

2/2010

# СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

На допомогу  
практичному лікарю

---

МОЗ повідомляє

---

Оригінальні дослідження

---

Випадки з практики

---

Огляди, лекції



## КОНФЕРЕНЦІЇ

# EASL 2010. 45 МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ПЕЧЕНИ

Подготовил АНАСТАСИЙ И.А.

Очередная, 45-я, международная конференция Европейского Общества по Изучению Печени (EASL) состоялась с 14 по 18 апреля 2010 года в Вене, Австрия. Более 7,5 тысяч практических врачей и ученых со всего мира, занимающихся проблемами биологии и патологии гепатобилиарной системы, приняли участие в этом ключевом событии. Украинская делегация была представлена более чем 60 участниками из всех регионов Украины.

Спектр обсуждаемых на конференции тем был традиционно широк, от молекулярной биологии и иммунологии поражения печени до клинических тем, таких как диагностика и лечение гепатитов различной этиологии, алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени, гепатоцеллюлярной карциномы, неинвазивной оценки степени фиброза печени и многих других. Особенно глубоко обсуждалась проблема вирусных гепатитов и, в частности, вирусного гепатита С.

Несмотря на идентификацию возбудителя этого заболевания более 20 лет назад и разработки высоко технологических препаратов для его лечения, вирусный гепатит С (ВГС) остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. Терапия пегилированными интерферонами (ПегИФН) и рибавирином (РБВ) приводит к достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) у 40-50% пациентов, инфицирован-

ных 1 генотипом ВГС, и у 70-90% пациентов, инфицированных 2 и 3 генотипами ВГС. Было идентифицировано множество факторов, влияющих на достижение УВО, как со стороны вируса (генотип, исходная вирусная нагрузка и ее динамика во время терапии), так и со стороны хозяина (возраст, пол, раса, масса тела, наличие или отсутствие стеатоза печени и др.). Важнейшими факторами успеха терапии ВГС также являются соблюдение пациентом режима терапии (приверженность к терапии) и длительность терапии (длительность авиремии во время терапии). Несмотря на то, что в этом году было представлено большое количество данных относительно новых препаратов для лечения ВГС (ингибиторы протеазы и полимеразы ВГС и др.), оптимизация текущего стандарта терапии с использованием ПегИФН и РБВ является актуальным вопросом, тем более, что при появлении первых ингибиторов протеазы ВГС, что ожидается в 2011 – 2012 гг., ПегИФН и РБВ останутся основой терапии. В этом отношении интерес вызывают результаты исследования INDIV-2, представленные С. Sarrazin et al.

Целью этого многоцентрового рандомизированного исследования было показать возможность полностью индивидуализировать длительность терапии в зависимости от исходной вирусной нагрузки и ее динамики во время терапии. В исследовании приняли участие 613 пациентов, инфицирован-

ных ВГС 1 генотипа, ранее не получавших лечение. В ходе исследования 389 пациентов получали индивидуализированную терапию пегинтерфероном  $\alpha 2b$  и рибавирином в течение 24, 30, 36, 42, 48, 60 или 72 недель, в зависимости от того, имели они высокую или низкую исходную вирусную нагрузку (граничное значение было определено равным 800000 МЕ/мл), а также времени исчезновения РНК ВГС из крови (4, 6, 8, 12 и 24 недели). Контрольную группу составили 224 пациента, получавшие терапию теми же препаратами в течение 48 недель.

Общая частота УВО была сравнима в группах пациентов, получавших индивидуализированную терапию и терапию стандартной длительности (53% и 48% соответственно). Частота УВО у пациентов в группе индивидуализированной терапии и пациентов в группе терапии стандартной длительности, достигших клиренса РНК ВГС в одинаковые сроки, статистически не отличалась. Пациенты с высокой и низкой вирусной нагрузкой, впервые достигшие клиренса РНК ВГС на 24 и 30 неделях терапии, получали лечение в течение 72 недель, и частота УВО в этой группе составила 50%. Результаты, полученные в остальных группах, показаны в таблице 1.

Исходя из полученных результатов, авторы заключают, что при терапии вирусного гепатита С 1 генотипа пегинтерфероном  $\alpha 2b$  и рибавирином, возможно полностью индивидуализировать и оптимизировать длительность лечения в соответствии с исходной вирусной нагрузкой и временем клиренса РНК ВГС на 4, 6, 8, 12 и 24 неделях. Тем не менее, авторы также отмечают, что частота рецидивов в группе индивидуализированной терапии была на 5% выше, чем в группе терапии стандартной длительности.

Тема индивидуализации длительности терапии, в частности увеличение срока лечения до 72 недель у пациентов с медленным ответом (снижение вирусной нагрузки  $\geq 2 \log$  на 12 неделе и клиренс РНК ВГС к 24 неделе), также затрагивалась в сообщении M. Buti и соавт., посвященном исследованию SUCCESS. Это многоцентровое рандомизированное исследование включало 149 пациентов с медленным ответом, получавших лечение пегинтерфероном  $\alpha 2b$  и рибавирином. Пациенты случайным образом распределялись в две группы терапии: стандартной длительности 48 недель ( $n = 86$ ) и увеличенной длительности 72 недели ( $n = 73$ ). Частота УВО составила 43% и 47,9% для групп с длительностью терапии 48 и 72 недели соответственно, при этом разница не достигла статистически значимой величины. В связи с этим был проведен дополнительный анализ полученных данных с целью выявления группы пациентов с медленным ответом, у которых увеличение сроков терапии может привести к улучшению ее результата. Проведенный анализ выявил, что величина снижения вирусной нагрузки на 4 неделе не является прогностическим фактором достижения УВО при больших сроках терапии. В тоже время у пациентов с медленным ответом и снижением уровня РНК ВГС  $< 2 \log$  на 8 неделе частота УВО составила 18,8% в группе 48-недельной терапии и 38,5% в группе 72-недельной терапии. Увеличение сроков терапии не приводило к улучшению результата у пациентов со снижением уровня РНК ВГС  $\geq 2 \log$  на 8 неделе терапии или  $\geq 3 \log$  на 12 неделе терапии. Однако у пациентов со снижением уровня РНК ВГС от 2 до 3  $\log$  на 12 неделе частота УВО соста-

Таблица 1.

Частота УВО в исследовании INDIV-2

|                        | Длительность терапии INDIV-2 (n=398) | УВО INDIV-2 | Длительность терапии контроль (n=224) | УВО контроль |
|------------------------|--------------------------------------|-------------|---------------------------------------|--------------|
| РНК ВГС - 4 нед + НВН  | 24 недель (n = 41)                   | 88%         | 48 недель (n = 30)                    | 93%          |
| РНК ВГС - 4 нед + ВВН  | 30 недель (n = 7)                    | 86%         | 48 недель (n = 3)                     | 100%         |
| РНК ВГС - 6 нед + НВН  | 30 недель (n = 23)                   | 91%         | 48 недель (n = 18)                    | 77%          |
| РНК ВГС - 6 нед + ВВН  | 36 недель (n = 13)                   | 85%         | 48 недель (n = 13)                    | 78%          |
| РНК ВГС - 8 нед + НВН  | 42 недели (n = 29)                   | 72%         | 48 недель (n = 8)                     | 100%         |
| РНК ВГС - 8 нед + ВВН  | 48 недель (n = 22)                   | 82%         | 48 недель (n = 8)                     | 88%          |
| РНК ВГС - 12 нед + НВН | 48 недель (n = 33)                   | 82%         | 48 недель (n = 16)                    | 88%          |
| РНК ВГС - 12 нед + ВВН | 60 недель (n = 39)                   | 56%         | 48 недель (n = 24)                    | 42%          |
| РНК ВГС - 24 нед + НВН | 60 недель (n = 43)                   | 56%         | 48 недель (n = 19)                    | 42%          |

вила 25% и 46,7% в группах 48-недельной и 72-недельной терапии соответственно. На основании полученных результатов авторы выделяют группу пациентов, у которых пролонгированная до 72 недель терапия может привести к увеличению частоты УВО. К этой группе авторы относят пациентов со снижением вирусной нагрузки менее чем на 2 log на 8 неделе лечения и на 2-3 log на 12 неделе лечения.

В вопросе прогнозирования ответа на терапию пегилированными интерферонами и рибавирином в последнее время были достигнуты значительные успехи, в связи с открытием генетических маркеров организма-хозяина, определяющих ответ на интерферонотерапию. Во время проведения многоцентрового рандомизированного исследования IDEAL у 1604 больных был выполнен полный анализ генома на предмет наличия однонуклеотидного полиморфизма (ОНП), ассоциированного с ответом на терапию. Проведенный анализ выявил наличие ОНП на хромосоме 19 (аллели Ц/Т), который был сильно ассоциирован с достижением УВО. Данный ОНП расположен на 3000 н.п. выше гена интерлейкина 28В, также известного как интерферон  $\alpha 3$ . Наличие генотипа ЦЦ ассоциировано с 2-кратным увеличением частоты УВО по сравнению с генотипом не-ЦЦ. У пациентов белой расы при наличии генотипа ЦЦ частота УВО составила 82%, при наличии генотипа ЦТ — 42%, и при наличии генотипа ТТ — только 33%. У пациентов черной расы частота УВО при наличии генотипов ЦЦ, ЦТ и ТТ составила 53%, 19% и 17% соответственно. Обнаружение данного генетического маркера также позволило объяснить значительные различия в частоте достижения УВО пациентами белой и черной расы (44% и 23% соответственно при терапии пегинтерфероном  $\alpha 2b$  и рибавирином, согласно данным исследования IDEAL). Было выявлено, что распространенность генотипа ЦЦ составляет 39% в популяции пациентов белой расы и только 16% в популяции пациентов черной расы. Первые сообщения об этом были сделаны на конференции AASLD в 2009 г. (Thomson AJ и соавт.) и уже через полгода, на конференции EASL 2010 было более 10 сообщений, подтверждающих эту находку и устанавливающих наличие связи

между ОНП IL28В и уровнем экспрессии интерферон-индуцированных генов в печени (Abe H. и соавт.). Ведущаяся в данное время разработка тест-систем, позволяющих выявить наличие у пациента генотипа ЦЦ, в скором будущем позволит еще в большей степени индивидуализировать терапию вирусного гепатита С у каждого конкретного пациента, как в вопросах сроков терапии, так и в вопросах применения новых препаратов, непосредственно ингибирующих репликацию вируса.

Как мы уже упоминали выше, основное внимание ученых и клиницистов, занимающихся проблемой вирусного гепатита С, на конференции EASL 2010 было обращено на новые препараты для лечения этого заболевания. В данное время на различных стадиях разработки находится более 20 молекул, селективно ингибирующих различные стадии жизненного цикла вируса гепатита С (ингибиторы протеазы NS3/4A, нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5В и др.). Два препарата, боцепревир (MSD) и телапревир (Vertex Pharmaceuticals), оба ингибиторы протеазы NS3/4A, находятся в III фазе клинических исследований и в скором времени будут зарегистрированы для клинического применения.

Результаты II фазы исследований этих препаратов весьма обнадеживающие. Так, при применении боцепревира в дозе 800 мг 3 раза в день в комбинации с пегинтерфероном  $\alpha 2b$  и рибавирином в стандартных дозировках в течение 48 недель у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 1 генотипа, в одной из групп был получен УВО у 74% больных (P. Kwo и соавт.)! В этой группе использовался специальный режим терапии: пациенты получали вводную терапию только ПегИФН и РБВ в течение 4 недель, а затем к терапии добавлялся боцепревир, и лечение продолжалось еще 44 недели. Такой режим терапии, с началом лечения только ПегИФН и РБВ в течение 4 недель имеет несколько преимуществ, ключевыми из которых являются возможность достичь стабильных концентраций препаратов, добиться начального снижения репликации ВГС и, таким образом, снизить вероятность появления и селекции мутантных вирусов, резистентных к боцепревиру, а также выявить пациентов, которым, воз-

Жандемия гриппа возникает, когда развивается новый вирус, против которого нет иммунитета и сов. привоз

можно, не показано добавление третьего препарата или, в случае его добавления, имеется возможность сократить общую длительность терапии до 28 недель. Так в группе пациентов, достигших клиренса ВГС на 4-й неделе лечения ПегИФН, РБВ и боцепревиром (8 неделя общего курса терапии) и получавших лечение в течение 28 недель, частота достижения УВО составила 82%. Из нежелательных явлений, специфичных для боцепревира, были отмечены нарушения вкуса и большая частота развития анемии, чем в контрольной группе.

Длительность УВО при терапии пегинтерфероном  $\alpha 2b$ , рибавирином и боцепревиром была подтверждена в сообщении Vierling JM и соавт. В исследование было включено 290 пациентов, принимавших участие в исследованиях II фазы и достигших УВО. Длительность наблюдения за этими пациентами составила 3 года после окончания терапии. Ни у одного из 290 пациентов не был диагностирован поздний рецидив. Таким образом, можно утверждать, устойчивый вирусологический ответ, достигнутый при тройной терапии с использованием боцепревира, является маркером клиренса вируса из организма пациента.

Несмотря на столь впечатляющие научные и клинические достижения в области терапии вирусного гепатита С, все больше пациентов требуют трансплантации печени в связи с развитием осложнений хронического вирусного гепатита С, таких как декомпенсированный цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Однако у таких пациентов, подвергшихся ортотопической трансплантации печени (ОТП), повторное возникновение виремии и инфицирование трансплантата являются закономерными явлениями. При этом развитие заболевания печени протекает более агрессивно на фоне иммуносупрессивной терапии, получаемой пациентом с целью профилактики отторжения трансплантата.

В сообщении Gordon FD и соавт. были приведены результаты многоцентрового открытого исследования эффективности и безопасности применения пегинтерферона  $\alpha 2b$  и рибавирина у пациентов с рецидивом ВГС-инфекции после ОТП. В исследование было включено 125 пациентов, получавших

терапию пегинтерфероном  $\alpha 2b$  в дозе 1,5 мкг/кг/нед и рибавирином в дозе 800-1400 мг/сут на протяжении 48 недель в 24 центрах в США. В данном исследовании не применялось правило остановки терапии в случае недостижения пациентом снижения вирусной нагрузки — 2 log на 12-й неделе или авиремии на 24-й неделе. Все пациенты получали терапию максимально длительно, прекращение лечения зависело от развития нежелательных явлений или желания пациента. Первичной конечной точкой в исследовании было достижение УВО.

Из 125 включенных в исследование пациентов 73 закончили терапию и 52 прекратили лечение досрочно. Частота достижения УВО составила 29%, у пациентов, получивших полный курс лечения, — 54,5%, а у тех, кто достиг быстрого вирусологического ответа (БВО), — 83%. Частота развития рецидива составила 18%.

Серьезные нежелательные явления развились у 25% пациентов, модификация дозы была необходима у 55% пациентов и 30% пациентов прекратили терапию в связи с развитием нежелательных явлений. У 4 пациентов (3%) развилось отторжение трансплантата. Наиболее частыми нежелательными явлениями были анемия (74%), нейтропения (30%), бессонница (29%), депрессия (23%) и тревожные расстройства (15%).

Авторы делают вывод, что терапия пегинтерфероном  $\alpha 2b$  и рибавирином у пациентов после ОТП является достаточно эффективной, при этом БВО является прогностическим фактором достижения УВО. Несмотря на наличие риска развития отторжения трансплантата, риск этот невелик. Наиболее частыми нежелательными явлениями, препятствующими проведению полного курса терапии, являются гематологические нарушения, которые можно контролировать.

К сожалению, в краткой заметке невозможно осветить весь объем информации, представленной на 45 конференции Европейского Общества по Изучению Печени. Все же, мы постарались представить наиболее важные для практического врача результаты, полученные мировым сообществом гепатологов за последнее время.

новый вирус, который бы всегда распространялся повсеместно, и для которого нет иммунитета, и как создает