

Сучасні стратегії в терапії хворих на хронічний гепатит С

(За матеріалами 48-ї конференції Європейської асоціації з вивчення печінки, 24–28 квітня 2013 року, Амстердам)

З 24 до 28 квітня 2013 р. у м. Амстердам (Нідерланди) проходила 48-ма конференція Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL). Особливу увагу під час конференції приділено проблемам вірусних гепатитів, а саме актуальним питанням, як слід лікувати пацієнтів, лікування яких можна відтермінувати; чи залишиться місце для подвійної протівірусної терапії хронічного гепатиту С (ХГ-С) в 2013–2014 рр.; у яких пацієнтів потрібна терапія є найефективнішою?

Яка ймовірність досягнення стійкої вірусологічної відповіді при застосуванні терапії, схваленої нині?

Накопичено великий досвід тривалого спостереження за хворими на ХГ-С після завершення протівірусної терапії (ПВТ). На сьогодні існують варіанти комбінованої ПВТ залежно від генотипу вірусу гепатиту С. Так, у разі інфікування 1-м генотипом вірусу застосовують два варіанти терапії: подвійну з використанням пегільованого інтерферону- α та рибавіріну і потрійну з додаванням інгібіторів протеаз. Для хворих з 2–6-м генотипами рекомендовано лише подвійну терапію.

Світове когортне дослідження PROPHECY, проведене Р. Marcellin та співавт., показало, що досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) при всіх генотипах вірусу залежить від ступеня фіброзу печінки. Більшу частоту спостерігають у хворих з відсутністю мостоподібного фіброзу або цирозу. У хворих з 2-м генотипом HCV частота СВВ досягала 81 % за відсутності мостоподібного фіброзу та 69 % — за його наявності (рис. 1). Дещо меншими були показники у хворих з 3-м генотипом вірусу — 74 та 52 % відповідно. У пацієнтів, інфікованих 1-м генотипом, цей показник становив 51 %, а за наявності морфологічних ознак цирозу печінки — лише 35 %.

У дослідженні N-CORE, в якому взяли участь 153 хворих з 2–3-м генотипом вірусу без швидкої вірусологічної відповіді, котрі отримували подвійну ПВТ з використанням пегільованого інтерферону- α 2а та рибавіріну, показано, що збільшення терміну лікування до 48 тиж сприяє достовірному зростанню частоти СВВ (73 порівняно з 54 %) та зменшенню частоти рецидивів (22 порівняно з 44 %) порівняно з 24-тижневим лікуванням (рис. 2).

Поліморфізм гена ІЛ-28b залишається основним критерієм ефективності інтерфероновмісних режимів терапії у хворих на ХГ-С з 1-м генотипом вірусу та дає змогу індивідуалізувати лікування у цих хворих. Представлені на конференції результати останніх досліджень свідчать, що генотип ІЛ-28b може впливати також на ефективність подвійної ПВТ у хворих з 2–3 генотипом. При цьому у носіїв СС-генотипу частота СВВ становить 80 %, у носіїв СТ-генотипу — 77 %, а у носіїв ТТ-генотипу — 63 %.

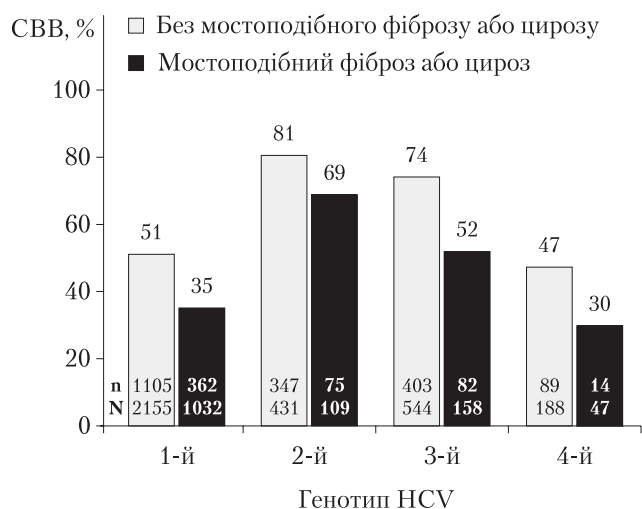


Рис. 1. Динаміка відповіді на терапію з використанням пегільованого інтерферону- α та рибавіріну

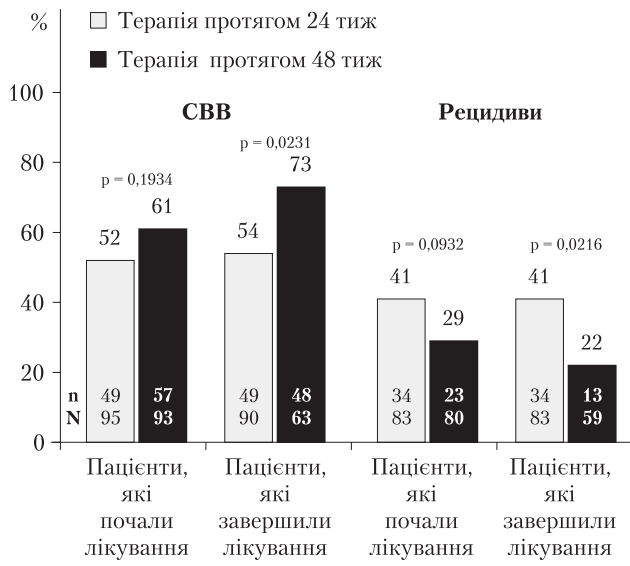


Рис. 2. Частота СВВ та рецидивів серед пацієнтів, яким показано ПВТ, і тих, які завершили ПВТ у рамках дослідження

Рівень рецидивів — співвідношення кількості пацієнтів, які досягли вірусологічної відповіді в кінці лікування, проте мали вміст РНК HCV ≥ 15 МО/мл на момент останньої оцінки, та кількості хворих, які досягли вірусологічної відповіді в кінці лікування

Введення до комбінованої ПВТ третього препарату — інгібітору протеаз значно підвищило ефективність лікування та частоту СВВ, але при цьому виникла низка запитань. У багатьох клінічних дослідженнях встановлено, що частота СВВ при застосуванні потрійної терапії у найвищих хворих на ХГ-С, інфікованих 1-м генотипом, зросла до 63–75 %, у хворих з наявністю рецидивів — до 69–88 %. Часткові відповідачі при потрійній терапії мали СВВ 40–59 %, хворі-невідповідачі (nullresponders) — 29–40 %.

У доповідях було проаналізовано досвід застосування потрійної терапії ХГ-С та встановлено переваги і недоліки схем лікування. До переваг потрійної терапії зараховують підвищення рівня СВВ, потенціал для зменшення тривалості лікування, потенційне лікування хворих, які погано піддаються терапії. Недоліками нових схем лікування вважають комплексні режими лікування, виникнення резистентності, збільшення токсичності, частоти небажаних явищ і ризику лікарських взаємодій, низьку ефективність у деяких групах хворих.

Сформульовано чіткі проміжні правила зупинки потрійної терапії із застосуванням інгібіторів протеаз. Так, для боцепревіру такими точками є рівень РНК HCV > 100 МО/мл на 12-й тиждень та виявлення РНК HCV на 24-й тиждень лікування. У разі застосування схеми терапії з телпревіром терапію припиняють за рівня РНК

HCV > 1000 МО/мл на 4-й і 12-й тиждень та підтвердженої наявності РНК HCV на 24-й тиждень лікування.

Який ризик захворюваності/смертності при відтермінуванні лікування?

Показано, що тяжкість захворювання збільшує потребу у лікуванні, але зменшує відповідь на нього. Хворі з помірним перебігом ХГ-С, можливо, не мають потреби у терміновому лікуванні, однак їх легше лікувати і в цій групі вища вірогідність отримати СВВ, тоді як пацієнти з прогресуючим захворюванням або цирозом печінки потребують якомога ранішого лікування, мають високий ризик прогресування, але низьку частоту відповіді. У дослідженні Benvegnu L. та співавт., у якому взяли участь 312 хворих з початковим компенсованим цирозом печінки, встановлено, що кумулятивний ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) через 14 років становив 40 %, кровотеч — 35 %, асцити та енцефалопатій — менше ніж 10 %. Аналіз 10-річного кумулятивного рівня поширеності виявив, що у хворих з тяжким фіброзом за наявності СВВ при інтерфероновмісному режимі терапії спостерігається нижчий рівень смертності від основних чинників: ГЦК — 5,1 порівняно з 21,8 % без досягнення СВВ, усіх випадків смертності — 8,9 порівняно з 26,0 %.

Які потенційні переваги (ефективність, безпека, зручність) майбутніх схем лікування?

Триває пошук ідеального режиму терапії ХГ-С. При цьому режим терапії має відповідати таким критеріям: пероральний прийом препаратів, активність щодо всіх генотипів вірусу, високий бар'єр до резистентності, оптимальний профіль безпеки/толерантності, потенційна ефективність у всіх популяціях хворих, короткий термін лікування, прості правила зупинки та алгоритм терапії, низька вартість лікування.

Виділено два паралельні напрями терапії ХГ-С. По-перше, режим лікування із застосуванням ІФН — потрійна терапія PR+DAA (direct-acting antiviral). Як третій препарат планується застосування semiprevir (TMC435, PI). Його клінічні випробування проведено також в Україні, daclatasvir (BMS-790052, NS5A), sofosbuvir (GS-7977, NI). Пропонується також квадротерапія з застосуванням 2 DAAs (daclatasvir + asunaprevir) та PR. Недоліками цих схем може бути відсутність толерантності до ІФН у частини хворих.

Іншим напрямом майбутньої терапії ХГ-С є застосування безінтерферонових схем DAAs \pm рибавирином. Нині тривають клінічні дослід-

ження таких комбінацій: sofosbuvir + рибавірин, sofosbuvir + GS-5885 ± рибавірин, daclatasvir + asunaprevir, АВ-450/RTV + АВТ-267 ± АВТ-333 ± рибавірин. Ефективність та безпечність зазначених схем ще остаточно не досліджено.

В одному повідомленні наведено результати застосування безінтерферонового режиму у хворих на ХГ-С з 2-м генотипом вірусу. У разі використання схеми sofosbuvir + рибавірин отримано 86 % СВВ при 12-тижневому та 94 % — при 16-тижневому прийомі препаратів.

Ще однією проблемою терапії ХГ-С є висока вартість нових препаратів, яка взагалі не компенсується або частково компенсується (США) за рахунок коштів держави. Тому відбір пацієнтів слід проводити з оптимізацією вартості/ефективності лікування.

Яка є мотивація для пацієнта щодо тривалості терапії?

Як з'ясувалося, суворе дотримання тривалості терапії при застосуванні схеми з боцепревіром є найважливішим чинником, пов'язаним із СВВ.

Пацієнти, які витримали 80 % тривалості лікування, мали нижчий рівень СВВ, навіть за умови отримання 80 % доз препаратів.

Таким чином, СВВ сприяє збільшенню тривалості життя. На сьогодні термін початку лікування є індивідуальним рішенням лікаря та хворого з урахуванням таких критеріїв: терміновість лікування, ймовірність досягнення СВВ, відносні протипоказання та ризик небажаних явищ, мотивація пацієнта та стійкість сучасних і майбутніх схем лікування.

Лікувати зараз, якщо:

- високий рівень СВВ з прийнятними небажаними явищами може бути досягнутий у багатьох групах пацієнтів з невідкладною потребою.

Зачекати з лікуванням у разі:

- потенційних переваг при застосуванні квадротерапії або інтенсивних пероральних режимів терапії у пацієнтів, які важко піддаються терапії;

- застосування пероральних режимів ДАА у ІФН-нетолерантних пацієнтів або пацієнтів з прогресуванням цирозу печінки. □

Підготувала Л.В. Мороз

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова