

Декомпенсация функции печени на фоне лечения хронического гепатита С противовирусными препаратами прямого действия

Jay H. Hoofnagle*

Liver Diseases Research Branch, Division of Digestive Diseases and Nutrition, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States

См. статью Martin-Walter Welker et al.

Противовирусные препараты прямого действия при хроническом гепатите С стали революционным достижением в лечении этого заболевания печени [1]. Схемы, содержащие 2–4 препарата для приема внутрь, без интерферона и рибавирина стабильно дают частоту ответа 95 % и более при разных генотипах вируса [2–7]. Легкость применения, небольшая длительность лечения, отличная переносимость и отсутствие тяжелых нежелательных явлений сделали терапию гепатита С возможной у всех пациентов независимо от тяжести болезни и сопутствующих нарушений. Были даже высказаны предположения, что охват такой терапией всех больных гепатитом С может привести к искоренению этой инфекции.

Конечно, в первую очередь терапия должна быть предложена пациентам с тяжелым поражением печени, которых неминуемо ждет трансплантация печени или смерть [1]. В недавних публикациях сообщалось о частоте ответа 85–90 % у пациентов с декомпенсированным хроническим гепатитом С (оценка по Чайлду—Пью В или С) [7–9].

Однако у пациентов с тяжелым поражением печени встают вопросы безопасности и переносимости. В настоящем номере журнала Welker et al. сообщают о высокой частоте серьезных побочных эффектов противовирусных препаратов для приема внутрь у 35 пациентов с тяжелым гепатитом С, включая 7 пациентов с фиброзом, 16 — с циррозом с оценкой по Чайлду—Пью А и 12 — с оценкой В или С [10]. У 5 из 35 пациентов развился лактат-ацидоз,

который авторы объяснили митохондриальной токсичностью препаратов, скорее всего — рибавирина, хотя все пациенты также получали софосбувир.

При ближайшем рассмотрении, однако, митохондриальная токсичность была маловероятна и уж точно не задокументирована у пациентов в этом исследовании. Время начала, сопутствующие нарушения, когда и как часто измерялся уровень лактата и убедительные свидетельства повреждения митохондрий (такие как сопутствующий панкреатит, нейропатия или миопатия, мелкие жировые капли при световой микроскопии или изменения структуры митохондрий при электронной микроскопии) не были представлены. Лактат-ацидоз всегда возникал в контексте острой декомпенсации или печеночной недостаточности. И эта связь вполне ожидаема; лактат-ацидоз — часто встречающееся, хорошо описанное осложнение острой печеночной недостаточности [11]. Он входит в спектр лактат-ацидоза типа А, который возникает при полиорганной недостаточности, шоке и ишемии, быстро нарастает и также быстро исчезает при устранении причины.

Лактат-ацидоз типа В (идиопатический) обычно развивается у пациентов без поражения печени или цирроза и почти всегда вызван действием лекарственных средств или токсинов. Клинический синдром характеризуется лактат-ацидозом, мелкокапельным стеатозом и нарушением функции печени (LASH), часто сопровождаясь гипогликемией, гипераммониемией, ступором и комой [12]. Известные причины LASH включают аспирин (синдром Рейе), внутривенное введение тетрациклина (особенно у беременных), линезолид и некоторые d- или смешанные изомеры нуклеозидных аналогов, таких как зидовудин, ставудин, диданозин и, к сожалению, фиалуридин [13]. Повреждение митохондрий аспирином, тетрациклином и линезолидом, по-видимому, вызвано прямым подавлением синтеза белка митохондриальными рибосомами и обычно развивается остро в течение нескольких дней от начала применения препарата. Напротив, LASH при применении нуклеозидных аналогов, вероятно, вызывается подавлением репликации ДНК митохондрий (посред-

Ключевые слова: гепатит С, цирроз, повреждение митохондрий, лактат-ацидоз, острая декомпенсация печени, тяжелые нежелательные явления, противовирусная терапия, софосбувир, рибавирин.

Получено 8 января 2016 г.; принято в печать 11 января 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: JHH, LDRB, DDDN, NIDDK, Room 655, 6707 Democracy Blvd, Bethesda, MD 20892, United States. Tel.: +1 301 496 1333.

E-mail: Hoofnaglej@extra.niddk.nih.gov

Сокращения: LASH — лактат-ацидоз, мелкокапельный стеатоз и нарушение функции печени.

ством γ -полимеразы), что приводит к их повреждению митохондрий, и, как правило, развивается постепенно через несколько месяцев от начала лечения. Длительный латентный период этой формы LASH соответствует такому же длительному выздоровлению. Ни для рибавирина, ни для софосбувира нет убедительных доказательств связи с этой формой повреждения митохондрий, даже при применении в высоких дозах [14, 15]. На отсутствие повреждения митохондрий обращалось особое внимание при разработке софосбувира, который представляет собой фторированный уридин, как и фиалуридин.

Работа Welker et al. важна тем, что она, как и многие недавние публикации, регистрирует частоту декомпенсации функции печени при лечении гепатита С противовирусными препаратами прямого действия [10]. Частота этого осложнения была впервые отмечена в исследованиях терапии тяжелого гепатита С на основе интерферона в сочетании с ингибиторами протеазы, теллапревиром и боцепревиром [16]. Позднее о случаях декомпенсации функции печени сообщалось даже при режимах без интерферона, включающих софосбувир с даклатасвиром, симепревир, ледипасвир и велпатасвир [7–9, 17–19], а также при схемах для приема внутрь, состоящих из дасабувира, омбитасвира и паритапревира/ритонавира (Викейра Пак™) с рибавирином или без него. Действительно, в инструкцию к Викейра Пак™ недавно было добавлено особое предостережение, связанное с декомпенсацией функции печени, несмотря на то что случаи еще не были описаны в опубликованной литературе [20]. Эпизоды декомпенсации возникали в разные периоды времени в ходе лечения (в начале, в конце или даже вскоре после отмены) и обычно характеризовались усилением желтухи и признаками печеночной недостаточности с минимальными изменениями активности сывороточных аминотрансфераз или щелочной фосфатазы. Почему так происходит? Это гепатотоксичность? Какой конкретно препарат ее вызывает?

Тот факт, что это осложнение возникает при применении практически всех схем для приема внутрь при гепатите С, позволяет предположить, что оно вызвано не прямой токсичностью одного из препаратов, хотя тот или иной обычно подразумевается в отчете. Логично предположить, что эти осложнения вообще не связаны с терапией и возникают случайно, будучи неотъемлемой частью естественного течения тяжелого цирроза, вызванного гепатитом С. Возможно также, что декомпенсация возникает не в ответ на саму терапию, а на ее эффект: быстрая эрадикация вируса гепатита С с прекращением сопутствующего воспаления и снижением активности иммунного ответа.

Эти гипотезы можно будет проверить, если исследования терапии гепатита С будут действительно контролируемыми, т. е. сочетания препаратов будут сравниваться с отсутствием лечения или плацебо. Но контрольные группы без лечения редко используются в исследованиях гепатита С. Практически все крупные регистрационные исследования используют для оценки новых препаратов «стандарт лечения» или альтернативную схему (с рибавирином или без него, в течение 12 или 24 нед.). Такое отсутствие плацебо-контроля вполне понятно при схемах на основе интерферона, когда слепое лечение невозможно из-за выраженных побочных эффектов интерферона.

В то же время с появлением пероральных схем без интерферона плацебо-контроль становится возможным, особенно с учетом кратких сроков лечения, что позволяет пациенту быстро перейти на активную терапию. Тем не менее применение плацебо остается редкостью. За последние годы опубликовано только 3 крупных плацебо-контролируемых исследования противовирусных препаратов для приема внутрь при гепатите С: в двух применялся Викейра Пак™ (с рибавирином) [3, 4], в одном — софосбувир с велпатасвиром [5]. Последнее исследование было особенно информативным, поскольку рибавирин (с его множеством побочных эффектов) не использовался и были включены пациенты с компенсированным циррозом (оценка по Чайлду—Пью А). В отчете частота нежелательных явлений была практически идентична в терапевтической группе и группе плацебо, включая головную боль (29 vs 28 %), слабость (20 vs 20 %), тошноту (12 vs 13 %), диарею (8 vs 7 %) и бессонницу (8 vs 9 %), что говорит о хорошей переносимости этих двух препаратов. Однако тяжелые нежелательные явления отмечались только у пациентов в терапевтической группе (2,4 %), но не в контрольной (0 %). В 2 плацебо-контролируемых исследованиях Викейра Пак™ частота серьезных нежелательных явлений была 2,3 и 2,6 % в терапевтической группе и 0 и 0,5 % в группе плацебо соответственно. Что это за тяжелые нежелательные явления и почему они возникали?

Во всех 3 плацебо-контролируемых исследованиях тяжелые нежелательные явления не имели единых причин или характера и включали множество, казалось бы несвязанных, осложнений: инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, дивертикулит, холецистит, флегмона, переломы, травмы и др. Тяжелые нежелательные явления в этих 3 исследованиях были редки: отмечались в целом только у 21 (1,3 %) из 1374 пациентов, получавших активное лечение; в группе плацебо они встречались еще реже — у 1 (0,3 %) из 371 [3–5]. Могли ли эти редкие разнообразные нежелательные явления вызывать декомпенсацию у пациентов с уже выраженным циррозом?

Таким образом, лактат-ацидоз у пациентов с выраженным циррозом, получавших противовирусные средства для приема внутрь без интерферона, вряд ли вызван прямой митохондриальной токсичностью и, по-видимому, является результатом декомпенсации печени, которая была в какой-то мере спровоцирована противовирусной терапией. В работе Welker et al. общая частота тяжелых нежелательных явлений составила 34 % [11], что не сильно отличается от уровня в других исследованиях противовирусной терапии для приема внутрь у пациентов с декомпенсированным циррозом [7, 9, 10].

Какова бы ни была причина, проблема декомпенсации функции печени во время противовирусной терапии требует повышенной настороженности и тщательного мониторинга пациентов с циррозом, получающих противовирусную терапию для лечения гепатита С. При первых признаках декомпенсации необходимо срочно начинать соответствующую поддерживающую терапию и сразу отменять противовирусные средства. Для исследовательского общества важным приоритетом является установление объективных критериев декомпенсации функции

печени, которые можно использовать при описании результатов в клинических исследованиях. Эпизоды острой декомпенсации также требуют улучшенного клинического описания, особенно в контексте других нежелательных явлений, времени элиминации вируса, изменений активности сывороточных ферментов и серийного измерения уровня билирубина, альбумина, аммиака и лактата. Такие исследования имеют высокий приоритет, поскольку лечение пациентов с тяжелым гепатитом С откладывать нельзя. Со временем противовирусная терапия тяжелого гепатита С, конечно, станет не нужна; пациенты с этой инфекцией будут выявляться и излечиваться, прежде чем у них разовьется тяжелый фиброз или цирроз. Но пока это время не пришло, загадка декомпенсации функции печени при противовирусной терапии гепатита С остается и требует решения.

Спонсоры

Национальные институты здоровья; правительство США.

Конфликты интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

- [1] AASLD/IDSA Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932–954.
- [2] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- [3] Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–1603.
- [4] Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604–1614.
- [5] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–2607.
- [6] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–2617.
- [7] Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- [8] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [9] Saxena V, Nyberg L, Pauly M, Dasgupta A, Nyberg A, Piasecki B, et al. Safety and efficacy of simeprevir/sofosbuvir in hepatitis C-infected patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:715–725.
- [10] Welker M-W, Luhne S, Lange CM, Vermehren J, Farnik H, Hermann E, et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus related cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. *J Hepatol* 2016;64:790–799.
- [11] Funk GC, Doberer D, Kneidinger N, Lindner G, Holzinger U, Schneeweiss B. Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Int* 2007;27:901–909.
- [12] < http://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html>.
- [13] McKenzie R, Fried MW, Sallie R, Conjeevaram H, Di Bisceglie AM, Park Y, et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995;333:1099–1105.
- [14] Coats SJ, Garnier-Amblard EC, Amblard F, Ehteshami M, Amiralaei S, Zhang H, et al. Chutes and ladders in hepatitis C nucleoside drug development. *Antiviral Res* 2014;102:119–147.
- [15] Xu D, Nishimura T, Nishimura S, Zhang H, Zheng M, Guo YY, et al. Fialuridine induces acute liver failure in chimeric TK-NOG mice: a model for detecting hepatic drug toxicity prior to human testing. *PLoS Med* 2014;11:31001628.
- [16] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;147:132–142.
- [17] Kalafeteli M, Dusheiko G, Manousou P. Clinical decompensation after achieving SVR with sofosbuvir, daclatasvir and ribavirin in a patient with recurrent HCV post-liver transplant. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:257–258.
- [18] Stine JG, Intagliata N, Shah NL, Argo CK, Caldwell SH, Lewis JH, et al. Hepatic decompensation likely attributable to simeprevir in patients with advanced cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014;60:1031–1035.
- [19] Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, Rotimi O, Tiniakos D, Foster GR, et al. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use. *J Hepatol* 2016;64:234–238.