

ОТ РЕДАКЦИИ

Новая парадигма терапии хронического гепатита С: лучше меньше, да лучше?

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ:
WWW.ELSEVIER.RU/GASTRO



В настоящем номере журнала опубликованы две статьи, которые позволяют по-новому взглянуть на продолжительность противовирусной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1 (HCV-1) или 4 (HCV-4). Известно, что пациенты с HCV таких генотипов труднее всего поддаются комбинированной терапии, поэтому предпринятая авторами исследования попытка подобрать наиболее эффективный режим лечения этих пациентов неслучайна. В последние годы были выполнены исследования, которые позволили индивидуализировать стандартную противовирусную терапию хронического вирусного гепатита С в зависимости от генотипа вируса и динамики вирусной нагрузки в процессе лечения, что привело к укорочению курса терапии у ряда больных без потери эффективности лечения.¹

Основой таких исследований служат представления о том, что для обеспечения элиминации вируса необходимо поддерживать состояние авиремии (определяемой по результатам ПЦР РНК HCV в крови) на фоне противовирусной терапии определенное время, в течение которого HCV не удается инфицировать новые гепатоциты, что в конечном итоге приводит к его элиминации. Поэтому если состояние авиремии наступает раньше в процессе терапии (например, к 4-й неделе терапии, так называемый быстрый вирусологический ответ — БВО), то логично, что общий срок терапии может быть уменьшен без ущерба для эффективности лечения. У ряда пациентов HCV определяется на 4-й неделе терапии, но не определяется к 12-й неделе (полный ранний вирусологический ответ). Однако существует достаточно большая категория пациентов, у которых виремия под действием терапии уменьшается на 2 log и более, но HCV продолжает определяться спустя 12 нед. после начала противовирусной терапии (частичный ранний вирусологический ответ). Авторы статьи совершенно справедливо включают их в категорию пациентов с медленным вирусологическим ответом, и хотя данный термин официально не признан, тем не менее он дает более полное и современное представление о том, что происходит с вирусом в процессе лечения. Именно эта категория больных представляет для клинициста наибольшую трудность, поскольку, согласно стандартам, терапию у таких пациентов следует продолжать, т. к. у них сохраняется шанс на излечение, но прогнозировать его достаточно сложно. Исходя из доминирующих сегодня представлений о вирусной кинетике в процессе терапии, авторы предполагают, что увеличение продолжительности терапии у данной категории больных может улучшить результаты лечения, т. к. будет увеличен период авиремии.

Подробно с исследованием и его результатами читатель может ознакомиться в тексте самой статьи, отметим лишь, что исследование, с одной стороны, подтвердило уже известные факты, а с другой — привнесло немало новых вопросов. Прежде всего, выяснилось, что увеличение сроков терапии до 72 нед. достоверно не повышало частоту наступления устойчивого вирусологического ответа (УВО) как у пациентов с полным ранним вирусологическим ответом (64,4 % — 48 нед. УВО vs 73,1 % — 72 нед. УВО; $p = NS$), так и с частичным (28,8 % — 48 нед. УВО vs 35,1 % — 72 нед. УВО; $p = NS$), хотя тенденция к увеличению УВО явно прослеживалась. Важным результатом исследования оказалось и то, что удлинение сроков терапии приводило к существенному уменьшению рецидивов после ее окончания у данной категории пациентов (33,6 % — 48 нед. vs 18,5 % — 72 нед.; $p = 0,011$). Возможно, исследованию не хватило статистической мощности для того, чтобы уловить разницу в УВО между этими двумя группами. С другой стороны, существенный недостаток исследования состоял в том, что последние 24 нед. лечения пациенты из группы 72-недельной терапии получали пониженную дозу пегилированного интерферона (135 мкг/нед.), что могло ухудшить полученный результат в этой подгруппе. Также важным результатом исследования было и то, что частота побочных действий и отмены терапии вследствие таковых не различалась между двумя группами.

Таким образом, данное исследование показало потенциальные возможности увеличения срока противовирусной терапии в улучшении результатов лечения, однако на настоящем этапе ясно, что в целом у больных без БВО повысить результаты терапии путем ее удлинения не удастся и требуется больше данных, чтобы понять, какой или какие факторы могут дать более или менее точный прогноз такой терапии. К настоящему времени из всех опубликованных результатов исследований с похожим протоколом только в одном удалось продемонстрировать достоверные различия в УВО при терапии длительностью 48 и 72 нед.² В остальных исследованиях, включая представленное в этом номере журнала (см. с. 128), разница в УВО не выходила за рамки 10 % между изучаемыми группами. Очевидно, что необходимы не столько большие по масштабу исследования, сколько введение новых критериев

Сокращения: HCV-1 (-2, -3, -4) — вирус гепатита С генотипа 1 (2, 3, 4); NS — незначимо; БВО — быстрый вирусологический ответ; ИМТ — индекс массы тела; ПЦР — полимеразная цепная реакция; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

Данная копия предназначена для воспроизведения исключительно в личных целях.
© Reed Elsevier LLC, 2010 г. Все права защищены. www.elsevier.ru

(возможно, более тщательный мониторинг за вирусной нагрузкой после 12-й недели и определение длительности лечения в зависимости от наступления авиремии), тогда срок лечения для каждого пациента будет строго индивидуален, а определение вирусной нагрузки на 24-й неделе или ее динамика окажутся более чувствительными критериями для выбора дальнейшей тактики лечения.

Вторая статья, опубликованная в данном номере (см. с. 140), представляет собой I фазу того же многоцентрового исследования, о котором шла речь в первой статье. Это были все те же больные с HCV-1 или HCV-4, но речь шла о том, можно ли сократить срок лечения до 24 нед., если больные достигли БВО (авиремия к 4-й неделе лечения). Подробнее с протоколом и результатами исследования можно ознакомиться в самой статье, мы лишь попробуем отметить те новые факты, которые были представлены. Некоторые из них в определенной мере неожиданные. Прежде всего исследование подтвердило, что сам генотип вируса, исходная вирусная нагрузка, возраст пациента и индекс массы тела (ИМТ) служат независимыми предикторами УВО. Однако, если пациенты достигали БВО, то все эти факторы не имели прогностического значения в отношении УВО. Лишь только при очень высокой исходной вирусной нагрузке ($> 800\,000$ МЕ/мл) отмечалась тенденция к снижению частоты УВО, но она не достигала статистической значимости. Это очень важный факт, который по сути меняет наши представления о прогнозировании терапии гепатита С. Теперь ясно, что целью любых новых режимов лечения, в т. ч. и с использованием истинных противовирусных препаратов (ингибиторов протеазы, полимеразы HCV и др.), которые появятся в ближайшие годы на рынке, будет достижение БВО у как можно большего числа больных, поскольку в этом случае все известные предикторы негативного ответа на лечение могут быть преодолены. Другим исключительно важным фактом, обнаруженным исследователями, оказалось то, что исходный уровень фиброза печени не влиял на частоту наступления ни БВО, ни УВО у этой категории пациентов.

Суммируя полученные авторами данные, понятно, что существует совершенно новая парадигма лечения хронического вирусного гепатита С, которая гласит, что его эффективность зависит только от вирусной кинетики в процессе терапии (вернее, первых недель терапии), а все остальные факторы не имеют принципиального значения. По сути это означает, что есть только одна предсказуемая модель элиминации вируса, включающая в себя БВО, если же последний не наступает, то эффективность терапии в дальнейшем может зависеть от множества факторов, как имевшихся исходно (пол, ИМТ, вирусная нагрузка и т. п.), так и возникших в ходе терапии (побочные действия, модификация дозы препарата и др.), что делает ее прогнозирование мало отличающимся от гадания на кофейной гуще. В пользу новой парадигмы свидетельствует еще одно наблюдение. Известно, что стандартная комбиниро-

ванная терапия больных с HCV-2 или HCV-3 длительностью 24 нед. приводит к УВО примерно в 80 % случаев, аналогичный результат был получен и в данном исследовании у больных с HCV-1 и HCV-4, если у них наблюдался БВО. Если больные с HCV-2 и HCV-3 достигают БВО, то срок лечения у них можно сократить до 16 нед., но только у тех, у кого вирусная нагрузка исходно была невысокой; в противном случае эффективность такого сокращенного режима оказывается ниже по сравнению со стандартной длительностью 24 нед.

О чем это свидетельствует? Прежде всего о том, что для более коротких сроков лечения исходные факторы (вирусная нагрузка, возраст, пол, ИМТ и т. д.) уже имеют прогностическое значение. Очевидно, что в рамках стандартной на сегодня терапии (пегинтерферон + рибавирин) речь идет о том, что элиминация вируса возможна при быстром подавлении его репликации с последующей поддерживаемой препаратами авиремии в течение как минимум 18–20 нед. Важно, что «быстрое» подавление имеет временные рамки — до 4 нед., как и длительность поддерживаемой авиремии. И если этот сценарий лечения осуществляется, то получается, что и генотип вируса не важен, т. к. эффективность лечения оказывается практически одинаковой — порядка 80 %. А это была основа, на которой строилась вся стратегия лечения.

Как изменятся эти временные рамки при использовании противовирусных препаратов нового поколения, сказать пока трудно. Есть прочная уверенность, что они будут сокращаться, но уже сегодня благодаря целому ряду блестящих исследований, включая два опубликованных в этом номере, мы знаем, к чему в процессе лечения больных мы должны стремиться, каких промежуточных критериев достигать, чтобы реально приблизить эффективность противовирусной терапии гепатита С к 100 %.

В.А. ИСАКОВ

*Отделение гастроэнтерологии и гепатологии
НИИ питания РАМН,
Москва*

Литература

1. Исаков В.А. Современная терапия хронического вирусного гепатита С: какая длительность комбинированной терапии оптимальна и почему? Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание 2009;2(1):9–12.
2. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. Hepatology 2007 Dec;46(6):1688–1694.