



Московский
клинический научно-
практический центр
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Московский
государственный
университет пищевых
производств

Цирроз печени: ЧТО НОВОГО В ЛЕЧЕНИИ

И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер

Адрес для переписки: Игорь Геннадьевич Бакулин, igbakulin@yandex.ru

Применение современных высокоэффективных противовирусных препаратов при циррозе печени HCV-этиологии в качестве этиотропной терапии в большинстве случаев приводит к элиминации вируса гепатита С и позволяет добиться регресса фиброза и цирроза, достоверно снизить летальность и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. В статье представлены современные подходы к лечению цирроза печени различной этиологии и его осложнений с точки зрения доказательной медицины.

Ключевые слова: цирроз печени, вирус гепатита С, устойчивый вирусологический ответ, прямые противовирусные агенты, противовирусная терапия

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), последние 20 лет в мире прослеживается четкая тенденция к росту числа хронических заболеваний печени различной этиологии (алкогольной, вирусной, обусловленной метаболическими нарушениями, приемом гепатотоксичных лекарственных препаратов). Как показывают результаты первого проведенного ВОЗ исследования причин смертности от заболеваний печени, показатель смертности от цирроза и рака печени увеличился на 50 млн за последние два десятилетия [1]. Цирроз печени (ЦП) является конечной гистологической стадией широкого спектра хронических заболеваний печени: следствием повреждения гепатоцитов и защитных механиз-

мов в печени становится регенерация и фиброз.

Несмотря на стремительный прогресс в диагностических и терапевтических методах управления хроническими заболеваниями печени, лечение ЦП остается глобальной медико-социальной и экономической проблемой. Например, алкогольный ЦП занимает восьмое место среди наиболее распространенных причин смертности в США и второе место по смертности среди заболеваний органов пищеварения в мире [2].

Наиболее распространенной причиной развития ЦП в США является вирус гепатита С (hepatitis C virus, HCV): 26% случаев приходится на ЦП в исходе хронического гепатита С (ХГС). Алкоголь – вторая по значимости причина ЦП, на долю которой приходится свыше

20% случаев ЦП. ЦП в сочетании с HCV-инфекцией и алкогольной болезнью печени (АБП) составляют около 15% ЦП, криптогенные циррозы – 18% ЦП. Однако по некоторым данным, криптогенные ЦП, как правило, представлены неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Наконец, вирус гепатита В (HBV) и сочетание HBV- и HDV-инфекции приводят к ЦП в 15% случаев. На долю ЦП иной этиологии приходится около 5% всех встречающихся циррозов [3]. Согласно эпидемиологическим данным Европейского общества по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver – EASL, 2013), среди всех первичных причин трансплантации печени в 1988–2009 гг. ЦП занимал лидирующую позицию – 59% всех хронических заболеваний печени (рис. 1) [4]. Несмотря на успехи противовирусной терапии (ПВТ), распространенность ЦП в исходе ХГС продолжает расти. При этом большинство пациентов, инфицированных HCV, не знают об инфекции, а для многих, у кого заболевание диагностировано, лечение остается недоступным. Не уменьшается распространенность ЦП вследствие АБП. По официальным данным, в России насчитывается свыше 10 млн больных алкоголизмом, от 500 тыс. до 1 млн страдают алкогольным ЦП, который развивается в среднем через 10–20 лет злоупотребления алкоголем [5]. Кроме того, показате-



тели смертности у данной категории больных связывают с широким распространением HCV-инфекции, ускоряющей развитие ЦП [6]. Особое внимание гепатологов приковано к НАЖБП и неалкогольному стеатогепатиту, особенно ассоциированным с ожирением и метаболическим синдромом. Недооценивается роль вируса гепатита В. На долю циррозов печени, связанных с HBV, приходится 20–30% случаев HBV-инфекции. Причем только около 23% лиц, инфицированных HBV, знают о наличии вируса [1, 4, 7].

По нашим данным, среди всех больных, госпитализированных в гепатологическое отделение Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) в 2011–2013 гг., пациенты с ЦП преобладали над больными хроническим гепатитом (рис. 2).

Таким образом, процент пациентов с ЦП, нуждающихся в терапевтической и хирургической помощи, высок. Несмотря на то что количество препаратов с показаниями «хронические гепатиты и циррозы печени» в инструкции по применению растет, лечение собственно фиброза и ЦП остается нерешенной задачей, а терапия ЦП обычно сводится к лечению его осложнений. Тем не менее в течение последних нескольких лет клиницисты все чаще становятся свидетелями серьезных успехов как в этиотропной, так и в патогенетической терапии больных ЦП. Это позволяет врачам не ставить знак равенства между диагнозом цирроза печени и приговором, а пациентам надеяться не только на увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, но и на выздоровление.

Лечение цирроза печени HCV-этиологии

По последним оценкам, из более чем 185 млн пациентов, инфицированных HCV, ежегодно умирают 350 000. В 1/3 случаев хроническая инфекция приводит к ЦП, печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) (около 2–4% в год) [8].

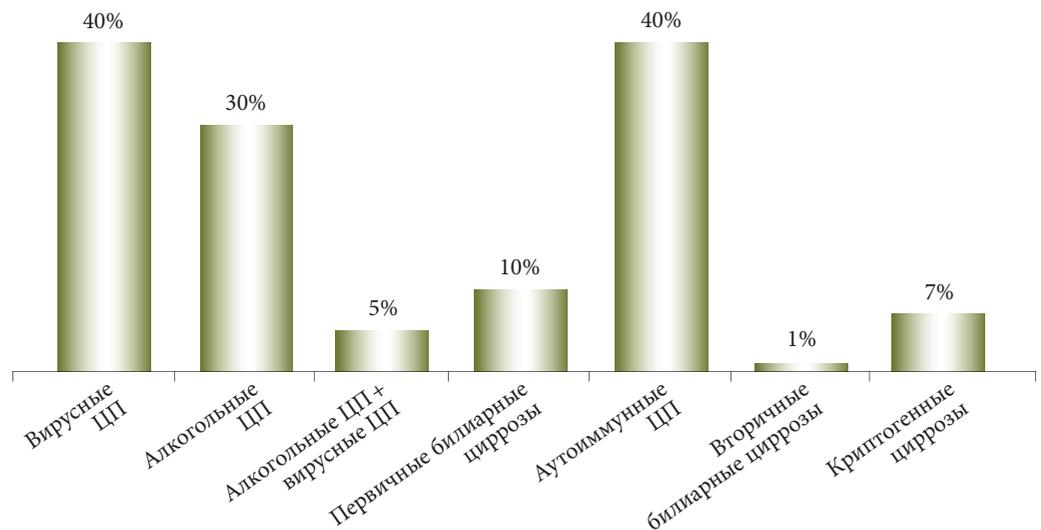


Рис. 1. Первичные показания к трансплантации печени среди пациентов с циррозом печени (по данным EASL, 1988–2009 гг.)

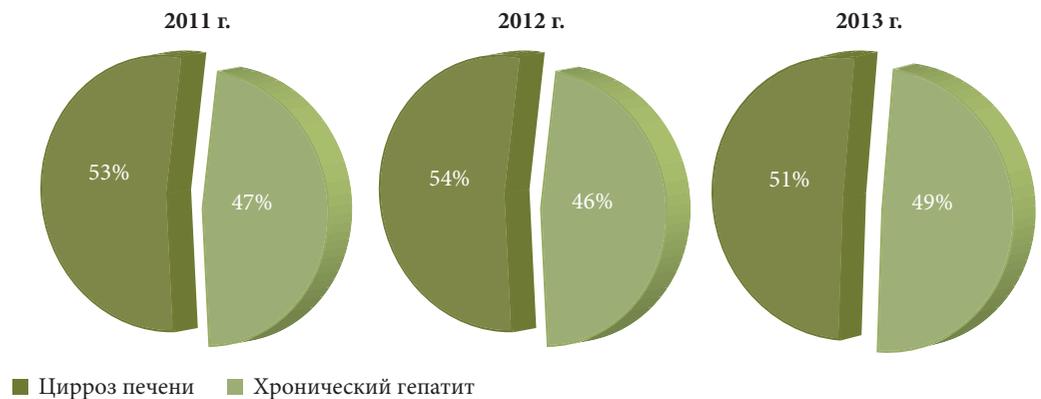


Рис. 2. Структура заболеваемости циррозом печени и хроническим гепатитом у пациентов, поступивших в гепатологическое отделение ЦНИИГ

Есть ли у больных циррозом печени, связанным с HCV, шанс на выздоровление?

В настоящее время основной целью ПВТ считается достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяется как отсутствие HCV РНК в сыворотке крови пациента через 12–24 недели по завершении ПВТ. Доказано, что УВО равнозначен полному пожизненному излечению и улучшает прогноз заболевания в целом: достижение УВО снижает риск смерти от любых других причин на 45%, а риск осложнений ЦП – на 27%. Отметим, что эффективность ПВТ даже с использованием современных препаратов прямого противовирусного действия (в зарубежной литературе используется термин

DAA – direct antiviral agents) снижается прямо пропорционально тяжести фиброза. Для мониторинга эффективности ПВТ с применением прямых противовирусных препаратов при оценке уровня HCV РНК в режиме реального времени используют пороговое значение 15–25 МЕ/мл [9].

Исходя из собственного опыта, результатов клинических исследований и наблюдения за пациентами с ХГС, получающими ПВТ, можно сделать вывод, что современная идеальная схема противовирусного лечения должна отвечать ряду требований:

- ✓ максимально высокая эффективность лечения (независимо от исходных характеристик, в первую очередь при ЦП);



Рис. 3. Классификация прямых противовирусных агентов (DAA)

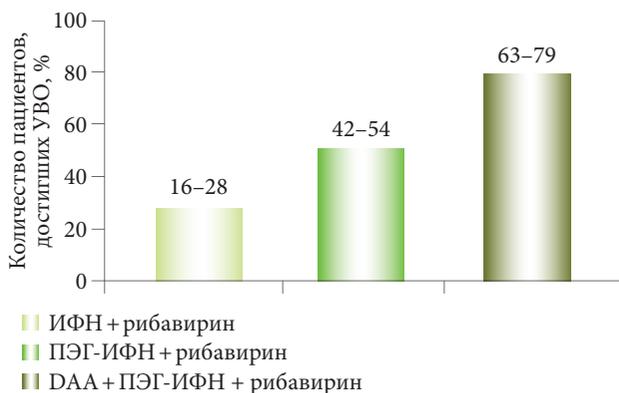


Рис. 4. Прямые противовирусные агенты в схемах ПВТ

- ✓ максимально короткие сроки ПВТ (независимо от исходных характеристик, в том числе при ЦП);
- ✓ отсутствие (минимум) межлекарственных взаимодействий;
- ✓ отсутствие нежелательных явлений (НЯ) или их незначительное количество, не влияющее на переносимость ПВТ.

«Коктейли» прямых противовирусных агентов, разрабатываемые компаниями-производителями на основе комбинации препаратов с разным механизмом действия (рис. 3), открывают широкие перспективы для излечения пациентов с ХГС, прежде всего больных ЦП. Появление первых DAA – ингибиторов протеазы первого поколения (телапревира и боцепревира) открыло новую эру в лечении пациентов с генотипом 1 вируса ХГС (рис. 4). Метаанализ данных пяти клинических исследований ПВТ (фаза III) с боцепревирином у пациентов с ЦП класса А по шкале

Чайлда – Пью продемонстрировал достижение УВО в 55% случаев против 17% стандартной двойной ПВТ [10, 11].

Неожиданным и интересным оказался опыт проведения программы раннего доступа с телапревиром у пациентов с выраженным фиброзом (F3) или циррозом (F4) в российской популяции: частота достижения УВО была более высокой, чем в европейской или американской когорте. Так, частота достижения УВО в российской популяции у пациентов, ранее не получавших лечения, составила 82%, у пациентов с рецидивом – 96%, пациентов с нулевым ответом – 67%. У пациентов из других регионов (1762 пациента из 16 стран) эти показатели составили 68, 72 и 34% соответственно (рис. 5).

Основная причина высокой эффективности в российской выборке пациентов, по мнению авторов, в том, что подавляющее большинство больных имели генотип 1b, при котором применение ингибиторов протеазы эффективнее, чем при генотипе 1a [12–13].

Очень важны, на наш взгляд, сравнительные данные применения телапревира и симепревира (ингибитора протеазы NS3/4A второго поколения), полученные в исследовании АТТАIN и позволяющие с большой долей вероятности перенести опыт применения телапревира в российской когорте больных на другие ингибиторы протеазы, прежде всего на симепревир.

В рекомендациях (табл. 1 и 2) EASL и Американской ассоциации

по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) в современные схемы ПВТ хронической HCV-инфекции включены новые прямые противовирусные препараты, зарегистрированные и одобренные к применению регулирующими органами в соответствующих странах (Food and Drug Administration (FDA) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, European Medicines Agency (EMA) – Европейское медицинское агентство, 2014). К сожалению, из имеющихся схем для российской популяции пациентов пока доступна небольшая часть новых препаратов, позволяющих увеличивать частоту достижения УВО и снижать частоту развития НЯ.

В настоящее время в России пока не зарегистрированы препараты даклатасвира, софосбувира. В рекомендациях по лечению ХГС [14] предусмотрены варианты, когда софосбувир, даклатасвир и симепревир могут быть недоступны. В таком случае при генотипе 1 рассматривается применение ингибиторов протеазы первого поколения телапревира и боцепревира в схемах с ПЭГ-ИФН-альфа/рибавирином, опираясь на регистрационные данные препаратов (FDA Voseprevir, FDA Telaprevir; EMA Voseprevir, EMA Telaprevir), в том числе для пациентов с компенсированным ЦП. Однако следует напомнить, что и телапревир, и боцепревир у пациентов с ЦП имеют низкий профиль безопасности. В России зарегистрирован новый ингибитор протеазы второго поколения – симепревир. Соответственно, если исходить из критериев эффективности и безопасности, для российской популяции при генотипе 1 ХГС наиболее интересна комбинация ингибитора протеазы второго поколения симепревира + ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирина, при генотипах 2 и 3 – обычная двойная стандартная терапия «ПЭГ-ИФН-альфа + рибавирин».

В отличие от ингибиторов протеазы первого поколения симепревир имеет ряд преимуществ:



- ✓ принимается один раз в сутки;
- ✓ не требует жирного рациона для лучшей биодоступности;
- ✓ длительность терапии 24 недели даже у пациентов с ЦП (для нелеченых и пациентов с рецидивом);
- ✓ низкая частота НЯ по сравнению с телупревирином и боцепревирином, прежде всего развития анемии и таких кожных реакций, как зуд, сыпь (табл. 3) [14].

Как видно из табл. 3, симепревирином имеет близкий к идеальному профилю безопасности (или сравнимый с плацебо). Это очень важно для сохранения качества жизни пациентов на фоне антивирусного лечения, особенно при ЦП, когда развитие побочных эффектов способно привести к декомпенсации заболевания, отмене ПВТ [15]. Как известно, преждевременное прекращение ПВТ вследствие НЯ может стать причиной развития резистентных штаммов вируса гепатита С из-за селекции более устойчивых, оставшихся в организме недолеченного пациента.

Не менее важный аспект: применение схемы «симепревирином + ПЭГ-ИФН-альфа/рибавирин» повышает частоту достижения УВО. Она статистически значимо выше в группе симепревирином (симепревирином + ПЭГ-ИФН-альфа/рибавирин) по сравнению с плацебо независимо от стадии фиброза. Обратите внимание: даже при ЦП ПВТ с симепревирином приводит к достижению УВО в 60% случаев (рис. 6) [16].

По сравнению с ингибиторами протеаз первого поколения в схемах применения симепревирином и правилах отмены имеется ряд отличий. Так, длительность терапии симепревирином у пациентов, ранее не получавших лечения, и пациентов с рецидивом независимо от стадии фиброза составляет 24 недели (в том числе для пациентов с F4). При проведении ПВТ по схеме «симепревирином + ПЭГ-ИФН-альфа/рибавирин» также оценивается быстрый и продленный вирусологический ответ на 4-й и 12-й неделях соответственно. При обнаружении на 4-й неделе HCV РНК в количестве 25 МЕ/мл и выше следует прекратить ПВТ,

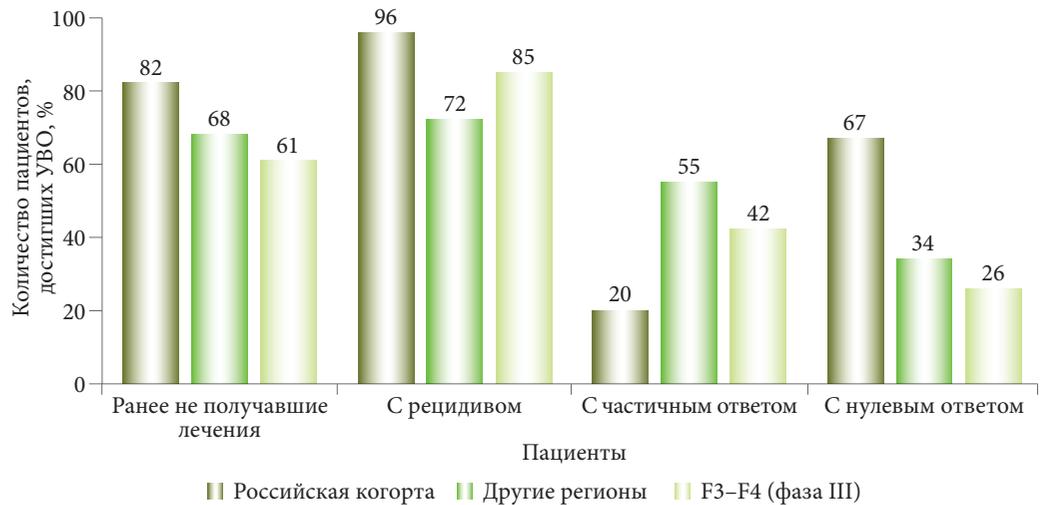


Рис. 5. Эффективность терапии телупревирином в российской когорте у пациентов с F3-F4 (программа раннего доступа)

как и в случае обнаружения HCV РНК после 12 недель ПВТ в указанной концентрации [17].

Частота достижения УВО у пациентов с выраженным фиброзом приводит к значительному снижению развития осложнений, декомпенсации и ГЦК. Особое внимание следует уделять мониторингу и коррекции побочных эффектов в группе пациентов с ЦП, которые, как правило, старше, имеют другие сопутствующие заболевания, а значит, применяют дополнительную терапию. Необходимо учитывать риск возможных лекарственных взаимодействий, поскольку переносимость ПВТ у данной категории больных может быть хуже.

Согласно рекомендациям EASL и AASLD (2014) приоритет в инициации ПВТ должен быть отдан пациентам с F3 и компенсированным ЦП для профилактики дальнейших осложнений хронической HCV-инфекции (уровень рекомендации A1, EASL, AASLD). Пациентам, ранее не получавшим лечения, с компенсированным ЦП, в том числе с ГЦК, должна быть назначена терапия, рекомендованная пациентам без ЦП (класс I, уровень A, EASL, AASLD) [18].

Схемы ПВТ, включающие ПЭГ-ИФН-альфа, могут использоваться у пациентов с компенсированным ЦП (класс A по шкале Чайлда – Пью) и сохранной функцией печени, различными генотипами (реко-

Таблица 1. Рекомендации по лечению пациентов с генотипом 1 ХГС

Генотип	Опции для терапии
Генотип 1*	ПЭГ-ИФН/рибавирин + софосбувир
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + симепревирином
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + даклатасвир
	Софосбувир + рибавирин
	Софосбувир + симепревирином
	Софосбувир + даклатасвир

* В странах, где рекомендуемые опции недоступны, комбинация «ПЭГ-ИФН/рибавирин + телупревирином» или «ПЭГ-ИФН/рибавирин + боцепревирином» остается значимой.

Таблица 2. Рекомендации по лечению пациентов с другими генотипами ХГС

Генотип	Опции для терапии
Генотип 2*	Софосбувир + рибавирин
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + софосбувир
Генотип 3*	Софосбувир + рибавирин
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + софосбувир
	Софосбувир + даклатасвир
Генотип 4*	ПЭГ-ИФН/рибавирин + софосбувир
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + симепревирином
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + даклатасвир
	Софосбувир + рибавирин
	Софосбувир + симепревирином
	Софосбувир + даклатасвир
Генотип 5/6*	ПЭГ-ИФН/рибавирин + софосбувир
	Софосбувир + рибавирин

* В странах, где рекомендуемые опции недоступны, комбинация «ПЭГ-ИФН/рибавирин» остается значимой.

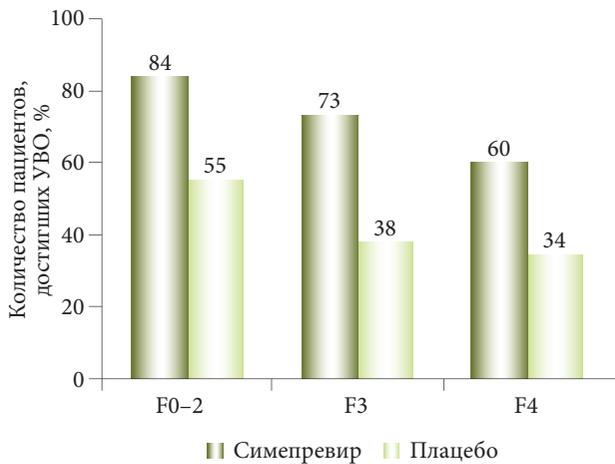


Рис. 6. Достижение УВО в зависимости от стадии фиброза

мендация В1, EASL). Следует очень строго отбирать таких пациентов, учитывая уровень альбумина и наличие цитопении. Имеющиеся данные подчеркивают значительное количество НЯ во время лечения пациентов с ЦП по схемам, содержащим ПЭГ-ИФН-альфа, особенно тех, у кого уровень тромбоцитов < 100 000/мм³ и уровень альбумина сыворотки < 35 г/л до начала лечения (табл. 4) [19]. Поэтому ПВТ у пациентов с ЦП следует проводить в специализированных центрах, обладающих достаточным опытом.

Кроме того, более половины пациентов с ЦП (классы В и С по шкале Чайлда – Пью) имеют про-

тивопоказания к использованию ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирина, большинство из них нуждается в ПВТ (пятилетняя выживаемость в среднем 50%).

Проведение ПВТ часто лимитировано различными НЯ:

- повышенный риск инфекционных осложнений и летальных исходов, связанных с инфекцией;
- очень высокая частота НЯ у больных с классом С по шкале Чайлда – Пью и MELD > 18 [15, 18].

Для пациентов с ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью предусмотрен индивидуальный подход в специализированных центрах (рекомендация С2, EASL). Пациентам с ЦП класса С современная тройная терапия с применением ПЭГ-ИФН-альфа не показана (рекомендация А1, EASL).

У пациентов с ЦП ввиду портальной гипертензии и гиперспленизма уровни лейкоцитов и тромбоцитов могут быть исходно низкими [20]. Гематологические НЯ у больных ЦП встречаются чаще, чем у больных без ЦП, и обычно служат противопоказанием к лечению. В этой группе могут применяться факторы роста (уровень рекомендации С2, EASL). Например, агонист рецепторов тромбopoэтина элтромбопаг используется для контроля за уровнем тромбоцитов у пациентов с ЦП, что позволяет проводить терапию ПЭГ-ИФН-альфа. Однако следует помнить, что на фоне приема элтромбопага у пациентов с ЦП повышается риск тромбоза воротной вены. Препарат надо использовать с осторожностью и только для повышения тромбоцитов до безопасного уровня [21].

Перечислим новые положения, касающиеся пациентов, ожидающих трансплантации печени.

1. Пациенты с декомпенсированным ЦП (класс С по шкале Чайлда – Пью) на фоне ПВТ должны находиться под контролем врача-специалиста (в центре трансплантации печени) (класс I, уровень С, AASLD). Пациенты с ЦП (классы В–С) с любым генотипом вируса являются кандидатами на трансплантацию печени (рекомендация А1, EASL) [18].

Таблица 3. Профиль безопасности применения симепревира (по данным QUEST-2)

Безопасность, %	Симепревир + ПЭГ-ИФН/рибавирин (n = 257)	Плацебо + ПЭГ-ИФН/рибавирин (n = 134)
<i>В целом профиль безопасности</i>		
НЯ, 1–2-я степень	70,0	73,1
НЯ, 3–4-я степень	25,7	23,9
Серьезные НЯ	2,3	1,5
<i>Наиболее распространенные НЯ</i>		
Головная боль	37,0	33,6
Усталость	34,6	38,8
Гипертермия	30,4	35,8
Гриппоподобный синдром	25,7	25,4
Сыпь (любого типа)	23,7	11,2
Зуд	18,7	14,9
Анемия	13,6	15,7
Фоточувствительность	3,9	0,7

Таблица 4. Прогноз риска развития серьезных нежелательных явлений и достижения УВО

	Тромбоциты > 100 000/мм ³	Тромбоциты ≤ 100 000/мм ³
Альбумин < 35 г/л:		
■ количество пациентов, абс.	31	37
■ количество осложнений, абс. (%)	5 (16,1)	19 (51,4)
■ достижение УВО, абс. (%)	9 (29,0)	10 (27)
Альбумин ≥ 35 г/л:		
■ количество пациентов, абс.	306	74
■ количество осложнений, абс. (%)	19 (6,2)	9 (12,2)
■ достижение УВО, абс. (%)	168 (54,9)	27 (36,5)



2. Пациентам, находящимся в листе ожидания, за 30 дней до трансплантации печени для предотвращения инфицирования показана ПВТ (рекомендация А1).

3. Пациентам с ГЦК, которым показана трансплантация печени, с сохраненной функцией печени (класс А по шкале Чайлда – Пью) назначается рибавирин (1000–1200 мг/сут в зависимости от веса) + софосбувир (400 мг/сут) (рекомендация А1).

Для пациентов с ГЦК и сохраненной функцией печени (класс А по шкале Чайлда – Пью), которым показана трансплантация печени, схемой выбора может быть ПЭГ-ИФН-альфа + рибавирин (1000–1200 мг/сут) + софосбувир (400 мг/сут) в течение 12 недель (рекомендация В1) [18].

4. Согласно рекомендациям AASLD перед трансплантацией печени пациентам назначают софосбувир (400 мг/сут) + рибавирин (с учетом клиренса креатинина и уровня гемоглобина) до 48 недель (класс Шв, уровень В).

Пациентам с ЦП (класс С по шкале Чайлда – Пью) не рекомендуется:

- ✓ ПВТ, содержащая ПЭГ-ИФН-альфа (класс Ш, уровень А, AASLD);
- ✓ монотерапия ПЭГ-ИФН-альфа, рибавирином или DAA (класс Ш, уровень А, AASLD);
- ✓ схемы, содержащие телапревир, боцепревир, симепревир (класс Ш, уровень А, AASLD).

Пациенты из группы высокого риска должны быть ориентированы на схемы, не содержащие ИФН, в том числе через программы расширенного доступа [15, 18].

Все пациенты с ЦП в исходе HCV-инфекции, в том числе достигшие УВО, должны регулярно обследоваться на наличие ГЦК (рекомендация А1) [18].

Лечение цирроза печени HBV-этиологии

Основная цель современной ПВТ у больных с хроническим гепатитом В (ХГВ) – предотвратить прогрессирование заболевания, то есть развитие ЦП.

В ЦНИИГ в 2012 г. было обследовано 9617 пациентов, из них HBV-инфекция выявлена у 128 (1,3%).

Таблица 5. Принципы назначения ПВТ у больных циррозом печени HBV-этиологии

Стадия ЦП	Мероприятия
Компенсированная	ПВТ может назначаться независимо от уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровня вирусной нагрузки. ПВТ длительная и пожизненная. Препараты выбора: энтекавир и тенофовир
Декомпенсированная	Координированное с центром трансплантации лечение. ПВТ назначается независимо от АЛТ и ДНК HBV. Препараты выбора: энтекавир и тенофовир

При этом практически у 30% больных вирусная нагрузка превысила 2000 МЕ/мл. ЦП в исходе ХГВ диагностирован у 19 (14,8%) больных [22].

В мировой клинической практике применяется семь препаратов для противовирусного лечения ХГВ. Однако существуют правила выбора и применения указанных препаратов при ЦП (табл. 5).

Доказано, что ПВТ эффективна в подавлении репликации HBV-инфекции, в регрессе процессов воспаления и фиброза, предотвращении прогрессирования заболевания. Однако современные препараты не способны привести к полной эрадикации вируса. При этом HBV-инфекцию необходимо контролировать.

Какие пациенты и когда должны начать терапию?

Для больных с ЦП HBV-этиологии тактика «наблюдать и ждать» не подходит. EASL и AASLD рекомендуют начинать лечение всех пациентов с ЦП, в том числе декомпенсированным, независимо от уровня вирусной нагрузки и активности аланинаминотрансферазы. Кроме того, всем пациентам перед трансплантацией печени назначают ПВТ, что снижает риск рецидива HBV-инфекции после операции. Итак, что нового в лечении ЦП HBV-этиологии?

Появляется все больше доказательств, что длительное лечение аналогами нуклеозидов (АН) не только предотвращает прогрессирование заболевания, но и изменяет стадию фиброза [22, 23]. Данные клинических исследований фазы Ш по применению тенофовира (участвовало 348 пациентов, изучали биопсийный материал ПВТ через пять лет) показали, что

в 51% случаев фиброз снижался на одну стадию или более, в 74% случаев наблюдался регресс ЦП [24]. Кроме того, имеются данные об эффективности применения АН при декомпенсированном ЦП. Так, продемонстрирована эффективность и безопасность двухлетнего применения комбинации тенофовира и энтекавира у больных с декомпенсированным ЦП. Однако аналогичная эффективность показана в другом исследовании, в ходе которого сравнивали энтекавир и тенофовир. При этом указанные препараты были сопоставимы по эффективности [25, 26].

Все рекомендации указывают на необходимость длительной, часто пожизненной ПВТ с помощью АН в группе пациентов с ЦП HBV-этиологии. Прекращение терапии может рассматриваться у больных с декомпенсированным ЦП только в случае достижения элиминации HBsAg. После отмены ПВТ все пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для исключения рецидива вирусной инфекции и риска развития ГЦК [18, 26].

Лечение осложнений цирроза печени

Лечение осложнений ЦП предполагает терапию:

- ✓ острой печеночной недостаточности;
 - ✓ портосистемной энцефалопатии;
 - ✓ спонтанного бактериального перитонита;
 - ✓ портальной гипертензии (профилактика и лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода);
 - ✓ асцита;
 - ✓ гепаторенального синдрома (ГРС).
- Современные достижения в лечении осложнений ЦП во многом



представлены в рекомендациях EASL 2010 г. [27].

Асцит – наиболее частое осложнение ЦП. При этом в 50% случаев у пациентов с компенсированным ЦП в течение десяти лет развивается асцит. Отметим, что асцит – главная причина госпитализации больных ЦП [28, 29].

Основным патогенетическим лечением асцитического синдрома является адекватное восполнение альбумина, что на практике не всегда реализуется и имеет неблагоприятные последствия. Крайне важно соблюдать режимы введения и дозирования альбумина в зависимости от сопутствующих факторов и состояний (табл. 6) [27].

Еще один относительно новый момент – ведение пациентов при развитии ГРС. В настоящее время доказано, что стандартом терапии ГРС 1-го типа является медикаментозная терапия с применением терлипессина и альбумина, что улучшает функцию почек и достоверно повышает выживаемость пациентов. Кроме того, такую терапию можно считать обязательной

для пациентов с ГРС, ожидающих трансплантации печени, поскольку после проведения последней у таких пациентов улучшается прогноз [30, 31]. Показано, что у пациентов, получавших терлипессин, в 50–78% случаев повышалась скорость клубочковой фильтрации > 40 мл/мин. Рекомендуемый режим применения терлипессина (1–2 мг каждые 4–6 часа внутривенно болюсно) и альбумина (1 г/кг с последующим переходом на 40 г/сут внутривенно капельно) продемонстрировал значительное улучшение микроциркуляции и функции почек. Длительность терапии терлипессинотерапией – максимум до 14 суток. Ишемические побочные эффекты более редкие (5–10%) и мягкие по сравнению с орлипессинотерапией. Кроме того, терлипессин эффективен в профилактике сосудистой дисфункции после удаления большого объема асцитической жидкости. Противопоказаниями к назначению терлипессина являются ишемические сердечно-сосудистые заболевания. Поэтому в отношении

больных необходим тщательный контроль на предмет развития сердечных аритмий, признаков висцеральной и сердечной ишемии. Любопытно, что рецидивы ГРС 1-го типа после прекращения применения терлипессина сравнительно редки (уровень А1) [32]. Таким образом, современные мероприятия при развитии ГРС предполагают:

- отмену диуретиков;
- антибактериальную терапию в целях профилактики спонтанного бактериального перитонита;
- инфузии альбумина: 1 г/кг/день в течение 1–3 суток (далее 40 г/сут);
- инфузии терлипессина: 1 мг/4–6 ч (одни-двое суток), в отсутствие положительной динамики к третьим суткам (при снижении уровня креатинина менее чем на 25%) – переход на дозу 2 мг/4–6 ч.

В качестве альтернативного способа коррекции ГРС рекомендован октреотид 100 мкг (подкожно) три раза в сутки в сочетании с мидодрином 2,5 мг или норадrenalином 0,5–3 мг/ч (внутривенно).

Таблица 6. Режимы дозирования альбумина

Показание	Доза альбумина			Минимальная рекомендованная доза	Максимальная рекомендованная доза	Длительность применения
	1-й день	2-й день	3-й день			
Гепатодепрессия 2–3-й стадии	40 г/сут			–	100 г/сут	До купирования состояния
Отечно-асцитический синдром + спонтанный бактериальный перитонит	1,5 г/кг		1 г/кг	40 г/сут	100 г/сут	До контрольного исследования асцитической жидкости
Отечно-асцитический синдром + гепаторенальный синдром	1,5 г/кг		1 г/кг	40 г/сут	100 г/сут	До снижения креатинина менее 133 мкмоль/л
Отечно-асцитический синдром + диуретико-ассоциированные осложнения (в том числе выраженные судороги)	40 г/сут			40 г/сут	100 г/сут	До разрешения осложнений
Асцит III + объемный парацентез	8–10 г/л эвакуированной жидкости	1,5 г/кг	1 г/кг	40 г/сут	100 г/сут	В день проведения парацентеза
Рефрактерный асцит	40 г/сут			40 г/сут	100 г/сут	До купирования состояния
Неосложненный отечно-асцитический синдром, асцит II–III стадии	40 г/сут			40 г/сут	100 г/сут	До разрешения асцита и/или нормализации показателя альбумина сыворотки



При неэффективности указанных мероприятий рекомендованы трансъюлярное портосистемное шунтирование (ТИПС), гемодиализ, трансплантация печени [33, 34]. ТИПС – методика, позволяющая выполнить эффективную декомпрессию портальной системы за счет соединения между воротной веной и системной циркуляцией и в конечном итоге устраняющая проявления портальной гипертензии (профилактика и лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, рефрактерного асцита). Следует также отметить новые рекомендации AASLD (2014) по лечению печеночной энцефалопатии (ПЭ), а также новые аспекты, касающиеся ведения пациентов данной категории [34].

1. Наличие эпизодов ПЭ (спонтанной или рецидивирующей) требует активного лечения (уровень II-2, A1).
2. Вторичная профилактика ПЭ рекомендуется после первых эпизодов (уровень I, A1).
3. Первичная профилактика для предотвращения эпизодов ПЭ обязательна у больных ЦП (уровень II-3, C2).
4. Рецидивирующая некурабельная ПЭ вместе с печеночной недостаточностью является показанием для трансплантации печени (уровень I).

Рекомендации содержат обязательное требование постоянного мониторинга и исключения про-

воцирующих факторов ПЭ для пациентов с хроническими заболеваниями печени (уровень II-2, A1). В плане медикаментозной терапии ПЭ следует учитывать следующие положения [34].

Лактулоза является препаратом первой линии терапии эпизодической и рекуррентной ПЭ (уровень II-1, B1). Рекомендуется применение лактулозы (перорально) в небольших количествах, рассчитанных индивидуально (в среднем по 25 мл 2–3 р/сут) до достижения мягкого стула 2–3 р/сут.

Рифаксимин – эффективное средство дополнительной терапии к лактулозе для профилактики рецидива (уровень I, B1).

Аминокислоты с разветвленной цепью могут использоваться в качестве альтернативного или дополнительного способа терапии у пациентов, не отвечающих на традиционную терапию (уровень I, B2).

Л-орнитин-Л-аспартат (внутривенно) можно применять в качестве альтернативного или дополнительного способа терапии пациентов, не отвечающих на традиционную терапию (уровень I, B2). Указано, что пероральный прием Л-орнитина-Л-аспартата недостаточно эффективен.

Неомицин используется в качестве альтернативной терапии ПЭ (уровень II-1, B2).

Метронидазол можно применять как альтернативную терапию ПЭ (уровень II-3, B2).

Заключение

Еще раз отметим новые и эффективные с позиции доказательной медицины положения, которые необходимо применять в лечении пациентов с ЦП.

Использование современных высокоэффективных противовирусных препаратов при ЦП HCV-этиологии в качестве этиотропной терапии в большинстве случаев приводит к элиминации вируса гепатита С и позволяет добиться регресса фиброза и цирроза, достоверно снизить летальность и риск развития ГЦК.

Применение аналогов нуклеозидов с высоким генетическим барьером и высокой антивирусной активностью при ЦП HBV-этиологии обеспечивает длительную супрессию вируса гепатита В, регресс фиброза и цирроза, снижает потребность в трансплантации печени, улучшает качество жизни пациентов.

Подходы к ведению пациентов с осложнениями ЦП постоянно совершенствуются. Новые фармакоагенты для лечения осложнений ЦП появляются нечасто, поэтому необходимо постоянно изучать подходы, получившие подтверждение с позиции доказательной медицины, совершенствовать отечественные и внедрять в клиническую практику международные рекомендации. Это позволит сделать медицинскую помощь пациентам более эффективной. ●

Литература

1. The Liver Meeting 2013: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2013. Abstr. 23.
2. Asrani S.K., Kamath P.S., Redersen R. et al. Liver related mortality in the US is underestimated // *Hepatology*. 2010. № 52. 408A.
3. <http://emedicine.medscape.com/article/185856-overview#showall>.
4. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // *J. Hepatol*. 2013. Vol. 58. № 3. P. 593–608.
5. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др. Алкогольная болезнь печени. М.: Люкс принт, 2008.
6. Henry J.A., Moloney C., Rivas C., Goldin R.D. Increase in alcohol related deaths: is hepatitis C a factor? // *J. Clin. Pathol*. 2002. Vol. 55. № 9. P. 704–707.
7. Kowdley K.V., Wang C.C., Welch S. et al. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin // *Hepatology*. 2012. Vol. 56. № 2. P. 422–433.
8. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. ISBN 978 92 4 154875 5 (NLM classification: WC 536). © World Health Organization 2014. All rights reserved. Publications of the World Health Organization are available on the WHO website (www.who.int). Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2014. New York: Oxford University Press; 2014; <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c>.
9. McCombs J., Matsuda T., Tonnu-Mehara I. et al. Impact of treatment on long-term morbidity and mortality in chronic hepatitis C patients receiving care through the US Veterans Health Administration. Program and abstracts of the 64th



- Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2013. Abstr. 246.
10. <http://www.medscape.com/viewarticle/824961>.
11. Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F. et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials // J. Hepatol. 2014. Vol. 61. № 2. P. 200–209.
12. Bakulin I., Pasechnikov V., Varlamicheva A., Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: Efficacy and safety // World J. Hepatol. 2014. Vol. 6. № 5. P. 326–339.
13. Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г. и др. Безопасность и эффективность теллапревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 1. С. 39–46.
14. <http://www.inpractice.com>.
15. <http://hcvguidelines.org/full-report/when-and-whom-initiate-hcv-therapy>.
16. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R. et al. Poster 1122. AASLD, 2013.
17. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
18. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. 2014. Vol. 60. № 2. P. 392–420.
19. Fontaine H. AFEF, 2013. Abstr. 26.
20. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А. и др. Тромбоцитопения у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию. Клинические проявления. Особенности патогенеза // Фундаментальные исследования. 2014. № 10. С. 59–63.
21. Afzal N.H., Dusheiko G.M., Giannini E.G. et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 2. P. 442–452.
22. Бакулин И.Г., Хайменова Т.Ю., Сидорова И.О. Лечение больных с циррозом печени HBV-этиологии: успехи, нерешенные вопросы // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 12. С. 114–118.
23. Бакулин И.Г. Нуклеозидные аналоги в лечении цирроза печени в исходе хронического гепатита В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. Т. 19. № 1. С. 22–27.
24. Janssen H.L.A., Sonneveld M.J. Management of hepatitis B infection. Last Reviewed, 2013.
25. Dienstag J.L. Hepatitis B virus infection // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 14. P. 1486–1500.
26. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009 // Hepatology. 2009. Vol. 50. № 3. P. 661–662.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // J. Hepatol. 2010. Vol. 53. № 3. P. 397–417.
28. Marcellin P., Gane E., Buti M. et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study // Lancet. 2013. Vol. 381. № 9865. P. 468–475.
29. Liaw Y.F., Raptopoulou-Gigi M., Cheinquer H. et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study // Hepatology. 2011. Vol. 54. № 1. P. 91–100.
30. Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G. et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. № 5. P. 1360–1368.
31. Martín-Llahí M., Pépin M.N., Guevara M. et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. № 5. P. 1352–1359.
32. Lata J., Marecek Z., Fejfar T. et al. The efficacy of terlipressin in comparison with albumin in the prevention of circulatory changes after the paracentesis of tense ascites – a randomized multicentric study // Hepatogastroenterology. 2007. Vol. 54. № 79. P. 1930–1933.
33. Runyon B.A., AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update // Hepatology. 2009. Vol. 49. № 6. P. 2087–2107.
34. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver // Hepatology. 2014. Vol. 60. № 2. P. 715–735.

Liver Cirrhosis: What's New in Treatment

I.G. Bakulin, Yu.G. Sandler

Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department
Moscow State University of Food Production

Contact person: Igor Gennadyevich Bakulin, igbakulin@yandex.ru

It is known that in most cases of HCV-induced liver cirrhosis use of modern highly effective antiviral drugs as etiotropic therapy results in elimination of hepatitis C virus and lets to reach regression of liver fibrosis and cirrhosis as well as significantly reduces mortality rate and development of hepatocellular carcinoma. Here, we present contemporary approaches to treatment of liver cirrhosis of different etiology as well as its complications with regard to evidence-based medicine.

Key words: liver cirrhosis, hepatitis C virus, sustained virological response, direct-acting antiviral agents, antiviral therapy

Once Daily

SOVRIAD
SIMEPREVIR
150 mg capsule

SOVRIAD® – надежный путь к излечению хронического гепатита С, вызванного вирусом генотипа 1

Уверенность в достижении УВО по сравнению с двойной терапией (ПР), даже в группах пациентов, трудно поддающихся лечению¹⁻⁵

Улучшенный профиль безопасности у пациентов с циррозом (F3-F4), по сравнению с ингибиторами протеазы ВГС первого поколения¹⁻⁵

Простой режим дозирования: одна капсула один раз в сутки¹⁻⁵

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения **SOVRIAD®** (в сокращении)

Регистрационный номер – ЛП-002384. **Торговое название препарата – Совриад®** Международное непатентованное название – симепревир. **Лекарственная форма – КАПСУЛЫ.** Фармакотерапевтическая группа – противовирусное средство. Показания к применению: Лечение хронического гепатита С генотипа 1 в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение (на основе интерферона (пегилированного или непегилированного) с рибавирином или без него) было неэффективным. Препарат Совриад® нельзя применять в качестве монотерапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к симепревиру или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет; беременность, в том числе беременность женщины-партнерши мужчины, проходящего лечение препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином; период лактации; дефицит лактазы; непереносимость лактозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция; одновременный прием с препаратами, являющимися умеренными или мощными индукторами или ингибиторами изофермента СYP3A: противосудорожные препараты (карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин), блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (астемизол, терфенадин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин), противогрибковые препараты для приема внутрь (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, фуконазол, вориконазол), противовирусные препараты (рифампицин/рифампин, рифабутин, рифапентин), глюкокортикостероидные препараты (дексаметазон

при системном применении), прокинетики (цизаприд), растительные препараты (расторопша пятнистая (*Silybum marianum*), зверобой (*Hypericum perforatum*), препараты для лечения ВИЧ-инфекции (препараты, содержащие кобицистат; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: эфавиренз, делавирдин, этравирин, невирапин; ингибиторы протеазы: комбинация дарунавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир, фосампренавир, ампренавир, логинавир, индинавир, нелфинавир, сакинавир, тилранавир); противопоказания к терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином также применимы и к комбинированной терапии с лекарственным препаратом Совриад®: нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), декомпенсированный цирроз печени, нарушение функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по Чайлд-Пью). Полный перечень противопоказаний к терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином приведен в соответствующих инструкциях по применению. С осторожностью: у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); у пожилых пациентов (возраст старше 65 лет); при одновременном приеме с препаратами, метаболизируемыми преимущественно изоферментом СYP3A4. **Применение при беременности и лактации:** Применение препарата Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином противопоказано во время беременности. **Лактация:** Из-за возможного неблагоприятного воздействия препарата Совриад® на грудных детей, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/отказе от терапии лекарственным препаратом Совриад® с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и положительных эффектов терапии у матери. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Совриад® – одна капсула (150 мг) внутрь 1 раз в день во время еды. Тип пищи не влияет на фармакокинетические параметры симепревира. Капсулы следует глотать целиком. Совриад®

необходимо применять в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Информация по способу применения и дозам пэгинтерферона альфа и рибавирина приведены в соответствующих инструкциях по применению. Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином составляет 12 недель. У ранее не получавших терапию пациентов и пациентов с рецидивом в анамнезе, включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельного лечения лекарственным препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином должна быть продолжена в течение 12 недель (общая продолжительность терапии – 24 недели). У пациентов с неэффективностью предшествующей терапии (включая отсутствие ответа или частичный ответ), включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной терапии лекарственным препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, терапия пэгинтерфероном альфа и рибавирином должна быть продолжена в течение 36 недель (общая продолжительность терапии – 48 недель). **Побочное действие:** Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: запор; нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение уровня билирубина в крови; нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, реакция фоточувствительности; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка; отклонения со стороны

лабораторных показателей: гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы. Нежелательные реакции, наблюдаемые при терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином, описаны в соответствующих инструкциях по применению. **Передозировка:** Информация по передозировке симепревиrom у человека ограничена. **Особые указания:** Не допускается применение лекарственного препарата Совриад® в качестве средства монотерапии. Симепревир необходимо назначать в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** В настоящее время неизвестны какие-либо эффекты лекарственного препарата Совриад® на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения **SOVRIAD®**

ООО «Джонсон & Джонсон»
121614, Россия, Москва, ул. Крылатская, 17/2
Тел.: 8 (495) 755-83-57
Факс: (495) 755-83-58
www.janssencilag.ru

Литература:

1. Jacobson IM, et al. Hepatology 2013;58(Suppl1): 756A-757A. Abstract 1122.
2. Forns X, et al. Hepatology 2013;58(Suppl1): 756A-757A. Abstract 1092.
3. Zeuzem S, et al. Gastroenterology, 2014, epub.
4. Dieterich D, et al. EACS 2013, Abstract LBPS9/5.
5. Инструкция по назначению лекарственного препарата для медицинского применения **SOVRIAD®**

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson