

# Новости диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С: на пороге перемен

«Ежегодно вирусом гепатита С (HCV) инфицируется 3-4 млн человек. Около 150 млн страдают хронической формой заболевания. Ежегодно более 350 тыс. человек умирают от заболеваний печени, обусловленных HCV», – такие обновленные статистические данные были опубликованы на сайте Всемирной организации здравоохранения в июле 2013 г. Эти неутешительные сведения являются красноречивым свидетельством актуальности проблемы своевременной диагностики и успешного лечения хронической HCV-инфекции. Непрерывный поиск новых методов выявления вируса и создание эффективных лекарственных средств постоянно вносят изменения в действующие стандарты ведения больных хроническим гепатитом С (ХГС). На протяжении этого года было опубликовано несколько сообщений, которые, вероятно, в ближайшем будущем кардинально изменят существующие подходы в диагностике и лечении этого заболевания.

## Новости диагностики

Одним из главных событий этого года в области диагностики HCV-инфекции является, без сомнения, публикация обновленного руководства Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratorians (2013), разработанного Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Трудности дифференциальной диагностики между персистирующей и уже разрешившейся формами HCV-инфекции, а также появление доступных диагностических коммерческих тестов и значительный прогресс в разработке противовирусных препаратов позволили CDC внести целый ряд изменений и дополнений в действующие рекомендации.

Обновление представляет собой рекомендуемую диагностическую последовательность для диагностики персистирующей формы HCV-инфекции. В рассматриваемом руководстве используются такие термины, как «реактивный» и «нереактивный» результаты тестов. Под нереактивным результатом исследования понимают отсутствие антител к HCV в сыворотке крови. Выявление антител (реактивный результат) может свидетельствовать о: 1) персистенции HCV-инфекции; 2) перенесенной и уже разрешившейся HCV-инфекции; 3) ложноположительном результате. В случае получения реактивного результата CDC рекомендуют обязательное проведение геномплификационного исследования (NAT-тестирования) для выявления рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса в крови. Выявление РНК HCV свидетельствует о персистенции вируса, тогда как ее отсутствие – о разрешившемся заболевании или о ложноположительном результате предыдущего исследования.

При проведении инициального обследования с целью выявления антител к HCV рекомендуется использовать экспресс-тест, получивший одобрение Управления по контролю за лекарственными средствами и пищевыми продуктами США (FDA), – OraQuick HCV Rapid Antibody Test. Результаты этого тестирования оцениваются как реактивные или нереактивные. В случае, если анализ проводится в лабораторных условиях, результаты исследования расцениваются также, но в отличие от экспресс-теста не требуют использования специфического коэффициента позитивности (соотношения оптической плотности образца к критической оптической плотности).

Определение РНК HCV в сыворотке или плазме крови показано пациентам с реактивным результатом теста на антитела к HCV. CDC рекомендуют для этой цели

использовать NAT-тестирование, одобренное FDA, и указывают на ряд нюансов, которые необходимо выполнить в ходе подготовки к геномплификационному исследованию:

1. Если при проведении инициального обследования на наличие антител к HCV образец полученной крови расценен как реактивный, показан повторный забор крови для проведения NAT-тестирования с целью выявления РНК HCV.

2. При пункции вены получают два образца крови, которые помещают в отдельные пробирки: одна пробирка для проведения инициального тестирования на наличие антител к HCV, другая – для NAT-тестирования, если результат теста на антитела к HCV окажется реактивным.

3. Образец крови, применяемый ранее для инициального тестирования на наличие антител к HCV, может быть использован для проведения NAT-тестирования (если результат исследования на антитела признан реактивным) без повторного забора крови.

4. Если для инициального тестирования на наличие антител к HCV при помощи экспресс-теста OraQuick HCV Rapid Antibody Test использовалась кровь из пальца, показано выполнение венопункции для проведения NAT-тестирования с целью выявления РНК HCV.

Полученные результаты в ходе исследования CDC рекомендуют интерпретировать следующим образом (табл.).

Еще одной важной новостью в сфере диагностики HCV-инфекции следует считать появление на фармацевтическом рынке коммерческого теста Abbott RealTime HCV Genotype II, впервые получившего одобрение FDA и предназначенного для генотипирования HCV. Принцип теста Abbott RealTime HCV Genotype II базируется на проведении полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, характерной особенностью которой является извлечение генетического материала из вируса, его амплификация и использование флуоресценции для выделения сигнала, характерного для определенного генотипа вируса (1, 1a, 1b, 2, 3, 4, 5). По мнению экспертов FDA, именно этот тест поможет клиницистам определить генотип HCV и подобрать оптимальный режим терапии для каждого пациента. К особенностям клинического применения этого исследования относят невозможность его использования у детей и лиц с ослабленной иммунной системой, а также недопустимость проведения с его помощью скрининга HCV-инфекции.

Таблица. Интерпретация результатов тестов и дальнейшие действия (CDC, 2013)

Результат теста	Интерпретация	Дальнейшие действия
Антитела к HCV: нереактивный	Антитела к HCV не определяются	Образец крови следует охарактеризовать как нереактивный по наличию антител к HCV. Никаких дальнейших действий не требуется. Если у обследуемого пациента подозревается персистенция вируса, показано определение РНК HCV*
Антитела к HCV: реактивный	HCV-инфекция вероятна	Повторный реактивный результат исследования соответствует персистирующей или разрешившейся HCV-инфекции либо биологически ложноположительному результату. Для диагностики персистирующей формы заболевания показано определение РНК HCV
Антитела к HCV: реактивный, РНК HCV определяется	Персистирующая HCV-инфекция	Необходимо обеспечить обследуемому пациенту надлежащую консультативную помощь и направить его в медицинский центр для проведения лечения**
Антитела к HCV: реактивный, РНК HCV не определяется	Персистирующая HCV-инфекция отсутствует	В большинстве случаев не требуется никаких дальнейших действий. В случае, если необходимо дифференцировать истинно-положительный и биологически ложноположительный результаты теста на антитела к HCV и результат повторного инициального обследования снова расценен как реактивный, показано проведение другого анализа для выявления антител к HCV. В некоторых ситуациях*** показаны дальнейшее наблюдение, определение РНК HCV и консультативная помощь

\* Если проведение исследования для выявления РНК HCV не возможно, а обследуемый пациент не имеет иммунологического дефицита, для подтверждения сероконверсии следует определить антитела к HCV. Если у обследуемого пациента снижена иммунологическая реактивность, необходимо определить наличие РНК HCV.  
\*\* Перед началом противовирусной терапии рекомендуется провести повторное определение РНК HCV в новом образце крови для подтверждения наличия вирусной РНК.  
\*\*\* Если у обследуемого пациента на протяжении 6 последних месяцев был вероятный контакт с HCV или имеются клинические проявления HCV-инфекции, или существуют опасения в отношении правильности получения или хранения испытуемого образца.

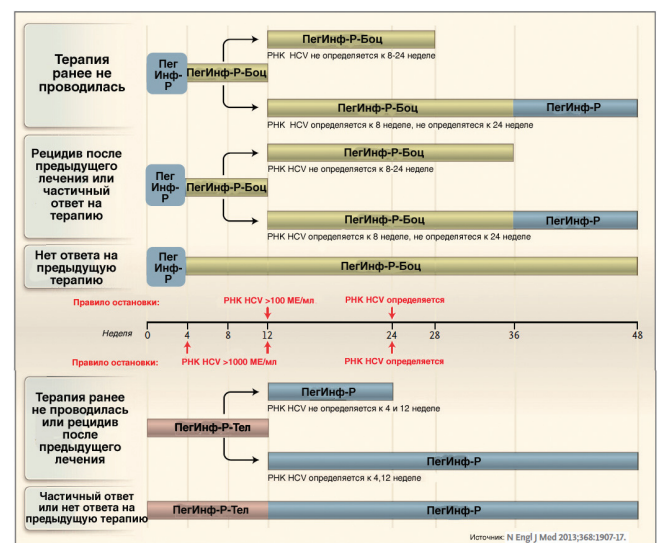
## Новости терапии

До настоящего времени стандартом лечения ХГС являлась комбинированная терапия пегилированным интерфероном (Peg-IFN) и рибавирином. Появление новых знаний о строении и функционировании вируса позволило выделить и идентифицировать специфические белки, принимающие непосредственное участие в процессе репликации вируса. Именно это открытие привело к созданию новых препаратов, подавляющих синтез возбудителя посредством ингибирования активности вирусной протеазы или полимеразы.

## Ингибиторы протеаз – тройная терапия

Наиболее известными представителями группы ингибиторов протеаз являются боцепрепир и теллапревир. Получив одобрение FDA для лечения I генотипа HCV, эти препараты успешно вошли в клиническую практику и теперь активно используются в составе тройной терапии (один из двух ингибиторов протеаз в комбинации с Peg-IFN и рибавирином) для лечения ХГС (рис.).

Отчеты и сообщения об особенностях практического применения боцепрепира/теллапрепира стали появляться в средствах массовой информации с 2011 г. Одной из последних работ в этом направлении стал метаанализ, посвященный изучению эффективности и переносимости тройной терапии с применением теллапрепира (Y. Kong et al., 2013). Первичная конечная точка в этой работе – количество пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО); вторичными конечными точками были частота рецидивов HCV, распространенность серьезных нежелательных явлений и отмена терапии, обусловленная развитием побочных эффектов. Оказалось, что применение теллапрепира позволяет достигать УВО чаще (отношение шансов (ОШ) 3,40; 95% ДИ 1,92-6,00;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 87\%$ ), чем стандартная двойная терапия. Еще одной особенностью теллапрепира оказался относительно небольшой уровень УВО при длительности терапии 12 нед (ОШ 1,32; 95% ДИ 0,63-2,75;  $p = 0,46$ ;  $I^2 = 35\%$ ) по сравнению с 24-недельным (ОШ 4,52; 95% ДИ 2,08-9,81;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 85\%$ ) и 48-недельным режимом лечения (ОШ 4,05; 95% ДИ 1,56-10,56;  $p = 0,004$ ;  $I^2 = 92\%$ ). Частота рецидива заболевания была значительно меньше в группе теллапрепира (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,16-0,49;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 76\%$ ), при этом распространенность как серьезных



Обычно теллапревир назначается в комбинации с Peg-IFN (Peg-IFN $\alpha$ -2a, 180 мкг в неделю или Peg-IFN $\alpha$ -2b, 1,5 мкг/кг в неделю) и рибавирином (1000 мг/сут для пациента с массой тела  $\leq 75$  кг и 1200 мг/сут для пациентов с массой тела  $> 75$  кг) на протяжении первых 12 нед терапии; затем прием Peg-IFN и рибавирина продолжается без ингибитора протеазы до 24 или 48 нед в зависимости от вирусологического ответа на тройную терапию (так называемая терапия, модифицируемая в зависимости от выраженности ответа). Прием боцепрепира начинается только после 4 нед первоначального лечения Peg-IFN и рибавирином (в тех же дозах) и продолжается в общей сложности до 28 или 48 нед в зависимости от вирусологического ответа.

Правила прекращения терапии. При использовании режима с теллапревиром: если уровень РНК HCV к 4-й или 12-й неделе терапии  $> 1000$  МЕ/мл, рекомендуется прекратить прием всех трех препаратов. При использовании режима с боцепревиром: если уровень РНК HCV к 12-й неделе лечения  $\geq 100$  МЕ/мл, рекомендуется прекратить прием всех трех препаратов. Для обоих режимов: в случае выявления РНК HCV к 24-й неделе лечения следует прервать терапию. Сокращения: PegIFN – пегинтерферон  $\alpha$ , R – рибавирин, Tel – теллапревир.

Продолжение на стр. 60.

### Новости диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С: на пороге перемен

Продолжение. Начало на стр. 59.

нежелательных явлений (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,15-2,10;  $p=0,004$ ;  $I^2=0\%$ ), так и побочных действий, которые привели к отмене противовирусной терапии (ОШ 2,24; 95% ДИ 1,43-3,50;  $p<0,001$ ;  $I^2=37\%$ ), была значительно выше при приеме теляпревира по сравнению со стандартным лечением.

Последующим этапом в оценке тройной терапии стало сопоставление ее эффективности с результативностью стандартного лечения. В систематическом обзоре, выполненном R. Chou и соавт. (2013), установлено, что у лиц с 1 генотипом вируса проведение тройной терапии Peg-IFN/рибавирином и боцепревиrom (2 исследования) или теляпревиrom (4 исследования) ассоциируется с более высокой вероятностью достижения УВО, чем при применении стандартной двойной терапии (абсолютная разница – 22-31%).

Несмотря на то что эффективность тройного режима значительно превосходит таковую стандартной комбинации, применение ингибиторов протеаз связано с рядом недостатков. Например, назначение боцепревира или теляпревира может спровоцировать формирование лекарственно-устойчивых мутаций вируса (при снижении доз препаратов или использовании их в качестве монотерапии) и их применение при других генотипах вируса, кроме как 1 генотипа, не рекомендуется (T. Liang et al., 2013). Кроме того, комбинация ингибиторов протеаз с Peg-IFN/рибавирином приводит к уменьшению приверженности пациентов к терапии, что, по мнению T. Liang (2013), связано с ужесточением графика приема препаратов, необходимостью приема большего количества таблеток, а также с увеличением побочных эффектов терапии.

По данным S. Mauss и соавт. (2013), тройная терапия с теляпревиrom или боцепревиrom негативно влияет на функциональное состояние почек. К этому выводу исследователи пришли, проанализировав показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) у больных ХГС, завершивших 12-недельную ( $n=895$ ) или 24-недельную ( $n=591$ ) противовирусную терапию. Оказалось, что pСКФ у лиц, принимавших теляпревиrom (6,6%) или боцепревиrom (4,7%), снижалась  $<60$  мл/мин чаще, чем у пациентов, получавших Peg-IFN/рибавирин (0,9%;  $p<0,05$ ). К факторам риска, провоцирующим снижение pСКФ, ученые отнесли возраст пациента ( $p<0,001$ ), артериальную гипертензию ( $p<0,05$ ), высокую исходную концентрацию креатинина в сыворотке крови ( $p<0,001$ ), прием теляпревира или боцепревира ( $p<0,01$ ). Исследователи отметили, что к 12-й неделе терапии концентрация гемоглобина у пациентов с pСКФ  $<60$  мл/мин была значительно ниже, чем у больных с pСКФ  $>60$  мл/мин ( $9,7\pm 1,4$  vs  $11,0\pm 1,7$  г/дл;  $p<0,001$ ). Изменение функциональной активности почек на фоне приема ингибитора протеаз оказалось преходящим: после завершения приема теляпревира и боцепревира показатели pСКФ у большинства пациентов значительно улучшались.

В работе H. Togi и соавт. (2013) описывается возникновение побочных действий со стороны кожи при приеме теляпревира. Наблюдая за больными ХГС, принимавшими на протяжении первых 12 нед теляпревира, Peg-IFN $\alpha$ -2b/рибавирин, а в течение последующих 24 нед – Peg-IFN/рибавирин ( $n=267$ ), а также за пациентами, получавшими исключительно Peg-IFN/рибавирин в течение 48 нед ( $n=63$ ), ученые зафиксировали следующие факты. Побочные действия со стороны кожи развились у 80% пациентов обеих групп, при этом в группе теляпревира они появлялись раньше и были более тяжелыми, чем в группе сравнения. Большинство побочных реакций хорошо купировались топическими кортикостероидами и пероральными антигистаминными препаратами. Несмотря на высокую распространенность, побочные действия со стороны кожи редко приводили к отмене противовирусной терапии как в основной группе, так и в группе сравнения.

По мнению S. Samra и соавт. (2013), еще одним существенным недостатком тройного режима лечения является его высокая стоимость. Сопоставив стоимость и эффективность терапии боцепревиrom или теляпревиrom ранее леченных больных ХГС, исследователи получили неутешительные результаты. Так, в когорте пациентов, перенесших рецидив заболевания, соотношение добавочная стоимость/эффективность на стоимость одного дополнительно сохраненного года жизни составила 9555 евро для комплексной терапии с боцепревиrom и 7910 евро для режима лечения с теляпревиrom по сравнению с отсутствием медикаментозной терапии. В когорте больных, частично ответивших на лечение, соотношение добавочная стоимость/эффективность на стоимость одного дополнительно сохраненного года жизни составила

11 947 евро при применении боцепревира и 14 931 евро при использовании теляпревира.

Таким образом, боцепревиrom и теляпревиrom, с одной стороны, улучшили ответ пациентов на противовирусную терапию, а с другой – обусловили возникновение ряда существенных ограничений, которые заставляют и врачей, и пациентов продолжать ожидать появления новых эффективных препаратов, обладающих выраженной противовирусной активностью и лишенных серьезных побочных действий.

#### Ингибитор полимеразы софосбувир

Еще одной значимой новостью в области лечения ХГС является публикация результатов клинических исследований, посвященных изучению клинической эффективности селективного ингибитора полимеразы NS5B HCV – софосбувира. Существует мнение, что именно этот противовирусный препарат позволит снизить репликацию вируса не только у больных с 1 генотипом, но и у пациентов со 2-6 генотипом.

Одним из таких исследований является испытание АТОМІС, объектом исследования которого были больные ХГС, ранее не получавшие специфического противовирусного лечения и не имевшие признаков цирроза печени (K. Kowdley et al., 2013). В этом многоцентровом рандомизированном исследовании приняли участие пациенты с 1, 4, 5 и 6 генотипом HCV. Больных с 1 генотипом HCV дополнительно разделили на три когорты (А, В, С) в соотношении 1:2:3. Пациентам, вошедшим в когорту А ( $n=316$ ), рекомендовали принимать 400 мг софосбувира в сочетании с Peg-IFN/рибавирином в течение 12 нед, тогда как больным, составившим когорту В ( $n=109$ ), указанную терапию продлили до 24 нед. В когорту С ( $n=155$ ) включили больных, завершивших 12-недельную терапию софосбувиrom и Peg-IFN/рибавирином, на протяжении еще 12 нед получали монотерапию софосбувиrom или софосбувир в комбинации с рибавирином. Основным критерием эффективности в этом исследовании являлось достижение УВО через 24 нед после окончания лечения (УВО24).

В когорте А УВО24 был достигнут у 46 пациентов (89%; 95% ДИ 77-96), в когорте В терапия была эффективной у 97 пациентов (89%; 95% ДИ 82-94), а в когорте С – у 135 больных (87%; 95% ДИ 81-92). Количество пациентов в когорте А, достигших УВО24, достоверно не отличалось от такового в когорте В ( $p=0,94$ ) или когорте С ( $p=0,78$ ). Девять (82%) из 11 пациентов с 4 генотипом и все 5 пациентов с 6 генотипом достигли УВО24. Несмотря на проведенную терапию, рецидив заболевания был зафиксирован у 7 пациентов с 1 генотипом. Среди наиболее распространенных нежелательных явлений, послуживших причиной для отмены терапии, были анемия и нейтропения, обусловленные приемом Peg-IFN/рибавирина. Отмена терапии по причине появления побочных эффектов была зафиксирована в 6% случаев в когорте А, в 14% случаев в когорте В и в 2% случаев в когорте С. Таким образом, в исследовании АТОМІС подтверждены противовирусные свойства софосбувира в отношении практически всех генотипов HCV, а также низкая частота развития побочных эффектов.

M. Jacobson и соавт. (2013) опубликовали результаты двух многоцентровых рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности софосбувира в комбинации с рибавирином в лечении ХГС, вызванного 2 или 3 генотипом вируса. В этих двух исследованиях пациентам назначали софосбувир  $reg\ os$  в дозе 400 мг/сут, доза рибавирина зависела от массы тела пациента и была разделена на 2 приема в течение суток. Первое из исследований (POSITRON) было рандомизированным плацебо контролируемым и предполагало назначение софосбувира и рибавирина пациентам, у которых применение Peg-IFN было невозможно по ряду причин (появление серьезных побочных действий при предшествующем приеме или сопутствующая патология, делавшая невозможным назначение этого препарата).

В исследовании FUSION (слепое исследование с активным контролем) приняли участие пациенты, не ответившие на предыдущую терапию с применением Peg-IFN. Участников обоих исследований рандомизировали в соотношении 1:1 для проведения 12- или 14-недельной терапии софосбувиrom и рибавирином. Анализ эффективности проведенной терапии в общей популяции показал, что комбинация софосбувира и рибавирина позволила достаточно быстро снизить уровень РНК HCV. К концу 2-й недели терапии уровень РНК HCV не превышал нижний предел количественного определения у 81 и 91% пациентов, получавших софосбувир. К концу 4-й недели лечения уровень супрессии вiremии составил 97 и 99%.

В исследовании POSITRON частота достижения УВО через 12 нед после окончания терапии у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин, составила 78% (95% ДИ 72-83), тогда как в группе плацебо этот показатель был равен 0% ( $p<0,001$ ). Среди участников, принимавших софосбувир и рибавирин, УВО достигли 93% больных со 2 генотипом HCV и 61% пациентов с 3 генотипом вируса.

По данным исследования FUSION, 12-недельная терапия софосбувиrom и рибавирином позволяет достичь УВО в 50% случаев (95% ДИ 40-60), тогда как 16-недельная терапия повышает этот показатель до 73% (95% ДИ 63-81). При этом пациенты, получавшие комбинацию софосбувира и рибавирина на протяжении 16 нед, достоверно чаще достигали УВО, чем больные, принимавшие эти же препараты в течение 12 нед (разница – 23%; 95% ДИ от -35 до -11;  $p<0,001$ ). Исследователи отметили, что лица, инфицированные 3 генотипом вируса, медленнее отвечали на проводимую терапию, чем пациенты со 2 генотипом HCV. Частота достижения УВО у больных со 2 генотипом HCV, получавших терапию на протяжении 12 и 16 нед, составила 86 и 94% соответственно (разница – 8%; 95% ДИ от -24 до 9); тогда как у больных с 3 генотипом вируса, также принимавших противовирусные препараты в течение 12 и 16 нед, эти показатели составили 30 и 62% соответственно (разница – 32%; 95% ДИ от -48 до -15). Больные HCV-циррозом печени очень редко достигали УВО; минимальный ответ на проводимую терапию зафиксировали при 12-недельном курсе лечения у больных с 3 генотипом вируса.

Таким образом, больным с 3 или 2 генотипом вируса, которые не переносят лечение, основанное на применении Peg-IFN, может быть рекомендована 12- или 16-недельная терапия софосбувиrom и рибавирином. При этом наибольшей эффективностью противовирусных препаратов можно ожидать у носителей 2 генотипа HCV, не имеющих цирротических изменений в печени.

В еще одном рандомизированном двойном слепом исследовании II фазы, выполненном под руководством E. Lawitz (2013), анализировались эффективность и безопасность софосбувира в лечении пациентов с 1-3 генотипом HCV, не получавших ранее противовирусную терапию. Всех пациентов с 1 генотипом вируса (когорта А,  $n=122$ ) рандомизировали в соотношении 2:2:1 для приема 200 мг софосбувира, 400 мг софосбувира или плацебо в комбинации с Peg-IFN (180 мг/сут) и рибавирином (1000-1200 мг/сут) на протяжении 12 нед, после чего больным рекомендовали продолжить терапию Peg-IFN/рибавирином еще на протяжении 12 или 36 нед (в зависимости от вирусологического ответа). Пациентам со 2 или 3 генотипом вируса (когорта В,  $n=25$ ) назначали 400 мг софосбувира с Peg-IFN/рибавирином на протяжении 12 нед без контроля плацебо. Первичными конечными точками в этом исследовании были безопасность и переносимость софосбувира; вторичной конечной точкой являлся УВО.

Наиболее распространенные нежелательные явления (усталость, головная боль, тошнота) были ассоциированы с приемом Peg-IFN/рибавирина. Восемь пациентов были вынуждены прервать терапию в связи с развитием серьезных побочных эффектов, из них двое (4%) получали 200 мг софосбувира, трое (6%) – 400 мг софосбувира и еще трое (12%) – плацебо. В когорте А через 12 нед после завершения лечения РНК HCV не определялась у 90% пациентов, принимавших 200 мг софосбувира (95% ДИ 77-97); в подгруппе пациентов, принимавших 400 мг софосбувира или плацебо, этот показатель составил 91% (95% ДИ 80-98) и 58% (95% ДИ 37-77) соответственно. К 12-й неделе после отмены терапии в когорте В HCV РНК не определялась у 92% больных.

Основываясь на полученных данных, исследователи пришли к выводу, что назначение 400 мг софосбувира в составе комплексной терапии Peg-IFN/рибавирином на протяжении 12 нед можно рекомендовать ранее не леченым больным с 1 генотипом HCV.

В заключение обратимся к высказыванию профессора P.H. Joost (2013): «Какой мы должны сделать вывод из всех этих исследований? Низкая частота развития побочных эффектов, относительно небольшая длительность лечения, пангенотипические свойства являются сильными сторонами режима софосбувир/рибавирин, что также, возможно, позволит уменьшить усилия, как врачей, так и пациентов на лечение ХГС. Вероятно, следующий шаг в этой области заключается в анализе эффективности комбинации софосбувира с другими противовирусными препаратами. Окажется ли интерферон в безнадежном положении – пока не известно. Но можно уверенно сказать – мы находимся на пороге перемен».

Подготовила Лада Матвеева

3