



Этиотропная терапия вирусного гепатита С

По данным эпидемиологических исследований как минимум 1-2,5% жителей стран Европы инфицированы вирусом гепатита С. Актуальность этой проблемы становится еще более очевидной, если учесть, что у большинства больных вирусный гепатит С в течение многих лет протекает бессимптомно и нередко манифестирует тяжелыми осложнениями (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома), возможности лечения которых очень ограничены. Необходимость проведения скрининга вирусного гепатита С среди групп риска и преимущество ранней диагностики этого заболевания очевидны. В данной публикации речь пойдет о не менее важном вопросе – лечении острого и хронического вирусного гепатита С с позиций доказательной медицины. Представляем краткое изложение систематических обзоров Кокрановского сотрудничества, посвященных этиотропной терапии вирусного гепатита С. Поиск исследований для этих обзоров авторы проводили преимущественно в Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, LILACS и списках литературы тематических статей и других базах данных.

Интерферон в лечении пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, ранее не получавших интерферонотерапию

Предыдущий метаанализ по применению интерферонов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, ранее не получавших интерферонотерапию, показал эффективность этого метода лечения в достижении устойчивого вирусологического ответа (отсутствии РНК вируса в сыворотке крови), улучшении биохимических показателей функции печени и гистологической картины. Однако с момента опубликования этого метаанализа были представлены результаты ряда исследований, посвященных данному вопросу.

Цель этого обзора – оценка ответа на интерферонотерапию у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, не получавших ее ранее. Помимо этого, оценивали эффективность разных доз интерферона и различных по длительности курсов терапии, а также вирусологический ответ у пациентов с циррозом печени и у больных с нормальными уровнями аминотрансфераз. В обзор включали рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых сравнивали интерферон с плацебо и отсутствием лечения или же разные режимы интерферонотерапии. В качестве первичной конечной точки было выбрано устойчивое отсутствие в сыворотке крови РНК вируса гепатита С (устойчивый вирусологический ответ).

Критериям включения соответствовали 54 РКИ (n=6545). По сравнению с группами, в которых не проводилась терапия, на фоне применения интерферона в дозе 3 МЕД три раза в неделю в течение 12 мес значительно увеличивалась вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа (относительный риск (ОР)=4,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,53-13,85). В этой дозе и при этой продолжительности терапии частота достижения устойчивого вирусологического ответа составила 17% (95% ДИ 10-28%) по сравнению с 3% в контрольных группах (95% ДИ 1-10%). Доза 6 млн Ед была более эффективна, чем 3 млн Ед три раза в неделю (в течение 12 мес ОР=2,21; 95% ДИ 1,1-4,45). Более продолжительная терапия (в течение года) была эффективнее 6-месячного курса (ОР=1,87; 95% ДИ 1,3-2,67). Подобные результаты получены и в отношении улучшения показателей функции печени. По сравнению с пациентами, не получавшими лечение, на фоне интерферонотерапии была выше вероятность улучшения гистологической картины (ОР=9,22; 95% ДИ 5,69-14,94).

Нежелательные реакции встречались чаще на фоне более высоких доз интерферона и при более продолжительных курсах терапии.

Частота устойчивого вирусологического ответа на интерферон у пациентов с циррозом печени (17%, 95% ДИ 11-26%) была сопоставима с таковой у больных без цирроза. А у пациентов с нормальными уровнями аминотрансфераз интерферон по эффективности не превосходил плацебо.

Авторы пришли к выводу, что интерферон эффективен в отношении достижения устойчивого вирусологического ответа, улучшения биохимических показателей функции печени и гистологической картины у пациентов с хроническим вирусным

гепатитом С, не получавших ранее интерферонотерапию. Более высокие дозы и более продолжительные курсы терапии эффективнее, однако ассоциируются с повышением риска развития нежелательных реакций. У пациентов с вирусным гепатитом С и циррозом интерферон также эффективен, как и у больных без цирроза, в то время как его эффективность у лиц с нормальными уровнями аминотрансфераз не доказана.

Несмотря на то что монотерапия интерфероном уже не рассматривается как стандарт лечения хронического вирусного гепатита С, этот обзор определяет оптимальные дозы и длительность интерферонотерапии. Эта информация может быть полезна для ведения пациентов с непереносимостью наиболее современной и эффективной схемы лечения – комбинированной терапии рибавирином и интерфероном.

Myers R.P. et al., Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2): CD000370

Рибавирин в комбинации с интерфероном vs интерферон для лечения хронического вирусного гепатита С

Современным стандартом лечения хронического гепатита С, который позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа (когда уровень РНК вируса в крови уже не определяется), является комбинация рибавирина и пегилированного интерферона, хотя имеющиеся сегодня данные о ее влиянии на клинические исходы противоречивы.

Цель данного обзора – оценить преимущества и потенциальный риск развития нежелательных реакций на фоне комбинированной терапии рибавирином и интерфероном по сравнению с монотерапией интерфероном при хроническом вирусном гепатите С. В анализ включали РКИ (независимо от метода ослепления, языка или статуса публикации), в которых сравнивали комбинацию рибавирина и интерферона с монотерапией интерфероном. Первичными конечными точками служили риск ухудшения течения заболевания и развития его осложнений, общая смертность, частота нежелательных реакций. Авторы также выполнили субанализ, разделив пациентов на три подгруппы: ранее не получавших противовирусную терапию, с рецидивами заболевания и не ответивших на предыдущую противовирусную терапию.

По состоянию на март 2009 года найдено 83 РКИ (n=12707), соответствующих критериям включения. По сравнению с интерфероном комбинация рибавирина и интерферона имела достоверное преимущество в отношении частоты достижения устойчивого вирусологического ответа как у всей когорты пациентов (ОР=0,75; 95% ДИ 0,71-0,79), так и в отдельных подгруппах: не получавших ранее противовирусную терапию (ОР=0,72; 95% ДИ 0,68-0,75), с рецидивами заболевания (ОР=0,62; 95% ДИ 0,54-0,70) и не ответивших на предыдущую противовирусную терапию (ОР=0,89; 95% ДИ 0,84-0,93).

Комбинированная терапия достоверно снижала риск ухудшения течения заболевания

и развития его осложнений, а также смертность в общей когорте пациентов (ОР=0,43; 95% ДИ 0,23-0,79), хотя в отдельных подгруппах такой результат не был получен.

Комбинированная терапия достоверно повышала риск развития нежелательных реакций со стороны системы крови, кожи, желудочно-кишечного тракта, инфекционных и других осложнений (кашель, одышка, утомляемость). Соответственно, комбинированная терапия повышала риск отмены препаратов и снижения их дозы.

Авторы сделали вывод, что комбинация рибавирина и интерферона по сравнению с монотерапией интерфероном более эффективна в отношении частоты достижения устойчивого вирусологического ответа. Комбинированная терапия может снижать риск смерти по причине заболеваний печени и общую смертность, однако для подтверждения этого эффекта необходимо больше данных. Количество пациентов, которых следует пролечить для получения преимуществ комбинированной терапии, достаточно большое, учитывая повышение риска ряда тяжелых нежелательных реакций и увеличение затрат на лечение.

Brok J. et al., Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD005445

Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Противовирусная терапия хронического гепатита С может быть менее эффективна у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Целью данного обзора была оценка эффективности и безопасности различных режимов противовирусной терапии гепатита С у ВИЧ-инфицированных лиц.

По состоянию на май 2009 года найдено 14 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность анти-HCV-терапии как минимум в течение 12 недель с другими режимами лечения или его отсутствием у лиц со стабильным течением ВИЧ-инфекции. Ни у одного из 2269 пациентов, включенных в эти исследования, лечение хронического вирусного гепатита С ранее не проводилось.

Комбинация пегилированного интерферона (α -2a 180 мкг или α -2b 1,5 мкг/кг один раз в неделю) и рибавирина оказалась более эффективна в отношении достижения вирусологического ответа (как к концу курса лечения, так и устойчивого ответа) по сравнению с комбинацией интерферона и рибавирина (5 РКИ, 1340 пациентов) и монотерапией пегилированными интерферонами (2 РКИ, 714 пациентов). Преимущество комбинированной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином по сравнению с другими режимами противовирусной терапии отмечали независимо от генотипа вируса гепатита С, хотя у пациентов, инфицированных вирусом 1 и 4 генотипа, частота достижения вирусологического ответа была ниже, чем в случае инфицирования вирусами 2 и 3 генотипа (27% и 56% соответственно).

В оставшихся исследованиях изучали различные режимы терапии у пациентов, которым ранее не проводилось лечение или же не был достигнут вирусологический ответ через 3 месяца терапии. В целом эти исследования не показали достоверного эффекта от увеличения дозы интерферона или добавления к нему амантадина или рибавирина.

Из 2111 пациентов умерли 23, статистически достоверная разница между различными режимами терапии по показателю смертности не отмечена.

Лечение вирусного хронического вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных лиц повышало риск развития нежелательных реакций, включая анемию и гриппоподобный синдром. Зарегистрировано несколько случаев серьезных нежелательных реакций, в том числе фатальный лактатацидоз, печеночная недостаточность, суицид на фоне депрессии.

Авторы данного обзора сделали вывод, что комбинацию пегилированного интерферона и рибавирина можно рассматривать как метод выбора для лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и стабильным течением ВИЧ-инфекции, не получавших ранее терапию по поводу вирусного гепатита С. Такая схема лечения позволяет добиться вирусологического ответа (отсутствия РНК вируса в сыворотке крови) у значительного количества больных. В настоящее время преимущества комбинированной терапии по сравнению с другими режимами противовирусной терапии продемонстрированы в основном при анализе частоты вирусологического ответа – суррогатной конечной точки. Данных для оценки эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов с рецидивом гепатита, а также у лиц, не ответивших на предыдущую терапию, недостаточно. При проведении анти-HCV-терапии у ВИЧ-инфицированных больных необходим тщательный мониторинг нежелательных реакций.

lorio A. et al., Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD004888.

Пегилированный интерферон- α -2a vs пегилированный интерферон- α -2b при хроническом вирусном гепатите С: систематический обзор рандомизированных исследований

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном α (один раз в неделю) и рибавирином (ежедневно) согласно современным клиническим руководствам является стандартной схемой лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Однако не установлено, какой именно из доступных на фармацевтическом рынке препаратов пегилированного интерферона (α -2a или α -2b) является более эффективным.

Международный коллектив ученых при поддержке Кокрановской группы по гепатобилиарной патологии провел систематический обзор РКИ, в которых проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности двух препаратов пегилированного интерферона для противовирусного лечения вирусного гепатита С: α -2a и α -2b.

По состоянию на июль 2009 г. найдено 13 РКИ (n=5124), в которых сравнивали два режима терапии – пегилированный интерферон α -2a + рибавирин и пегилированный интерферон α -2b + рибавирин. В целом при применении пегилированного интерферона α -2a достоверно увеличивалось количество пациентов с устойчивым вирусологическим ответом по сравнению с пегилированным интерфероном α -2b (47% vs 41%; ОР=1,11, 95% ДИ 1,04-1,19; p=0,004 по данным восьми РКИ). Анализ в подгруппах в зависимости от риска системной ошибки, генотипа вируса и предыдущего лечения показал схожие результаты.

Метаанализ частоты нежелательных реакций, требовавших отмены препарата, включал одиннадцать РКИ и не выявил статистически достоверных различий между двумя интерферонами.

Таким образом, имеющиеся сегодня данные указывают на то, что применение пегилированного интерферона α -2a ассоциируется с более высокой частотой устойчивого вирусологического ответа, чем пегилированного интерферона α -2b. Пока еще недостаточное количество данных по профилю безопасности этих препаратов не позволяет рекомендовать применение только одного пегилированного интерферона, так как любые потенциальные преимущества должны обязательно перевешивать риск нежелательных реакций.

Awad T. et al., Hepatology. 2009 Dec 23

Подготовила Наталья Мищенко

