

# Современная терапия хронического вирусного гепатита С: инновации и схемы, проверенные практикой

**Вирусный гепатит С (ВГС) является серьезной медико-социальной проблемой во всем мире, лидируя в структуре этиологических факторов развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В поиске новых возможностей лечения ВГС задействованы инфекционисты, гепатологи, фармакологи, генетики и другие специалисты и исследователи. В последние годы арсенал средств противовирусной терапии пополнился новыми препаратами, которые обеспечивают все более высокую эффективность эрадикации наиболее устойчивого вируса гепатита С (HCV) генотипа 1. Однако прогнозирование индивидуального ответа на терапию – задача со многими переменными, и ее ежедневно приходится решать врачам, занимающимся лечением ВГС. Практическому врачу крайне важно иметь четкие ориентиры и критерии выбора терапии и оценки ее эффективности. Такими ориентирами служат международные клинические руководства (рекомендации), национальные клинические протоколы, а также мнение экспертов, которые имеют большой опыт в исследовании проблем диагностики и лечения ВГС. Значение факторов, влияющих на эффективность противовирусной терапии первой линии, возможности ее повышения и перспективы тройной терапии с использованием ингибиторов вирусных протеаз комментирует руководитель научной базы лечения вирусных гепатитов Института эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л.В. Громашевского (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Валерьевич Федорченко.**



С.В. Федорченко

**?** **Какие схемы терапии ВГС у ранее не леченных пациентов на сегодняшний день обоснованы с позиции доказательной медицины?**

– Лечение вирусного гепатита С назначается в зависимости от генотипа вируса. Согласно последней редакции руководства Европейской ассоциации изучения печени (EASL, 2013) пациентам с первым генотипом HCV рекомендована стандартная терапия пегилированным интерфероном (пегИФН) и рибавирином в комбинации с ингибиторами протеаз первого поколения (боцепревиром или телапревиром). Однако у значительной части больных, особенно в странах с ограниченными материальными ресурсами здравоохранения, продолжают применять стандартную двойную терапию пегИФН + рибавирин, поскольку добавление ингибиторов протеаз существенно повышает стоимость курса лечения. Пациентам с другими генотипами HCV назначается стандартная двойная терапия пегИФН + рибавирин ввиду ее доказанной высокой эффективности.

**?** **Изменились ли цели противовирусной терапии ВГС?**

– Согласно определению экспертов EASL цели лечения ВГС – это полная эрадикация инфекции HCV, предотвращение прогрессирования воспаления, фиброза, развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Основной целью противовирусной терапии и индикатором полного излечения от хронической HCV-инфекции по-прежнему является индукция устойчивого вирусологического ответа (УВО) вне зависимости от генотипа вируса. УВО констатируется через 6 мес (24 недели) после окончания курса противовирусной терапии в том случае, если специфическая РНК HCV не определяется в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции.

**?** **Какие компоненты двойной противовирусной терапии следует считать оптимальными с учетом разнообразия препаратов интерферонов на фармацевтическом рынке?**

– Только пегилированные интерфероны  $\alpha 2a$  и  $\alpha 2b$  на основании результатов масштабных клинических исследований включены в рекомендации EASL как стандарт противовирусной терапии гепатита С в комбинации с нуклеозидным аналогом рибавирином. Используется комбинация одного из двух препаратов пегИФН (молекулы ИФН  $\alpha 2a$  или  $\alpha 2b$ ), вводимых подкожно 1 раз в неделю, с рибавирином перорально ежедневно.

В исследовании IDEAL определяли, какая из двух молекул пегИФН является более эффективной –  $\alpha 2a$  или  $\alpha 2b$ . Было показано, что при использовании пегИФН  $\alpha 2a$  УВО индуцируется чаще, чем при применении второй молекулы. У пациентов со стартовым низким уровнем вирусемии УВО при использовании препарата Пегасис (пегИФН альфа  $\alpha 2a$ ) достигался у 66% больных, а при терапии пегИФН  $\alpha 2b$  – в 61% случаев. К сожалению, в подгруппе пациентов со стартовым высоким уровнем вирусемии достоверные данные не получены.

**?** **Существуют ли надежные факторы прогноза эффективности противовирусной терапии?**

– Ответ пациента на лечение HCV зависит от ряда факторов, обусловленных как самим вирусом, так и организмом больного. К ним относятся генотип

вируса, степень вирусемии, возраст, пол, раса, индекс массы тела, наличие генетического полиморфизма, фиброза, инсулинорезистентности. Немаловажное значение имеет приверженность к терапии и потребление алкоголя до и во время лечения.

Определение этих факторов (предикторов УВО) у каждого конкретного пациента позволяет модифицировать схемы противовирусной терапии для повышения ее эффективности, уменьшить количество нежелательных явлений, повысить приверженность больного к лечению, улучшить качество жизни и уменьшить стоимость терапии.

К отрицательным предикторам достижения УВО со стороны вируса являются генотипы 1 и 4, высокая вирусная нагрузка; со стороны пациента – возраст старше 40 лет, мужской пол, высокая масса тела, стеатоз печени, перегрузка железом, степень фиброза F3-F4 по шкале METAVIR, алкогольная и наркотическая зависимость, коинфекция (вирусный гепатит В, вирус иммунодефицита человека), иммуносупрессия и полиморфизм гена IL28B.

У пациентов с HCV генотипа 1 вероятность УВО после стандартной двойной терапии пегИФН и рибавирином составляет 48% согласно данным M.P. Manns et al. (2001), при инфицировании вирусом генотипа 2 или 3 – 88%. В то же время пациенты с генотипом 2 определено лучше реагируют на лечение (УВО 93%), чем больные с генотипом 3 (УВО 79%) (Zeuzem S., 2004). Четвертый генотип вируса практически не встречается в украинской популяции.

Стартовый уровень вирусемии также является значимым прогностическим фактором достижения УВО. В уже упомянутом исследовании M.P. Manns et al. (2001) у больных с первым генотипом HCV при низкой вирусной нагрузке УВО в результате двойной терапии был достигнут в 71% случаев, а при высоком уровне вирусемии – только в 37%. Остается открытым вопрос, какой уровень вирусемии следует считать высоким? Часть ученых утверждает, что низкий уровень вирусемии следует констатировать при уровне РНК вируса в плазме крови 400 000 МЕ/мл, другие считают низким уровнем 600 000 МЕ/мл, а третьи – 800 000 МЕ/мл. От того, какое граничное значение используется, зависит вероятность индукции УВО. Так, в группах пациентов, где низким считался уровень менее 400 000 МЕ/л, УВО был индуцирован в 70% случаев, а в исследовании, в котором уровень вирусемии считался низким при показателе менее 800 000 МЕ/л, – у 60% пациентов (Fried M.W. et al., 2002; Hadziyannis S.J. et al., 2004). В нашем исследовании низким уровнем вирусемии считался показатель менее 2 млн копий РНК в 1 мл. При низком уровне вирусемии УВО достигался у 60% больных с первым генотипом HCV и только у 32% пациентов с высоким уровнем вирусемии.

Один из важных прогностических факторов ответа на противовирусное лечение – полиморфизм гена интерлейкина-28. Ранее было не совсем ясно, почему представители разных рас по-разному отвечают на одну и ту же противовирусную терапию – хуже всего афроамериканцы, лучше всего – европейцы и латиноамериканцы. В 2008 г. учеными из Балтимора (США) было показано, что существует определенный участок в 19 хромосоме, который кодирует синтез  $\gamma$ -интерферона, и его мутационный статус четко коррелирует с вероятностью достижения УВО у пациентов, которые получают лечение пегИФН и рибавирином.

Наиболее благоприятный генотип – это гомозиготы по СС при инфекции генотипа 1. На фоне лечения пегИФН и рибавирином у этих больных УВО достигается в 85% случаев, а у гетерозигот по СТ – практически в 2 раза реже при такой же терапии. При инфицировании HCV генотипа 2 и 3 разницы между больными с СТ и СС генотипами по IL28B практически нет. Они хорошо отвечают на противовирусную терапию в отличие от гомозигот по ТТ (Stattermayer A.F. et al., 2011).

Важным отрицательным предиктором УВО со стороны пациента является стеатоз печени. По данным пункционной биопсии печени, при стеатозе более чем 33% гепатоцитов УВО после стандартной двойной терапии достигался всего у 43% больных с HCV генотипа 2 и 3 и у 23% пациентов с HCV генотипа 1, в то время как у больных с минимальным стеатозом печени УВО достигался в 80 и 33% случаев соответственно (Harrison S.A. et al., 2003). Известно, что HCV подтипа 3a вызывает стеатоз, который хорошо корригируется в процессе противовирусной терапии. Достижение УВО у этой группы пациентов обуславливает исчезновение стеатоза через некоторое время. В то же время у лиц с третьим генотипом HCV вирус-индуцированный стеатоз резко ускоряет процесс прогрессирования заболевания и сокращает сроки формирования цирроза печени.

Степень фиброза является одним из основополагающих прогностических факторов эрадикации вируса. По нашим данным, у больных с портосептальным фиброзом или компенсированным циррозом печени терапия пегИФН и рибавирином на протяжении 48 недель приводит к индукции УВО всего в 8% случаев, а у пациентов без фиброза или с небольшим портальным фиброзом – в 46%. В группе больных с HCV-инфекцией генотипа 3 индукция УВО в подгруппах лиц моложе и старше 40 лет наблюдалась у практически одинакового количества пациентов. Не столь существенными были различия вероятности достижения УВО у больных со стартовым высоким и низким уровнем вирусемии. Однако все-таки отмечались достаточно существенные различия у пациентов с выраженным фиброзом F3-F4 и у больных с минимальным фиброзом печени. Индукция УВО достигалась у 80% пациентов без выраженного фиброза и лишь у 38% больных с портосептальным фиброзом и компенсированным циррозом печени.

Также к неблагоприятным факторам относится метаболический синдром, который включает избыточную массу тела, дислипидемию, гипергликемию, инсулинорезистентность (гиперинсулинемию) и артериальную гипертензию. Эта категория пациентов является наиболее сложной, потому что даже после эрадикации HCV вне зависимости от того, каким вирусом был инфицирован больной, метаболический синдром сохраняется и требует коррекции. Терапия должна обязательно предусматривать использование стратегий, направленных на нормализацию массы тела, и назначение средств, уменьшающих инсулинорезистентность, таких как метформин, пиоглитазон, розиглитазон.

Инсулинорезистентность прямо коррелирует со степенью фиброза печени и даже может служить сурrogатным маркером степени фиброза при хроническом гепатите С. Степень инсулинорезистентности зависит

от репликативной активности HCV. Кор-антиген вируса гепатита С, который продуцируется в пораженных гепатоцитах, блокирует сигнал от связывания инсулина с рецепторами на мембране клетки. Поэтому вероятность достижения УВО ниже у пациентов с инсулинорезистентностью (Romero-Gomez et al., 2005). В исследовании IDEAL показано, что вероятность достижения УВО также существенно снижается у больных с гипергликемией по сравнению с пациентами с нормальными показателями углеводного обмена (McNutchison J.G. et al., 2009). В то же время при достижении УВО явления инсулинорезистентности могут стать менее выраженными или полностью исчезнуть.

**?** Если на остальные предикторы плохого ответа повлиять практически невозможно, то метаболический синдром достаточно хорошо поддается медикаментозной коррекции. Можно ли воздействовать на этот фактор при проведении противовирусной терапии?

— Не только можно, но и в ряде случаев нужно, так как коррекция инсулинорезистентности и гипергликемии повышает вероятность достижения УВО. В исследовании Romero-Gomez et al. (2008) одной группе больных с HCV-инфекцией назначалась стандартная терапия пегИФН + рибавирин в течение 48 нед, а у других пациентов помимо стандартного лечения применяли метформин. Ранний вирусологический ответ (РВО, отсутствие РНК вируса в крови на 4-й неделе терапии) в первой группе был достигнут у 6,3%, а в случае дополнения противовирусной терапии метформин — у 28% больных.

**?** Как поступать с пациентами, которые не ответили на первый курс противовирусной терапии пегИФН и рибавирином?

— Конечно же, можно утверждать, что у пациентов с первым генотипом HCV необходимо включение в схему лечения ингибиторов протеаз. Однако результаты исследования EPIC 3 (2008), в котором участвовали 2293 больных, требующих повторного курса терапии, показали, что возможно эффективное лечение и без использования новых молекул. Пациенты в этом исследовании проходили повторный курс терапии, и при отсутствии РНК вируса на 12-й неделе лечение продлевали до 48 недель, а затем наблюдали, у какого количества больных будет достигнут УВО. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от ответа на первый курс противовирусной терапии — больные с рецидивом инфекции и неответчики. Лучше всего на лечение отвечали пациенты, которые в течение первого курса терапии получали обычные (не пегилированные) интерфероны и рибавирин. Повторный курс с использованием пегИФН и рибавирина приводил к индукции УВО у 42% больных. Пациенты, у которых возник рецидив после первого курса лечения пегИФН и рибавирином, намного хуже отвечали на повторную терапию. Только 18% больных достигали УВО. Пациенты с первым генотипом вируса хуже отвечали на повторную терапию пегИФН в отличие от больных, инфицированных вирусами генотипов 2 и 3. Неответчики, получавшие линейные интерфероны в течение первого курса лечения, лучше отвечали на повторный курс терапии пегилированными интерферонами с рибавирином с индукцией УВО у 15-16%. Хорошо отвечали на повторное лечение неответчики с генотипом 2 и 3 HCV-инфекции — до 68%.

В 2008 г. были опубликованы результаты исследования среди пациентов, инфицированных HCV генотипа 1 с исходно высоким уровнем вирусемии (Fried M. et al., 2008). Больным назначались повышенные дозы препарата Пегасис (пегИФН  $\alpha 2a$ , 270 мкг в неделю) и Копегус (рибавирин, 1600 мг). Первая группа (I) пациентов получала стандартную терапию на протяжении 48 недель, вторая группа (II) — повышенную дозу препарата Копегус, третья группа (III) — повышенные дозы пегИФН  $\alpha 2a$  и Копегус в расчете на массу тела, четвертая группа (IV) — повышенные дозы препаратов Пегасис и Копегус. Наиболее выраженная супрессия вирусной репликации наблюдалась в двух группах больных — III и IV. Среди пациентов IV группы УВО был достигнут в 47% случаев, III группы — в 32%. Однако в соответствии с мировыми тенденциями в отношении повторной терапии у больных с первым генотипом инфекции, у которых развился рецидив или которые не ответили на пегИФН и рибавирин, схемы лечения должны включать ингибиторы протеаз.

Схемы повторной терапии у пациентов, инфицированных HCV генотипа 2 или 3, коротко можно суммировать следующим образом:

- применение пегИФН другой молекулярной массы;
- продление терапии до 48 недель;
- расчет дозы рибавирина 15 мг/кг массы тела;
- применение двойной дозы пегИФН;
- при вынужденной модификации дозы пегИФН вследствие плохой переносимости — пролонгирование терапии до 72 недель.

**?** Насколько повышают эффективность противовирусной терапии ингибиторы протеаз?

— В клинических исследованиях III фазы боцепревира и теллапревира у пациентов с ВГС генотипа 1, ранее не получавших лечения, режимы тройной терапии обеспечили более высокие показатели УВО, чем при двойной терапии пегИФН + рибавирин, что послужило поводом для включения тройной терапии в рекомендации EASL.

Эффективность и безопасность боцепревира у больных, инфицированных HCV генотипа 1, были продемонстрированы в рамках базовых клинических исследований SPRINT 2 и RESPOND 2.

В исследовании SPRINT 2 одной группе пациентов боцепревил назначался в дозе 800 мг 3 раза в сутки в комбинации с пегИФН  $\alpha 2b$  и рибавирином, другая группа получала стандартную противовирусную терапию в комбинации с плацебо. У не получавших ранее лечения больных на фоне комбинированной терапии с боцепревилем наблюдался лучший ответ на лечение по сравнению с применением только пегилированных интерферонов и рибавирина: генотип 1a — 63 и 35% соответственно, 1b — 70 и 40% соответственно.

В исследовании RESPOND 2 принимали участие частичные ответчики на предшествующее лечение, у которых отмечалось снижение уровня РНК HCV как минимум на 2 десятичных логарифма к 12-й неделе предшествующей терапии, но имел место определяемый уровень РНК HCV на протяжении всего курса лечения, а также лица с рецидивом, имевшие неопределяемый уровень РНК HCV к концу предшествующей терапии без последующего достижения УВО. При повторной комбинированной терапии с использованием боцепревира УВО был достигнут у 61% пациентов с генотипом 1a и у 73% — с генотипом 1b. В группе больных, получавших стандартную терапию, эти показатели составили 24 и 22% соответственно. Пациенты с высокой вирусной нагрузкой достигали лучшего ответа на лечение при применении комбинации с боцепревилем по сравнению со стандартной двойной терапией. Лица с выраженным фиброзом печени лучше отвечали на тройную терапию с использованием боцепревира в сравнении с применением только пегилированных интерферонов и рибавирина.

Теллапревил у ранее не получавших лечения пациентов с HCV первого генотипа был изучен в двух исследованиях III фазы — ADVANCE и ILLUMINATE (в обоих исследованиях применялся пегИФН  $\alpha 2a$ ). В исследовании ADVANCE пациентов рандомизировали в три группы лечения. Первая группа (контрольная) получала пегИФН и рибавирин в комбинации с плацебо в течение 48 недель. Вторая группа на протяжении 8 недель получала тройную терапию теллапревилем в дозе 750 мг каждые 8 ч в комбинации с пегИФН и рибавирином с последующим приемом пегИФН и рибавирина в зависимости от вирусологического ответа. Пациенты третьей группы в течение 12 недель получали тройную терапию комбинацией теллапревилем + пегИФН + рибавирин в зависимости от ответа. Как во второй, так и в третьей группе решение о длительности лечения принималось на основании показателей концентрации РНК вируса на 4-й и 12-й неделях. Больные с неопределяемыми уровнями РНК с 4-й по 12-ю неделю, то есть с так называемым расширенным быстрым вирусологическим ответом (рБВО), прекратили лечение на 24-й неделе. Пациенты с определяемыми уровнями РНК вируса в любой из этих временных точек продолжали принимать пегИФН и рибавирин до 48-й недели. Частота УВО составила 44, 69 и 75% в первой, второй и третьей группах соответственно. Больные с рБВО достигли крайне высоких показателей УВО при 24-недельном лечении как во второй (83%), так и в третьей группе (89%). У нескольких пациентов контрольной группы, достигших рБВО (таких было всего 8%), частота УВО также была крайне высокой (97%). У больных без рБВО частота УВО составляла 39, 50 и 54% в первой, второй и третьей группах соответственно.

Эти данные послужили основой для оптимизации исследования III фазы ILLUMINATE, в котором изначально все пациенты получили 12-недельный курс лечения теллапревилем в дозе 750 мг каждые 8 ч

в комбинации с пегИФН и рибавирином. Затем больные с рБВО были рандомизированы для получения терапии пегИФН + рибавирин дополнительные 12 (первая группа) или 36 недель (вторая группа). У 60% пациентов с рБВО частота УВО составляла 92% в первой группе и 87,5% во второй группе. На основании результатов этих двух исследований общая продолжительность тройной терапии с теллапревилем может быть сокращена до 24 недель у больных, ранее не получавших лечение и достигших рБВО, однако терапию необходимо продолжить до 48 недель у пациентов без рБВО. У больных с циррозом лечение пегИФН и рибавирином следует продлить до 48 недель независимо от кинетики РНК вируса.

На основании исследований III фазы, в которых оценивали эффективность боцепревира и теллапревира у ранее не получавших лечение пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1, можно сделать вывод, что тройная терапия пегИФН + рибавирин + один из ингибиторов протеаз является лечением выбора для данной категории пациентов.

**?** Когда можно ожидать новые перспективные молекулы противовирусных препаратов, и для каких категорий пациентов они разрабатывались?

— В 2014 г. на рынок выйдет софосбувир, который будет применяться у пациентов с HCV генотипа 2 и 3 в комбинации с рибавирином без использования пегИФН, а также у больных с инфекцией генотипа 1, 4, 5 и 6 в комбинации с пегИФН и рибавирином. Также в этом году ожидается выход на рынок симепревира, который будет использоваться у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1 в комбинации со стандартной терапией. К другим перспективным препаратам относится даклатасвир, который будет применяться для терапии хронического ВГС генотипа 1, а также фалдапревилем, асунапревилем и другие, но даты их внедрения в клиническую практику пока не называются.

**?** Как можно суммировать действующие рекомендации EASL в отношении выбора противовирусной терапии и прогнозирования ее эффективности?

— Действительно, часто приходится решать вопрос, назначать ли стандартную терапию пегИФН и рибавирином немедленно или предложить тройную терапию с ингибиторами протеаз (при HCV генотипа 1), либо же при наличии ряда отрицательных прогностических факторов отсрочить начало лечения до тех пор, пока в клиническую практику не будут внедрены новые препараты, которые могут существенно повысить вероятность достижения УВО у этой категории больных. Официальную позицию экспертов EASL в этих вопросах можно представить следующим образом.

1. Противовирусной терапией первой линии для большинства пациентов по-прежнему является двойная схема с пегИФН и рибавирином, причем согласно данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов большая частота УВО регистрируется у пациентов со вторым и третьим генотипом HCV с применением в схеме лечения пегИФН  $\alpha 2a$ . Не следует откладывать начало терапии во избежание прогрессирования поражения печени, особенно у не леченных пациентов с первым генотипом HCV и неблагоприятными генотипами СТ или ТТ по гену IL28B.

2. Наилучший ответ на терапию (шансы достижения УВО) наблюдается у пациентов с генотипом вируса 1 и статусом СС гена IL28B, у всех больных с генотипами вируса 2 и 3 даже при отсутствии быстрого вирусологического ответа, а также у пациентов без цирроза и выраженного фиброза печени.

3. Результаты лечения больных в условиях повседневной клинической практики в целом хорошо соотносятся с показателями эффективности терапии, полученными в рандомизированных клинических исследованиях.

4. Тройные схемы с боцепревилем или теллапревилем являются терапией выбора для ранее не леченных пациентов с HCV генотипа 1.

5. Новые безинтерфероновые схемы с ингибиторами протеаз второго поколения могут повысить вероятность УВО при более коротком курсе лечения и меньшей частоте побочных эффектов, в том числе у пациентов, не ответивших на тройную терапию с боцепревилем и теллапревилем, но в настоящее время они еще не одобрены.

Подготовили Анастасия Лазаренко и Дмитрий Молчанов

Статья опубликована при поддержке компании «Рош Украина».