

Противовирусные препараты прямого действия при декомпенсированном циррозе: эффективность и безопасность доказаны

Michael P. Curry*

Beth Israel Deaconess Medical Centre, Boston, MA, USA

См. статью G.R. Foster et al.

Хроническое поражение печени любой этиологии в большинстве случаев приводит к фиброзу, а затем к циррозу и портальной гипертензии с присущими им смертельными осложнениями — декомпенсированной печеночной недостаточностью и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). По данным ряда исследований, эффективная терапия или устранение повреждающего фактора могут в некоторых случаях привести к регрессу фиброза печени и цирроза [1]. Противовирусная терапия гепатита С на основе интерферона (IFN) у больных с компенсированным циррозом приводила к регрессу последнего в 49 % случаев. Единственным независимым предиктором регресса был устойчивый вирусологический ответ (УВО) [2]. Кроме того, эрадикация вируса гепатита С (HCV) посредством интерферонотерапии снижает при компенсированном циррозе риск печеночной недостаточности и ГЦР, необходимость трансплантации печени (ТП), общую смертность и смертность от заболеваний печени [3, 4].

Благоприятный профиль безопасности всех пероральных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) и высокая частота УВО при их применении дали возможность проводить терапию в случаях, когда прежние общепринятые схемы на основе IFN неприменимы, в частности при имеющем неблагоприятный прогноз декомпенсированном циррозе. Больные с декомпенсированным циррозом составляют значительную часть кандидатов на ТП, а возможности терапии в данной ситуации ограничены [5]. Несколько открытых клинических исследований ПППД при декомпенсированном циррозе HCV-этиологии с относительно кратковременным про-

спективным наблюдением продемонстрировало частоту УВО > 80 % и улучшение в значительной части случаев показателей тяжести цирроза по шкале Чайлда—Пью (ШЧП) и модели терминальной стадии болезни печени (MELD) [6–9], в основном за счет снижения уровня билирубина в сыворотке и уменьшения гипоальбуминемии. Частота УВО особенно впечатляет с учетом наличия у большинства больных неблагоприятных прогностических факторов. Однако эти исследования имеют некоторые ограничения, не позволяющие сделать окончательное заключение о каких-либо результатах терапии, кроме эрадикации вируса. Из-за отсутствия контрольных групп сравнения нельзя точно установить, повышают ли выживаемость эрадикация вируса и улучшение показателей по ШЧП и MELD. Влияние эрадикации вируса на клинические аспекты печеночной недостаточности представлено в этих исследованиях слабо. В то же время достигнутый в них высокий уровень УВО препятствует проведению плацебо-контролируемых исследований для выяснения этого вопроса. Остается гадать, насколько эрадикация вируса снижает смертность и частоту дальнейшей декомпенсации и увеличивает продолжительность жизни без ТП и насколько безопасны ПППД для данной категории больных. ТП остается при декомпенсированном циррозе единственной возможностью спасения, а доступность донорского органа не соответствует числу ожидающих трансплантации больных, поэтому важно установить, в каких случаях можно надеяться на улучшение функции печени и увеличение продолжительности жизни без ТП под влиянием ПППД.

Foster et al., изучая эту проблему, попытались преодолеть ограничения упомянутых выше открытых исследований, используя программу раннего доступа к лечению Британского регистра исследований гепатита С. Больные получали 12-недельную терапию комбинацией ПППД, выбранной исследователем. Включение участников в исследуемую группу проводилось по мере их внесения в регистр. Контрольная группа была сформирована ретроспективно из больных, внесенных в регистр до введения в действие программы раннего доступа ПППД [10]. Главным оцениваемым показателем была избрана частота УВО по-

Получено 21 февраля 2016 г.; принято в печать 22 февраля 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Beth Israel Deaconess Medical Centre, 330 Brookline Ave, Boston, MA 02215, USA. Tel.: +1 617 632 1070; fax: +1 617 632 1065.

E-mail: mcurry@bidmc.harvard.edu

Сокращения: HCV — вирус гепатита С; IFN — интерферон; MELD — модель терминальной стадии болезни печени; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; ТП — трансплантация печени; УВО — устойчивый вирусологический ответ; ШЧП — шкала Чайлда—Пью

сле 12-недельной терапии, дополнительными — изменение оценки по шкале MELD и частота госпитализаций и неблагоприятных исходов (смерть, декомпенсация цирроза, ГЦР, сепсис и необходимость ТП) за 12 нед. терапии и последующие 12 нед. наблюдения.

Так же как в открытых исследованиях, частота УВО при тяжелом поражении печени, обусловленном HCV, составила более 80 %. Наиболее высокой она была у пациентов с HCV генотипа 1 или 3, получавших схемы терапии с даклатасвиром, ингибитором NS5A, активным против всех генотипов вируса. У получивших лечение больных снизилась оценка по шкале MELD. Независимо от того, был ли достигнут УВО, у них реже, чем у больных ретроспективно сформированной контрольной группы, имели место увеличение суммы баллов по шкале MELD ≥ 2 пунктов и его связь с неблагоприятным исходом, а также новые проявления декомпенсации. УВО не был предиктором улучшения оценки по шкале MELD, но при УВО реже наблюдались увеличение оценки по шкале MELD ≥ 2 пунктов и неблагоприятные исходы, чем в отсутствие УВО. Авторы попытались создать на основе исходных характеристик модель прогнозирования эффективности терапии. Благоприятное действие терапии менее вероятно у больных старше 65 лет со сниженной синтетической функцией печени (концентрация альбумина в сыворотке ≤ 35 г/л), однако дискриминационная способность модели (AUROC 0,5484) недостаточна, чтобы определить, что целесообразнее: противовирусная терапия или отказ от нее в пользу ТП.

Исследование не выявило разницы между группами в частоте ГЦР, сепсиса и смертельных исходов за период 24 нед. У получавших терапию частота ГЦР составила 6,1 %, в контрольной группе — 8 %. Высокая частота УВО не повлияла на заболеваемость ГЦР. Учитывая кратковременность наблюдения, все это неудивительно. Относительно большое число случаев ГЦР за столь короткий период указывает на то, что во многих (если не во всех из них) ГЦР к моменту включения в исследование уже развился, но не был диагностирован. Вряд ли эрадикация вируса могла повлиять на развитие ГЦР в последующие после достижения УВО 12 нед. По данным крупного когортного исследования в Японии, в половине случаев ГЦР после эффективной противовирусной терапии на основе IFN он возник через 37 мес. и более после достижения УВО [11]. Чтобы выявить связь между частотой УВО и заболеваемостью ГЦР, необходимо значительно более длительное (> 6 лет) проспективное наблюдение [3].

Как отмечают авторы, частота неблагоприятных исходов у получавших и не получавших терапию больных в целом одинакова, что свидетельствует о хорошей переносимости ПППД и безопасности их применения при декомпенсированном циррозе. Разницы в частоте госпитализаций, сепсиса и смертельных исходов между группами не было. Это указывает на связь осложнений с поражением печени как таковым, а не с терапией. Исходная медианная оценка по шкале MELD в обеих группах составляла 11, но у отдельных пациентов достигала 32. Почти у 10 % получавших лечение больных тяжесть цирроза соответствовала классу С по ШЧП, более чем у 40 % имелся асцит, указывающий на далеко зашедший цирроз, вряд ли способный к регрессу за короткий период после эрадикации

HCV. По-видимому, у некоторых больных декомпенсация цирроза достигла той стадии, когда противовирусная терапия не может заметно улучшить функцию печени. Poordad et al. сообщают, что в исследовании Ally-1, в котором оценивалась эффективность схемы софосбувир/даклатасвир + рибавирин, частота УВО при циррозе класса С по ШЧП составила лишь 56 %, тогда как при классе А — 92 %, а классе В — 94 % [8]. В исследовании Solar 2, в котором оценивалась эффективность схемы софосбувир/ледипасвир + рибавирин, УВО при циррозе класса С не был достигнут, в основном в связи со смертью больных от прогрессирующей печеночной недостаточности [8]. Ранее наличие такой «точки невозврата» продемонстрировано в исследованиях декомпенсированного цирроза при гепатите В. Лечение аналогами нуклеозидов снижало смертность больных гепатитом В с декомпенсированным циррозом по сравнению с контролем (относительный риск 0,5; 85%-й доверительный интервал 0,3–0,8) [12]. В группе 70 больных гепатитом В с декомпенсированным циррозом, получавших энтекавир, частота летальных исходов и ТП составила в целом 17 % за 2 года, но при циррозе класса С по ШЧП — 36 %, несмотря на подавление репликации вируса в 92 % случаев и улучшение показателей по ШЧП и MELD [13].

Опубликовано множество сообщений о высокой эффективности ПППД у больных, которым эрадикация вируса крайне необходима. Эрадикация вируса сопровождается улучшением показателей MELD и ШЧП, свидетельствующем об улучшении функции печени на протяжении короткого периода наблюдения. ПППД, по-видимому, для этой группы больных относительно безопасны, большинство неблагоприятных исходов обусловлено самим по себе заболеванием, а не побочным действием терапии. Однако в части случаев ПППД непосредственного благоприятного влияния не оказывают. Чтобы установить, наступит ли улучшение функции печени позднее или не наступит совсем, будет ли прогрессировать декомпенсированный цирроз и повлечет ли за собой осложнения, необходимы более продолжительные проспективные исследования. Кроме того, время и дальнейшие исследования покажут, не повлияет ли применение ПППД негативно на систему приоритетного распределения донорских органов для нуждающихся в ТП. Наконец, установить, в каких случаях декомпенсированного цирроза терапия ПППД наименее эффективна, помогут результаты проводимых в настоящее время исследований давления в портальной системе (NCT01687257) и данных длительно существующих регистров (NCT02292706).

Конфликты интересов

M. Curry получил грантовую поддержку от Gilead Sciences Inc. и гонорары за консультации от Gilead Sciences Inc, AbbVIE и Bristol-Meyers Squibb.

Литература

- [1] Serpaggi J et al. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Hum Pathol* 2006;37:1519–1526.

- [2] Poynard T et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303–1313.
- [3] van der Meer AJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
- [4] Morgan TR et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:833–844.
- [5] Kim WR et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant* 2015;15:1–28.
- [6] Charlton M et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [7] Curry MP et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- [8] Poordad F et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for HCV infection with advanced cirrhosis or post-liver transplant recurrence. *Hepatology* 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28446>, [Epub ahead of print].
- [9] Manns M et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post-liver transplantation patients with HCV infection: preliminary results of the SOLAR-2 trial. *J Hepatol* 2015;62:S187–S188.
- [10] Foster GR et al. Cohort study of the impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224–1231.
- [11] Nagaoki Y et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection who achieved sustained virological response following interferon therapy: a large-scale, long-term cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13236>, [Epub ahead of print].
- [12] Lok AS et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284–306.
- [13] Shim JH et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.