

## Комбинированная терапия вирусных гепатитов

Материал подготовлен представительством компании «Хоффманн-Ля Рош Лтд.» в Украине

**К**ак известно, вирусные гепатиты, распространенность которых в мире возрастает, являются огромной проблемой медицины. Компания “Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.” уже много лет занимается разработкой новых препаратов для лечения вирусных гепатитов В и С. Так, в 1989 г. компания вывела на рынок препарат Роферон (интерферон  $\alpha$ -2a) – свое первое противовирусное средство для лечения вирусного гепатита В. В 1994 г. Роферон был зарегистрирован для лечения хронического вирусного гепатита С (ХГС).

За последние годы “Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.” достигла большого прогресса в разработке новых противовирусных средств благодаря изобретению препаратов Пегасис (пегинтерферон- $\alpha$ -2a, 40 кДа) и Коpegус (рибавирин). В статье представлены основные достижения компании “Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.” в разработке инновационных препаратов, являющихся мировыми стандартами в лечении хронических гепатитов В и С. Надеемся, что эта информация поможет специалистам в Украине определить наиболее правильную тактику лечения пациентов с данной патологией.

### Комбинированная терапия Пегасис + Коpegус – «золотой» стандарт лечения вирусного гепатита С

На сегодняшний день терапией выбора ХГС является комбинация Пегасис (пегинтерферон  $\alpha$ -2a, 40кДа) с аналогом нуклеозидов Коpegусом (рибавирин).

В клиническом исследовании, опубликованном в 2004 г. (Hadziyannis et al. Ann Intern Med. 2004), впервые были изучены дозы рибавирина и длительность терапии для генотипов 1, 4 и 2, 3. Было доказано, что при терапии Пегасисом и Коpegусом для 2 и 3 генотипов оптимальной является доза рибавирина 800 мг, независимо от массы тела, при продолжительности лечения 24 недели. При таком режиме лечения устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигается в 84% случаев. Для генотипа 1 была доказана оптимальная длительность терапии на протяжении 48 недель и доза рибавирина 1000-1200 мг/день (1000 мг – при массе тела меньше 75 кг, 1200 мг – более 75 кг). При комбинированной терапии были получены следующие показатели УВО: при 1 генотипе – 52%, в том числе 47% - у больных с высокой вирусологической нагрузкой; при 4 генотипе – 79%; при 2 и 3 генотипах – 84%; в общей группе – 63% (еще 10 лет назад эти показатели достигали 2-8%).

### Хронический гепатит и цирроз печени

Вирусный гепатит С является основной причиной хронических болезней печени, что свидетельствует о его высоком хронизирующем потенциале. Хронизация процесса происходит примерно в 85% случаев, что более чем в 15 раз превышает аналогичный показатель при гепатите В. Персистенция вируса затягивается на многие годы как при медленной инфекции, что приводит к терминальному поражению печени и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). По данным американского Центра контроля и профилактики заболеваний у 20-50% больных ХГС развивается цирроз печени (ЦП), а у 20-30% из них заболевание переходит в ГЦК. ЦП вирусного происхождения присущи быстрые темпы прогрессирования, что определяет меньшую продолжительность жизни. Через 10-30 лет ХГС в 25-60% случаев трансформируется в ЦП (J.N. Hoofnagle, 1995; A.O. Chaki et al.; A.I. Хазанов, 1998), который в среднем через 9 лет приводит к смертельному исходу от недостаточности функции печени или ГЦК (R.L. Koretz et al., 1993; R.Idilman et al., 1997). Основными факторами, определяющими темпы прогрессирования, являются исходная степень активности печеночного процесса (лабораторная и гистологическая), а также генотип вируса. Наибольшая частота формирования ЦП установлена при

персистенции генотипа 1b (H.E. Vargas et al., 1997), который наиболее часто встречается на Украине.

Эффективность лечения простыми интерферонами больных ЦП составляла всего лишь 2-8% (Bernini D. et al., 1999), в связи с чем эта группа пациентов считалась безнадежной, а их лечение интерфероном бесперспективным. Результаты 2-х международных рандомизированных исследований (Marcellin P et al. AASLD 2004; Hadziyannis et al. Ann Intern Med. 2004), в которых использовали комбинацию Пегасис (пегинтерферон  $\alpha$ -2a 40 кДа)+Копегус (рибавирин), продемонстрировали неоспоримые доказательства необходимости лечения больных ХГС и компенсированным ЦП. При анализе этих исследований, в которых принимал участие 431 пациент, УВО в течение 48 недель комбинированной терапии составил 49% (Marcellin P et al. AASLD 2004) и 52% (Hadziyannis et al. Ann Intern Med. 2004). Более того, по данным исследования Reindollar R. et al. (AASLD, 2000) даже у тех больных, у которых не достигнут вирусологический ответ, улучшение гистологической картины печени отмечалось у 47% пациентов, что значительно улучшает отдаленные прогнозы заболевания (в связи с улучшением качества жизни, снижением темпов развития фиброза и перехода в цирроз). Сегодня ЦП - не приговор, а заболевание, которое можно и нужно успешно лечить.

### ХГС и «нормальный» уровень АЛТ

ХГС может протекать с нормальным или минимально повышенным уровнем АЛТ при продолжающейся репликации вируса. Эти больные составляют 20-40% от хронически инфицированных (Shakil AO et al.; Serfaty L et al.; Conry-Cantilena C et al.; A. Poynard et al.). Но, несмотря на минимальное повреждение печени у большинства пациентов с нормальным уровнем АЛТ, у определенной группы может наблюдаться активное и прогрессирующее течение заболевания, которое трудно предсказать на основании только клинических и биохимических параметров. По данным исследований примерно у 2/3 пациентов со стойко нормальным уровнем АЛТ (СНАЛТ) определяется отсутствие, или минимальная гистологическая активность и/или

фиброз (Hui C-K. Et al.; Shiffman ML et al.; Erardt A. et al.; Nutt AK et al.; Herve S. et al.; Pradat P et al.; Renou C. et al.; Jamal MM et al.). При этом у 5-30% случаев сообщалось о выраженном фиброзе ( $\geq$ F2 по классификации METAVIR). Антивирусная терапия долгое время не проводилась у больных со СНАЛТ в силу отсутствия убедительных данных относительно ее эффективности и безопасности.

В 2004 г. были опубликованы результаты первого и единственного крупного международного испытания комбинированного лечения пегилированным интерфероном и рибавирином у пациентов со СНАЛТ (Zeuzem S. Diago M. Gane E. Reddy R. Pockros P. Prati D. for the PEGASYS Study KR16071 Investigator Group, et al. Peginterferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. Gastroenterology 2004). 491 пациент с нормальным уровнем АЛТ был рандомизирован на 3 группы: 24 или 48 недели лечения Пегасисом и Копегусом 800 мг/день или группа отсутствия лечения. УВО составил 30 и 52% при лечении длительностью 24 и 48 недели; при 1 генотипе при 48-недельном лечении - 40%; 2/3 генотипе (24 или 48-недель) - 72 и 78%, соответственно. Профиль безопасности был сопоставим с описанным для пациентов с повышенным уровнем АЛТ.

Принятие решения относительно лечения пациентов с гепатитом С не должно основываться только на уровне АЛТ, а скорее на ряде параметров, включающих возраст и мотивацию пациента, продолжительность и стадию болезни, вирусологический профиль и тщательную оценку соотношения польза/риск в каждом отдельном случае. При этом решение относительно проведения биопсии печени и/или начала антивирусной терапии должно быть индивидуализированным и согласно с новейшими рекомендациями по ведению гепатита С.

### Ко-инфекция ВИЧ/ВГС

Расширение спектра антиретровирусных препаратов и применение, начиная с 1996 г., средств комбинированной фармакотерапии привело к существенному увеличению сроков и улучшению качества жизни ВИЧ-инфицированных пациентов.

На фоне значительного снижения частоты оппортунистических инфекций возросла роль других инфекционных заболеваний, способных повлиять теперь уже на долгосрочное течение ВИЧ-инфекции. Одним из таких заболеваний является инфекция, вызываемая вирусом гепатита С. У ВИЧ-инфицированных пациентов инфекция ВГС встречается в 15-30% случаев. По данным европейских исследователей, ХГС занимает пятое место в списке причин смерти ВИЧ-инфицированных больных в клиниках Европы. При ВИЧ-инфекции существует высокий риск прогрессирования ХГС и ХГВ в цирроз печени и печеночную недостаточность. Патология печени — основная причина смерти больных с ко-инфекцией ВГС и ВИЧ, так как наиболее быстро заболевание прогрессирует именно у этой категории пациентов. Существенной проблемой является осложнение течения вирусных гепатитов вследствие гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов.

До недавнего времени оставалась неопределенной роль антивирусной терапии ко-инфицированных пациентов пегилированными интерферонами и рибавирином. Заключительные результаты международного многоцентрового рандомизированного клинического исследования применения Пегасиса (пегинтерферон  $\alpha$ -2a 40 кДа) и Копегуса (рибавирин 800 мг/день) у 868 больных с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (APRICOT) показали уровень УВО 40% при лечении Пегасисом и Копегусом в течение 48 недель. Это самый высокий показатель УВО, достигнутый при международном исследовании. В ходе исследования было продемонстрировано, что статус ВИЧ и лечение, направленное на его подавление, не влияют на эффективность Пегасиса и Копегуса. Пегасис и Копегус являются единственными препаратами в мире, одобренными FDA для лечения пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС.

### Хронический гепатит В

ХГВ является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире. Одна треть населения земного шара (~2 млрд) инфицирована вирусом гепатита В. 350 млн человек (~5% населения мира) являются хроническими вирусносителями. Ежегодно 18200 работни-

ков медицинских учреждений Западной Европы инфицируется ВГВ (50 человек в день).

По результатам III фазы клинических испытаний, монотерапия Пегасисом была более эффективна для достижения устойчивой ремиссии у больных ХГВ, чем терапия только ламивудином, а дополнительное назначение ламивудина к монотерапии Пегасисом не улучшало результатов лечения. Пегасис - препарат первой линии терапии HBeAg - негативного

и позитивного ХГВ, одобренный в Европейском Союзе и других странах, обеспечивает самый высокий уровень ответа при монотерапии с хорошим профилем безопасности (National Health Institute, 2006).

### **В будущее с уверенностью**

Как лидер в научных исследованиях гепатитов, компания "Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд." продолжит работать над разработкой новых методов терапии пациентов с гепатитами

С и В. Компания поддерживает усилия исследователей для улучшения жизни пациентов, страдающих одной из самых распространенных вирусных инфекций.

Для получения более детальной информации о применении препаратов Пегасис и Копегус для лечения вирусных гепатитов, Вы можете посетить сайт [www.pegasys.com.ua](http://www.pegasys.com.ua) или позвонить по телефону горячей линии: 8-800-50-454-50 (все звонки по Украине бесплатные).