациенты не ответившие на предыдущий курс стандартной терапии.

• Боцепревиr имеет ряд побочных эффектов и особенности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, что в свою очередь требует своевременного мониторинга и коррекции.

Итак, учитывая более высокую вероятность достижения УВО (до 65% против 38% [7]) при назначении тройной терапии, пациенты с инфекцией, вызванной 1 генотипом вируса гепатита С, являются потенциальными кандидатами для проведения трехкомпонентной терапии, включающей боцепревиr, ПЕГ-ИФН, РБВ. При определении лечебной тактики ведения больных, тройная терапия может быть рекомендована очень широкому кругу пациентов: соотношение частоты УВО/ прогноза ХГС/ ожидаемой пользы/ возможности сокращения терапии

Табл. 3

Правила дозирования и мониторинга тройной терапии с боцепревиrom

Препарат	Режим дозирования	Продолжительность применения боцепревира	Мониторинг РНК ВГС	Лабораторный мониторинг
Боцепревиr в капсулах по 200мг	По 800 мг внутрь 3 раза в сутки (каждые 7-9 часов) во время еды	«Наивные пациенты»: получающие ТПО- боцепревиr с 4-й по 28-ю неделю; не получающие ТПО- боцепревиr принимать с 4-й по 36-ю неделю	0, 2, 4, 12 и 24-я недели для оценки эффективности терапии и возможности ТПО. Оценить УВО через 6 мес. после окончания терапии.	ОАК на 0, 4, 6, 8 и 12-й неделях. Электролиты, креатинин, мочевая кислота, печеночные пробы, ТТГ на 0, 2, 4, 8-й и 12-й неделях (рутинно в фиксированные интервалы, а также при наличии клинических показаний).
	Использовать совместно с пег-ИФН и РБВ	Ранее получавшие терапию: боцепревиr принимать с 4-й по 36-ю неделю		

Побочные эффекты боцепревира и стандартной противовирусной терапии

Побочный эффект	Частота при тройной терапии с боцепревиrom, %	Частота в группах, получавших СЛ	Комментарии
Анемия	45-50	20-30	Разрешено использование препаратов эритропоетина
Дисгевзия	35-44	11-16	

позволит назначить противовирусную терапию в ситуациях с фиброзом 0-1 ст, сокращение длительности терапии для пациентов с СС-полиморфизмом гена IL-28B, а также пациентам с рецидивом после стандартной терапии и отсутствием эффекта на предыдущий курс противовирусной терапии. В случае принятия решения о начале тройной терапии принципиально важно для обеспечения оптимальный условий достижения УВО, устранения риска формирования резистентности вируса к используемым препаратам необходимо придерживаться четких схем назначения лечения и правильно подобранных доз и режимов препаратов (Табл. 3) [1].

Еще одним «новым» правилом ведения тройной противовирусной терапии является избежание потенциально опасного лекарственного взаимодействия – необходимо до старта лечения детально уточнить всю сопутствующую терапию. ПППД ме-

тельные методы.

Актуальным остается вопрос выявления и коррекции побочных эффектов, развитие которых существенно может ухудшить качество жизни пациентов во время лечения. Побочные эффекты пег-ИФН и РБВ хорошо известны и при тройной терапии они остаются доминирующими. В то же время некоторые из них могут усиливаться при добавлении боцепревира. Наиболее значимыми побочными эффектами, зарегистрированными в клинических исследованиях были анемия и дисгевзия. (Табл. 4) [1, 5, 8, 9].

Анемия является наиболее частым побочным эффектом, поэтому важно своевременно принять решение о ее коррекции. В выше обозначенных исследованиях установлено, что уровень Hb крови при назначении боцепревира снижался на 10 г/л больше чем при СЛ. В качестве коррекции анемии

Табл. 5

Частота анемии в клинических исследованиях боцепревира

Схема лечения	Частота Hb ≤ 100 г/л, %	Частота Hb ≤ 85 г/л, %	Снижение дозы РБВ, %	Частота назначения эритропоетина, %	Частота гемотрансфузий, %
Тройная терапия с боцепревиrom	49	6-10	26	43	3
ПЕГ-ИФН и РБВ в исследованиях боцепревира	25-29	1-3	13	24	1

таболизируются системой цитохрома P450, как и другие широко распространенные лекарственные препараты [8]. Таким образом, использование боцепревира может оказывать влияние на концентрацию в плазме крови других препаратов, которые метаболизируются этими путями, либо другие препараты могут влиять на концентрацию и токсичность боцепревира. В инструкции к боцепревиру даны подробные рекомендации по лекарственному взаимодействию, в том числе доступны целый ряд интернет-ресурсов, например веб-сайт Ливерпульского университета: www.hep-druginteractions.org. Однако, учитывая что изучено лишь небольшое количество потенциальных вариантов взаимодействия лекарственных препаратов, врачам необходимо тщательно мониторировать пациентов получающих терапию сопровождения, а также предоставлять данные о возникших нежелательных явлениях в ходе сочетанной терапии.

Особое внимание заслуживает вопрос контрацепции у женщин, получающих терапию с ПППД-системная гормональная терапия может быть недостаточно эффективной, т.о. для пациенток детородного возраста необходимо использовать дополни-

использовались следующие методы (Табл. 5) [1, 5, 6, 8]:

1. Снижение дозы РБВ
2. Применение препаратов эритропоетина
3. Гемотрансфузия.

Как видно из таблицы 5 в исследованиях с применением боцепревира, препараты стимулирующие эритропоез применяли в 43% случаев, более четверти пациентов снижали дозу РБВ. Следует отметить, что при тройной терапии снижение дозы РБВ не повлияло на частоту достижения УВО [10]. Для предупреждения тяжелой анемии, требующей прекращения приема РБВ, его дозу необходимо снижать в случае, если уровень гемоглобина снижается более чем на 15 г/л в течение 2 недель [1, 11]. При развитии анемии с уровнем гемоглобина менее 100 г/л при наличии клинических проявлений анемического синдрома или прогрессирующем снижении гемоглобина несмотря на уменьшение дозы РБВ, необходимо назначить препараты эритропоетина. Одним из «золотых» правил тройной терапии является стабильность дозы боцепревира на протяжении всей терапии, а также отмена всех препаратов терапии при отмене приема интерферона.

Дисгевзия, которая была единственным побочным эффектом со стороны пищеварительной системы, корректировалась только симптоматически и не приводила к нарушению питания.

Пройдет немного время и тройная терапия станет таким же «знакомым» делом для специалистов, занимающихся тройной терапией, как сегодня СЛ. Однако, используя уроки клинических исследований, мы сможем пройти этот путь с нашими пациентами с меньшими потерями достигая существенно лучших результатов лечения.

Литература

1. A. Sidney Barritt, IV, Michael W. Fried Обеспечение максимальной эффективности и предотвращение ошибок в тройной терапии хронического вирусного гепатита С // *Терапия-гастроэнтерология и инфекционисту*, 2013, – С.13
2. Steinkubler C, Biasiol G, Brunetti M, et al. Product inhibition of the hepatitis C virus NS3 protease. *Biochemistry* 1998;37:8899-8905
3. Lin C, Gates CA, Rao BG, et al. In vitro studies of cross-resistance mutations against two hepatitis C virus serine protease inhibitors VX-950 and BILN 2061. *J Biol Chem* 2005;280:36784-36791.
4. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;132:1767-1777.
5. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206
6. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217
7. И.Г. Никитин, И.Е. Байкова, А.М. Гогова, В.М. Вольнкина, В.А. Кисляков Боцепревивр: новые возможности противовирусного лечения хронического гепатита С // *Терапевтический архив*. – 2013.-№2.- С.83
8. Victrelis. Package insert. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co, Inc, 2011
9. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update in treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection:2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-1444
10. Poordad F, Sulkowski M, Reddy R, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimen in the Advance and illuminate phase 3 studies. *Gastroenterology* 2011; 140: S898-S899
11. Bruce R, Bacon, Omer Khalid Triple therapy with boceprevir for HCV genotype 1 infection: phase III results in relapsers and nonresponders. *Liver International Volume 32, pages 51-53, February 2012*

Тройная терапия – сегодняшний день лечения хронического гепатита С.

Т.А. Цапьяк

2012 год в Украине ознаменовался началом нового этапа в лечении хронического вирусного гепатита С (ХГС) – регистрацией первого противовирусного препарата прямого действия (ПППД) боцепревира (Victrelis; Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ). С этого времени в гастроэнтерологии и гепатологии тройная противовирусная терапия (ПВТ) стала одним из направлений достижения максимальной эффективности лечения хронического гепатита, вызванного 1 генотипом вируса гепатита С, стандартом терапии как для пациентов, которым раньше не проводилось лечение, так и для пациентов у которых предыдущий курс оказался не эффективным. Нам еще предстоит оценить свой собственный опыт, но уже сегодня есть возможность избежать ошибок, опираясь на результаты клинических исследований.

Тройная терапия хронического гепатита С, 1 генотипа – назначение иммуномодуляторов пегинтерферона (ПЭГ-ИФН) и рибавирина (РБВ) в сочетании с ПППД. Такая комбинация противовирусных препаратов значительно повысила частоту достижения устойчивого вирусологического ответа. Вместе с тем, результативность ПВТ зависит от целого ряда деталей, отражающих стандарт оказания медицинской помощи, таким как соблюдение алгоритма назначения и использование препаратов в надлежащих дозах, прогнозирование и своевременная коррекция побочных эффектов, умение клинического ведения лекарственного взаимодействия у пациентов, получающих терапию сопровождения.

Резюмируя результаты клинических исследований SPRINT-2 и RESPOND-2 необходимо принять к сведению целый ряд данных о возможностях и ограничениях назначения тройной терапии различных популяций пациентов:

Тройная терапия является эффективной как у пациентов, не получавших лечение ранее, так и у пациентов с неудачей предыдущей терапии.

Значительной части «наивных» пациентов (до 75%) можно сократить длительность лечения в схемах с тройной терапией по ответу без снижения

ефективності.

Пацієнтам с выраженным фиброзом и циррозом печени не рекомендована назначение сокращенных курсов тройной терапии.

Пациенты с рецидивом HCV- инфекции отвечают на тройную терапию с боцепревиrom лучше, чем пациенты не ответившие на предыдущий курс стандартной терапии.

Боцепревиr имеет ряд побочных эффектов и особенности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, что в свою очередь требует своевременного мониторинга и коррекции.

Потрійна терапія – сьогоднішній день лікування хронічного гепатиту С.

Т.А. Цаняк

2012 рік в Україні ознаменувався початком нового етапу в лікуванні хронічного вірусного гепатиту С (ХГС) – реєстрацією першого противірусного препарату прямої дії (ПППД) боцепревиr (VICTRELIS; Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ). З цього часу в гастроентерології та гепатології потрійна противірусна терапія стала одним з напрямків досягнення максимальної ефективності лікування хронічного гепатиту, викликаного 1 генотипом вірусу гепатиту С, стандартом терапії як для пацієнтів, яким раніше не проводилося лікування, так і для пацієнтів у яких попередній курс виявився не ефективним. Нам ще належить оцінити свій власний досвід, але вже сьогодні є можливість уникнути помилок, ґрунтуючись на результати клінічних досліджень.

Потрійна терапія хронічного гепатиту С складається з призначення імуномодуляторів пегінтерферону (ПЕГ – ІФН) та рибавіріну (РБВ) у поєднанні з ПППД. Така комбінація противірусних препаратів значно підвищила частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді. Разом з тим, результативність ПВТ залежить від цілого ряду деталей, що відображають стандарт надання медичної допомоги, таким як дотримання алгоритму призначення та використання препаратів в належних дозах, прогнозування та своєчасна корекція побічних ефектів, вміння клінічного ведення лікарської взаємодії у пацієнтів, які отримують терапію супроводу.

Резюмуючи результати клінічних досліджень sprint -2 і RESPOND -2 необхідно взяти до відома цілий ряд даних про можливість та обмеження призначення потрійної терапії різних популяцій пацієнтів:

Потрійна терапія є ефективною як у пацієнтів, які не отримували лікування раніше, так і у пацієнтів з невдачею попередньої терапії.

Значній частині «наївних» пацієнтів (до 75%) можна скоротити тривалість лікування в схемах з потрійною терапією залежно від вірусологічної відповіді без зниження ефективності.

Пацієнтам з вираженим фіброзом і циррозом печінки не рекомендована скорочення курсу потрійної терапії.

Пацієнти з рецидивом HCV -інфекції відповідають на потрійну терапію з боцепревиrom краще, ніж пацієнти які не відповіли на попередній курс стандартної терапії.

Боцепревиr має ряд побічних ефектів і особливості взаємодії з іншими лікарськими препаратами, що в свою чергу вимагає своєчасного моніторингу та корекції.

Triple therapy - currently treatment of chronic hepatitis C

T. Tsaryak

2012 year in Ukraine has been marked the beginning of a new stage in treatment of chronic hepatitis C (CHC) – registration the first direct action antivirals (DAAs) boceprevir (VICTRELIS; Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ).

Since that time in gastroenterology and hepatology triple antiviral therapy has become one of the trend to maximize the effectiveness of the treatment of chronic hepatitis caused by genotype 1 virus hepatitis C. Also it is a standard of therapy for naïve patients, and for patients with failure of previous course. Although we have yet to evaluate our own experience, but today it is possible to avoid errors based on the results of clinical studies.

Triple therapy of CHC – the use of immunomodulators peg-interferon and ribavirin in combination with direct action antivirals (DAAs). The frequency of achieving sustained virologic response significantly increased using such combination of antiviral drugs. However, the effectiveness of therapy depends on number details that reflect the standard of care, such as adherence to the algorithm destination and use of drugs in adequate doses, forecasting and correction of side effects, the ability to conduct clinical drug-drug interactions in patients receiving maintenance therapy.

Summarizing the results of clinical trials SPRINT-2 and RESPOND-2 it should be taking into account a number of data about possibilities and limitations triple therapy using in different patients populations:

Triple therapy is effective in “naive” patients, who had not received treatment before, and patients with failed previous therapy.

In significant part patients (75%) may be shorter duration of treatment in the triple therapy schemes without sacrificing efficiency.

Patients with advanced liver fibrosis and cirrhosis the is not recommended triple therapy

Patients with relapse of HCV-infection RESPOND to triple therapy with boceprevir better than patients not responding to the previous course of standard therapy.

Boceprevir has several side effects and interaction with other drugs, which in requires monitoring and correction.