



Профилактика ГЦК и осложнений цирроза печени у пациентов с ХГС при лечении интерферонсодержащими схемами

В Санкт-Петербурге 2–3 июня 2016 г. под эгидой Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) состоялась VIII международная конференция «Белые ночи гепатологии – 2016». Участники конференции обсудили современные подходы к медикаментозной терапии гепатита С и вопросы профилактики его осложнений. Особый интерес вызвал доклад профессора Массимо КОЛОМБО (Massimo COLOMBO) (Университет Милана), прозвучавший в рамках сателлитного симпозиума «УВО при HCV-инфекции: полный успех или нет?», организованного компанией BIOCAD. В своем выступлении профессор М. Коломбо сделал акцент на клинических преимуществах интерферонотерапии у больных хроническим гепатитом С с устойчивым вирусологическим ответом на нее, касающихся профилактики прогрессирования фиброза/цирроза печени, уменьшения степени портальной гипертензии, профилактики гепатоцеллюлярной карциномы, снижения уровня смертельных исходов от всех причин.



Как известно, основной целью противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) является элиминация вируса. Разработка и внедрение в клиническую практику пегилированных интерферонов (ИФН) позволили существенно повысить эффективность лечения. Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) считается основной мерой профилактики прогрессирования фиброза, предупреждения развития цирроза печени и его осложнений, в частности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). По данным профессора М. Коломбо, у пациентов с ХГС к факторам повышенного риска прогрессирования фиброза

с последующим развитием цирроза печени относятся пожилой возраст, мужской пол, наличие 3-го генотипа вируса, систематическое употребление алкоголя, сахарный диабет¹. Результаты многочисленных исследований доказано, что ИФН-терапия снижает риск прогрессирования фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГС, достигших УВО. Во французском исследовании оценивали влияние ИФН-терапии на прогрессирование фиброза у 126 больных ХГС, достигших УВО². Медиана длительности наблюдения составила 3,3 года. По словам профессора М. Коломбо, несмотря на определенные методологические погрешности, полу-

ченные данные позволили судить о способности ИФН-терапии снижать степень фиброза у значительной части пациентов с ХГС и наличии прямой корреляции между достижением УВО и уменьшением риска прогрессирования фиброза. Общеизвестным стандартом лечения ХГС является комбинированная противовирусная терапия пегилированным ИФН и рибавирином. R. D'Ambrosio и соавт. оценивали роль пегилированного ИФН в сочетании с рибавирином в уменьшении степени фиброза и регрессии цирроза печени у больных ХГС с УВО на лечение³. В исследовании участвовали 38 пациентов с ХГС и фиброзом, достигших

¹ McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174. № 2. P. 204–212.

² Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 3. P. 821–829.

³ D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi M.G 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. Vol. 56. № 2. P. 532–543.

Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

УВО на фоне противовирусной терапии. Спустя пять лет после достижения УВО данные повторной биопсии показали регресс цирроза печени у 61% участников исследования.

Поздняя стадия фиброза печени характеризуется формированием портальной гипертензии. Одним из клинических преимуществ интерферонсодержащих режимов у больных ХГС, достигших УВО, является профилактика и уменьшение степени портальной гипертензии. В австралийском исследовании с участием 47 пациентов с ХГС и циррозом печени оценивали влияние УВО, достигнутого на фоне терапии пегилированным ИФН в сочетании с рибавирином, на градиент печеночного венозного давления (ГПВД)⁴. Результаты продемонстрировали снижение ГПВД у пациентов, достигших УВО, и связь между снижением ГПВД, гистологическим ответом и УВО. Это позволило исследователям предположить, что УВО ассоциирован со снижением риска кровотечений, поскольку уменьшается степень портальной гипертензии. Данный вывод был подтвержден результатами ряда других исследований, которые показали, что у больных ХГС с циррозом печени, достигших УВО, снижается риск развития варикозного расширения вен пищевода, а следовательно, риск кровотечений (рис. 1)^{5,6}.

В международное многоцентровое исследование были включены 530 пациентов с продвинутыми стадиями инфекции, вызванной вирусом гепатита С, находившихся под наблюдением в клиниках Евросоюза и Канады⁷. Средний период наблюдения составил 8,4 года. Со-

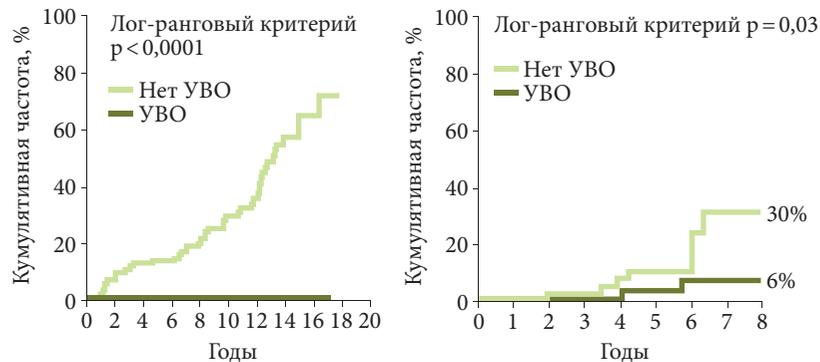


Рис. 1. Влияние УВО на развитие варикозного расширения вен пищевода у пациентов с циррозом, инфицированных вирусом гепатита С

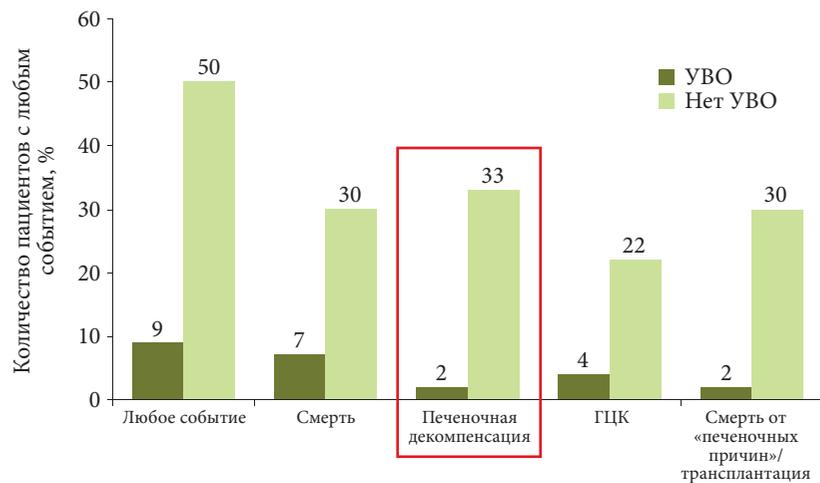


Рис. 2. Исходы интерферонотерапии у пациентов с продвинутыми стадиями инфекции, вызванной вирусом гепатита С

гласно результатам исследования, достижение УВО снижает смертность, частоту декомпенсации функции печени и развития ГЦК в 3–10 раз (рис. 2).

Убедительные данные получены также французскими учеными, подтвердившими клинические преимущества достижения регрессии цирроза у пациентов, достигших УВО

(рис. 3)⁸. По мнению профессора М. Коломбо, достижение регрессии цирроза – более важный показатель прогноза пациентов с ХГС, чем показатель достижения УВО.

Профилактику ГЦК можно рассматривать как еще одно важное клиническое преимущество интерфероновых режимов терапии у пациентов с ХГС, достигших

⁴ Roberts S., Gordon A., McLean C. et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 5. № 8. P. 932–937.

⁵ Bruno S., Crosignani A., Facciotto C. et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study // Hepatology. 2010. Vol. 51. № 6. P. 2069–2076.

⁶ D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M.G. et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy // Antivir. Ther. 2011. Vol. 16. № 5. P. 677–684.

⁷ Van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis // JAMA. 2012. Vol. 308. № 24. P. 2584–2593.

⁸ Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 149. № 6. P. 399–403.

гастроэнтерология

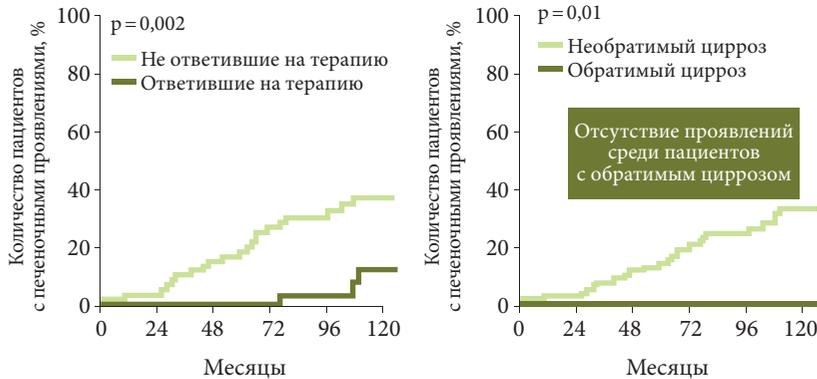


Рис. 3. Влияние регрессии цирроза на клинические проявления

УВО. Метаанализ наблюдательных исследований показал, что риск развития ГЦК снижается у большинства пациентов, достигших УВО на фоне противовирусной терапии с включением пегилированного интерферона и рибавирина⁹. Однако у ряда пациентов риск развития ГЦК сохраняется.

Добиться превентивного эффекта ИФН-терапии в аспекте развития ГЦК удастся не всегда. Это связано прежде всего с тем, что больные ХГС слишком поздно обращаются за медицинской помощью. У ряда пациентов имеются факторы риска развития ГЦК (пожилой возраст, мужской пол, наличие 3-го генотипа вируса, систематическое употребление алкоголя, сахарный диабет). «Как только УВО достигнут, пациенту кажется, что риск миновал и можно вернуться к прежнему пагубному образу жизни. Доказано, что у лиц, употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах, даже после достижения УВО рак печени развивается чаще, чем у тех, кто отказался от употребления алкоголя», – пояснил докладчик.

Безусловно, еще одним значимым клиническим преимуществом у па-

циентов с ХГС, достигших УВО на интерферонсодержащих режимах, является снижение смертности, обусловленной не только «печеночным исходом», но и любыми причинами. Системный обзор 129 исследований ИФН-терапии с участием 34 563 пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, продемонстрировал, что достижение УВО ассоциировано со снижением смертности от всех причин на 62–84%, риска развития ГЦК – на 68–79%, риска потребности в трансплантации печени – на 90%¹⁰.

В Тайване проводилось исследование взаимосвязи между противовирусным лечением и внепеченочными исходами у пациентов, инфицированных 1-м и 2-м генотипами вируса С¹¹. Больные были разделены на две группы. Пациенты первой группы (n = 12 384) получали противовирусную терапию пегилированным ИФН в сочетании с рибавирином, пациенты второй группы (n = 24 678) не получали противовирусную терапию. Кумулятивная восьмилетняя заболеваемость почечной недостаточностью, острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом была ниже в группе

пациентов, получавших противовирусную терапию с включением ИФН, по сравнению с группой пациентов, не получавших ее. Так, показатель кумулятивной заболеваемости терминальной стадией болезни почек в группе противовирусной терапии составил 0,15% по сравнению с 1,32% в группе, где лечение отсутствовало. Обратите внимание: противовирусная терапия оказалась безопасной для пациентов с аутоиммунными заболеваниями. «Это свидетельствует о том, что с помощью интерферонсодержащих режимов больного можно избавить не только от гепатита С, но и от сопутствующих заболеваний. Главное, чтобы пациент оставался под наблюдением специалистов», – констатировал профессор М. Коломбо.

Завершая выступление, докладчик привел несколько рекомендаций EASL в отношении пациентов с ХГС, достигших УВО¹²:

- у пациентов без цирроза печени через 48 недель после лечения следует повторно определить уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и РНК вируса гепатита С. При нормальном значении АЛТ и отрицательном анализе на РНК вируса гепатита С пациентов снимают с учета (B1);
- пациенты с исходно имевшимися дополнительными факторами поражения печени (употребление алкоголя, сахарный диабет 2-го типа) должны регулярно подвергаться тщательной клинической оценке;
- точная продолжительность наблюдения, связанная с риском ГЦК, у пациентов с прогрессирующим фиброзом и циррозом в настоящее время не установлена. Скорее всего этот срок неограничен (B1). ●

⁹ Morgan R.L., Baack B., Smith B.D. et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies // Ann. Intern. Med. 2013. Vol. 158. № 5. Pt. 1. P. 329–337.

¹⁰ Hill A., Saleem J., Simmons B., Cooke G. Effects of sustained virological response on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 34,563 patients with hepatitis C infection. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, 2014.

¹¹ Hsu Y.C., Ho H.J., Huang Y.T. et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection // Gut. 2015. Vol. 64. № 3. P. 495–503.

¹² European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // J. Hepatol. 2015. Vol. 63. № 1. P. 199–236.

АЛЬГЕРОН®

цепэгинтерферон альфа-2b

www.kurs.biocad.ru



www.algeron.ru

СВЕТЛЫЙ МИР ВПЕРЕДИ!

- 📍 Первый российский оригинальный препарат пегилированного интерферона альфа*
- 📍 Высокие показатели вирусологического ответа
- 📍 Длительная циркуляция интерферона альфа в крови за счет стабильной связи с молекулой полиэтиленгликоля**
- 📍 Готовая форма раствора для инъекции
- 📍 Высокая удельная противовирусная активность**

На правах рекламы.

Альгерон® (цепэгинтерферон альфа 2-b).

Рег. удостоверение: ЛП-002017 от 28.02.2013 г.

Показания: Лечение первичного хронического активного гепатита С в составе комбинированной терапии с рибавирином у взрослых пациентов с положительной РНК вируса гепатита С, в том числе и с клинически стабильной ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/хронический гепатит С, при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени.

Противопоказания и относительные противопоказания: Повышенная чувствительность или непереносимость любых компонентов препарата Альгерон® или рибавирина. Декомпенсированный цирроз печени. Аутоиммунные заболевания. Декомпенсированные заболевания щитовидной железы. Эпилепсия и/или заболевания ЦНС. Тяжелые соматические и психические заболевания. Злокачественные новообразования. Гемоглобинопатии. Беременность и период лактации. Возраст до 18 лет. Выраженное угнетение костномозгового кроветворения. Одновременный прием с телиовидином, миелотоксичными препаратами. Нарушения, связанные со свертывающей системой крови. При ВИЧ-инфекции — число CD4+—клеток менее 200 в мкл или менее 100 при вирусной нагрузке более 5000 копий/мл

Способ применения и дозы: При комбинированной терапии с рибавирином Альгерон® применяется в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на кг массы тела 1 раз в неделю, в том числе с клинически стабильной ко-инфекцией ВИЧ.

Срок годности: 2 года

Фармакотерапевтическая группа: Цитокин. Код АТХ: L03AB14.

Побочные реакции: Аллергические реакции; возможны аллергические реакции, включая сыпь, зуд. Могут наблюдаться тошнота, диарея, озноб, повышение температуры тела, утомляемость, потеря аппетита, мышечные и головные боли, боли в суставах, депрессии, эмоциональная лабильность, изменения в месте введения, потливость, а также лейко- и тромбоцитопения. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С могут наблюдаться зубная боль, заторможенность, апатия, галлюцинации, гипомания, боль в спине, желтушность кожи.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Данная информация предназначена исключительно для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников. Для получения дополнительной информации о противопоказаниях и побочных реакциях обратитесь к инструкции по медицинскому применению.

* Препарат охраняется патентом RU 2447083, опубликованным 10.04.2012 г.

** Данные по изучению физико-химических и фармакокинетических свойств молекулы цепэгинтерферон альфа-2b

BIOCAD
Biotechnology Company[†]

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна
ул. Связи, д. 34, лит. А, тел.: 8 (812) 380-49-33,
biocad@biocad.ru, www.biocad.ru

[†] Биотехнологическая компания