



Практические алгоритмы тройной терапии при хроническом гепатите С: от сложного к простому

Рассмотрению особенностей тройной терапии в составе пегилированного интерферона, рибавирина и ингибиторов протеазы вируса гепатита С был посвящен симпозиум, организованный компанией Johnson & Johnson (Москва, 6 марта 2015 г.). С позиции доказательной медицины специалисты обсудили эффективность и безопасность тройной терапии с симепревиrom у больных хроническим гепатитом С со всеми стадиями фиброза.



Профессор
К.В. Жданов

В начале своего выступления начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор Константин Валерьевич ЖДАНОВ отметил, что до недавнего времени стандартом терапии хронического гепатита С (ХГС) считали комбинацию пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) с рибавирином. Однако такая схема неэффективна более чем у 3/4 пациентов с циррозом печени.

Между тем диапазон естественных исходов инфекции вируса ге-

Современные подходы к терапии пациентов с хроническим гепатитом С. Чему подобно ожидание?

патита С (ВГС) обширен и колеблется от минимального до тяжелого поражения печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. На естественное течение ВГС-инфекции способны влиять такие факторы, как возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, злоупотребление алкоголем, метаболический синдром. У части больных процесс протекает очень медленно, прогрессирование фиброза печени может длиться около 20–40 лет от момента инфицирования. Наиболее благоприятным прогнозом в отношении лечения характеризуются больные ХГС молодого, трудоспособного возраста, с генотипом ИЛ-28В СС, ранней стадией заболевания (F0–F2 по шкале METAVIR), низкой вирусной нагрузкой, быстрым вирусологическим ответом (БВО) и отсутствием сопутствующих заболеваний.

Поскольку установить индивидуальный для пациента риск

развития прогрессирования заболевания печени невозможно, все больные ХГС, независимо от опыта предшествующего лечения, должны получать противовирусную терапию (ПВТ). Современные рекомендации определяют только сроки начала ПВТ в зависимости от стадии фиброза. Пациентам с выраженным фиброзом или циррозом (стадии F3–F4 по шкале METAVIR) показано незамедлительное начало ПВТ, пациентам с умеренным и легким фиброзом (стадии F0–F2 по шкале METAVIR) строго рекомендовано начать лечение, но время начала ПВТ определяется индивидуально.

Тем не менее, согласно международным исследованиям, для России такая стратегия неприемлема, поскольку, по прогнозам, лечение только продвинутых стадий фиброза не способно повлиять на эпидемиологическую ситуацию с заболеваемостью ХГС. К 2030 г. число больных, ин-

Сателлитный симпозиум компании Johnson & Johnson

фицированных ВГС, будет только возрастать (рис. 1)¹.

Следует отметить, что при прогрессировании фиброза возрастает необходимость терапии, но снижается ответ на нее². Поэтому терапию нужно начинать как можно раньше, когда ее эффективность максимальна.

Профессор К.Н. Жданов рассмотрел оптимальную противовирусную комбинацию препаратов как для «наивных» пациентов, то есть ранее не получавших лечения, с ранней стадией заболевания ХГС F0–F2, так и для пациентов с F0–F2 и рецидивом заболевания после двойной терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином. Как известно, достижение БВО на двойной терапии является благоприятным фактором успешного лечения. Однако, согласно данным международных многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований QUEST-1 и PROMISE, частота достижения БВО на двойной терапии у «наивных» больных ХГС с F0–F2 не превышала 11%, а у пациентов с рецидивом заболевания – 3% (рис. 2)^{3,4}.

Более впечатляющие результаты в достижении и БВО, и устойчивого вирусологического ответа (УВО) были получены после добавления симепревира к двойной комбинации ПЭГ-ИФН и рибавирина. Результаты исследований QUEST-1 и -2 продемонстрировали, что БВО достигали 82% «наивных» больных ХГС с F0–F2, из них у 92% отмечался УВО через 12 недель после окончания лечения (УВО12)³. Данные исследования PROMISE по оценке применения тройной терапии у больных ХГС с F0–F2 и реци-

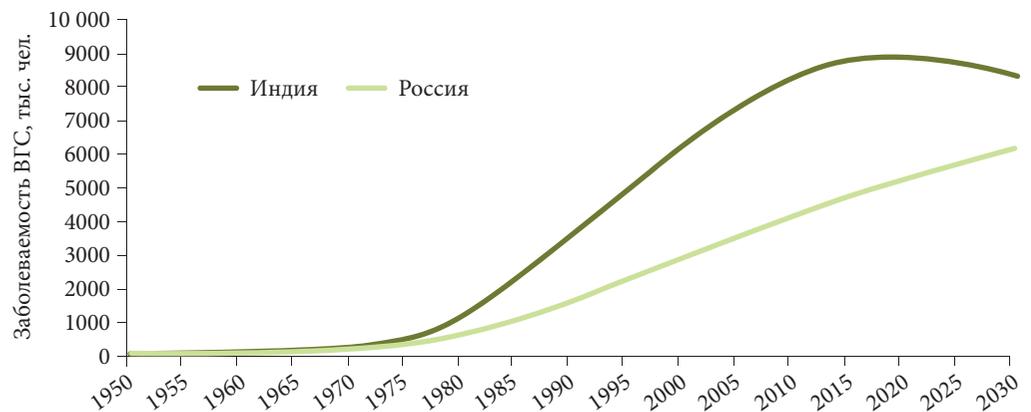


Рис. 1. Прогноз роста заболеваемости в отсутствие незамедлительного лечения всех больных ХГС

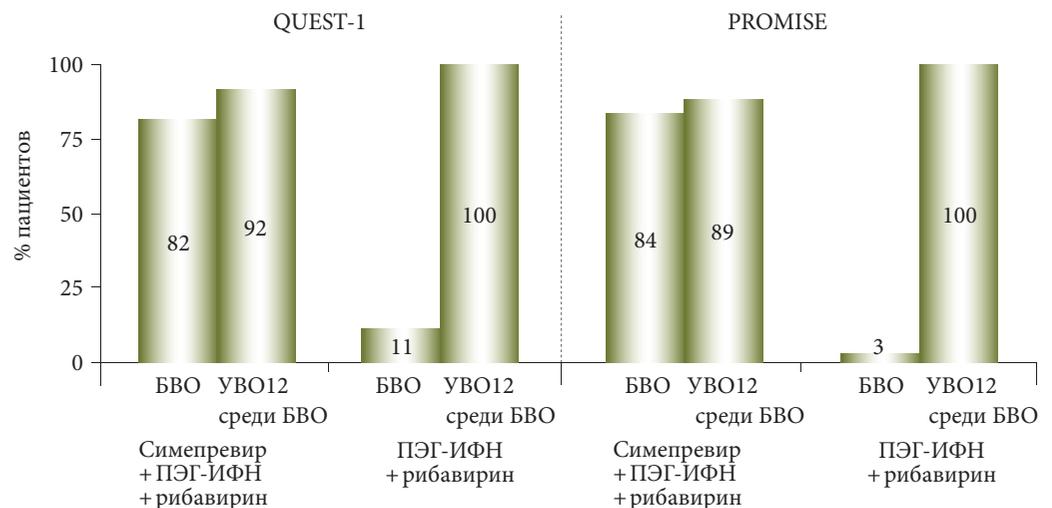


Рис. 2. Добавление симепревира к двойной терапии многократно увеличивает эффективность лечения

дивом после двойной терапии показали, что тройная терапия с симепревиrom позволяет достигать УВО12 у 88% пациентов без выраженного фиброза печени⁵.

«В исследованиях было также показано, что с введением препаратов прямого противовирус-

ного действия уменьшается роль и значимость таких предикторов ответа, как варианты полиморфизма гена ИЛ-28В, которые крайне значимы для двойной интерфероновой терапии», – отметил докладчик.

Согласно исследованиям, 96% пациентов с генотипом 1b ВГС

¹ Hatzakis A., Chulanov V., Gadano A.C. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2 // J. Viral. Hepat. 2015. Vol. 22. Suppl. 1. P. 26–45.

² Shiffman M.L., Benhamou Y. Patients with HCV and F1 and F2 fibrosis stage: treat now or wait? // Liver. Int. 2013. Vol. 33. Suppl. 1. P. 105–110.

³ Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R. et al. Simeprevir with pegylated interferon Alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2014. Vol. 384. № 9941. P. 403–413.

⁴ Foster G.R., Jacobson I.M., Dore G.J. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naive European patients in the QUEST-1 and QUEST-2 Phase III trials. 2014. Poster P1127.

⁵ Fornis X., Lawitz E., Zeuzem S. et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 7. P. 1669–1679.



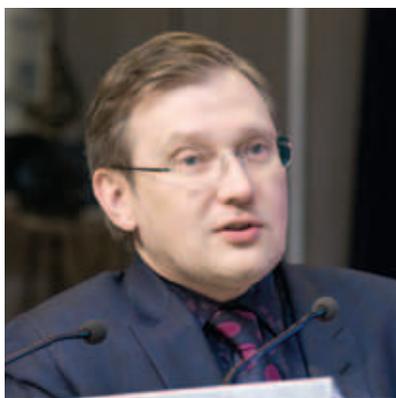
(наиболее распространенный подтип в российской популяции больных ХГС) и стадиями F0–F2 благодаря тройной комбинации с симепревиrom подошли для укороченного 24-недельного курса лечения; из них 91% достигли УВО12⁶. Похожие результаты были получены у больных ХГС с ИЛ-28В⁴. Таким образом, добавление симепревира к комбинации ПЭГ-ИФН и рибавирина позволяет сократить курс лечения до 24 недель в отличие от 48 недель двойной терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином.

Ингибиторы протеазы NS3/4A значительно увеличили эффективность терапии, но представители первой волны, такие как теллапревир и боцепревир, кри-

тически ухудшили ее переносимость. Помимо высокой эффективности симепревира в отличие от теллапревира и боцепревира обладает крайне благоприятным профилем безопасности. Безопасность симепревира изучена в исследованиях фаз II и III с участием 1846 пациентов с ХГС и 806 здоровых добровольцев. Объединенный анализ данных исследований фаз IIb и III показал, что тройная терапия с симепревиrom сопоставима по безопасности с двойной терапией ПЭГ-ИФН и рибавирином, а различия между группами по частоте нежелательных явлений статистически незначимы⁷.

Немаловажно и то, что симепревир отличается удобным режимом

приема. Его назначают по одной капсуле один раз в день, что благоприятно сказывается на приверженности больных ХГС лечению. По мнению профессора К.Н. Жданова, противовирусную терапию следует назначать максимальному количеству пациентов, которым она показана, поскольку прогрессирование фиброза без лечения снижает его эффективность в последствии и увеличивает риск смерти. В заключение он подчеркнул, что для пациентов с генотипом 1 ВГС и стадиями F0–F2, как первичных, так и с рецидивом, тройная терапия с симепревиrom эффективнее двойной, не приводит к увеличению количества нежелательных явлений и сокращает курс лечения в два раза.



Профессор
В.А. Исаев

По мнению руководителя отделения гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания, д.м.н., профессора Василия Андреевича ИСАКОВА, появление ингибиторов протеазы второй волны стало еще одним шагом на пути оптимизации лечения ХГС. Если применение комбинации «ПЭГ-ИФН + рибавирин» позволило достичь УВО у 40–50% больных ХГС с генотипом 1, то добавление симепревира к указанной комбинации способствовало

Применение ингибиторов протеазы у трудных пациентов с хроническим гепатитом С

достижению УВО у 80% пациентов с генотипом 1 ВГС^{3, 8}. «Благодаря тройной комбинации с симепревиrom нам удалось в два раза сократить сроки лечения более чем у 90% пациентов. Мы добились того, что противовирусный препарат не добавляет никаких побочных эффектов. Правда, для этого нам пришлось пройти тяжелый путь использования теллапревира и боцепревира. Но результат стоит того», – констатировал докладчик. Двойная терапия неэффективна более чем у 70% пациентов с циррозом печени. О том, что тройная терапия с симепревиrom эффективнее двойной у трудно поддающихся лечению больных ХГС с генотипом 1 и со стадиями фиброза F3–F4, свидетельствуют данные исследований с высоким уровнем доказательности (рис. 3)⁴. На фоне 48-недельной двойной терапии у «наивных» пациентов с F3 и F4

показатели УВО12 составили 44 и 25% соответственно, у больных с рецидивом после предшествующей терапии – 22 и 30% соответственно. На фоне тройной терапии с симепревиrom УВО12 статистически значимо чаще достигали как «наивные» пациенты с F3 (81%) и F4 (74%), так и пациенты с F3 (87%) и F4 (85%) с рецидивом после предшествующей двойной терапии. И это при условии сокращения длительности тройной терапии с симепревиrom до 24 недель даже у пациентов с циррозом!

Следует отметить, что добавление симепревира к двойной терапии не приводит к увеличению количества нежелательных явлений даже при циррозе печени. Такие нежелательные явления, как сыпь, анемия и нейтропения, крайне характерны для ингибиторов протеазы NS3/4A первой волны (теллапре-

⁶ Dore G.J., Jacobson I.M., Foster G.R. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon- α /ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naive patients: efficacy in patients with genotype 1b HCV in the QUEST-1 and -2 Phase III trials. APASL. 2014 // natap.org/2014/APASL/APASL_19.htm.

⁷ Manns M., Marcellin P., Poordad F.P.F. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naive patients: results from quest-2, a phase III trial // journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(13)61412-9/pdf.

⁸ Strader D.B., Wright T., Thomas D.L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // Hepatology. 2004. Vol. 39. № 4. P. 1147–1171.

Сателлитный симпозиум компании Johnson & Johnson

вир, боцепревил), не свойственны ингибитору протеазы NS3/4A второй волны – симерпревиру. Согласно результатам исследования, изменения у пациентов со стадией F4 по таким показателям, как сыпь (31 против 23%), анемия (19 против 15%) и нейтропения (19 против 15%), были статистически незначимы (рис. 4)⁷.

В первые 12 недель лечения при добавлении симерпревира к комбинации «ПЭГ-ИФН + рибавирин» повышается уровень билирубина, но эта транзиторная гипербилирубинемия не требует отмены терапии и не сопровождается повышением других печеночных показателей. К 24-й неделе уровень билирубина возвращается к исходному⁵.

От ингибиторов протеазы первой волны симерпревил отличается простым и удобным режимом терапии для всех пациентов с ХГС с любой стадией фиброза – от F0 до F4 по шкале METAVIR. В отличие от 48-недельной двойной терапии длительность тройной терапии с симерпревилем для «наивных» пациентов и пациентов с рецидивом сокращается до 24 недель (рис. 5).

Симерпревил в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином назначается как «наивным» пациентам, так и пациентам с рецидивом со стадиями F0–F4 в дозе одна капсула в сутки в течение 12 недель с последующим долечиванием в оставшиеся 12 недель ПЭГ-ИФН и рибавирином.

По словам профессора В.А. Исакова, очень удобны правила отмены. Если ответа на четвертой или 12-й неделе терапии нет (ВГС РНК ≥ 25 МЕ/мл), препарат можно отменить, поскольку результат от тройной терапии будет неприемлемым для подсчета соотношения «стоимость/эффективность». Аналогичная схема используется и у пациентов с F0–F4 с частичным или нулевым ответом, только длительность терапии у них составляет 48 недель.

«Если на четвертой неделе отмечается быстрый вирусологический

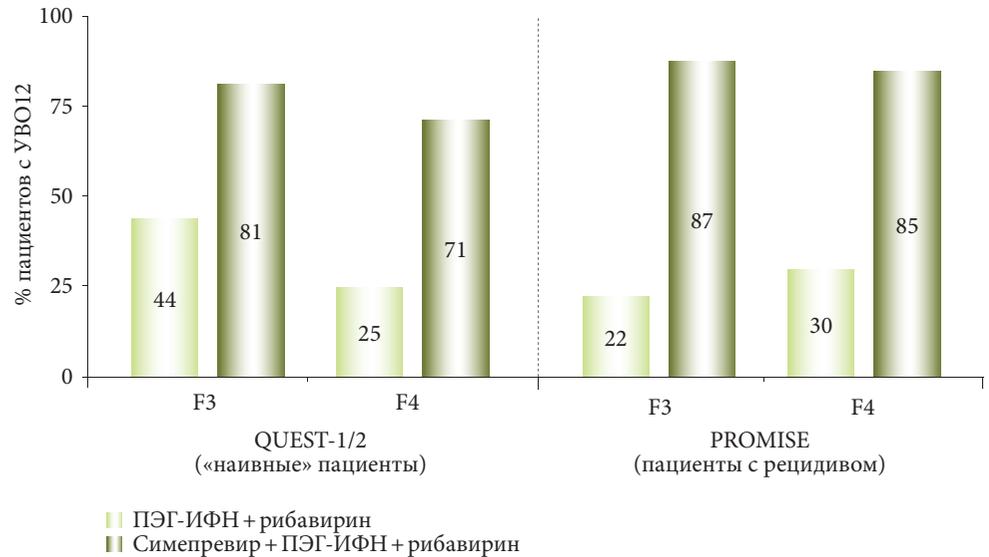


Рис. 3. Добавление симерпревира к двойной терапии значительно увеличивает частоту достижения УВО12

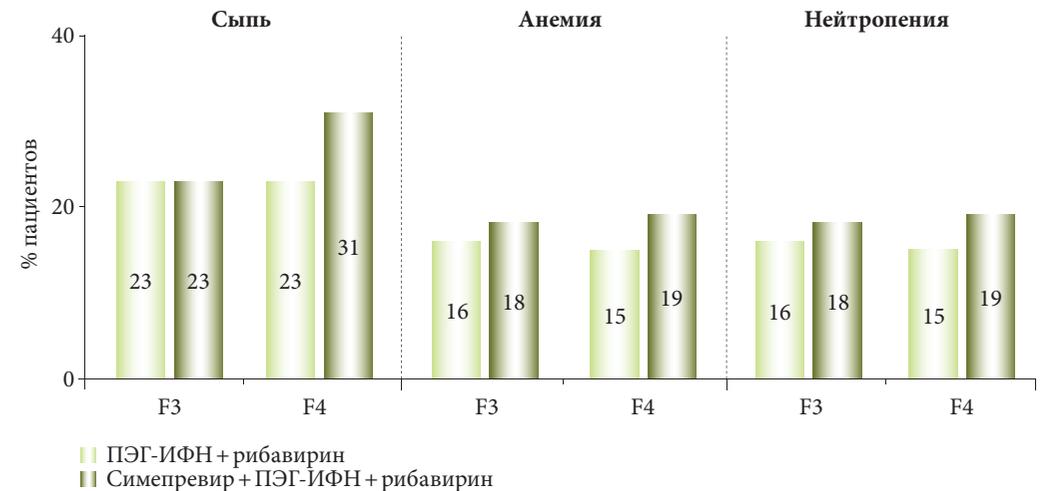


Рис. 4. Добавление симерпревира к двойной терапии не приводит к увеличению количества нежелательных явлений даже при циррозе печени

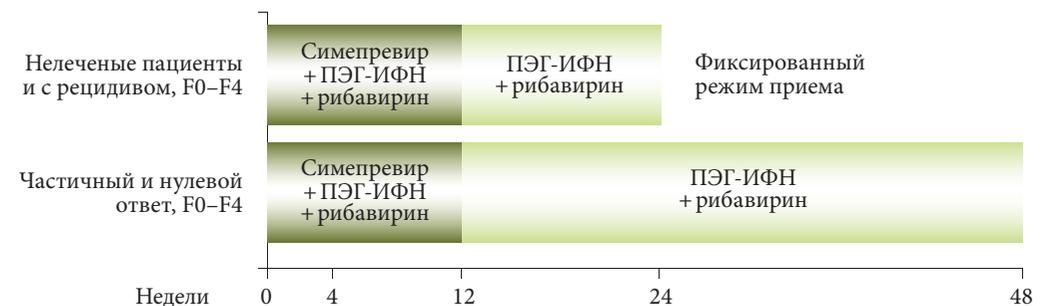


Рис. 5. Симерпревил: простой и удобный режим терапии



ответ и не определяется РНК ≥ 25 МЕ/мл, то по завершении 24-недельного курса можно рассчитывать на эффективность лечения более 90%», – уточнил докладчик. По противовирусной мощи симерпревир имеет преимущества перед препаратами первой волны (телапревиром, боцепревирином). При этом именно симерпревир в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином из всех схем гарантирует наименьший процент неудач лечения. В то же время риск развития анемии 3–4-й сте-

пени на фоне приема теллапревира и боцепревира возрастает фактически на 184%, нейтропении 3–4-й степени – на 61%⁹. В отличие от сложного алгоритма ведения пациентов с помощью тройной комбинации с теллапревиром или боцепревирином курс тройной комбинации с симерпревиром в два раза короче – 24 недели даже для пациентов с циррозом печени. При использовании симерпревира по одной капсуле один раз в сутки лекарственная нагрузка значительно ниже, чем при применении

ингибиторов протеазы первой волны – 6–12 капсул или таблеток в день. Кроме того, важно, что прием симерпревира не зависит от типа пищи.

В заключение профессор В.А. Исаков отметил, что основными преимуществами тройной комбинации с симерпревиром, применяемой у «наивных» пациентов и больных ХГС с рецидивом со стадиями F3–F4, являются более высокая эффективность, лучший профиль безопасности и сокращенный курс (до 24 недель).



Профессор
И.Г. Бакулин

Как отметил главный гастроэнтеролог г. Москвы, заведующий научно-исследовательским отделом гепатологии Московского клинического научно-практического центра, д.м.н., профессор Игорь Геннадьевич БАКУЛИН, решение о назначении терапии конкретному пациенту с ХГС следует принимать исходя из таких условий, как прогноз УВО, степень фиброза, наличие или отсутствие внепеченочных проявлений, ожидаемая переносимость. «Мы учитываем

Тройная терапия у пациентов с хроническим гепатитом С: практические аспекты применения

и личные предпочтения больного, и стоимость лечения, и доступность получения новых препаратов», – пояснил он.

По словам докладчика, в реальной клинической практике необходимо четко выделять ту категорию пациентов с ХГС, у которой с учетом названных условий будет эффективна двойная комбинация «ПЭГ-ИФН + рибавирин», а также категорию, которой необходима тройная комбинация с ингибитором протеазы.

Данные когортного исследования PROPHECY (реальная клиническая практика) демонстрируют, что эффективность двойной комбинации «ПЭГ-ИФН-альфа-2а + рибавирин» или «ПЭГ-ИФН-альфа-2b + рибавирин» у «наивных» пациентов с генотипом 2 ВГС достигает 80%, у пациентов с генотипом 3 ВГС – 72%, однако у пациентов с генотипом 1 – примерно 46%¹⁰. Субанализ, проведенный в группе пациентов

с генотипом 1 ВГС, показал достижение БВО при использовании двойной комбинации «ПЭГ-ИФН-альфа-2а + рибавирин» или «ПЭГ-ИФН-альфа-2b + рибавирин» в 80–100% случаев у больных с ИЛ-28В СС¹¹.

Из всех нежелательных явлений, развившихся у пациентов на фоне двойной комбинации «ПЭГ-ИФН-альфа-2а + рибавирин», наиболее клинически значимыми, по мнению докладчика, можно считать анемию (34% случаев), нейтропению (32%), сыпь (28%) и депрессию (21%)¹². Ингибиторы протеазы первого поколения (теллапревир, боцепревир) значимо повышают эффективность лечения, что подтверждает метаанализ восьми исследований, но при этом они значимо увеличивают вероятность возникновения нежелательных явлений¹³.

Более существенные преимущества в отношении эффективности и безопасности демон-

⁹ WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection, 2014.

¹⁰ Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M. et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials // Hepatology. 2012. Vol. 56. № 6. P. 2039–2050.

¹¹ Andriulli A, Di Marco V, Margaglione M. et al. Identification of naive HCV-1 patients with chronic hepatitis who may benefit from dual therapy with peg-interferon and ribavirin // J. Hepatol. 2014. Vol. 60. № 1. P. 16–21.

¹² McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 6. P. 580–593.

¹³ Sitole M., Silva M., Spooner L. et al. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials // Clin. Ther. 2013. Vol. 35. № 2. P. 190–197.

Сателлитный симпозиум компании Johnson & Johnson

стрирует ингибитор протеазы второго поколения симепревиру у всех пациентов, независимо от степени фиброза. Доказано, что тройная комбинация с симепревиrom значимо эффективнее двойной терапии, а добавление симепревира к двойной терапии не увеличивает частоту нежелательных явлений^{4, 5, 14}. Количество распространенных нежелательных явлений (> 25%), таких как усталость, головная боль и гриппоподобное состояние, было одинаковым при использовании двойной и тройной терапии с симепревиrom (рис. 6).

Усталость имела место у 36% больных после 12 недель тройной терапии и у 37% после всего курса по сравнению с 40 и 42% пациентов на двойной терапии, гриппоподобное состояние – у 26% пациентов на тройной комбинации с симепревиrom против 21% (12 недель) и 22% (весь курс) соответственно. Головная боль развивалась у 33% пациентов после 12 недель тройной терапии с симепревиrom и у 35% после всего курса по сравнению с 36 и 37% пациентов соответственно, получавших плацебо в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином.

Как уже отмечалось, добавление симепревира к двойной терапии не увеличивает количество нежелательных явлений даже при циррозе печени. Изменения у пациентов по таким показателям, как сыпь, анемия и нейтропения, были статистически незначимы и не отличались от таковых у пациентов, получавших двойную комбинацию «ПЭГ-ИФН + рибавирин». Повышение уровня билирубина было обратимым, а возможность возникновения фоточувствительности на открытом солнце в первые три месяца терапии симепревиrom, по словам докладчика, легко корректировалась солнцезащитными средствами.

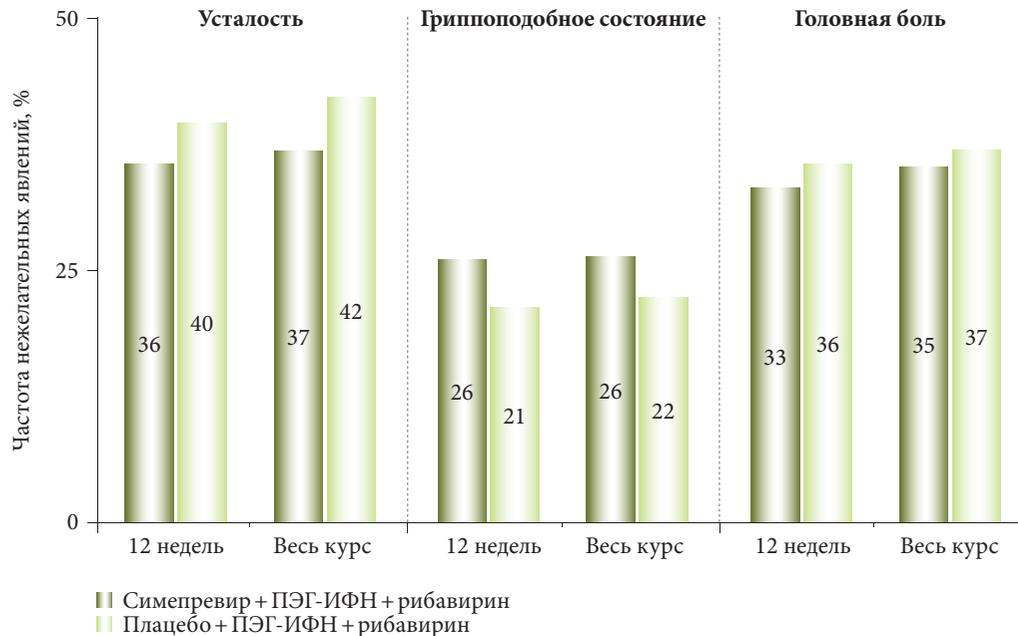


Рис. 6. Добавление симепревира к двойной терапии не увеличивает количество нежелательных явлений

Следует иметь в виду, что сокращение сроков противовирусной терапии не только способствует сокращению расходов на лечение, но также позволяет избежать возможных нежелательных явлений и повысить приверженность больных ХГС терапии. Благодаря симепревиру длительность ИФН-содержащего курса сократилась в два раза – до 24 недель даже для пациентов с циррозом печени.

Подводя итоги, профессор И.Г. Бакулин констатировал:

- профиль переносимости симепревира значительно превосходит таковой ингибиторов протеазы NS3/4A первого поколения;
- по данным объединенного анализа безопасности симепревира в исследованиях фаз IIb и III, количество нежелательных явлений при использовании тройной терапии с симепревиrom не отличается от таковых при применении двойной терапии.

Заключение

Появление в клинической практике ингибитора протеазы второй волны симепревира открывает новую страницу не только в вопросах повышения эффективности ПВТ, но и в вопросах снижения частоты различных нежелательных явлений. Эксперты представили убедительные доказательства того, что прием симепревира один раз в день в тройной терапии с ПЭГ-ИФН и рибавирином обеспечивает устойчивый вирусологический ответ у пациентов, ранее не получавших лечение, и пациентов с ХГС, имевших опыт лечения. Симепревиру в два раза сокращает срок лечения, что при высокой эффективности позволяет избежать возможных нежелательных явлений и повысить приверженность пациентов терапии. ☺

¹⁴ Manns M.P., Fried M.W., Zeuzem S. et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: pooled safety analysis from Phase IIb and III studies // J. Viral. Hepat. 2015. Vol. 22. № 4. P. 366–375.