

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:[616.15+616.36]-074

Противовирусная терапия хронического гепатита С: пришло ли время менять существующие стандарты?

Д.Т. Абдурахманов

(Кафедра терапии и профболезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Antiviral therapy for chronic hepatitis C: is there a time to change existing standards?

D.T. Abdurakhmanov

Цель обзора. Проанализировать эффективность различных по длительности курсов противовирусной терапии у больных *хроническим гепатитом С* (ХГС).

Основные положения. В опубликованных источниках демонстрируется важное прогностическое значение динамики виремии в ходе лечения, что позволяет рассматривать ее как один из важных факторов, определяющих наряду с генотипом вируса длительность и результативность лечения. Недостаточная эффективность последнего, особенно у больных с 1-м генотипом HCV, высокая стоимость и риск развития серьезных нежелательных явлений обуславливают необходимость индивидуализации противовирусной терапии ХГС, оптимизации соотношения риск/польза.

Заключение. У больных ХГС с быстрым вирусологическим ответом (отсутствие виремии на 4-й неделе) возможно сокращение длительности лечения пегилированным интерфероном и рибавирином при 1-м генотипе HCV до 24 нед, 2-м и 3-м генотипах – до 12–16 нед. У пациентов с 3-м генотипом HCV и отсутствием быстрого вирусологического ответа, больных с 1-м генотипом HCV и медленным вирусологическим ответом возможно удлинение лечения до 48 и 72 нед соответственно.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, вирусологический ответ, виремия.

The aim of review. To analyze efficacy of antiviral therapy of various duration in patients with *chronic hepatitis C* (CHC).

Original positions of the report. According to published data viremia dynamics has important prognostic value during treatment, which allows to consider it as one of important factors determining duration and efficacy of treatment along with virus genotype. Poor efficacy of the latter, especially at patients with the 1-st HCV genotype, high cost and risk of the serious undesirable effects cause necessity to individualize antiviral therapy at CHC, improve risk/benefit ratio.

Conclusion. At CHC patients with the rapid virologic response (absence of viremia at the 4-th week) it is possible to limit duration of treatment by pegylated interferon and ribavirin in the case of the 1-st HCV genotype to 24 wks, in the case of the 2 and 3-rd genotypes to 12–16 wk. In patients with the 3-rd HCV genotype without rapid virologic response and in patients with the 1-st HCV genotype and slow virologic response treatment probably should be prolonged to 48 and 72 wks respectively.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, virologic response, viremia.

В последние годы большое внимание уделяется оптимизации лечения *хронического гепатита С* (ХГС) в зависимости от особенностей конкретного больного, прежде всего от кинетики вируса в организме под влиянием проти-

вовирусной терапии. Индивидуализация лечения направлена на повышение его эффективности, сокращение продолжительности и улучшение переносимости, оптимизацию соотношения стоимость/польза. Современный стандарт противовирусной

Таблица 1

Стойкий вирусологический ответ (СВО) при лечении ХГС, %

Применявшиеся средства	В целом	Генотип 1	Генотип 1 и высокая вирусемия	Генотип 2 или 3
Пег-ИФН- α -2а и РБВ [8]	56	46	41	76
Пег-ИФН- α -2а и РБВ [10]	63	52	47	84
Пег-ИФН- α -2b и РБВ [14]	54	42	30	82
Пег-ИФН- α -2b и РБВ [14]*	61	48	37	88

*Вторичный анализ при дозе РБВ $\geq 10,6$ мг/кг.

Таблица 2

Мониторинг вирусемии при лечении ХГС

Неделя лечения	Определение вирусемии и ее роль в дальнейшей тактике ведения пациента
4-я	Быстрый вирусологический ответ (БВО): авиремия (РНК HCV <50 МЕ/мл); указывает на очень высокую вероятность достижения СВО
12-я	Ранний вирусологический ответ (РВО): полный – авиремия (РНК HCV <50 МЕ/мл), медленный – снижение вирусемии ≥ 2 log; обосновывает целесообразность продолжения или прекращения лечения
24-я	При 1-м генотипе наличие вирусемии является основанием для прекращения лечения, при 2 и 3-м генотипах – окончание лечения
48-я	При 1-м генотипе – окончание лечения, при 2 и 3-м генотипах – оценка СВО
72-я	Оценка СВО при 1-м генотипе вируса

терапии больных ХГС предполагает сочетание *пегилированного интерферона- α* (Пег-ИФН- α) и *рибавирина* (РБВ), при этом длительность и эффективность лечения определяются *генотипом вируса*: при 1-м генотипе они составляют 48 нед и 40–50%, при 2 и 3-м генотипах – 24 нед и 70–90% соответственно. Эти данные получены на основании крупных рандомизированных исследований с высокой доказательной базой (табл. 1) [8, 10, 14].

Уже первые исследования показали большое значение еще одного, наряду с генотипом вируса, фактора – исходной *вирусной нагрузки* (ВН): высокая вирусемия (>800 000 МЕ/мл) достоверно ассоциировалась с меньшей, а низкая вирусемия – с более высокой эффективностью лечения как при 1-м, так и 2 и 3-м генотипах вируса (рис. 1).

При последующем ретроспективном анализе этих исследований было установлено важное прогностическое значение динамики уровня вирусемии на различных временных этапах противовирусной терапии. В настоящее время рекомендуется мониторинг вирусемии: при 1-м генотипе HCV – на 4, 12, 24 и 48-й неделе лечения и через 24 нед после его прекращения, при 2-м и 3-м генотипах – на 4, 12, 24-й неделе терапии и спустя 24 нед после ее окончания (табл. 2).

Отсутствие снижения вирусемии как минимум на 2 десятичных логарифма на 12-й неделе терапии (оценка раннего вирусологического ответа) или наличие вирусемии на 24-й неделе при 1-м генотипе HCV указывает на нецелесообразность ее продолжения, так как вероятность стойкого вирусологического ответа крайне мала (<5%).

Эти данные позволили выработать критерии досрочного прекращения лечения, что было очень важно, учитывая его высокую стоимость и риск развития нежелательных явлений. Другим важным результатом ретроспективного анализа исследований противовирусной терапии у больных с 1-м генотипом HCV оказалось высокое прогностическое значение *быстрого и полного раннего вирусологического ответа*: время наступления клиренса HCV RNA (по данным *полимеразной цепной реакции* – ПЦР) определяет вероятность СВО (рис. 2) [6]. Некоторые авторы полагают, что БВО – более значимый прогностический фактор эффективности противовирусной терапии, чем генотип вируса.



Рис. 1. Частота СВО (%) при лечении ХГС в зависимости от *генотипа* (Г) вируса и исходной вирусемии (M.W. Fried и соавт. [8])

Быстрый вирусологический ответ

Благоприятные результаты лечения при наличии БВО послужили основанием для возможного сокращения длительности терапии у больных как с 1-м, так и со 2-м и 3-м генотипами вируса.

Ретроспективный анализ продемонстрировал, что 24-недельный курс терапии с применением Пег-ИФН- α -2а и РБВ не уступал по эффективности 48-недельному курсу у больных с БВО, инфицированных 1-м генотипом HCV (88 и 91% соответственно) [11]. Следует отметить, что через 4 нед HCV RNA не определялась в целом у 24% больных, получавших 24-недельную терапию, при этом у пациентов с исходной HCV RNA $\leq 600\,000$ ME/мл вероятность БВО была значительно выше, чем у больных с уровнем HCV RNA $>600\,000$ ME/мл (38 и 9% соответственно). Проспективное исследование S. Zeuzem и соавт., изучавших возможность сокращения сроков лечения Пег-ИФН- α -2b и РБВ до 24 нед у больных с 1-м генотипом HCV и низкой вирусной нагрузкой ($<600\,000$ ME/мл), показало, что это оправдано только у больных с БВО (СВО наблюдался в 89% случаев) [21].

В другом проспективном исследовании все больные с 1-м генотипом HCV были разделены на две группы: контрольная получала стандартный 48-недельный курс терапии Пег-ИФН и РБВ, основная — индивидуализированный курс в зависимости от скорости наступления клиренса HCV RNA [12]. При этом основная группа была разделена на 3 подгруппы: в первую (24 нед лечения) были включены пациенты с БВО, во вторую (48 нед лечения) — пациенты с клиренсом HCV RNA на 8-й неделе и в третью (72 нед лечения) — пациенты с клиренсом HCV RNA на 12-й или 24-й неделе (рис. 3).

У пациентов с БВО, получавших укороченный (первая подгруппа) или стандартный (контрольная группа) курс, достоверной разницы в частоте СВО не зарегистрировано (78 и 87% соответственно, $p>0,05$). В другом проспективном исследовании под руководством P. Ferenci (Австрия) было показано, что у больных с 1-м или 4-м генотипом HCV, у которых отмечен быстрый вирусологический ответ при лечении Пег-ИФН- α -2а (Пегасис) в дозе 180 мкг/нед и РБВ (Копегус) в дозе 1000–1200 мг/сут в течение 24 нед, СВО наблюдался в 75% (ITT анализ) и в 86% (PP анализ) случаев соответственно [5].

Высокое прогностическое значение БВО убедительно продемонстрировано в проспективном исследовании J.A. Galeras и соавт.

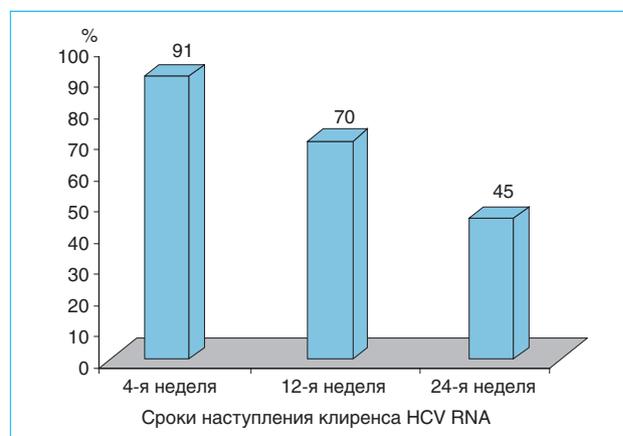


Рис. 2. Зависимость частоты СВО (%) от сроков клиренса HCV RNA (<50 ME/мл) у больных с 1-м генотипом HCV

(Испания) при лечении Пег-ИФН- α -2а в дозе 180 мкг/нед и РБВ в дозе 800–1200 мг/сут: СВО наблюдался у 95% больных ХГС с БВО (при не-1 генотипе HCV) и у 80% (при 1-м генотипе) [9]. В исследовании T. Berg и соавт. (Германия) длительность лечения названными средствами у больных с 1-м генотипом HCV варьировала в зависимости от кинетики вируса и составляла: количество недель от момента начала лечения до клиренса HCV RNA, умноженное на 6. Так, у больных с исчезновением вируса на 4-й неделе лечения (БВО) его продолжительность составила 24 нед, при этом стойкий вирусологический ответ наблюдался в 80% случаев [3].

Все эти данные в полной мере свидетельствуют в пользу возможного сокращения длительности противовирусной терапии вдвое (с 48 до 24 нед) у больных с 1-м генотипом HCV и БВО. Однако пока открытым остается вопрос: целесообразно ли такое сокращение у всех пациентов с БВО или только у тех, у кого отмечалась исходно низкая вирусемия? При этом до настоящего времени не определен также точный порог низкой

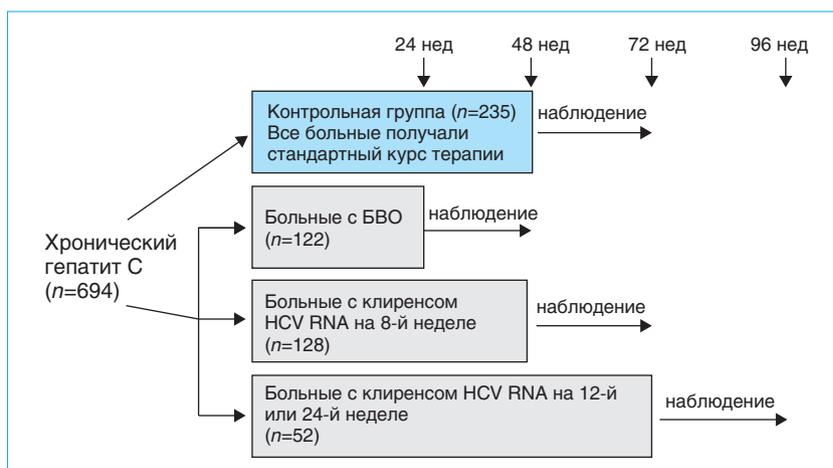


Рис. 3. Дизайн исследования различной длительности терапии при ХГС (1-й генотип HCV)

Сравнительные результаты «короткого» и стандартного курса лечения Пег-ИФН и РБВ у больных ХГС со 2–3-м генотипами и БВО

Применявшиеся средства	Эффективность курса, %	
	«короткого»	стандартного (24 нед)
Пег-ИФН- α -2a [1]	12 нед – 82	–
Пег-ИФН- α -2b [13]	12 нед – 85	91
Пег-ИФН- α -2a [19]	16 нед – 82	80
Пег-ИФН- α -2b [4]	14 нед – 91	95
Пег-ИФН- α -2a [17]	16 нед – 82	90

виремии (400 000 МЕ/мл, 600 000 МЕ/мл или 800 000 МЕ/мл?). Кроме того, необходимо помнить, что о достижении БВО можно говорить только в случае, если авиремия на 4-й неделе зарегистрирована с использованием высокочувствительных методов ПЦР (порог чувствительности не более 50 МЕ/мл), а по мнению некоторых авторов – не более 15 МЕ/мл.

Возможность снижения длительности терапии при достижении БВО активно изучается и у больных со 2–3-м генотипами HCV. В ряде клинических исследований и при ретроспективном анализе рандомизированных исследований эффективности Пег-ИФН и РБВ установлено, что у больных ХГС с генотипами 2 и 3 и клиренсом HCV RNA на 4-й неделе (БВО) возможно сокращение стандартного курса (24 нед) лечения (табл. 3).

В то же время у больных, инфицированных 3-м генотипом HCV с исходно высокой вирусемией и/или выраженным фиброзом печени и отсутствием БВО, обсуждается увеличение продолжительности лечения до 48 нед. Ретроспективный анализ исследований, проведенных M.W. Fried (NV15801) и S.J. Hadziyannis (NV15942), показал, что 48-недельный курс терапии Пег-ИФН- α -2a и РБВ у больных с 3-м генотипом HCV без БВО достоверно более эффективен, чем 24-недельный (76 и 65% соответственно), при этом доза РБВ должна быть подобрана по массе тела (не менее 1000–1200 мг/сут) [20].

Таким образом, анализ последних исследований позволяет рекомендовать сокращение длительности лечения у больных со 2–3-м генотипами HCV, если достигнут БВО. Но по-прежнему остается открытым вопрос о продолжительности редуцированного курса терапии (12, 14 или 16 нед?), а также необходимо ли при принятии решения о сокращении длительности лечения учитывать исходный уровень вирусемии?

Медленный вирусологический ответ

Сохранение вирусемии на 12-й неделе лечения, несмотря на ее снижение более чем на 2 log от исходного уровня, ассоциируется с более высокой

Таблица 3

частотой рецидива HCV-инфекции и сниженной вероятностью достижения СВО. Изучение эффективности комбинированной терапии Пег-ИФН- α -2a в дозе 180 мкг/нед и РБВ в дозе 1000–1200 мг/сут у больных с 1-м генотипом HCV ($n=569$) в течение 48 нед показало существенную разницу в частоте СВО (68 и 27%) при полном и медленном РВО (рис. 4).

Это обуславливает поиск других, альтернативных, подходов к лечению данной категории боль-

ных, прежде всего к увеличению его длительности с 48 до 72 нед. Хотя в исследовании A. Mangia и соавт. [13] и было отмечено увеличение частоты СВО у больных с полным РВО, получавших лечение Пег-ИФН и РБВ в течение 72 нед (63%) по сравнению с 48 нед (37%), разница не достигала статистически значимого уровня ($p=0,06$). Кроме того, эти результаты не получили подтверждения в других исследованиях, которые свидетельствуют, что удлинение сроков терапии до 72 нед у больных с полным РВО, как правило, не приводит к статистически достоверному увеличению его эффективности (рис. 5).

Вместе с тем у больных с 1-м генотипом вируса и медленным вирусологическим ответом удлинение лечения до 72 нед может оказаться целесообразным, что демонстрируют результаты нескольких исследований эффективности Пег-ИФН- α -2a и РБВ (рис. 6) [2, 7, 16].

V. Pearlman и соавт. установили, что у больных с медленным вирусологическим ответом увеличение сроков терапии Пег-ИФН- α -2b и РБВ с 48 до 72 нед ассоциируется с ростом частоты СВО (18 и 38% соответственно, $p<0,026$) [15].

В пользу увеличения срока терапии до 72 нед свидетельствуют данные исследования REPEAT

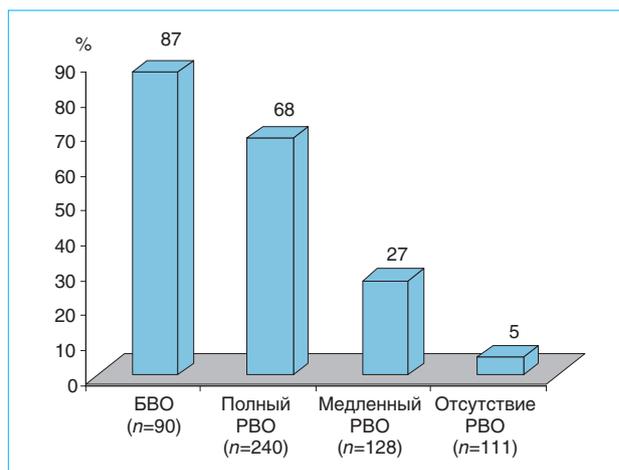


Рис. 4. Частота СВО (%) у больных с 1-м генотипом HCV ($n=569$) в зависимости от динамики вирусемии в ходе лечения

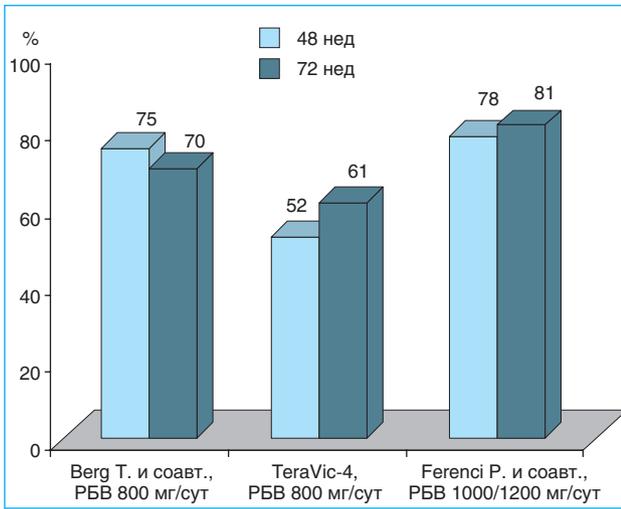


Рис. 5. Частота СВО (%) у больных с 1-м генотипом HCV и *полным* РВО, получавших лечение РБВ в течение 48 и 72 нед

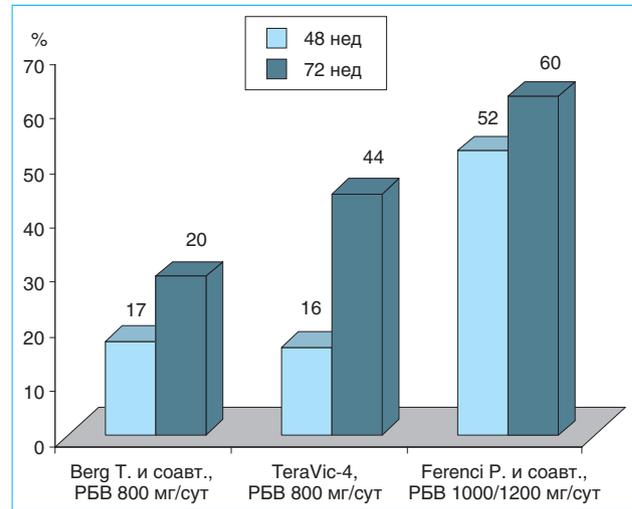


Рис. 6. Частота СВО (%) у больных с 1-м генотипом HCV и *частичным* РВО, получавших лечение РБВ в течение 48 и 72 нед

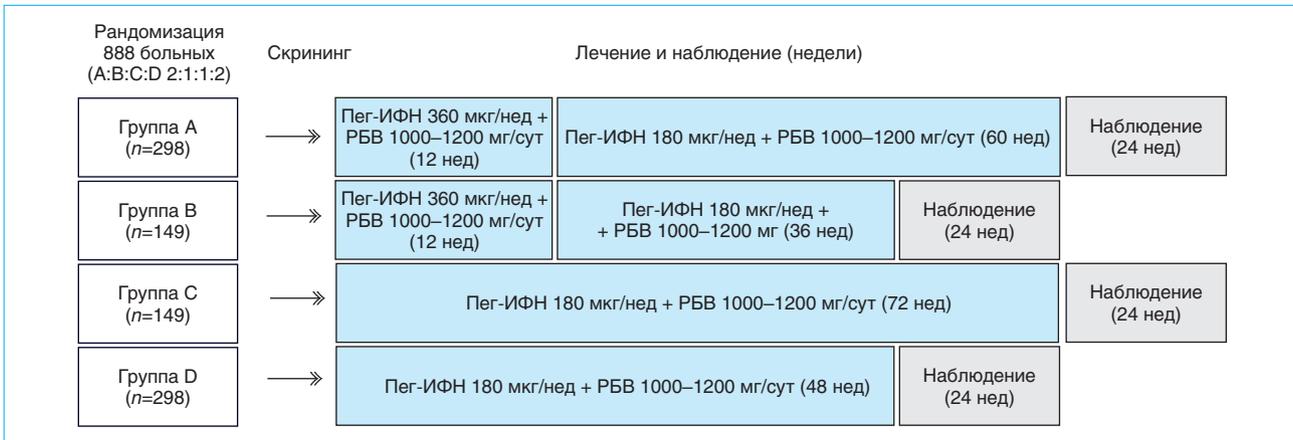


Рис. 7. Дизайн исследования REPEAT

(повторный курс лечения Пег-ИФН- α -2а и РБВ у больных ХГС, не ответивших на предыдущее лечение), в котором изучались эффективность названных средств и влияние длительности терапии (рис. 7).

Результаты исследования показали, что более эффективным оказалось увеличение длительности лечения до 72 нед, а не использование индукционной дозы Пегасиса (360 мкг) в первые 12 нед терапии, при этом повторный курс лечения целесообразен только у больных с полным РВО (рис. 8).

Таким образом, анализ ряда ретроспективных и проспективных исследований свидетельствует о возможности удлинения сроков терапии до 72 нед у больных с медленным вирусологическим ответом (снижение вирусемии на 2 и более log на 12-й неделе лечения при условии клиренса вируса на 24-й неделе). В то же время следует помнить, что более длительный курс терапии сопровождается увеличением числа нежелательных явлений и необходимостью досрочного ее прекращения.

Кроме того, для оценки эффективности длительного курса терапии требуется проведение проспективных исследований с участием «трудных»

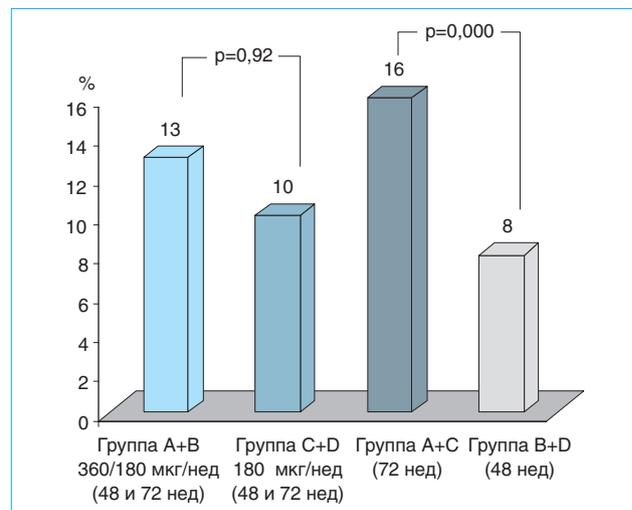


Рис. 8. Частота СВО (%) в зависимости от дозы Пег-ИФН- α -2а и длительности лечения

для лечения категорий пациентов с 1-м генотипом HCV (исходно высокая вирусемия, повышенная масса тела, выраженный фиброз).

В ближайшем будущем возможен пересмотр традиционной тактики терапии ХГС, основанной только на генотипе вируса. Использование таких параметров, как исходная вирусемия и ее динамика в ходе лечения (оценка БВО, полного и медленного РВО), вероятно, позволят и далее индивидуализировать противовирусную терапию, приблизить ее к конкретному пациенту. По крайней мере, можно предложить четыре возможных варианта длительности лечения с применением Пег-ИФН- α и РБВ у различных категорий больных ХГС:

- 12–16 нед – 2–3-й генотипы и БВО;
- 24 нед – 2 и 3-й генотипы и отсутствие БВО; 1-й генотип и БВО;
- 48 нед – 1-й генотип и полный РВО; 3-й генотип, исходно высокая вирусемия и/или выраженный фиброз и отсутствие РВО;
- 72 нед – 1-й генотип и медленный вирусологический ответ.

В настоящее время уже пересматривается алгоритм терапии хронического гепатита С у лиц с коинфекцией ВИЧ: прежнее стандартное лечение (фиксированный курс 48 нед независимо от генотипа HCV) предлагается заменить на индивидуализированное (24, 48 или 72 нед в зависимости от генотипа HCV, исходной вирусемии и ее динамики в ходе терапии) [18].

Список литературы

1. *Andriulli A., Cursaro C., Cozzolongo R.* et al. Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to peg-interferon alpha-2a and ribavirin. Program and abstracts of the 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 2–6, 2007, Boston: Abstract 234.
2. *Berg T., von Wagner M., Nasser S.* et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 1086–1097.
3. *Berg T., Weich V., Teuber G.* et al. Individualized treatment strategy with peginterferon alpha-2b plus ribavirin according to early viral kinetics in hepatitis C virus (HCV) type 1 infected patients // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44 (suppl. 2). – P. 208.
4. *Dalgard O., Bjoro K., Ring-Larsen H., Verbaan H.* Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 14 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 and rapid virological response. North-C trial // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 1–57.
5. *Ferenci P., Bergholz U., Laferl H.* et al. 24 week treatment regimen with peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in HCV genotype 1 or 4 «super-responders» // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44 (suppl. 2). – P. 5.
6. *Ferenci P., Fried M., Shiffman M.* et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40 KD)/ribavirin // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 425–433.
7. *Ferenci P., Laferl H., Scherzer T.* et al. Customizing treatment with peginterferon alpha-2a plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 or 4 infection: interim results of a prospective randomized trial. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, October 27–31, 2006, Boston, Massachusetts: Abstract 390.
8. *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. – P. 975–982.
9. *Galaras J.A., Gimenez M.D., Marquez C.* et al. Predictive value and predictive factors of the rapid virological response in chronic hepatitis C treatment // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 2–12.
10. *Hadziyannis S.J., Sette H.J., Morgan T.R.* et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 346–355.
11. *Jensen D., Morgan T., Marcellin P.* et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – P. 954–960.
12. *Mangia A., Minerva N., Bacca D.* et al. In pts who clear HCV RNA at week 12, SVR is higher after 72 than after 48 weeks tx: results of a randomized controlled trial (RCT). Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the EASL, April 11–15, 2007, Barcelona, Spain: Abstract 7.
13. *Mangia A., Santoro R., Minerva N.* et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2609–2617.
14. *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. – P. 958–965.
15. *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.
16. *Sánchez-Tapias J.M., Diago M., Escartín P.* et al. Peginterferon-alpha2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 451–460.
17. *Shiffman M.L., Pappas S., Nyberg L.* et al. Peginterferon alpha-2a (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3. Final results of the accelerate trial // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 2–270.
18. *Soriano V., Puoti M., Sulkowski M.* et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV–HIV International Panel // *AIDS*. – 2007. – Vol. 21. – P. 1073–1089.
19. *Von Wagner M., Huber M., Berg T.* et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129, N 2. – P. 522–527.
20. *Willems B., Hadziyannis S.J., Morgan T.R.* et al. Should treatment with peginterferon plus ribavirin be intensified in patients with HCV genotype 2/3 without a rapid virological response? // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 1–6.
21. *Zeuzem S., Buti M., Ferenci P.* et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 97–103.