



# Тройная терапия хронического гепатита С с боцепревирином: от общих принципов к конкретному пациенту

*Хронический гепатит С (ХГС) – заболевание, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита С, что морфологически проявляется воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями ткани печени различной степени тяжести. ХГС опасен тем, что может привести к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Актуальность проблемы лечения заболевания связана с его высокой распространенностью. Сегодня терапия ХГС переходит на новый уровень: в практику внедряются препараты, обладающие прямым противовирусным действием. Как показали результаты клинических исследований, включение в схему противовирусной терапии ингибиторов протеаз, таких как боцепревир и телапревир, позволяет значительно увеличить частоту достижения устойчивого вирусологического ответа как у первичных больных ХГС, так и у больных, не ответивших ранее на стандартную двойную терапию. Принципам тройной терапии ХГС с использованием препарата боцепревир был посвящен симпозиум, прошедший в рамках XIX ежегодного конгресса «Гепатология сегодня» (Москва, 26 марта 2014 г.) и организованный при поддержке компании MSD.*



Профессор  
П.П. Огурцов

**В**ыступление руководителя Центра изучения печени медицинского факультета Российского университета дружбы народов (РУДН), д.м.н., профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии Павла Петровича ОГУРЦОВА было посвящено проблемам лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС).

По словам докладчика, несмотря на появление новых препаратов прямого действия – ингибиторов протеаз и полимераз, «золо-

## От клинических исследований к практике: алгоритмы лечения хронического гепатита С с боцепревирином

тым стандартом» лечения ХГС в нашей стране остается комбинированная противовирусная терапия пегилированным интерфероном (ПЭГ-ИФН) и рибавирином. К сожалению, новые препараты не сразу становятся доступными во всех регионах России.

Быстрый вирусологический ответ (БВО) имеет большое прогностическое значение и подразумевает отрицательный тест на РНК вируса гепатита С (ВГС) в крови после четырехнедельной терапии. Достижение БВО служит предиктором наступления устойчивого вирусологического ответа (УВО) независимо от генотипа вируса и способов лечения. УВО считается надежным критерием элиминации вируса из организма.

Динамику наступления УВО при различных схемах лечения

ХГС и уровнях вирусологического ответа изучали в ряде исследований. Так, в исследовании PREDICT пациенты с генотипом 1 вируса ХГС с вирусной нагрузкой < 600 000 МЕ/мл получали ПЭГ-ИФН-альфа-1b в дозе 1,5 мкг/кг/нед и рибавирин в течение 24 недель. Согласно полученным данным благоприятные результаты лечения (УВО наблюдался у 88% пациентов) при наличии БВО служат основанием для сокращения длительности терапии в случае низкой виремии (рис. 1)<sup>1</sup>.

Профессор П.П. Огурцов подчеркнул важность вводного периода (lead-in) в схеме лечения больных ХГС. Введение этого периода позволяет не только достичь стабильного состояния больного, но и определить оптимальную тактику последующей терапии. Достижение БВО в течение вводной фазы

## Сателлитный симпозиум компании MSD

(четыре недели двойной стандартной терапии) – лучший способ выбрать двойную терапию как достоверно эффективную и избежать тройной терапии ХГС. Согласно последним данным у больных с генотипом 1 вируса ХГС (ХГС-1) БВО определяется в 25–35% случаев в целом, а у больных с ХГС-1 и низким уровнем вирусологического ответа (< 600 000 МЕ/мл) – в 49%. Причем в последнем случае при коротком 24-недельном курсе терапии УВО достигают 89% пациентов<sup>2</sup>.

Отрицательными некорректируемыми факторами, снижающими вероятность достижения УВО при терапии у пациентов с ХГС, являются высокий уровень вирусной нагрузки (> 600 000 МЕ/мл), возраст старше 40 лет, мужской пол, 1-й и 4-й генотипы ВГС, фиброз 3–4-й стадии (F3–F4), Т-аллель по нуклеотидной последовательности rs12979860 гена интерлейкина (ИЛ) 28. Корректируемые факторы – избыточная масса тела, приверженность лечению, синдром перегрузки железом.

Профессор П.П. Огурцов заметил, что на сегодняшний день недостаточно изучено влияние инсулинорезистентности и дефицита витамина D на снижение вероятности УВО у больных ХГС. Для оценки инсулинорезистентности используют гомеостатическую модель – индекс НОМА-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), рассчитываемый следующим образом: инсулин мкМЕ/мл × глюкоза ммоль/л : 22,5. О наличии инсулинорезистентности говорят при

индексе НОМА-IR ≥ 2. Повышение НОМА-IR ассоциируется с худшим ответом на терапию. Именно поэтому коррекция инсулинорезистентности рассматривается как одна из новых целей терапии гепатита С. Доказано, что увеличению частоты УВО при ХГС-1 и инсулинорезистентности способствует комбинация метформина, ПЭГ-ИФН-альфа-2а и рибавирина<sup>3</sup>.

Инсулинорезистентность нередко имеет место при ХГС-1. В исследовании, проведенном в Центре изучения печени медицинского факультета РУДН, участвовали 211 больных ХГС всех генотипов в московской популяции: 106 (51%) пациентов с инсулинорезистентностью, 105 (49%) пациентов без нее. В ходе исследования оценивали эффективность противовирусной терапии (ПВТ) ПЭГ-ИФН-альфа-2b и рибавирином у пациентов с ХГС-1 и инсулинорезистентностью, получавших и не получавших метформин. Эффект в группе коррекции метформином достигался в 64% случаев против 42% у больных, не получавших его (p = 0,005). Коррекция инсулинорезистентности метформином оправдана, начиная со значений НОМА-IR 2, при любом генотипе и значительно улучшает результаты ПВТ ПЭГ-ИФН-альфа-2b и рибавирином, особенно у пациентов с низкой и нормальной массой тела. Доказано, что метформин в качестве третьего компонента ПВТ (ПЭГ-ИФН-альфа-2b и рибавирином) эффективен и безопасен<sup>4</sup>.

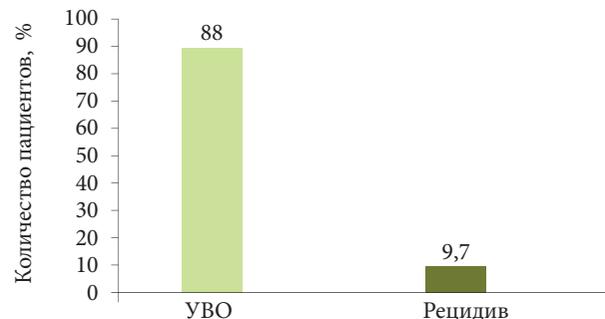
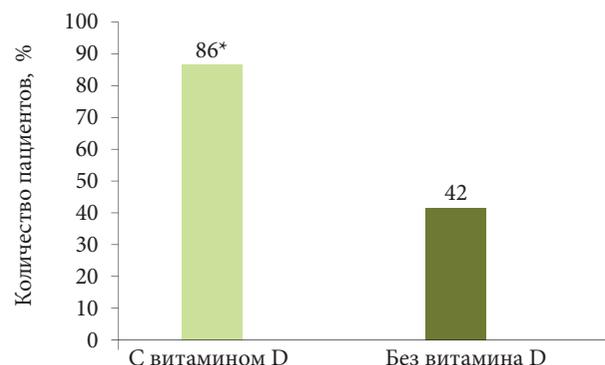


Рис. 1. Влияние БВО на сокращение сроков лечения до 24 недель при низкой вирусемии



\* p < 0,001.

Рис. 2. Удвоение частоты УВО у пациентов, получавших витамин D

Далее профессор П.П. Огурцов коснулся взаимосвязи дефицита витамина D и исхода ПВТ у первичных больных ХГС-1. Так, отмечена четырехнедельная динамика восстановления нормального уровня витамина D в ходе терапии ПЭГ-ИФН-альфа-2b и рибавирином с дополнительным приемом витамина D<sub>3</sub> (2000 МЕ/д). Частота УВО возрастала в два раза в группе больных, применявших витамин D (рис. 2)<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Craxi A., Koutsounas S., Oгуртсов P. et al. Peginterferon alfa-2b plus weight-based ribavirin for 24 weeks in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 with low viral load who achieve rapid viral response // J. Viral. Hepat. 2012. Vol. 19. № 2. P. e120–e125.

<sup>2</sup> Pearlman B., Ehleben C., Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders // Hepatology. 2007. Vol. 46. P. 1688–1694.

<sup>3</sup> Yu J.W., Sun L.J., Zhao Y.H. et al. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance // Int. J. Infect. Dis. 2012. Vol. 16. № 6. P. e436–e441.

<sup>4</sup> Хафисова О.О., Поликарпова Т.С., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Влияние метформина на формирование устойчивого вирусологического ответа при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита с Пег-ИФН-альфа-2b и рибавирином у пациентов с исходной инсулинорезистентностью // Вестник РУДН. Медицина. 2011. № 2.

<sup>5</sup> Abu-Mouch S., Fireman Z., Jarchovsky J. et al. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naive patients // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 47. P. 5184–5190.

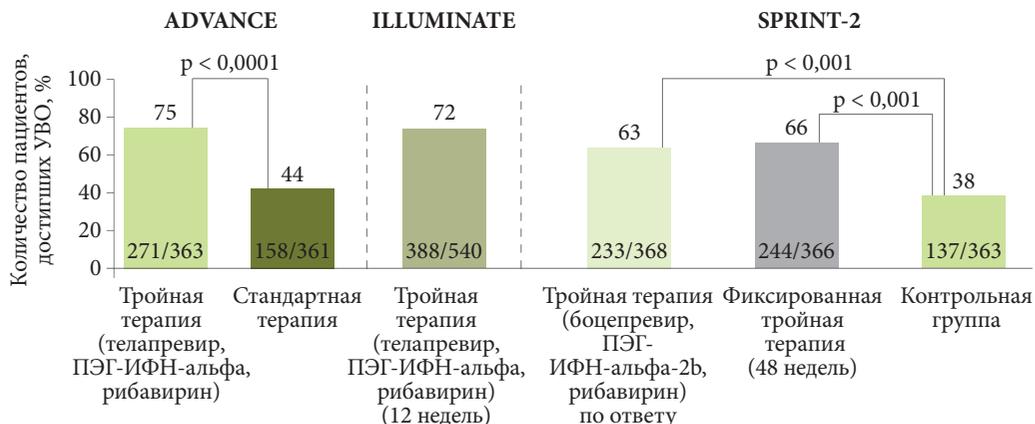


Рис. 3. Обобщенные результаты клинических исследований III фазы боцепревира и теллапревира в лечении пациентов с ХГС, ранее не получавших ПВТ

Нормальный уровень витамина D является независимым позитивным предиктором БВО (64%) и УВО (76%) при ПВТ ХГС<sup>6</sup>. Витамин D<sub>3</sub> повышает чувствительность ВГС-инфицированных гепатоцитов к терапии ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином за счет экспрессии ИФН-стимулирующих генов и снижения продукции ИФН-гамма-индуцируемого белка-10 мононуклеарными клетками периферической крови<sup>7</sup>.

Максимизация эффективности терапии ПЭГ-ИФН-альфа и наличие вводного периода позволяют выделять кандидатов для тройной терапии ХГС с применением ингибиторов протеаз. Считается, что ингибиторы протеаз уничтожают вирус, препятствуя расщеплению вирусного белка на структурные компоненты.

Два препарата – боцепревир и теллапревир, ингибиторы NS3/4A протеазы ВГС, одобрены FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) и EMA (European Medicines Agency – Европейское медицинское агентство) в середине 2011 г. для лечения

пациентов с ХГС-1. Назначение боцепревира или теллапревира в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином стало новым стандартом терапии ХГС-1. На текущий момент завершено несколько исследований, посвященных изучению тройных схем ПВТ с применением боцепревира и теллапревира (рис. 3).

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы ADVANCE участвовало 1088 пациентов с ХГС-1, ранее не получавших лечения<sup>8</sup>. Цель исследования заключалась в сравнении результатов тройной терапии с результатами стандартной терапии, а также в оценке эффективности двух режимов с различной длительностью приема теллапревира (8 и 12 недель) в комбинации с ПЭГ-ИФН-альфа-2a и рибавирином. Как показали результаты, больные, получавшие комбинированное лечение теллапревиром, ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином в течение 12 недель с последующим продолжением терапии ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином, значительно чаще достигали УВО (75%), чем те, кто получал стандартный курс лечения (44%).

Изучению эффективности и безопасности тройной схемы лечения с включением теллапревира у пациентов с ХГС-1, ранее не получавших ПВТ, посвящено мультицентровое рандомизированное исследование ILLUMINATE. Его основной целью было доказать сопоставимую эффективность 24- и 48-недельного курса ПВТ, включавшей теллапревир, у пациентов, у которых достигнут расширенный вирусологический ответ с неопределяемым уровнем ВГС в сыворотке крови на 4-й и 12-й неделе лечения. В ходе исследования установлено, что в общей сложности УВО был достигнут в 72% случаев. У 65% больных наблюдался расширенный вирусологический ответ.

В исследовании SPRINT-2 была показана эффективность тройной терапии с применением боцепревира (1097 пациентов с ХГС-1, ранее не получавших ПВТ)<sup>9</sup>. Все больные в течение вводного периода получали ПЭГ-ИФН-альфа-2b и рибавирин. Продолжительность терапии определялась типом реакции на лечение. После вводной фазы больных разделили на три группы. Пациенты первой (контрольной) группы продолжали принимать два препарата и плацебо (без боцепревира). Больные второй группы получали тройную терапию. Протокол лечения общей длительностью 48 недель включал четыре недели вводного двойного стандартного лечения, за которым следовала тройная терапия с добавлением боцепревира. Больные третьей группы получали тройную терапию, длительность которой модифицировалась вирусологическим ответом (терапия по ответу). Так, при неопределяемой в крови РНК ВГС на восьмой неделе лечения боцепревир назначали на 24 недели, то есть общая

<sup>6</sup> Petta S, Ferraro D, Cammà C. et al. Vitamin D levels and IL28B polymorphisms are related to rapid virological response to standard of care in genotype 1 chronic hepatitis C // Antivir. Ther. 2012. Vol. 17. № 5. P. 823–831.

<sup>7</sup> Kondo Y, Shimosegawa T. Direct effects of hepatitis C virus on the lymphoid cells // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 44. P. 7889–7895.

<sup>8</sup> Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. P. 2405–2416.

<sup>9</sup> Poordad F, McCone J, Bacon B. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1195–1206.

## Сателлитный симпозиум компании MSD

длительность терапии составляла 28 недель. При отсутствии раннего ответа на восьмой неделе длительность лечения с боцепревиrom составляла 24 недели (28 недель терапии, включая четырехнедельный вводный период), после чего назначали 20-недельный курс стандартной двойной ПВТ. Согласно результатам исследования через 24 недели после завершения лечения УВО был достигнут в 66% случаев в группе фиксированной тройной терапии и в 63% случаев в группе тройной терапии по ответу. В группе контроля УВО был достигнут только у 38% больных. Таким образом, добавление в схему лечения ХГС-1 боцепревира способствовало увеличению доли пациентов, достигших УВО, в два раза. Назначение боцепревира позволило сократить сроки терапии в случае достижения раннего вирусологического ответа на восьмой неделе терапии.

Результаты масштабных исследований свидетельствуют о высокой эффективности тройной терапевтической схемы у пациентов с ХГС-1, что открывает новые перспективы в лечении больных данной группы.

Следует отметить, что боцепревири и теллапревири эффективны только у больных, инфицированных ХГС-1, не показаны пациентам с другими генотипами и применяются только в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином в виде тройной ПВТ. Длительность лечения тремя препаратами (от 24 до 44 недель) зависит от результатов исследования РНК ВГС при проведении терапии. Тройная терапия ХГС целесообразна при частичном или нулевом ответе на предшествующую терапию, повторном лечении, отсутствии генотипа СС по нуклеотидной последовательности rs12979860ИЛ-28В, вы-

сокой вирусной нагрузке, а также показана пациентам старше 40–50 лет, с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3–F4).

Докладчик подробно остановился на лечении пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени. В США и странах Европы цирроз печени в исходе ХГС занимает первое место среди показаний к трансплантации печени.

Большим с F3–F4 показано безотлагательное противовирусное лечение, поскольку уровень смертности у них достигает высоких значений. У пациентов с циррозом печени наблюдается низкая эффективность двойной терапии, поэтому применение у них новых комбинированных схем ПВТ вполне обоснованно. Результаты применения тройной ПВТ у пациентов с компенсированным циррозом печени при ХГС-1 показали увеличение числа случаев достижения УВО при первичном лечении.

Профессор П.П. Огурцов привел данные известного масштабного французского исследования CUPIC, посвященного изучению эффективности тройной терапии ингибиторами протеаз первого поколения у больных ХГС-1 и компенсированным циррозом печени, не ответивших на предшествующую терапию<sup>10</sup> (таблица). Отличительной чертой данного исследования стало отсутствие контрольной группы, поскольку при естественном течении компенсированного цирроза печени на фоне ХГС смертность достигает

6,2–11% в год<sup>11</sup>, при тромбоцитопении (< 150 000/мм<sup>3</sup>) и ХГС – 4% в год<sup>12</sup>, при гипоальбуминемии (< 35 г/л) – 13% за 90 дней.

Как показали результаты исследования, боцепревири по характеристикам безопасности имеет ряд преимуществ перед другим ингибитором протеаз – теллапревиrom. На фоне лечения боцепревиrom у больных реже развивались побочные эффекты ПВТ.

Кроме того, в исследовании CUPIC изучали соотношение наступления УВО на 12-й неделе терапии и риска серьезных осложнений (госпитализации, смерти, декомпенсации) у 674 пациентов с циррозом печени при терапии с включением ингибиторов протеаз в зависимости от гематологических показателей. Из 37 больных с уровнями альбумина < 35 г/л, тромбоцитов ≤ 100 000/мм<sup>3</sup> в крови осложнения отмечены у 19 (51%), УВО был достигнут у 10 (27%) больных. При уровне тромбоцитов > 100 000/мм<sup>3</sup> из 31 больного у пяти (16%) наблюдались осложнения, УВО – у девяти (29%). При значениях альбумина ≥ 35 г/л, тромбоцитов > 100 000/мм<sup>3</sup> у 306 пациентов осложнения отмечены лишь у 19 (6%), УВО достигли 168 (55%) пациентов. По словам докладчика, прирост уровня риска осложнений наблюдается при декомпенсации состояния пациентов с циррозом печени, связанной с тромбоцитопенией и гипоальбуминемией.

В американском исследовании действия тройной терапии –

**Таблица. Эффективность тройной терапии ингибиторами протеаз первого поколения (результаты исследования CUPIC)**

| Показатель    | Боцепревири           |                      | P    | Теллапревири          |                      | P    |
|---------------|-----------------------|----------------------|------|-----------------------|----------------------|------|
|               | n = 168, возраст < 65 | n = 44, возраст ≥ 65 |      | n = 221, возраст < 65 | n = 78, возраст ≥ 65 |      |
| УВО, абс. (%) | 70 (42)               | 10 (23)              | 0,02 | 95 (43)               | 37 (47)              | 0,51 |

<sup>10</sup> Hézode C., Fontaine H., Dorival C. et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890 // J. Hepatol. 2013. Vol. 59. № 3. P. 434–441.

<sup>11</sup> Gomez E.V., Rodriguez Y.S., Bertot L.C. et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study // J. Hepatol. 2013. Vol. 58. № 3. P. 434–444.

<sup>12</sup> Qamar A.A., Grace N.D. Abnormal hematological indices in cirrhosis // Can. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 23. № 6. P. 441–445.



ПЭГ-ИФН, рибавирин, боцепревир или телапревир при декомпенсированном циррозе печени (балл по шкале Чайлда – Пью (Child–Pugh) (CP)  $\geq$  6–11, тяжесть по шкале MELD (Model for End-stage Liver Disease – модель для терминальных стадий заболеваний печени) 6–20) участвовали 106 пациентов с циррозом печени и ХГС-1. Контрольную группу составили 45 пациентов с компенсированным циррозом печени (CP = 5), основную – 61 больной циррозом печени в стадии декомпенсации (CP  $\geq$  6–11, MELD 6–20). Всем пациентам проводили тройную терапию (ПЭГ-ИФН, рибавирин, боцепревир или телапревир). По сравнению с контрольной группой у больных с CP  $\geq$  6 зафиксировано более частое снижение доз ПЭГ-ИФН (48 и 94% соответственно), выполнение трансфузий (17 и 21% соответственно). В ос-

новной группе отмечены более низкая частота достижения УВО, высокая частота прекращения лечения – 33% (15% из-за побочных эффектов, 18% из-за отсутствия ответа), декомпенсация (повышение по MELD  $\geq$  2) в 50% случаев против 15% в группе контроля<sup>13</sup>. У больных основной группы был выявлен значимый предиктор декомпенсации – высокий уровень билирубина в сыворотке крови ( $>$  18). Таким образом, пациентам с циррозом печени в стадии декомпенсации не показано назначение ингибиторов протеаз. Исключение – пациенты, ожидающие трансплантации печени, поскольку достижение ВВО и раннего вирусологического ответа перед операцией (4–12 недель) снижает риск возвратного вирусного гепатита С. Тройная ПВТ показана всем больным с компенсированным циррозом печени независи-

мо от достижения УВО, поскольку позволяет снизить скорость прогрессирования заболевания и уровень виремии. Однако больные с сочетанием тромбоцитопении ( $\leq$  100 000/мм<sup>3</sup>) и гипоальбуминемии ( $<$  35 г/л) не должны получать тройную терапию.

Завершая выступление, профессор П.П. Огурцов подчеркнул, что главная цель терапии – излечение пациента. Достижение этой цели напрямую зависит от эффективности комбинированной ПВТ. В каждом конкретном случае необходимо определять адекватные дозы препаратов и оптимальную продолжительность терапии. Время – невозобновляемый ресурс, поэтому необходимо своевременно применять индивидуализированную тактику лечения пациентов с ХГС, особенно при фиброзе и циррозе печени, чтобы спасти им жизнь.



К.м.н.  
Э.З. Бурневич

**Персонализированный подход к профилактике и лечению нежелательных явлений при противовирусной терапии хронического гепатита С с боцепровиром**

ХГС был посвящен доклад к.м.н. Эдуарда Збигневича БУРНЕВИЧА (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова).

До 1995 г. в клинической практике применялись только препараты «короткоживущего» ИФН-альфа, которые обеспечивали низкую частоту достижения УВО. После клинической апробации стали широко использовать комбинацию ИФН-альфа и рибавирин, что обеспечивало элиминацию ВГС у 38–43% больных ХГС. Дейст-

вовавший в течение последнего десятилетия стандарт лечения больных ХГС при инфицировании ВГС 1-го генотипа – комбинация ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирин позволял рассчитывать на излечение примерно половины больных. После начала применения препаратов с прямым противовирусным действием – ингибиторов протеазы, в частности боцепривира, вместе с ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином частота достижения УВО превысила 70%, у некоторых категорий больных – 90%<sup>14–20</sup>.

**В**ажным аспектом ПВТ ХГС является не только эффективность, но и безопасность лекарственных препаратов. Этому аспекту современной ПВТ

<sup>13</sup> Saxena V, Yee H.S., Catalli L. et al. Protease-Inhibitor (PI) Triple Therapy (TT) in Mildly Decompensated Cirrhotics: Predictors of Treatment Discontinuation, Worsening Decompensation and Sustained Virologic Response. AASLD. 2013. Abstr. 1969.

<sup>14</sup> Carithers R.L. Jr., Emerson S.S. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alpha-2b trials // Hepatology. 1997. Vol. 26. № 3. Suppl. 1. P. 83S–88S.

<sup>15</sup> Zeuzem S., Feinman S.V., Rasenack J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. № 23. P. 1666–1672.

<sup>16</sup> Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT) // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9138. P. 1426–1432.

<sup>17</sup> McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 21. P. 1485–1492.

<sup>18</sup> Lindsay K.L., Trepo C., Heintges T. et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C // Hepatology. 2001. Vol. 34. № 2. P. 395–403.

## Сателлитный симпозиум компании MSD

Результаты клинических исследований и опыт применения боцепревира в составе ПВТ в клинических исследованиях и реальной клинической практике показали значительное повышение эффективности лечения. Однако особую актуальность приобретают вопросы безопасности. Основные нежелательные явления (НЯ) при ПВТ ХГС – ИФН-индуцированные эффекты, в частности общая слабость, головная боль, лихорадка, снижение массы тела, анорексия, алопеция, артралгии, депрессия<sup>21</sup>.

Результаты исследований SPRINT-2 (ПЭГ-ИФН-альфа, рибавирин и боцепревир у первичных больных ХГС) и RESPOND-2 (ПЭГ-ИФН-альфа, рибавирин и боцепревир в качестве повторной терапии) в целом продемонстрировали удовлетворительную переносимость тройной терапии с использованием боцепревира, однако наблюдалась повышенная частота таких НЯ, как анемия и нарушение вкусовых ощущений. Докладчик подробно остановился на таком важном НЯ, как анемия.

Развитие анемии существенно сказывается на качестве жизни больных и на их приверженности лечению, приводит к нарастанию астенического синдрома, снижению когнитивной функции. Анемия обусловлена индуцированным рибавирином гемолизом и супрессией костномозгового кроветворения ПЭГ-ИФН-альфа и боцепревиrom: в исследовании RESPOND-2 в группах боцепревира частота анемии с уровнем гемоглобина (Hb) 85–100 г/л составила 45–41%, с уровнем Hb < 85 г/л – 5–9%<sup>22</sup>.

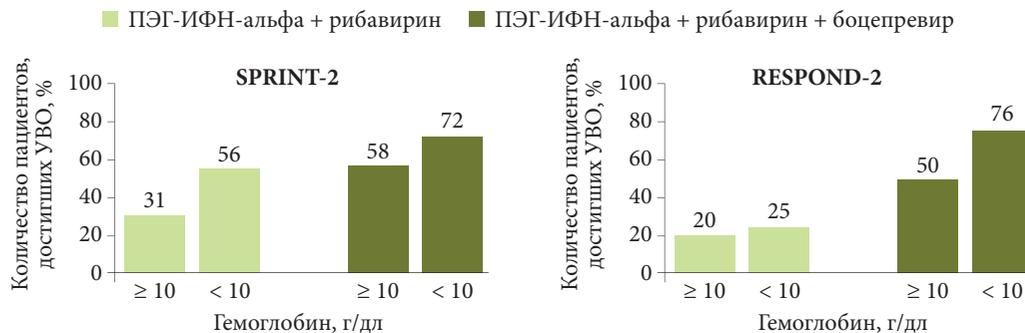


Рис. 4. Анемия как положительный прогностический фактор ответа на тройную ПВТ с использованием боцепревира у больных ХГС

В продолжающемся в настоящее время исследовании CUPIC также изучается безопасность применения, в частности, боцепревира в комбинации с ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином в программе раннего доступа во Франции к ингибиторам протеазы первого поколения у больных циррозом печени в исходе ХГС с неэффективной стандартной ПВТ. Согласно промежуточным данным при применении боцепревира анемия 2-й степени (Hb 80–100 г/л) имела место в 22,6% случаев, 3–4-й степени (Hb < 80 г/л) – в 10,1%, частота использования эритропоэтина-альфа составила 66%, гемотрансфузий – 10,7%. Таким образом, анемия при применении боцепревира в составе тройной ПВТ ХГС развивается примерно у половины больных, однако частота тяжелой анемии относительно невелика. Объединенный анализ результатов исследований SPRINT-1, SPRINT-2 и RESPOND-2 демонстрирует, что добавление боцепревира к ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирину приводит к дополнительному (по сравнению с двойной терапией) снижению уровня Hb в среднем на 10 г/л, что делает

целесообразным критическое отношение к стартовому уровню Hb. Хотя ПВТ с использованием боцепревира снижает уровень Hb у больных ХГС, анемия является положительным прогностическим фактором ответа на лечение. Так, при ПВТ ПЭГ-ИФН-альфа, рибавирином и боцепревиrom в исследованиях SPRINT-2 и RESPOND-2 показано, что при снижении уровня Hb < 100 г/л возрастает частота достижения УВО (72 и 76% соответственно). В то же время частота УВО у больных без анемии достигает только 58 и 50% соответственно (рис. 4). Положительное прогностическое значение анемии было показано еще при двойной ПВТ ХГС в комбинации ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирина – исследование IDEAL (рис. 5). В этом же исследовании впервые у большой когорты больных было показано, что назначение эритропоэтина-альфа для коррекции анемии не повышает частоту УВО<sup>23</sup>. При тройной ПВТ с боцепревиrom применение эритропоэтина-альфа оказалось равнозначным по частоте УВО с другими методами коррекции анемии как у первичных больных ХГС (ис-

<sup>19</sup> Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. № 13. P. 975–982.

<sup>20</sup> Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet. 2001. Vol. 358. № 9286. P. 958–965.

<sup>21</sup> Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet. 2001. Vol. 358. № 9286. P. 958–965.

<sup>22</sup> Poordad F., McCone J., Bacon B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1195–1206.

<sup>23</sup> Sulkowski M.S. et al. Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) phase IIIb study // J. Hepatol. 2008. Vol. 48. Suppl. 2. Abstr. 991.

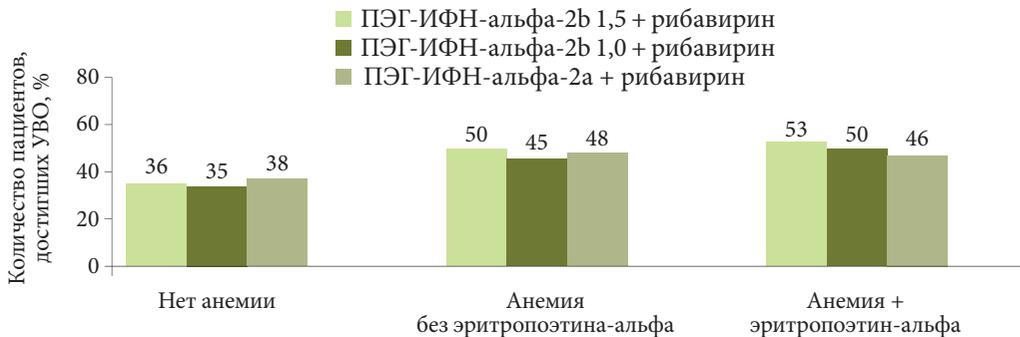


Рис. 5. Применение эритропоэтина-альфа при двойной ПВТ не влияет на частоту достижения УВО

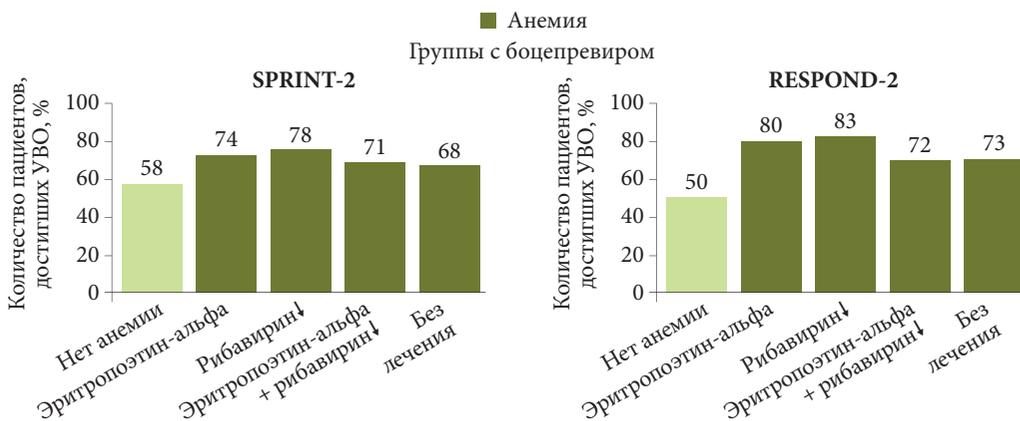


Рис. 6. Влияние различных вариантов лечения анемии при тройной ПВТ с боцепревиrom на частоту достижения УВО



Рис. 7. Алгоритм коррекции анемии при тройной ПВТ ХГС с боцепревиrom

ную стратегию лечения анемии у больных ХГС, получающих тройную ПВТ с боцепревиrom. Докладчик предложил алгоритм коррекции анемии (рис. 7).

В заключение Э.З. Бурневич обобщил тактику ведения анемии при тройной терапии с боцепревиrom у больных ХГС, инфицированных ВГС 1-го генотипа.

Во-первых, требуется критическое отношение к стартовому уровню гемоглобина.

Во-вторых, во время ПВТ необходим тщательный мониторинг уровня гемоглобина для максимально ранней диагностики анемии.

В-третьих, развитие анемии – благоприятный прогностический признак достижения УВО.

В-четвертых, наиболее оправданной стратегией лечения анемии является пошаговое снижение дозы рибавирина.

### Заключение

Новым этапом в лечении больных ХГС, инфицированных ВГС 1-го генотипа, является внедрение в клиническую практику в комбинации с ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином новых препаратов – ингибиторов вирусной протеазы – боцепревира и телапревира. Эти препараты обладают специфическим действием на ВГС и обеспечивают высокоэффективную терапию ХГС, способствуя значимому повышению частоты развития УВО как у первичных больных ХГС, так и у пациентов, не ответивших на предыдущую двойную терапию.

В ряде крупномасштабных клинических исследований доказана высокая эффективность боцепревира в комбинации с ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином на основании достижения УВО у большинства больных ХГС. Введение в схему ПВТ боцепревира и персонафицированный подход как к ПВТ, так и к профилактике и коррекции НЯ во время лечения способствуют улучшению качества и продолжительности жизни больных ХГС. ●

следование SPRINT-2), так и при повторном лечении (исследование RESPOND-2) (рис. 6).

Для решения вопроса о наиболее эффективном и безопасном методе коррекции анемии при тройной ПВТ с боцепревиrom F. Poordad и соавт. провели дополнительное исследование. В исследовании изучали два подхода к лечению анемии – пошаговое снижение дозы рибавирина и применение эритропоэтина-альфа. Оказалось, что частота УВО не зависит от метода лечения анемии (71 и 71% соответственно). Таким образом, для коррекции клинически значимой анемии (Hb < 100 г/л) можно использовать оба метода. Однако, по мнению докладчика, применение эритропоэтина-альфа неоправданно в силу высокой стоимости и НЯ. Снижение дозы рибавирина представляет собой наиболее безопасную, экономически выгод-