

Возможности применения цеpegинтерферона альфа-2b в составе двух- (цеpegинтерферон альфа-2b и рибавирин) и трехкомпонентной (симепревив, цеpegинтерферон альфа-2b и рибавирин) схем противовирусной терапии хронического гепатита С. Обзор клинических исследований и опыта повседневной клинической практики

О.О. ЗНОЙКО¹, Е.А. КЛИМОВА¹, М.В. МАЕВСКАЯ², А.А. ШУЛЬДЯКОВ³, Ю.Н. ЛИНЬКОВА⁴, М.А. МОРОЗОВА⁴

¹ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²НИО инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ⁴ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В связи с неуклонным ростом заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС) первоочередной задачей отечественного здравоохранения является обеспечение противовирусной терапией (ПВТ) максимального количества пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV). В Российской Федерации схемы, включающие пегилированные интерфероны (пег-ИФН), по-прежнему востребованы. В целях оценки эффективности и безопасности цеpegинтерферона- α_{2b} (цеПЭГ-ИФН альфа-2b), оригинального российского препарата пег-ИФН- α проведен ряд клинических исследований. Их результаты показали как минимум не меньшую эффективность цеПЭГ-ИФН альфа-2b в составе двухкомпонентной схемы ПВТ по сравнению с пег-ИФН альфа-2b и пег-ИФН альфа-2a у моноинфицированных HCV и коинфицированных HCV/ВИЧ пациентов. Сводный анализ данных показал, что при применении цеПЭГ-ИФН альфа-2b в комбинации с рибавирином устойчивого вирусологического ответа (УВО) достигают в среднем 80% пациентов со 2-м/3-м генотипами и 62% пациентов с 1-м генотипом HCV. В клинической практике при применении двухкомпонентной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин) у пациентов с ранними стадиями ХГС и слабо-выраженным фиброзом УВО был зафиксирован у 90,7% пациентов со 2-м/3-м генотипом и у 75% пациентов с 1-м генотипом HCV. Опубликован опыт применения цеПЭГ-ИФН альфа-2b в составе трехкомпонентной схемы ПВТ (симепревив, цеПЭГ-ИФН альфа-2b, рибавирин). В наблюдательную программу в основном включены пациенты молодого возраста со слабо или умеренно выраженным фиброзом. УВО зафиксирован у 94% пациентов. В другой работе описан опыт применения трехкомпонентной схемы ПВТ (симепревив, цеПЭГ-ИФН альфа-2b, рибавирин) у 22 пациентов, большинство из которых имели выраженный фиброз. УВО зарегистрирован у 71,4% пациентов, завершивших лечение. Таким образом, индивидуальный подход и оценка прогностических факторов ответа на ПВТ при назначении двух- или трехкомпонентной схемы ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа-2b позволяют добиться успеха терапии у большинства пациентов с ХГС, что в ряде случаев является экономически более выгодным, чем применение безинтерфероновых схем в качестве терапии первого ряда.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, цеpegинтерферон альфа-2b, симепревив.

Possibilities of using cepeginterferon alpha-2b in double (cepeginterferon alpha-2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon alpha-2b, and ribavirin) antiviral therapy regimens for chronic hepatitis C. A review of clinical trials and experience of everyday clinical practice

О.О. ЗНОЙКО¹, Е.А. КЛИМОВА¹, М.В. МАЕВСКАЯ², А.А. ШУЛЬДЯКОВ³, Ю.Н. ЛИНЬКОВА⁴, М.А. МОРОЗОВА⁴

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; ²Research Institute of Innovative Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ⁴JSC «BIOCAD», Saint Petersburg, Russia

Since the incidence of chronic hepatitis C (CHC) increases steadily, the priority of national health care is to provide antiviral therapy (AVT) for the maximum number of patients infected with hepatitis C virus (HCV). The regimens including pegylated interferons (PEG-IFN) are still in demand in the Russian Federation. A number of clinical trials have been conducted to evaluate the efficacy and safety of cepeginterferon alpha-2b (cePEG-IFN alpha-2b), an original PEG-IFN- α developed in the Russian Federation. Their results have shown that cePEG-IFN alpha-2b in the two-component AVT regimen has at least no less clinical efficacy than PEG-IFN alpha-2b and PEG-IFN alpha-2a in HCV mono-infected and HCV/HIV co-infected patients. The pooled analysis of data has indicated that the use of cePEG-IFN alpha-2b in combination with ribavirin allows an average of 80% of the patients with HCV genotypes 2 and 3 and 62% of those with HCV genotype 1 to achieve a sustained virological response (SVR). In clinical practice when the two-component AVT regimen (cePEG-IFN alpha-2b and ribavirin) was used in patients with early-stage CHC and mild fibrosis, SVR was recorded in 90.7% of the patients with HCV genotype 2/3 and in 75% of those with HCV genotype 1. The experience in using cePEG-IFN alpha-2b as a component of the three-component AVT regimen (simeprevir, cePEG IFN alpha-2b, and ribavirin) has been published. The observational program mainly covered young patients with mild or moderate fibrosis. SVR was observed in 94% of the patients. Another paper describes the experience with the triple AVT therapy (simeprevir, cePEG-IFN alpha-2b, and ribavirin) in 22 patients, the majority of whom had advanced fibrosis. SVR was recorded in 71.4% of those who had

completed treatment.

Thus, an individual approach and assessment of predictive response factors to two- or three-component AVT regimens including cePEG-IFN alpha 2b can achieve successful treatment outcomes in most patients with CHC, which is, in some cases, more economically sound than interferon-free regimens used as first-line therapy.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, cepeginterferon alpha-2b, simeprevir.

АРВТ — антиретровирусная терапия
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ИФН — интерферон
ИФН-α — интерферон-α
КИ — клинические исследования
НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НЯ — нежелательные явления
ПВТ — противовирусная терапия

ПЭГ-ИФН — пегилированный ИФН
ПППД — препараты прямого противовирусного действия
РБВ — рибавирин
СИМ — симерпревир
УВО — устойчивый вирусологический ответ
ХГС — хронический гепатит С
ЦП — цирроз печени
НСV — вирус гепатита С

Хронический гепатит С (ХГС) — хроническое длительно бессимптомно протекающее заболевание, являющееся одной из основных причин болезней печени в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире инфицированы вирусом гепатита С (НСV) около 180 млн человек [1]. В Российской Федерации (РФ) данное заболевание представляет собой одну из основных проблем здравоохранения. Заболеваемость ХГС в РФ в течение многих лет остается высокой и в 2015 г. составила 38,04 на 100 тыс. населения [2]. Среди ВИЧ-инфицированных лиц заболеваемость ХГС выше и составляет 33—59%, что объясняется общими путями передачи вирусов. Распространенность НСV-инфекции среди ВИЧ-инфицированных, употребляющих внутривенно психоактивные вещества, достигает 90% [3].

Проявления хронической НСV-инфекции могут варьировать от минимальных гистологических изменений ткани печени до тяжелых угрожающих жизни состояний. Через 10—20 лет от момента инфицирования у ряда пациентов развивается цирроз печени (ЦП), печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Коинфекция ВИЧ усугубляет течение заболевания, ускоряя развитие фиброза печени. У ряда пациентов на первый план в клинической картине выходят внепеченочные проявления НСV-инфекции.

Своевременная диагностика и проведение противовирусной терапии (ПВТ) позволяют не только снизить заболеваемость ХГС в популяции, но и предотвратить прогрессирование заболевания и развитие осложнений у НСV-инфицированных пациентов. Следует отметить, что лечение пациентов, находящихся на ранних стадиях заболевания, ассоциировано с большей вероятностью успеха ПВТ, меньшим риском развития нежелательных явлений (НЯ) и меньшими экономическими затратами. Маркером успешной ПВТ, т.е. полной элиминации НСV, в клинических исследованиях (КИ) и реальной практике является устойчивый вирусологический ответ (УВО) — достиже-

ние неопределяемого уровня НСV РНК через 12 и/или 24 нед после окончания ПВТ. По данным нескольких исследований, достижение УВО снижает риск смерти на 50% в общей популяции НСV-инфицированных пациентов, на 74% у больных с ЦП НСV-этиологии и на 79% у коинфицированных ВИЧ пациентов [4].

Европейская и Американская ассоциации по изучению печени (EASL и AASLD) рассматривают в качестве кандидатов для ПВТ всех НСV-инфицированных лиц, за исключением пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной наличием сопутствующих заболеваний. В настоящее время в качестве предпочтительных рекомендуется применение безинтерфероновых режимов ПВТ, действие которых основано на подавлении репликации НСV препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) с рибавирином (РБВ) или без него [5].

Несмотря на результаты КИ, показавшие высокую эффективность новых схем и благоприятный профиль безопасности, отношение к ним не всегда однозначно. Врачи все чаще сообщают о случаях неэффективности ПППД. У некоторых пациентов это может быть связано с приемом нелегальных дженериков, произведенных в Китае, Индии или других странах; часто качество субстанции таких лекарственных средств вызывает сомнения. Неэффективность лечения, наблюдаемая сравнительно редко, наиболее вероятно связана с селекцией резистентных штаммов вируса в процессе ПВТ. Столкнувшись с проблемой резистентности НСV к ПППД, врач не имеет четкого алгоритма ведения такого пациента в условиях реальной жизни.

Недавно опубликованы данные, полученные итальянскими учеными, о сохранении повышенного риска рецидива ГЦК у пациентов, принимавших ПППД [6]. Однозначно интерпретировать результаты, конечно, рано из-за небольшого количества больных, наблюдавшихся в течение короткого периода времени. Однако все чаще звучат мнения, что причиной высокого риска развития ГЦК наиболее вероятно служит отсутствие противоопухолевого и антифибротического эффектов у ПППД в отличие от интерферона (ИФН).

Сведения об авторах:

Маевская Марина Викторовна — д.м.н., проф., г.н.с. НИО инновационной терапии

Шульдяков Андрей Анатольевич — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней

Линькова Юлия Николаевна — к.м.н., медицинский директор направления «Инфекционные заболевания» ЗАО «БИОКАД»

Морозова Мария Андреевна — к.м.н., медицинский научный консультант ЗАО «БИОКАД»

Контактная информация:

Знойко Ольга Олеговна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии; Москва, Волоколамское шоссе, 63, тел.: +7(495)490-4439

Еще одной особенностью ПППД является широкий спектр лекарственных взаимодействий, что требует от врача и пациента повышенного внимания в течение всего курса ПВТ. Крайне актуальна данная проблема, в частности у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРВТ), — у ряда таких больных возникает необходимость изменения схемы АРВТ при назначении им ПВТ по поводу ХГС, что часто снижает точность соблюдения пациентами схемы назначенного лечения или повышает вероятность селекции резистентных штаммов ВИЧ.

Таким образом, сохраняется необходимость проведения дальнейших исследований ПППД, накопления опыта их применения в условиях клинической практики и анализа долгосрочных эффектов безинтерфероновых режимов ПВТ.

В соответствии с рекомендациями EASL, опубликованными в 2015 г., в регионах с ограниченным доступом к ПППД стандартом ПВТ ХГС остается применение двухкомпонентной схемы, включающей пегилированный (ПЭГ-) ИФН- α и РБВ [5]. Немаловажно, что в случае неэффективности терапии у врача имеется возможность выбора альтернативной схемы лечения — применение трехкомпонентной схемы ПВТ с включением одного из ПППД (софосбувира или симепревира — СИМ), пег-ИФН- α и РБВ либо безинтерферонового режима.

По данным национального регистра больных хроническими вирусными гепатитами, в настоящее время ПВТ в РФ получают лишь 3,5% пациентов [7]. Представляется крайне важным обеспечение эффективной и безопасной ПВТ максимального числа HCV-инфицированных больных. В условиях недостаточной изученности безинтерфероновых режимов ПВТ и их высокой стоимости комбинация ПЭГ-ИФН- α и РБВ остается наиболее доступной для пациентов с ХГС.

Представленные в РФ ПЭГ-ИФН различаются структурой молекулы и фармакокинетическими свойствами. Наиболее доступным из них является цепегинтерферон альфа-2b (цеПЭГ-ИФН альфа-2b) с молекулярной массой полиэтиленгликоля 20 кДа, применяемый в повседневной клинической практике с 2013 г. В отличие от ПЭГ-ИФН альфа-2a и ПЭГ-ИФН альфа-2b цеПЭГ-ИФН альфа-2b представлен одним изомером, что определяет гомогенность его состава и стабильную противовирусную активность; наличие стойкой пептидной связи между ИФН и ПЭГ обеспечивает стабильность препарата в жидких средах. В КИ показана как минимум не меньшая эффективность цеПЭГ-ИФН альфа-2b по сравнению с другими ПЭГ-ИФН- α при его применении в составе двухкомпонентной схемы ПВТ для лечения моноинфицированных HCV и коинфицированных HCV/ВИЧ пациентов.

В рандомизированном открытом типа «non-inferiority» исследовании с участием 150 пациентов проводилось сравнение эффективности и безопасности применения цеПЭГ-ИФН альфа-2b и ПЭГ-ИФН альфа-2b в комбинации с рибавирином у HCV моноинфицированных пациентов. При этом 100 пациентов получали цеПЭГ-ИФН альфа-2b (50 пациентов получали цеПЭГ-ИФН альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед, 50 пациентов — цеПЭГ-ИФН альфа-2b в дозе 2,0 мкг/кг/нед в течение первых 12 нед ПВТ), 50 пациентам группы сравнения назначен ПЭГ-ИФН альфа-2b. Среди пациентов с 1-м генотипом HCV, получавших

ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа-2b, частота УВО составила 67,9%, среди пациентов с 2-м/3-м генотипами HCV — 83%. В группе сравнения, получавшей ПЭГ-ИФН альфа-2b, частота УВО составила 51,7% при 1-м генотипе и 81,8% при 2-м/3-м генотипе. В данном исследовании была определена оптимальная терапевтическая доза цеПЭГ-ИФН альфа-2b — 1,5 мкг/кг/нед [8].

В международном рандомизированном КИ с участием 170 пациентов получены схожие результаты эффективности цеПЭГ-ИФН альфа-2b у моноинфицированных HCV пациентов. Частота УВО среди пациентов с 1-м генотипом составила 62,5%, среди пациентов с 2-м/3-м генотипом — 79% (рис. 1) [9].

В другом КИ проведена оценка эффективности и безопасности применения комбинации цеПЭГ-ИФН альфа-2b и РБВ у коинфицированных HCV/ВИЧ пациентов, в том числе получающих сопутствующую АРВТ. Немаловажно, что в соответствии с критериями включения/невключения в состав схемы АРВТ могли входить любые препараты, кроме невирапина, ставудина, зидовудина, диданозина, которые исключались не по причине лекарственных взаимодействий с ПЭГ-ИФН, а вследствие их известного гепатотоксического действия или способности усугублять анемию, обусловленную совместным приемом РБВ. Большинство пациентов получали стандартную комбинацию антиретровирусных препаратов, состоящую из 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы или 2 НИОТ в сочетании с ингибитором протеазы. При этом 70 пациентов получали цеПЭГ-ИФН альфа-2b в комбинации с РБВ, 70 пациентов — препарат сравнения ПЭГ-ИФН альфа-2b и РБВ. В анализ

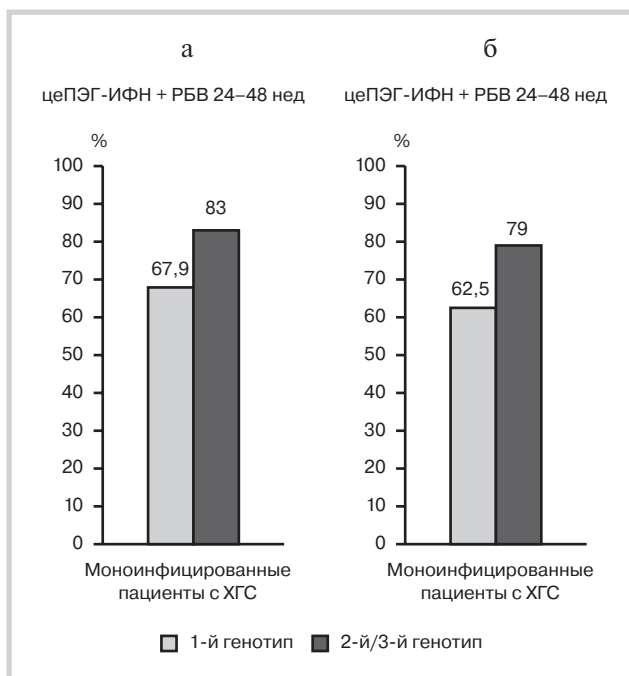


Рис. 1. а — результаты регистрационного КИ цеПЭГ-ИФН альфа-2b у моноинфицированных пациентов с ХГС, NCT01740089; б — результаты международного КИ цеПЭГ-ИФН альфа-2b у моноинфицированных пациентов с ХГС, NCT01889433.

эффективности терапии были включены все пациенты, получившие хотя бы одну дозу ПЭГ-ИФН- α и не выбывшие на ранних этапах исследования вследствие нарушения критериев включения/отказа от включения. В общей сложности УВО зарегистрирован у 65,7% больных, получавших цепег-ИФН альфа-2b: среди пациентов с 1-м генотипом — в 52,94% случаев, среди инфицированных генотипом 2-м/3-м — в 77,78% случаев. В группе пациентов, получавших ПЭГ-ИФН альфа 2b, УВО достигли суммарно 50% больных (после 50%): при 1-м генотипе HCV частота УВО составила 36,36% случаев, при 2-м/3-м генотипе — 62,16% (рис. 2) [10]. Таким образом, в группе коинфицированных пациентов, у которых частота ответа на ПВТ заведомо ниже, чем у пациентов без ВИЧ, продемонстрирована также как минимум не меньшая эффективность цеПЭГ-ИФН альфа-2b по сравнению с ПЭГ-ИФН альфа 2b.

Во всех представленных КИ отмечен благоприятный профиль безопасности двухкомпонентной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа-2b и РБВ. Зарегистрированные НЯ характерны для всех вводимых парентерально ПЭГ-ИФН альфа и РБВ. Частота и тяжесть НЯ при использовании цеПЭГ-ИФН альфа-2b аналогичны таковым при применении препаратов сравнения в рамках КИ — ПЭГ-ИФН альфа-2b и ПЭГ-ИФН альфа-2a. Наиболее часто на фоне лечения отмечались гриппоподобный синдром, лихорадка, слабость. Как и при применении других ПЭГ-ИФН альфа в комбинации с РБВ, при лечении цеПЭГ-ИФН альфа-2b у ряда пациентов зафиксированы анемия, нейтропения, тромбоцитопения, в большинстве случаев лабораторные отклонения были умеренно выраженными. Непредвиденных и не характерных для ПЭГ-ИФН реакций при применении цеПЭГ-ИФН альфа-2b не наблюдалось [8–10].

Как известно, эффективность ПВТ, основанной на применении ПЭГ-ИФН- α , определяется несколькими предикторами — факторами вируса и «хозяина». Анализ их наличия до начала ПВТ позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать результаты лечения, потенциальный риск развития НЯ и выбрать наиболее доступную, эффективную и безопасную схему терапии. Большая вероятность УВО при проведении ПВТ по схемам, включающим ПЭГ-ИФН- α , имеется у пациентов европеоидной расы, молодого возраста, ранее не получавших ПВТ, с не 1-м генотипом HCV, вариантом СС полиморфизма гена ИЛ-28В (при 1-м генотипе HCV), низким исходным уровнем вирусной нагрузки, слабовыраженным фиброзом, с нормальной массой тела, без признаков инсулинорезистентности и тяжелых сопутствующих заболеваний.

Опыт клинической практики показал, что при персонализированном подходе к выбору схемы лечения эффективность двухкомпонентной схемы ПВТ является достаточно высокой.

Опубликован опыт применения двухкомпонентной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа 2b и РБВ) у 267 больных. У 74,5% пациентов выявлен 2-й/3-й генотип HCV, у 25,5% — 1-й генотип HCV. Двухкомпонентная схема ПВТ, как правило, назначалась пациентам на ранних стадиях ХГС (75%), со слабо или умеренно выраженным фиброзом (F1–F2 по METAVIR). Ранее не имели опыта 91% пациентов. Среди таковых УВО зафиксирован у 86% при 2-м/3-м генотипе и у 65% при 1-м генотипе HCV, что в целом соответствует результатам КИ. Интересными пред-

ставляются результаты, полученные при более детальном анализе когорты пациентов. Среди больных со слабым или умеренно выраженным фиброзом частота УВО составила 91% при 2-м/3-м генотипе и 75% при 1-м генотипе HCV (рис. 3) [11].

Пациенты, не ответившие на ПВТ, как правило, имели один или несколько прогностически неблагоприятных факторов: выраженный фиброз/ЦП, варианты полимор-

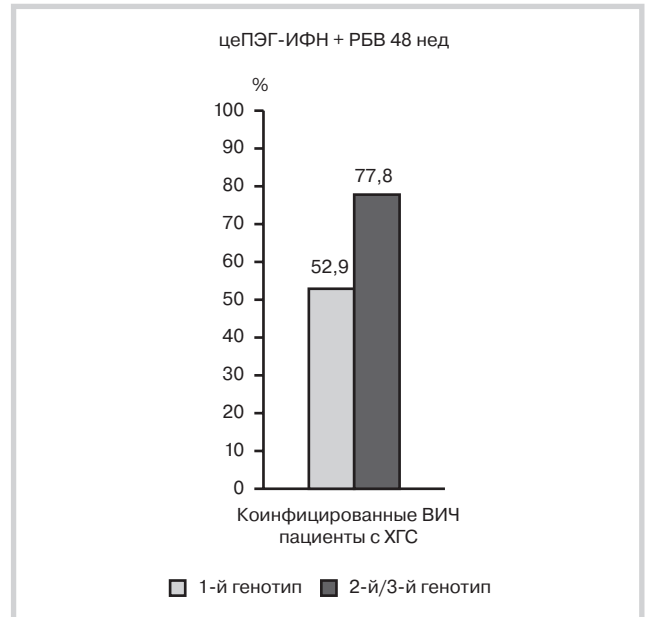


Рис. 2. Частота УВО при применении комбинации цеПЭГ-ИФН альфа-2b и РБВ у коинфицированных HCV/ВИЧ пациентов.

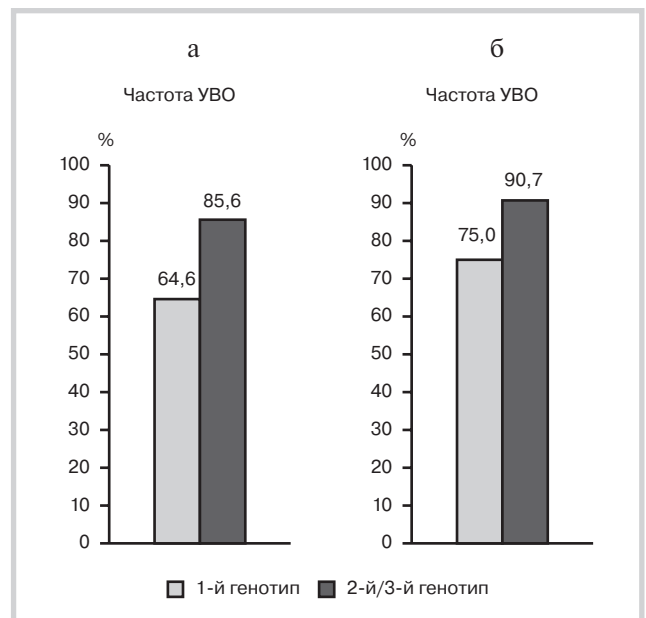


Рис. 3. Эффективность применения двухкомпонентной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа 2b и РБВ) в клинической практике у пациентов с 1-м и 2-м/3-м генотипами HCV вне зависимости от степени фиброза (а) и со слабо и умеренно выраженным фиброзом (б).

физма СТ и ТТ гена ИЛ-28В, исходно высокую вирусную нагрузку, сопутствующие заболевания [11].

Авторы работы отмечают благоприятный профиль безопасности лечения. Все зафиксированные НЯ были ожидаемыми, в большинстве случаев незначительно выраженными и находились в пределах 1–2-й степени по СТСАЕ. Самочувствие и лабораторные показатели всех пациентов после окончания лечения нормализовались, т.е. изменения являлись обратимыми [11].

Таким образом, при применении двухкомпонентной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа-2b и РБВ, у пациентов, не имеющих предикторов неблагоприятного ответа на лечение, удается добиться высокой эффективности и безопасности терапии.

В ряде международных КИ показано, что добавление ПППД к комбинации ПЭГ-ИФН альфа и РБВ позволяет значительно повысить эффективность лечения. Это особенно актуально для пациентов с 1-м генотипом HCV, выраженным фиброзом, высокой вирусной нагрузкой [12, 13].

В настоящее время EASL предлагает использовать 2 трехкомпонентные схемы ПВТ, содержащие ПЭГ-ИФН. У пациентов с 1-м генотипом рекомендовано применение комбинации СИМ, ПЭГ-ИФН-α и РБВ в течение 12 нед, затем продолжение лечения ПЭГ-ИФН-α и РБВ в течение 12/36 нед. Применение комбинации софосбувира, ПЭГ-ИФН-α и РБВ в течение 12 нед возможно у пациентов как с 1-м, так и с 2-м/3-м генотипами HCV [5].

На основании доказанного отсутствия различий по эффективности и безопасности цеПЭГ-ИФН альфа-2b по сравнению с другими ПЭГ-ИФН, в 2014 г. Экспертным советом сделано заключение о возможности применения трехкомпонентной схемы ПВТ, включающей СИМ, цеПЭГ-ИФН альфа-2b и РБВ, у пациентов с 1-м генотипом HCV [14]. Сбор информации об эффективности и безопасности терапии осуществлялся в рамках наблюдательной программы. В настоящее время проведен анализ данных 37 пациентов, все завершили курс терапии и период наблюдения. У большинства пациентов фиброз отсутствовал или был слабо выражен, большинство пациентов не имело опыта ПВТ. УВО достигли 94,6% пациентов (n=35). По имеющимся данным, лечение оказалось неэффективным только у 2 пациентов: у одного HCV РНК определялась в сыворотке крови на момент окончания терапии, у второго отмечен рецидив заболевания через 4 нед после окончания лечения. В процессе терапии не зафиксировано НЯ, требовавших прекращения лечения [14].

Н.П. Блохина и соавт. [11] опубликовали результаты лечения 22 пациентов, получавших трехкомпонентную схему ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа-2b, РБВ и СИМ. Авторы работы акцентируют внимание на том, что в их клинической практике трехкомпонентная схема ПВТ назначалась пациентам с выраженным фиброзом печени (F3–F4) и наличием других неблагоприятных прогностических признаков для ответа на двухкомпонентную терапию. Полный запланированный курс ПВТ завершил 21 пациент, из них у 71,4% отмечен УВО. Зафиксированные НЯ были ожидаемыми и характерными для применявшихся режимов терапии. В большинстве случаев реакции были незначительно или умеренно выражены и находились в пределах 1–2-й степени по СТСАЕ [11].

Обсуждение

В настоящее время врач имеет большой выбор препаратов для ПВТ ХГС, особенно при 1-м генотипе вируса. Схемы, содержащие ПЭГ-ИФН, сохраняют свою актуальность и востребованы в повседневной клинической практике. Целесообразным представляется создание алгоритма выбора наилучшей по соотношению доступности, эффективности и безопасности лечебной тактики.

У пациентов с 1-м генотипом HCV, не имеющих предикторов неблагоприятного ответа на ПВТ, и с 2-м/3-м генотипом HCV может быть оправдано в качестве терапии первого ряда применение двухкомпонентной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа-2b и РБВ. Эффективность данного режима ПВТ без стратификации по предикторным признакам, составляет в среднем 62,2% у пациентов с 1-м генотипом HCV и 80,17% у пациентов с 2-м/3-м генотипами HCV, включая коинфицированных ВИЧ-пациентов.

Назначение двухкомпонентной терапии пациентам с благоприятными предикторами, в первую очередь с невыраженным фиброзом, позволяет получить наиболее высокие результаты в достижении УВО. Так, согласно опубликованным данным в клинической практике при назначении указанной схемы ПВТ пациентам со 2-м/3-м генотипом и слабовыраженным фиброзом УВО зафиксирован в 90,7% случаев [11]. Как в КИ, так и в реальной практике развивающиеся НЯ были ожидаемыми и хорошо знакомыми практикующим врачам.

Такой подход, заключающийся в назначении более бюджетной и доступной двухкомпонентной схемы в качестве ПВТ первого ряда у пациентов, которые, вероятнее всего, ответят на такой режим, может быть вполне оправданным, поскольку назначение комбинаций ПППД не всегда возможно из-за финансовых ограничений. Это особенно актуально в отношении терапии ХГС у пациентов со 2-м/3-м генотипом вируса, поскольку интерферонотерапия продолжает оставаться достаточно эффективной у таких пациентов, а выбор ПППД, активных в отношении данного генотипа, ограничен одним дорогостоящим препаратом.

При наличии факторов, снижающих эффективность ПВТ у пациентов с 1-м генотипом HCV (отсутствие ответа на проводившуюся ранее ПВТ, зрелый возраст, продвинутые стадии фиброза, вариант полиморфизма С/Т или Т/Т гена ИЛ-28В), оправдано применение схемы ПВТ, включающей СИМ, цеПЭГ-ИФН альфа-2b и РБВ. По данным международных КИ, эффективность трехкомпонентной схемы составляет от 78% (при применении ПЭГ-ИФН альфа-2b) до 88% (при применении ПЭГ-ИФН альфа-2a) [12, 13]. В рамках наблюдательной программы получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности трехкомпонентной схемы с включением цепег-ИФН альфа-2b у пациентов, в основном не имеющих предикторов неблагоприятного ответа на ПВТ (в первую очередь продвинутой стадии фиброза) — частота УВО составила 95% [14].

По данным других авторов, при применении СИМ, цеПЭГ-ИФН альфа-2b и РБВ пациентам с более продвинутыми стадиями ХГС УВО наблюдался в 71,4% случаев (рис. 4) [11].

Таким образом, при индивидуальном подходе к выбору тактики лечения даже в условиях ограниченных эко-

номических ресурсов возможно проведение эффективной и безопасной ПВТ с применением ИФН большому числу пациентов. Применение ИФН в составе ПВТ обладает рядом преимуществ в отношении долгосрочного прогноза у пациентов.

В 2008 г. опубликованы результаты исследования, в котором изучали влияние УВО на прогрессирование фиброза и ЦП. У 126 пациентов были доступны результаты биопсии печени, выполненной до начала ПВТ с включением ИФН и после ее окончания (в среднем через 6 мес). Выраженность фиброза уменьшилась у 56% пациентов, не изменилась у 32% и увеличилась у 12%. Интересно, что у 9 (64%) из 14 больных с ЦП после ПВТ наблюдалась регрессия гистологических изменений ткани печени — у 6 пациентов после лечения зарегистрирован фиброз F3, у 2 — F2, у 1 — F1 [15].

В другое исследование включили 38 пациентов с ЦП, которым была выполнена биопсия печени до ПВТ (ПЭГ-ИФН и РБВ) и после завершения курса лечения. В среднем период между двумя исследованиями составил 79 мес. Средняя длительность наблюдения после окончания ПВТ составила 67 мес. У всех пациентов до начала ПВТ был диагностирован ЦП (F4 по METAVIR). При повторном исследовании образцов ткани печени после окончания ПВТ у 23 (61%) пациентов отмечено уменьшение выраженности фиброза. Площадь фиброза сократилась у 34 (89%) пациентов, увеличилась у 3 (8%), не изменилась у 1 (3%). У пациентов, у которых при повторной биопсии был выявлен ЦП, отмечено значительное уменьшение площади фиброза [16].

Цель еще одной работы состояла в изучении влияния УВО на градиент печеночного венозного давления. У 33 пациентов с гистологически подтвержденным ЦП были доступны результаты измерения градиента печеночного венозного давления до и после ПВТ. У пациентов, достигших УВО, чаще наблюдалось снижение градиента печеночного венозного давления более чем на 20% [17].

В исследовании с участием 127 пациентов, получавших ПВТ с включением стандартного ИФН либо ПЭГ-ИФН, показано, что достижение УВО ассоциировано с

предотвращением или замедлением развития варикозно-го расширения вен пищевода [18].

По данным опубликованного недавно исследования, продолжительность жизни пациентов с ЦП HCV-этиологии, достигших УВО на фоне ПВТ с применением ИФН-α, равна продолжительности жизни в общей популяции [19]. Риск развития ГЦК у пациентов, достигших УВО, составляет 0,9%, не достигших УВО — 9%, что значительно ниже, чем в когорте пациентов, не получавших ПВТ [20].

Таким образом, основной целью ПВТ ХГС является элиминация HCV из организма, что значительно улучшает качество жизни и прогноз пациента. Вследствие хорошей изученности и доступности препаратов ПЭГ-ИФН исследованы их отдаленные эффекты. Так, для пациентов, достигших УВО при применении ИФН-терапии, доказано снижение смертности как от любых причин, так и связанной с так называемым печеночным исходом. Показано снижение степени фиброза при длительном наблюдении за пациентами с ЦП, достигшими УВО при применении ИФН-терапии, отмечается снижение степени портальной гипертензии и риска развития варикозного расширения вен пищевода, а также ГЦК.

Заключение

Рост заболеваемости ХГС — одна из основных проблем отечественного здравоохранения. Первоочередными задачами являются ранняя диагностика заболевания и обеспечение ПВТ максимального количества HCV-инфицированных. Причем лечение пациентов с ранними стадиями болезни, как правило, более эффективно, безопасно и экономически выгодно. Крайне актуален вопрос выбора оптимальной тактики лечения.

Новые безинтерфероновые режимы терапии не доступны большинству пациентов ввиду высокой стоимости, небольшого опыта применения в реальной жизни. Сохраняется необходимость дальнейшего изучения вопросов резистентности HCV к ПППД, оценки долгосроч-

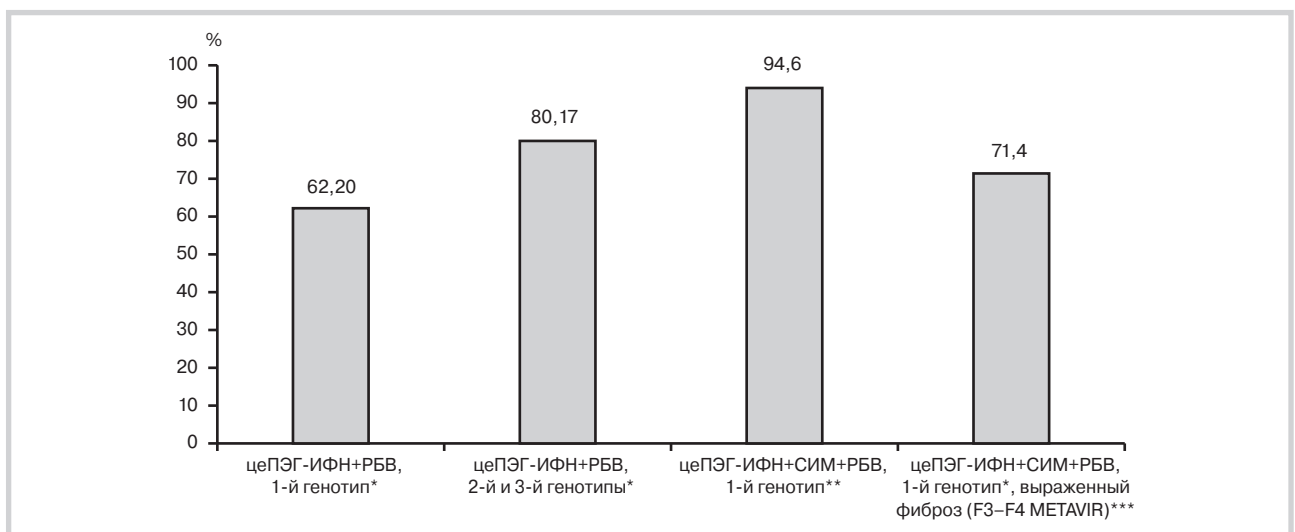


Рис. 4. Сводный анализ эффективности цеПЭГ-ИФН альфа 2b (n=311).

* — сводные данные КИ: регистрационного КИ цеПЭГ-ИФН альфа-2b у моноинфицированных пациентов с ХГС (код пег-ИФНa), NCT01740089, регистрационного КИ цеПЭГ-ИФН альфа-2b у коинфицированных ВИЧ пациентов с ХГС (код BCD-016-4), NCT02103439; международного КИ цеПЭГ-ИФН альфа-2b у моноинфицированных пациентов с ХГС (код BCD-016-3); NCT01889433; ** — [14]; *** — [11].

ных эффектов терапии. В связи с этим сохраняют актуальность схемы ПВТ, включающие ПЭГ-ИФН, которые хорошо изучены в долгосрочной перспективе. Наиболее доступным в РФ в настоящее время является цеПЭГ-ИФН альфа 2b. Результаты КИ и опыт реальной практики демонстрируют высокую эффективность и безопасность применения двух- (цеПЭГ-ИФН альфа 2b и РБВ) и трехкомпонентной (СИМ, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и РБВ) схем

ПВТ. Индивидуальный подход и оценка прогностических факторов ответа на ПВТ позволяют добиться успеха терапии у абсолютного большинства пациентов с ХГС. Это указывает на сохраняющуюся актуальность ИФН-терапии, которая изучена в долгосрочном катамнезе и приводит в ряде случаев к обратному развитию морфологических изменений в печени, снижая смертность как от любых причин, так и связанной с «печеночным исходом».

ЛИТЕРАТУРА

- Global, regional, and national age-sex-specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171.
doi:10.1016/s0140-6736(14)61682-2
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь—декабрь 2015 года (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Ссылка активна на 05.09.2016. Доступно по: http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525
- Клинические рекомендации: Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных взрослых. ННОИ; 2015
- Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke G, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):730–740.
doi:10.1093/cid/civ396
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199–236.
doi:10.1016/j.jhep.2015.03.025
- Buonfiglioli F. Abstract LBP506. The International Liver Congress. Barcelona, Spain. 2016. *J Hepatol*. 2016;64(1):ii.
doi:10.1016/s0168-8278(15)00686-8
- Юшук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. и соавт. Социально-экономическое бремя гепатита С: методология оценки и трудности расчета в Российской Федерации. Ссылка активна на 05.09.16. Доступно по: <http://www.healthconomics.ru/item/14159-sotsialno-ekonomicheskoe-bremya-gepatita-s-metodologiya-otsenki-i-trudnosti-rascheta-v-rossijskoj-federatsii>
- Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепегинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования). *РЖГК*. 2014;2(24):53–64.
- Ссылка активна на 05.09.16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01889433?term=NCT01889433&rank=1>
- Нагимова Ф.И., Рассохин В.В., Линькова Ю.Н. и др. Цепегинтерферон альфа-2b в терапии хронического гепатита С у ВИЧ инфицированных пациентов (итоговые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования). *Инфекционные болезни*. 2016;14(1):5–13.
doi:10.20953/1729-9225-2016-1-5-13
- Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А., Русанова М.Г. и др. Эффективность и безопасность применения цепегинтерферона альфа 2b в составе двойной (цепегинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревил, цепегинтерферон альфа 2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики. *Журнал инфектологии*. 2016;8(2):48–55.
- Jacobson I, Dore G, Foster G et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9941):403–413.
doi:10.1016/s0140-6736(14)60494-3
- Manns M, Marcellin P, Poordad F et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9941):414–426.
doi:10.1016/s0140-6736(14)60538-9
- Знойко О.О. и др. Клинический опыт применения схемы тройной терапии, включающей цепегинтерферон альфа-2b, симепревил и рибавирин, у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016;2:100–109.
- Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R et al. Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;135(3):821–829.
doi:10.1053/j.gastro.2008.05.044
- D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi M et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(2):532–543.
doi:10.1002/hep.25606
- Roberts S, Gordon A, McLean C et al. Effect of Sustained Viral Response on Hepatic Venous Pressure Gradient in Hepatitis C Related Cirrhosis. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):932–937.
doi:10.1016/j.cgh.2007.02.022
- D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi M et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy. *Antivir Ther*. 2011;16(5):677–684.
doi:10.3851/imp1807
- Bruno S, Di Marco V, Iavarone M et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol*. 2016;64(6):1217–1223.
doi:10.1016/j.jhep.2016.01.034
- Vezali E, Aghemo A, Lampertico P, Colombo M. Does interferon therapy prevent hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis?. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(6-7):455–464.
doi:10.1016/j.clinre.2011.02.008
- Toyoda H, Kumada T, Tada T et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(7):1183–1189.
doi:10.1111/jgh.12915

Поступила 06.09.2016