

Новости с Международного конгресса по заболеваниям печени 2015

Данный выпуск «infoherp.org» посвящён новостям с [Международного Конгресса по заболеваниям печени 2015](#) г. - 50^{ой} ежегодной встрече Европейской ассоциации исследователей заболеваний печени (EASL), которая проходила с 22 по 26 апреля в Вене (Австрия).

В этом году на конгрессе наибольшее внимание уделялось результатам новых и наиболее важных исследований по эффективности и безопасности противовирусных препаратов прямого действия, используемых в качестве безинтерфероновых схем терапии для лечения гепатита С среди особых групп пациентов. До недавнего времени случаи инфекции среди этих групп пациентов трудно поддавались лечению при использовании интерфероновых схем терапии. Результаты исследований, представленных на Международном Конгрессе по заболеваниям печени 2015, показали, что безинтерфероновые режимы терапии позволяют излечить гепатит С среди более широкого круга пациентов, многие из которых уже сейчас нуждаются в проведении неотложной терапии.

Особые группы пациентов с гепатитом С: хроническая почечная недостаточность

Гепатит С увеличивает риск развития хронической почечной недостаточности, хотя механизм воздействия вируса, приводящий к повреждению почек, по-прежнему не совсем ясен. Лица с гепатитом С сталкиваются с проблемой более быстрого прогрессирования недостаточности почек после возникновения первых признаков нарушения их функции. По этой причине пациенты с ВГС достигают терминальной стадии нарушения функции почек, при которой они нуждаются в гемодиализе или трансплантации, раньше пациентов с другими заболеваниями. При развитии почечной недостаточности, у пациентов с гепатитом С также повышается риск возникновения диабета.

После трансплантации, у пациентов с гепатитом С возникает более высокий риск развития отторжения почечного трансплантата (что также называется «недостаточностью трансплантата») и низкий уровень выживаемости. По этой причине, для многих лиц с ВГС и тяжёлой степенью недостаточности почек пересадка органов оставаться недостижимой целью. Низкий уровень выживаемости среди пациентов с ВГС после трансплантации означает, что в отношении пересадки органов они относятся к низкоприоритетной группе.

По всем этим причинам, противовирусная терапия является неотъемлемой частью эффективного лечения хронической почечной недостаточности для лиц с ВГС. Однако, предлагаемые виды терапии были непригодны для пациентов с почечной недостаточностью.

Результаты двух исследований, представленных на Международном конгрессе по заболеваниям печени, показали, что противовирусные препараты прямого действия позволяют излечить больше пациентов с тяжёлым нарушением функции почек, в том числе нуждающихся в гемодиализе.

Комбинация препаратов [«гразопревив \(grazoprevir\) + элбасвир \(elbasvir\)», принимаемая однократно в день, позволяет вылечить 99% пациентов с ВГС с тяжёлой степенью хронической почечной недостаточности – показали результаты исследования «C-SURFER»](#). В рамках этого исследования, терапия против гепатита С была начата немедленно 122 участникам с 3 и 4 стадией хронической почечной недостаточности, в то время как 113 участникам лечение было отложено. Три четверти участников в этом исследовании были полностью гемодиализ-зависимыми. Гразопревив (ингибитор NS3/4 протеазы) и элбасвир (ингибитор NS5A протеазы), разработанные компанией «Мерк», в настоящее время проходят апробацию. Исследуемый препарат представляет собой комбинацию двух активных противовирусных агентов и принимается один раз в день в сочетании или без сочетания с рибавирином. Оба активных вещества, входящих в состав комбинированного препарата, проявляют активность против нескольких генотипов вируса гепатита С. На сегодняшний день это исследование является самым крупномасштабным исследованием с привлечением пациентов с тяжёлым нарушением функции почек.

Результаты когортного исследования, проводимого в Соединённых Штатах и Европе, показали, что терапия ВГС на основе [софосбувира](#) - безопасна и эффективна для пациентов в поздних стадиях почечной недостаточности, включая лиц, нуждающихся в гемодиализе. [В ходе проведения межгосударственного когортного исследования «HCV-TARGET» проводилась оценка ответной реакции пациентов с различной степенью почечной недостаточности на комбинированную терапию на основе софосбувира](#), включая 19 человек с 4 и 5 стадией. В ходе исследования было установлено, что, в зависимости от используемого режима, в поздних стадиях заболевания почек возможно вылечить от 80% до 100% пациентов с ВГС.

Лица с несостоятельностью предшествующего лечения

Причинами несостоятельности терапии с применением противовирусных препаратов прямого действия могут быть устойчивость вируса к препаратам либо наличие серьезных сопутствующих состояний, одним из которых является повреждение печени (см. статью ниже «*Декомпенсированный цирроз, запущенный цирроз и пациенты после трансплантации печени*»). Результаты нескольких исследований, представленных на Международном конгрессе по заболеваниям печени, показали высокую эффективность безинтерфероновых схем терапии в этой группе пациентов. Эти исследования также позволили получить некоторое представление о том, каким пациентам следует сочетать терапию с рибавирином для того, чтобы добиться лучших результатов.

В ходе исследования [«C-EDGE», в рамках которого изучалась эффективность комбинированного препарата компании МЕРК «гразопревил / элбасвир»](#) для лечения пациентов с ВГС генотип 1, 4 или 6, было установлено, что:

- среди лиц с несостоятельностью предшествующего курса терапии, проводимой по схеме «пегилированный интерферон + рибавирин», удалось добиться 92-97% уровня излечиваемости при использовании 12 или 16-недельного курса терапии с использованием «гразопревил / элбасвир» с добавлением или без добавления рибавирина;
- среди лиц с полным отсутствием или с частичной ответной реакцией на предшествующее лечение удавалось добиться более высокого уровня излечиваемости при сочетании этого режима терапии с рибавирином на протяжении 16-недельного курса;
- исследователи пришли к таким же выводам в отношении пациентов с циррозом печени.

[caption] Доктор Хавьер Форнс (Xavier Forns) - Клинический Центр в Барселоне - представляет результаты исследования «C-SALVAGE». Фотограф Лиз Хайлимэн (Liz Highleyman), hivandhepatitis.com [end of caption]

В ходе исследования [«C-SURFER», в рамках которого изучалась эффективность комбинированного препарата компании МЕРК «гразопревил / элбасвир»](#) для лечения пациентов с ВГС генотип 1, было установлено, что:

- при несостоятельности предшествующей терапии, проводимой по схеме «пегилированный интерферон + один из последующих препаратов ([телапревил](#) или [боцепревил](#) или [симепревил](#))» удалось добиться 95% уровня излечиваемости при использовании 12-недельного курса терапии;
- наличие исходной мутации вируса, ассоциируемой с его резистентностью к ингибиторам протеазы, не отразилось негативно на ответной реакции пациентов.

Результаты [исследования с участием пациентов с несостоятельностью предшествующего 8 или 12-недельного курса терапии с применением комбинации софосбувир/ледипасвир \(«Харвони»\)](#) показали, что:

- 24-недельный курс терапии по той же схеме позволил вылечить 70% пациентов;
- наличие исходной мутации вируса, ассоциируемой с его резистентностью к ингибиторам NS5A-репликационного комплекса, *отражалось* негативно на ответной реакции пациентов на терапию;
- неуспешное использование более длительных курсов терапии в прошлом снижало вероятность успеха при использовании последующих курсов терапии.

Декомпенсированный цирроз, запущенный цирроз и пациенты после трансплантации печени

До недавнего времени, при наличии признаков тяжёлого поражения печени у пациентов был небольшой выбор вариантов терапии против гепатита С, а при попытке лечения ВГС в стадии декомпенсированного цирроза - пациенты очень слабо реагировали на лечение.

У лиц со степенью «В» печёночной недостаточности по классификации Чайлда-Пью отмечается значительное нарушение функции печени и высокий риск развития декомпенсированного цирроза.

В ходе четырёх крупномасштабных исследований проводилась оценка эффективности противовирусных препаратов прямого действия среди пациентов с тяжёлой степенью недостаточности печени - со степенью «В» по классификации Чайлда-Пью или с декомпенсированным нарушением функции печени.

[caption] Д-р Ира Якобсон (Ira Jacobson) из Вайль-Корнелл Медицинского Колледжа (Weill-Cornell Medical College) представляет результаты исследования C-SALT. Фотограф Лиз Хайлимэн (Liz Highleyman), hivandhepatitis.com [end of caption]

Исследование [«C-SALT», в ходе которого проводилась оценка эффективности комбинации «гразопревир / элбасвир»](#), показало, что при назначении 12-недельного курса терапии с использованием этой комбинации удалось вылечить 90% пациентов с ВГС генотип 1, 4 или 6. Лучшие результаты наблюдались среди пациентов с суммарным баллом по шкале Чайлда-Пью ниже 7. Участники этого исследования не получали рибавирин.

[caption] Фред Пурдад (Fred Poordad), Университет при Техасском научно-исследовательском центре здоровья, представляет результаты исследования «ALLY-1». Фотограф Лиз Хайлимэн (Liz Highleyman), hivandhepatitis.com [end of caption]

Результаты исследования «ALLY-1» показали, что [12-недельный безинтерфероновый курс терапии по схеме «софосбувир + даклатасвир + рибавирин»](#) позволил добиться стойкого вирусологического ответа у 83% пациентов с гепатитом С и тяжёлыми проявлениями цирроза печени, и у 94% пациентов, прошедших трансплантацию печени; аналогичного результата удалось добиться среди пациентов с трудно поддающимся лечению ВГС генотип 3. В исследовании «ALLY-1» принимали участие пациенты с любыми генотипами ВГС (1 - 6), с выраженным нарушением функции печени в результате цирроза печени или прошедшие трансплантацию печени. В группу пациентов с тяжёлым нарушением функции печени вошли лица с декомпенсированным циррозом.

[caption] Профессор Раджендер Рэдди (Rajender Reddy), Университет Пенсильвании, представляет результаты исследования «HCV-TARGET» на Международном конгрессе по

заболеваниям печени 2015. Фотограф Лиз Хайлимэн (Liz Highleyman), hivandhepatitis.com [end of caption]

[Результаты двух крупномасштабных когортных исследований показали, что при использовании безинтерферонового режима терапии на основе софосбувира возможно вылечить большинство пациентов с декомпенсированным циррозом](#), хотя уровень излечиваемости и был несколько ниже, чем в исследовании «C-SALT». Более низкий показатель эффективности, вероятно, был связан с тем, что в этих исследованиях, проводимых в реальных условиях, лечению подвергались пациенты с более тяжёлыми проявлениями нарушения функции печени (три-четверти пациентов в исследовании «HCV-TARGET» и 90% участников английской группы расширенного доступа имели признаки декомпенсированного цирроза). Результаты этих исследований показали, что более выраженное повреждение печени не влияло на ответную реакцию пациентов на лечение, хотя пациенты пожилого возраста (> 65 лет) и с низким уровнем альбумина были склонны к возникновению серьезных побочных реакций, включая ухудшение печёночной недостаточности. В обоих исследованиях отмечался более низкий уровень ответной реакции среди пациентов с ВГС генотип 3 (39% - в исследовании «HCV-TARGET», и от 43% до 71% в английской когорте, что зависело от применяемого режима терапии).

Клинические исследования предоставляют очень мало информации относительно улучшения или ухудшения течения цирроза под влиянием терапии; до сих пор неясно, насколько эффективно терапия снижает необходимость в трансплантации печени и риск декомпенсации функции печени среди пациентов с выраженными признаками цирроза. И все же, результаты когортных исследований показали улучшение функции печени у достаточно большого количества пациентов.

Цель будущих исследований среди больных с тяжёлым течением цирроза состоит в определении «границы необратимых нарушений» функции печени, при пересечении которой трансплантация печени может быть для них лучшим вариантом, чем начало противовирусной терапии.

Генотип 3

[caption] Грэхам Фостер (Graham Foster) из Лондонского университета при клинической больнице Королевы Марии представляет результаты исследования BOSON. Фотограф Лиз Хайлимэн (Liz Highleyman), hivandhepatitis.com [end of caption]

ВГС генотип 3, по сравнению с другими генотипами, по-прежнему остаётся наиболее трудно поддающимся лечению генотипом. [В ходе исследования «BOSON» сравнивалась эффективность 16-и и 24-недельного курса терапии по схеме «софосбувир / рибавирин» с 12-недельным курсом по схеме «софосбувир + рибавирин + пегилированный интерферон» среди пациентов с ВГС генотип 2 или 3](#). Значительная доля участников исследования относилась к группе пациентов с неблагоприятным лечебным прогнозом: половина участников не отреагировала на предшествующее лечение, у трети отмечались признаки цирроза печени и у двух третей участников был выявлен неблагоприятный вариант мутации гена IL28B, ассоциируемого со слабой ответной реакцией на интерферон. Результаты исследования показали преимущество интерферон-содержащего режима терапии для пациентов с ВГС генотип 3, особенно, с признаками цирроза печени (91% были вылечены). В отношении генотипа 2 - все режимы терапии были одинаково эффективны.

Ранее нелеченные пациенты

[Результаты клинического исследования «C-EDGE» показали, что 12-недельный курс терапии с использованием комбинации «гразопревир + элбасвир» позволял вылечить 95% ранее нелеченных пациентов с ВГС генотип 1, 4 или 6](#). Комбинированный таблетированный препарат «гразопревир/элбасвир» вскоре пройдет лицензирование в Соединённых Штатах Америки,

Европе и некоторых других странах и возможно будет одобрен для применения к концу 2015 года. Препарат станет третьим комбинированным препаратом, используемым в безинтерфероновых схемах терапии и выпускаемый одной и той же компанией.

Руководство Европейской ассоциации исследователей заболеваний печени (EASL) по лечению гепатита С

[caption] Выступление Жана-Майкла Павлотского (Jean-Michel Pawlotsky) на Международном конгрессе по заболеваниям печени. Фотограф Лиз Хайлимэн (Liz Highleyman), hivandhepatitis.com [end of caption]

[Европейская ассоциация исследователей заболеваний печени \(EASL\) выпустила новые рекомендации по лечению гепатита С, которые были анонсированы на Международном конгрессе по заболеваниям печени.](#) Авторы рекомендаций акцентируют внимание на необходимости в приоритизации лечения для некоторых групп населения по причине наличия у них высокого риска прогрессирования печёночной недостаточности. Эксперты, представляющие руководство на конгрессе, заявили о том, что такой риск будет оставаться реальностью для пациентов во многих европейских странах до тех пор, пока не будут снижены цены на противовирусные препараты.

Терапия против гепатита является приоритетной задачей для лиц с выраженным фиброзом или циррозом печени (стадия F3-F4 по шкале Metavir), в том числе для пациентов с декомпенсированным циррозом.

К другим высокоприоритетным группам относятся пациенты с ВИЧ/ВГС или ВГВ/ВГС коинфекцией; ожидающие или прошедшие трансплантацию печени; пациенты с клинически значимыми внепеченочными проявлениями инфекции и пациенты с debilitating усталостью.

Для этих пациентов, по возможности, рекомендуется использовать безинтерфероновые режимы терапии.

Ниже приведены схемы терапии в соответствии с генотипами ВГС, которые рекомендуются Новым руководством:

Безинтерфероновые схемы терапии:

- [Софосбувир](#) + рибавирин: генотипы 2 и 3
- [Софосбувир / ледипасвир](#) +/- рибавирин: генотипы 1, 4, 5 и 6
- Паритапревир / ритонавир / омбитасвир + дасабувир +/- рибавирин: генотип 1
- Софосбувир + [симепревир](#) +/- рибавирин: генотип 1 и 4
- Софосбувир + [даклатасвир](#) +/- рибавирин: любые генотипы
- Паритапревир / ритонавир / омбитасвир +/- рибавирин: генотип 4

Интерферон-содержащие схемы терапии:

- Пегилированный интерферон альфа-2а + рибавирин + [софосбувир](#): любые генотипы
- Пегилированный интерферон альфа-2а + рибавирин + [симепревир](#): генотипы 1 и 4

Стандартная продолжительность безинтерфероновых курсов терапии - 12 недель. Некоторые пациенты с генотипом 1 и без признаков цирроза печени могут принимать терапию по схеме [«софосбувир / ледипасвир»](#) на протяжении всего 8 недель и без рибавирина. Пациентам с ВГС генотип 1 и с признаками цирроза следует добавить рибавирин к схеме терапии или продлить курс лечения до 24 недель. Несмотря на существующее мнение, что инфекция, вызванная ВГС генотип 1а, труднее поддаётся терапии, чем ВГС генотип 1b - рекомендации по лечению этих разновидностей вируса, как правило, не отличаются.

Среди всех режимов терапии существует всего несколько схем, рекомендуемых для лиц с декомпенсированным циррозом печени: [софосбувир](#) + рибавирин (генотип 2 и 3); софосбувир + ледипасвир (генотипы 1, 4, 5, и 6) или софосбувир + [даклатасвир](#) (любые генотипы).

Когда начинать терапию: повреждение печени и недиагностированные случаи

Несмотря на то, что согласно Европейским рекомендациям предпочтение в отношении начала лечения отдаётся пациентам с тяжёлой степенью повреждения печени, [анализ базы данных по оказанию помощи ветеранам военных действий США](#), который охватил 187 000 ветеранов с диагнозом ВГС, установленным в период между 1999 и 2010 гг, выявил значительную взаимосвязь между поздним началом терапии и повышенным риском манифестации клинических проявлений инфекции и смертельного исхода. Анализ проводился среди пациентов, получавших пегилированный интерферон и рибавирин - наименее эффективный вариант терапии для лиц с циррозом печени, поэтому неудивительно, что в ходе анализа были получены худшие результаты. Тем не менее, анализ данных показал, что даже после *излечения* ВГС, отдалённый прогноз пациентов с циррозом печени оставался неблагоприятным, по сравнению с теми, кому лечение было начато в стадии менее выраженного повреждения печени.

Результаты другого [исследования показали, что в США приблизительно каждый пятый человек с невыявленным ВГС возможно уже достиг поздней стадии повреждения печени](#) и нуждаются в срочном лечении.

Алкоголь и недостаточность печени у лиц с гепатитом С

[Французское исследование, в ходе которого были проанализированы данные всех пациентов, госпитализированных во Франции между 2008 и 2012, установило, что высокая доля осложнений и смертных исходов, возникших по причине декомпенсации функции печени у лиц с гепатитом С, может быть связано с употреблением алкоголя](#) или с наличием других серьезных сопутствующих заболеваний, например, заболевания почек. Злоупотребление алкоголем было наиболее частой причиной нарушения функции печени и госпитализации лиц с гепатитом С.

В противоположность этому, только 14% случаев госпитализации пациентов с гепатитом С и с клиническими проявлениями нарушения функции печени, не были связаны со злоупотреблением алкоголя или с серьёзными сопутствующими заболеваниями.