

## Применение телопревира для лечения гепатита С у больных, перенесших трансплантацию печени (Обзор литературы и собственный опыт)

М.Ш. Хубутия<sup>1</sup>, В.Е. Сюткин<sup>1</sup>, Н.И. Гейвандова<sup>2</sup>,

А.А. Салиенко<sup>1</sup>, Т.В. Гудзовская<sup>3</sup>, М.С. Новрузбеков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ»,

<sup>3</sup> ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»

Контакты: Владимир Евгеньевич Сюткин, vladsyutkin@gmail.com

*В статье обобщены литературные данные по терапевтическому применению ингибиторов протеазы вируса гепатита С первого поколения (боцепревира и телопревира) у больных, перенесших трансплантацию печени. Проанализированы эффективность, переносимость такой терапии, особый акцент сделан на проблемах лекарственного взаимодействия между ингибиторами кальциневрина и ингибиторами протеазы вируса гепатита С. Статья проиллюстрирована собственными наблюдениями.*

**Ключевые слова:** трансплантация печени, телопревир, противовирусная терапия, гепатит С.

## The use of telaprevir for the treatment of hepatitis C in patients undergoing liver transplantation (Literature review and clinical experience)

M.Sh. Khubutiya<sup>1</sup>, V.E. Syutkin<sup>1</sup>, N.I. Geyvandova<sup>2</sup>, A.A. Salienko<sup>1</sup>,

T.V. Gudzovskaya<sup>3</sup>, M.S. Novruzbekov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol

<sup>3</sup> Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

*Authors reviewed published data concerning antiviral treatment of liver transplant recipients with 1<sup>st</sup> generation HCV protease inhibitors (telaprevir and boceprevir). Efficacy and adverse events have been analyzed with peculiar attention to drug-drug interactions between calcineurin inhibitors and HCV protease inhibitors. The article is illustrated with clinical cases.*

**Keywords:** liver transplantation, telaprevir, antiviral therapy, Hepatitis C virus.

Инфекция HCV остается одной из главных причин развития терминальных стадий болезни печени и основным показанием для ортотопической трансплантации печени (ОТП) как в России, так и за рубежом [1]. У всех реципиентов печени, у которых на момент трансплантации в крови определялась РНК HCV, инфекция возобновляется в посттрансплантационном периоде, нередко приводя к развитию тяжелой болезни трансплантата. У трети таких реципиентов через 5 лет после ОТП формируется цирроз трансплантата

печени. Дальнейшее развитие болезни приводит к декомпенсации в течение следующего года приблизительно в 40% случаев. На сегодняшний день единственным способом лечения декомпенсированного цирроза трансплантата остается ретрансплантация печени. У 2–8% реципиентов печени развивается особый вариант гепатита С – фиброзирующий холестатический гепатит (ФХГ), характеризующийся особенно высокой вирусемией HCV, быстрым развитием портального и внутريدолькового фиброза, пролиферацией желчных

протоков, холестаазом и баллонной дистрофией гепатоцитов с умеренной воспалительной реакцией [2]. Прогноз у таких больных в отсутствие эффективной противовирусной терапии (ПВТ) неблагоприятный.

До 2011 г. стандартом ПВТ у реципиентов печени, инфицированных HCV, являлась комбинация пегилированного интерферона альфа (ПЕГИФН) и рибавирина (РИБ). Получение стойкого вирусологического ответа (СВО) в данной группе больных позволяло значительно увеличить выживаемость трансплантатов и реципиентов, но частота СВО при лечении ПЕГИФН/РИБ не превышала 30% [3–5]. Появление препаратов прямого противовирусного действия открыло новую эру в лечении болезни печени, вызванной HCV. В связи с быстрым прогрессированием гепатита С после ОТП любые новые возможности ПВТ должны немедленно изучаться в этой группе больных. К настоящему времени в международной практике накопился некоторый опыт применения ингибиторов протеазы HCV (ИП) первого поколения – теллапревира и боцепревира – у наиболее тяжелых пациентов, перенесших ОТП, у которых стандартная ПВТ оказалась неэффективной [6–8]. В декабре 2012 г. препарат теллапревир (Инсиво) зарегистрирован в России для лечения больных хроническим гепатитом С.

### Эффективность тройной терапии с теллапревиром и боцепревиром

Существует небольшое количество исследований эффективности и безопасности применения теллапревира и боцепревира после ОТП. Результаты 3 исследований, носивших ретроспективный характер и опубликованных в полнотекстовом виде, суммированы в табл. 1. Pungparong et al. (2013) обобщают опыт трех центров, в которых ИП назначали 60 (25 – боцепревир и 35 – теллапревир) реципиентам печени с выраженным (вторая стадия и более) фиброзом с последующим наблюдением (в среднем в течение 35 недель). Иммуносупрессивная терапия у большинства пациентов до начала приема ИП была изменена с такролимуса на циклоспорин. К 4-й неделе приема ИП вирус перестал определяться у 6 пациентов (17%), получавших теллапревир и у 6 (25%), – принимавших боцепревир. К 12-й неделе авиремия HCV была отмечена у 28 (80%) и 10 больных (40%) в группах, получавших теллапревир и боцепревир. У 4 пациентов во

время ПВТ наблюдался вирусологический прорыв [6]. Coilly et al. (2013) сообщают о результатах многоцентрового исследования применения ИП после ОТП. Тридцать семь реципиентов получали тройную терапию с теллапревиром (19 человек) или боцепревиром (18 человек). В это исследование включали пациентов с продвинутым фиброзом (83%), а также больных, не ответивших на курс двойной терапии (ПЕГИФН/РИБ), и пациентов с ФХГ (16%). Авиремия на 4-й неделе тройной терапии была отмечена у 19 из 37 больных. К 12-й неделе авиремия наблюдалась у 27 пациентов (76%). Частоту СВО на 12-й неделе возможно было оценить у 5 пациентов, завершивших лечение теллапревиром, и у 7 больных, завершивших лечение боцепревиром. В 6 случаях получен СВО. У 6 пациентов наблюдался вирусологический прорыв. Полная последовательность NS3 фрагмента была изучена у 7 реципиентов, у которых лечение оказалось неэффективным. В каждом из случаев было выявлено не менее одной мутации устойчивости к ИП [7].

Таблица 1. Эффективность проведения тройной противовирусной терапии и данные о частоте возврата HCV

Первый автор (ссылка)	Coilly (41)	Pungparong (42)	Werner (43)
Пациенты, n	37	60	9
Препарат ВОС/TVR, n/n	18/19	25/35	0/9
Вводная фаза 4 недели, %	70	47	0
Вирусологический ответ			
4 недели, %	56/47	24/17	НО/44
8 недель, %	НО	40/НО	НО
12 недель, %	89/58	НО/80	НО/89
ЗТ, %	72/40	НО	НО
СВО12, %	71/20	НО	НО

Примечание: вирусологический ответ считался положительным при отрицательной нагрузке HCV после 9 курсов тройной терапии с или без вводной фазы; ВОС – боцепревир; ЗТ – завершение терапии (48 недель); HCV – вирус гепатита С; НО – не определяется; СВО 12 – стойкий вирусологический ответ после 12 недель завершения противовирусной терапии; TVR – теллапревир.

Werner et al. (2012) представили результаты пилотного исследования тройной ПВТ, включающей теллапревир, у 9 реципиентов печени. В 4 случаях основным компонентом иммуносупрессивной терапии являлся такролимус, в 4 других – циклоспорин и у 1 пациента основным компонентом иммуносупрессии был сиролимус. Семь из 9 реципиентов завершили 12-недельный курс тройной ПВТ. На 4-й неделе авиремия была достигнута у 4 пациентов (у 2 из которых терапия

в последующем была прервана), на 8-й неделе – у 7 и на 12-й неделе – у 8 [8].

Интересны результаты многоцентрового североамериканского исследования CRUSH-C, опубликованного к настоящему времени в виде тезисов [9]. Исследование включало 112 реципиентов печени, получавших тройную ПВТ с теллапревиром (88% пациентов) или боцепревиром (12% пациентов). Лечение большинства больных (96%) начинали с двойной терапии. В четверти случаев вводная фаза составляла более 60 суток, а в 13% – более 90 суток. Авиремия была отмечена на 4-й неделе у 66% пациентов, на 12-й неделе – у 84%. Авиремия с 4-й по 12-ю неделю тройной терапии сохранялась в 64% случаев. У 43 пациентов оказалась возможной оценка СВО через 4 недели наблюдения после завершения ПВТ. Стойкий ответ отмечен в 65% случаев. В исследование были включены 30 реципиентов с тяжелыми формами поражения печени (цирроз трансплантата – у 18 пациентов и ФХГ – у 12). Авиремия с 4-й по 12-ю неделю и СВО чаще наблюдались в подгруппе больных с нетяжелыми, чем с тяжелыми формами гепатита (48% и 69%,  $p=0,05$  и 44% и 71%,  $p=0,14$  соответственно).

Опубликованные к настоящему времени результаты демонстрируют возможность применения ИП первого поколения для лечения таких реципиентов печени, у которых развился тяжелый гепатит С трансплантата, а стандартная терапия ПЕГИФН/РИБ оказалась неэффективной. Ожидаются результаты проспективного исследования применения теллапревира после ОТП (REPLACE: NCT01571583).

#### **Переносимость тройной терапии с теллапревиром и боцепревиром**

Переносимость ПВТ у больных после ОТП является одним из ее серьезных ограничений. В систематических обзорах, посвященных двойной терапии (ПЕГИФН/РИБ) сообщается о необходимости снижения дозы РИБ и (или) ПЕГИФН у 70% пациентов. Частота преждевременного прекращения терапии составляет около 30% [3–5]. К основным осложнениям стандартной ПВТ относятся инфекционные и гематоксические. В табл. 2 суммированы сообщенные в литературе нежелательные явления, наблюдающиеся при проведении тройной ПВТ с ИП. Наиболее частым осложнением оказываются цитопении, которые легко корригируются и обычно не угрожают жизни пациента. Более тяжелым осложнением

являются инфекции, которые могут привести к декомпенсации болезни трансплантата и даже смерти пациента. Werner et al. (2012) сообщают о пациенте, прервавшем ПВТ на 2-й неделе в связи с тяжелой пневмонией [8]. Pungprapong et al. (2013) наблюдали 7 случаев инфекционных осложнений, развившихся на фоне ПВТ: перидонтальный абсцесс (1), инфекция мочевых путей (2), целлюлит нижних конечностей (1), синусит (1), пневмония (1) и опоясывающий лишай (1). Два пациента умерли, и у 3 развилась декомпенсация цирроза трансплантата [6]. В серии наблюдений, сообщенных Coilly et al. (2013), инфекционные осложнения имели место в 10 случаях, 3 пациента умерли. Авторы наблюдали 2 случая пневмонии, 4 случая инфекции мочевых путей, рожистое воспаление, перитонит, цитомегаловирусную инфекцию и пневмоцистоз с аспергиллезом у 1 пациента [7]. Тройную терапию не следует назначать слабым, истощенным больным, у которых ранее был отмечен эпизод декомпенсации болезни печени. Специфическим нежелательным признаком, наблюдающимся у реципиентов печени, получающих ПВТ, является увеличение риска развития острого клеточного отторжения (ОКО), которое имело место у 6% таких пациентов. Проведенные исследования не обнаружили статистически значимых различий в частоте ОКО по сравнению с группой больных, не получавших ПВТ [10, 11]. Увеличение иммуносупрессии эффективно в большинстве случаев ОКО. При проведении тройной ПВТ с ИП риск развития гистологически подтвержденного ОКО не возрастает по сравнению с группой больных, получающих ПЕГИФН/РИБ, и составляет 4–6% [6–8]. В отличие от иммунокомпетентных больных гепатитом С у реципиентов печени не отмечено развития тяжелых дерматологических осложнений при лечении ИП.

#### **Взаимодействие с иммуносупрессантами**

ИП (теллапревир и боцепревир), а также ингибиторы кальциневрина (такролимус и циклоспорин), используемые в качестве иммуносупрессивной терапии после ОТП, являются субстратами и ингибиторами субъединицы цитохрома CYP3A4 и р-гликопротеина, что предполагает наличие лекарственных взаимодействий. Узкий диапазон терапевтических концентраций иммуносупрессантов предопределяет критический характер этих взаимодействий. Одновременное с теллапревиром назначение такролимуса здоровым добро-

Таблица 2. Данные по безопасности на тройной терапии рецидива HCV после трансплантации печени

Первый автор (ссылка)	Coilly (41)	Pungprapong (42)
Пациенты, n	37	60
Цитопения		
Анемия (Hb < 8 г/дл), %	32	НО
Лейкопения (NC < 1 г/л), %	40	НО
Тромбоцитопения (PC < 50 г/л), %	32	НО
Ведение		
Снижение дозы РИБ, %	70	93
Использование ЭПО, %	97	85
Переливание эр. массы, %	35	53
Использование ГСФ, %	8	33
Использование эльтромбопага, %	0	5
Другие побочные явления		
ПБОО, n	0	3
Почечная недостаточность, n	5	23
Инфекции, n	10	7
Смерть, n	3	2

Примечание: ПБОО – подтвержденное биопсией острое клеточное отторжение; Hb – уровень гемоглобина; HCV – вирус гепатита С; ЭПО – эритропоэтин; ГСФ – гранулоцит-стимулирующий фактор; НО – не определяется; NC – количество нейтрофилов; РИБ – рибавирин; PC – количество тромбоцитов; TVR – теллапревир.

вольцам приводило к увеличению концентрации последнего в крови в 70 раз, а циклоспорина – в 4,6 раза [12]. При одновременном назначении с боцепревиrom концентрация ингибиторов кальциневрина увеличивается не столь значительно – в 17 и 2,7 раза для такролимуса и циклоспорина соответственно [13]. Наоборот, прием разовых доз циклоспорина и такролимуса не оказывал существенного влияния на фармакокинетику ИП.

Werner et al. (2012) ежедневно определяли базовые концентрации такролимуса и циклоспорина у 8 реципиентов печени в течение первых 6–8 суток тройной ПВТ [8]. Такролимус назначали пациентам в дозе 0,5 мг в неделю однократно для поддержания целевой концентрации препарата в крови в диапазоне от 5 до 7 нг/мл. Такие еженедельные приемы препарата можно соотнести с ежедневным приемом 0,05 мг такролимуса, т.е. с уменьшением суточной дозы такролимуса в 22 раза от исходной дозы. Концентрация такролимуса была выше 7 нг/мл в течение 28% времени приема препарата (при абсолютном максимуме 20 нг/мл) и ниже, чем 5 нг/мл в течение 32%

времени его приема (при абсолютном минимуме 2,5 нг/мл).

Суточная доза циклоспорина по протоколу исследования первоначально снижалась на 50% от исходной и далее по необходимости для поддержания концентрации циклоспорина в крови в диапазоне 70–100 нг/мл; препарат принимали ежедневно. Средняя суточная доза циклоспорина составила 48,5 мг, что соответствовало в среднем 2,5-кратному снижению от исходной дозы. Превышение целевых концентраций циклоспорина зарегистрировано в течение 13% времени приема препарата (максимально – 206 нг/мл), а снижение – в течение 21% времени его приема (минимально – 39 нг/мл). Coilly et al. (2013) уменьшали дозу циклоспорина в 1,8 раза при лечении боцепревиrom и в 3,4 раза – при лечении теллапревиrom. Доза такролимуса при лечении боцепревиrom сокращалась в 5,2 раза, а при лечении теллапревиrom – в 23,8 раза по сравнению с исходным уровнем [7].

Таким образом, в литературе сообщается о возможности использования обоих ингибиторов кальциневрина при проведении тройной ПВТ, однако практические аспекты их применения имеют особенности, позволяющие отдать предпочтение циклоспорину. Помимо неудобного подбора режима назначения такролимуса, существует опасность получения токсических концентраций последнего в первые сутки после приема недельной дозы, что может ухудшить работу почек и привести к уменьшению экскреции рибавирина и, соответственно, усугублению анемии.

Мы применяли теллапревир у 3 больных, у которых после ОТП развился возвратный активный гепатит С с быстрым прогрессированием болезни. Приводим наши наблюдения.

#### Клиническое наблюдение 1

Мужчина 42 лет массой тела 65 кг в ноябре 2011 г. перенес ОТП в связи с гепатоцеллюлярным раком малых размеров на фоне компенсированного цирроза печени в исходе хронического гепатита С. После операции пациент получал иммуносупрессивную терапию такролимусом в суточной дозе 2 мг, обеспечивавшей концентрацию препарата в крови в диапазоне 7–9 нг/мл. В раннем посттрансплантационном периоде у пациента наблюдалась возвратная инфекция HCV (1b генотипа) с высокой вирусемией ( $2,8 \times 10^7$  МЕ/мл), сопровождавшаяся развитием активного гепатита. Уже через 4 месяца после ОТП активность

АЛТ превышала верхнюю границу нормы (ВГН) в 12 раз, однако при гистологическом исследовании ткани печени были выявлены весьма скромные изменения: признаки гепатита низкой активности со слабым фиброзом (A1F1 по шкале METAVIR) при отсутствии значимого отторжения (Banff-3). Была инициирована ПВТ препаратами ПЕГИФН альфа 2а в стандартной дозе 180 мкг в неделю и РИБ (1000 мг/сут). Получен быстрый и выраженный биохимический ответ со снижением активности АЛТ до 2 ВГН, однако уровень вирусемии оставался прежним, и через 24 недели ПВТ была прекращена в связи с неэффективностью, а пациент расценен как «неответчик». Следует отметить хорошую переносимость ПВТ, минимальное снижение содержания гемоглобина, отсутствие других нежелательных явлений. Вскоре после отмены ПВТ возобновилась прежняя активность гепатита, и через год после завершения ПВТ (в августе 2013 г.) повторная биопсия печени выявила тяжелый гепатит с мостовидными некрозами; оценка гистологической активности и фиброза – A4F3.

В связи с неэффективностью первого курса ПВТ и быстрым прогрессированием болезни была запланирована тройная ПВТ, включающая теллапревир, которую удалось начать только в конце октября 2013 г., практически через 2 года после ОТП. Отсрочка в проведении второго курса ПВТ была связана с развитием у пациента тяжелой пневмонии, гипергликемии, декомпенсации болезни печени с гипоальбуминемией (30 г/л) и печеночной энцефалопатией. В течение 2 месяцев в условиях отделения реанимации, а затем палаты интенсивного наблюдения была получена клиническая компенсация диабета и функций печени. Учитывая особенности лекарственного взаимодействия между теллапревиром и ингибиторами кальциневрина, была проведена конверсия иммуносупрессии с такролимуса на циклоспорин. После подбора дозы циклоспорина начата ПВТ, включавшая ПЕГИФН альфа 2b (80 мкг/нед), РИБ (800 мг/сут) и теллапревир в дозе 2250 мг/сут (по 750 мг трехкратно). Перед началом ПВТ вирусемия HCV составила  $3,3 \times 10^8$  МЕ/мл. В первый день приема теллапревира суточная доза циклоспорина была снижена со 150 до 50 мг при однократном приеме с контролем концентрации циклоспорина через день. В последующем была подобрана доза циклоспорина 25 и 50 мг через день для достижения целевых концентраций препарата в крови. Уже через 2 недели после начала ПВТ активность АЛТ снизилась до 2 ВГН, а в последующем (к

8-й неделе) – почти до нормы (с минимальным значением 47 МЕ/л). К 4-й неделе ПВТ вирусемия HCV составила 200 МЕ/мл, к 8-й неделе ПВТ – 620 МЕ/мл, а к 12-й неделе ПВТ был зафиксирован вирусологический прорыв с возобновлением репликации HCV до  $1,5 \times 10^6$  МЕ/мл. Таким образом, несмотря на значительное снижение показателей активности АЛТ и АСТ, у пациента наблюдался вирусологический прорыв. ПВТ была остановлена.

### **Клиническое наблюдение 2**

Пациентке 1983 г.р. в феврале 2009 г. была выполнена ОТП по поводу декомпенсированного цирроза печени в исходе хронического гепатита С. Послеоперационный период осложнился тяжелым ишемически-реперфузионным повреждением трансплантата с подъемом активности АЛТ и АСТ до 10 000 и 12 000 МЕ/л соответственно. К 37-м суткам после ОТП активность ферментов практически нормализовалась. Уже через 2 месяца после ОТП был зафиксирован возврат репликации HCV (1b генотипа) с высокой вирусемией ( $5,7 \times 10^7$  МЕ/мл). Пациентка получала иммуносупрессивную терапию такролимусом, микофенолатом и преднизолоном. Согласно принятой схеме микофенолат и преднизолон были последовательно отменены через 3 месяца после ОТП. 25.05.09 была проведена пункционная биопсия печени, выявившая активный хронический гепатит С низкой степени активности. С учетом увеличения активности АЛТ до 3 ВГН была начата ПВТ препаратами ПЕГИФН альфа 2b в недельной дозе 50 мкг (при массе тела 53 кг) и РИБ в суточной дозе 400 мг. К 4-й неделе вирусемия HCV уменьшилась незначительно –  $4,4 \times 10^6$  МЕ/мл. Однако на фоне лечения наблюдалось резкое падение показателей красной крови (минимальное содержание гемоглобина – 42 г/л), что совпало с возобновлением обильной менструации. На 6-й неделе ПВТ была прекращена. Проводили трансфузии эритроцитарной массы, назначали препараты эритропоэтина.

После восстановления показателей красной крови в октябре 2009 г. была предпринята повторная попытка ПВТ: монотерапия ПЕГИФН альфа 2b в дозе 50 мкг в неделю в течение 4 недель без вирусологической динамики с последующей заменой на ПЕГИФН альфа 2а в стандартной дозе 180 мкг в неделю. Доза РИБ в начале терапии составляла 400 мг/сут, однако в течение месяца дозу удалось повысить до 800 мг/сут. Терапию

проводили в течение 12 недель без вирусологического ответа. В связи с развитием анемии и нейтропении назначали эритропоэтин и филграстим. С учетом неэффективности (отсутствия вирусологического ответа) ПВТ решено было прекратить.

Течение болезни осложнилось развитием стриктуры билиарного анастомоза, а также большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Проведены попытки эндоскопической папиллосфинктеротомии и дренирования желчных протоков. В связи с неэффективностью этих мероприятий 20.12.10 была выполнена гепатико-еюностомия на отключенной по Ру петле тощей кишки. В последующем пациентка наблюдалась преимущественно по месту жительства; периодически у нее отмечалось увеличение активности АЛТ и АСТ. В декабре 2011 г. активность АЛТ достигла 14 ВГН. Была проведена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании ткани печени верифицирован монолобулярный цирроз трансплантата умеренной активности (A2 по шкале METAVIR). Активность гепатита спонтанно уменьшилась, и в течение последующих 2 лет наблюдения декомпенсация цирроза не развилась, несмотря на появление ультразвуковых признаков цирроза печени.

В связи с развитием цирроза печеночного трансплантата и высоким риском декомпенсации болезни печени в ноябре 2013 г. принято решение предпринять очередную попытку ПВТ, включающую теллапревир. Была проведена конверсия иммуносупрессивной терапии с заменой такролимуса на циклоспорин, суточная доза которого составила 150 мг. 11 ноября 2013 г. начата терапия ПЕГИФН альфа 2b в дозе 80 мкг в неделю, РИБ в дозе 800 мг/сут и теллапревиром в стандартной дозе 2250 мг/сут, разделенной на три приема. К 4-й неделе ПВТ была отмечена авиремия, которая сохранялась в течение последующих 8 недель тройной терапии и 4 недель стандартной терапии ПЕГИФН альфа 2b и РИБ, которую пациентка получает до настоящего времени. Особенностью настоящего курса ПВТ было развитие депрессивного синдрома умеренной выраженности, проявления которого компенсированы назначением циталопрама. С первых суток приема теллапревира суточная доза циклоспорина была редуцирована до 50 мг, а в последующем – до 25 мг. На фоне ПВТ развилась анемия со снижением гемоглобина до 76 г/л к 12-й неделе. На 12-й неделе терапии у пациентки на фоне падения содержания нейтрофилов до  $0,43 \times 10^9/\text{л}$  появилась

лихорадка до  $40^\circ\text{C}$ . Никаких локальных очагов инфекции при обследовании выявлено не было. В течение 3 суток на фоне однократного введения филграстима и антибактериальной терапии (цефазолин) температура тела нормализовалась, а общее состояние пациентки значительно улучшилось. После завершения приема теллапревира больная возобновила прием 150 мг циклоспорина в сутки. Лечение ПЕГИФН/РИБ продолжено в течение последующих 36 недель, периодически пациентка получала препараты эритропоэтина. В связи с развитием гипертрихоза, гиперплазии десен, артериальной гипертензии, а также гиперкалиемии после окончания приема теллапревира иммуносупрессивная терапия вновь изменена на такролимус. В настоящее время у пациентки сохраняется авиремия HCV в течение 12 недель наблюдения после завершения ПВТ.

### **Клиническое наблюдение 3**

Пациентке 1959 г.р. в октябре 2011 г. была выполнена ОТП по поводу декомпенсированного цирроза печени HCV-этиологии, вызванного вирусом 1b генотипа. Уже на 10-е сутки после операции был зафиксирован возврат инфекции HCV с вирусной нагрузкой  $5,23 \times 10^6$  МЕ/мл. Начиная с 55-х суток после ОТП быстро появились и нарастали признаки дисфункции трансплантата, в крови выявлена ДНК CMV. Проводили терапию ганцикловиром в суточной дозе 500 мг внутривенно с последующим переводом на валацикловир в дозе 900 мг/сут в течение 4 недель. Получена авиремия CMV, однако, несмотря на проводимую терапию, показатели активности АЛТ и АСТ и содержание билирубина в крови непрерывно возрастали, достигнув максимума к апрелю 2012 г. (билирубин – 220 мкмоль/л, АЛТ – 222 МЕ/мл, АСТ – 54 МЕ/мл). От выполнения пункционной биопсии печени пришлось отказаться в связи с отсутствием безопасного доступа для пункции на фоне нарастания асцита и правостороннего гидроторакса. Исключены инфекции EBV, стриктура билиарного анастомоза, недостаточность иммуносупрессии. Предполагается, что причиной дисфункции трансплантата является возвратный гепатит С, возможно, ФХГ. Начата ПВТ препаратами ПЕГИФН альфа 2a в дозе 180 мкг и РИБ в дозе 800 мг/сут (при массе тела пациентки 57 кг). Переносимость терапии была удовлетворительной. К 4-й неделе ПВТ наблюдался частичный вирусологический ответ со снижением вирусемии до 4800 МЕ/мл, нормализацией АЛТ, однако к

12-й неделе уровень вирусемии HCV вновь вырос до исходных показателей. В связи с явным клиническим улучшением, разрешением желтухи и нормализацией всех функциональных печеночных проб ПВТ была продолжена до 24 недель, что не привело к какой-либо положительной динамике со стороны вирусемии: РНК HCV сохранялась в диапазоне  $3,4 \times 10^6$  –  $6,1 \times 10^6$  МЕ/мл. После отмены ПВТ в течение последующего года у пациентки возобновились признаки активного гепатита. Через 23 месяца после ОТП плотность печени, по данным фиброзэластометрии, составила 48 кПа, а при биопсии получена картина сформированного активного цирроза трансплантата. Следует отметить, что на протяжении всего периода наблюдения, начиная с первого курса ПВТ, у пациентки имела место склонность к гипоальбуминемии (содержание альбумина в крови колебалось в диапазоне 30–35 г/л). Принципиальное решение о желательности проведения повторного курса ПВТ с теллапревиром было принято вскоре после возобновления лабораторных признаков активного гепатита весной 2013 г., однако доступным для нашей пациентки теллапревир оказался только в апреле 2014 г.

С августа 2013 г. концентрация альбумина в крови при рутинном лабораторном контроле опустилась ниже 30 г/л, нарастала тромбоцитопения (до 45 000 в мкл). После операции пациентка получила иммуносупрессивную терапию такролимусом в суточной дозе 4 мг, обеспечивавшей концентрацию препарата в крови в диапазоне 7–9 нг/мл. В плане подготовки к проведению тройной терапии в ноябре 2013 г. больной была произведена конверсия иммуносупрессивной терапии на циклоспорин, начат прием эльтромбопага в дозе 25 мг через день. Постепенно нарастало содержание билирубина в крови, достигая к марту 2014 г. 73 мкмоль/л. Показатели функции почек оставались в пределах нормы. Асцит отсутствовал. С учетом появления признаков декомпенсации цирроза трансплантата (оценка по Child-Pugh – 9 баллов, MELD – 15) принято решение о начале ПВТ с вводной фазы терапии ПЕГИФН альфа 2а в дозе 180 мкг и РИБ (600 мг/сут). На этом фоне наблюдалось быстрое снижение активности АЛТ до нормы, АСТ – со 153 до 62 МЕ/мл. Однако содержание билирубина продолжало несколько возрастать, достигая максимально 110 мкмоль/л. Уровень тромбоцитов удавалось поддерживать в диапазоне 80 000–100 000 в мкл. В связи с развитием анемии (Hb снизился со 119 до 100 г/л) и нейтропении (0,7 кл/мкл) назначали эритропоз-

тин и филграстим. Теллапревир оказался доступен в апреле 2014 г. и был присоединен к ПВТ с 6-й недели в стандартной суточной дозе 2250 мг, разделенной на два приема. Уже через 2 недели после начала приема теллапревира была получена вирусемия HCV, которая сохранялась в течение всего периода приема теллапревира и после его завершения. Однако на 5-й неделе тройной ПВТ у больной отметили появление асцита, отеки ног, правосторонний гидроторакс. Содержание альбумина в крови было 24 г/л. На фоне введения альбумина, мочегонной терапии явления отечно-асцитического синдрома были купированы, и через 5 недель верошпирон был отменен. Показатели билирубина и альбумина вернулись к исходным значениям, асцит не возобновился.

Переносимость тройной терапии была удовлетворительной. Тромбоцитопению в начале ПВТ корректировали приемом эльтромбопага в дозе 25 мг через день. На фоне ПВТ отмечено постепенное снижение числа тромбоцитов до 42 000 в мкл к 13-й неделе ПВТ, что потребовало повышения дозы эльтромбопага до 25 мг в сутки, а с 14-й недели – до 50 мг в сутки со снижением дозы ПЕГИФН до 135 мкг в неделю. Дважды, на 7-й и 11-й неделях ПВТ, на фоне нейтропении у больной отмечалась гипертермия. Лечение цефазолином было успешным. На 9-й неделе тройной терапии у пациентки появились кожная сыпь 1-й степени и зуд, в связи с чем был добавлен дезлоратадин в дозе 5 мг в сутки. Тем не менее за 3 суток до завершения полного курса тройной терапии теллапревир пришлось отменить из-за носовых кровотечений, нарастающего кожного зуда, была продолжена терапия ПЕГИФН и РИБ. После завершения приема теллапревира пациентка возобновила прием 150 мг циклоспорина в сутки. На момент написания работы пациентка завершает ПВТ; у нее сохраняется вирусемия HCV, нормальные показатели активности АЛТ и АСТ, не нарастают гипербилирубинемия и гипоальбуминемия.

### Обсуждение наших наблюдений

Таким образом, мы инициировали ПВТ, включающую теллапревир, 3 реципиентам печени, у которых после ОТП развились тяжелые формы болезни, угрожающие потерей трансплантата. В первом случае – гепатит высокой степени активности с септальным фиброзом, во втором – компенсированный цирроз печени. У нашей третьей пациентки ПВТ была начата уже на стадии

декомпенсированного цирроза и представляла известный риск, однако альтернативные методы лечения были недоступны. Несмотря на различия в клинической картине, существует ряд особенностей, объединяющих этих больных. Во-первых, быстро прогрессирующее течение гепатита с развитием выраженного фиброза в первый год после ОТП. Во-вторых, неблагоприятный для лечения полиморфизм интерлейкина 28В в локусах rs8099917 (TG или GG) и rs12979860 (CT или TT) и, как следствие, отсутствие ответа на стандартную терапию ПЕГИФН и РИБ. Кроме того, все наши пациенты получали иммуносупрессивную терапию такролимусом, который перед началом лечения теллапревиром был заменен на циклоспорин. Нами был выбран целевой диапазон с базовой концентрацией циклоспорина 100–150 нг/мл. Снижение суточной дозы циклоспорина на фоне приема теллапревира в 3–4 раза от исходной дозы обеспечивало адекватный уровень иммуносупрессии; эпизодов отторжения трансплантата или токсичности циклоспорина не наблюдалось.

Эффективность лечения оказалась различной. В первом случае нам не удалось достичь поставленной цели, и гепатит продолжает прогрессировать с формированием цирроза трансплантата. У второй пациентки с компенсированным циррозом печени получена авиремия, и поэтому шансы на полный успех, т.е. эрадикация вируса, остаются высокими. В третьем случае целесообразность назначения ПВТ наиболее спорна. К сожалению, темпы прогрессирования болезни опередили возможность доступа к теллапревиру, и лечение было начато уже на стадии декомпенсированного цирроза трансплантата печени. На фоне терапии не произошло ухудшения функционального состояния печени, оцененного по Child-Pugh и MELD. Мы надеемся, что авиремия сохранится и после завершения ПВТ, что, возможно, замедлит темпы развития болезни и улучшит прогноз. Терапию на этом этапе можно считать полностью оправданной, если в перспективе обсуждать возможность ретрансплантации печени.

Первый опыт применения теллапревира в России у больных, перенесших ОТП, продемонстрировал относительную безопасность такого лечения. В исследовании CUPIC, проведенном у иммунокомпетентных больных с циррозом печени, было показано, что частота серьезных осложнений тройной терапии с теллапревиром и боцепревиром, а также отмена ПВТ зависят от количества тромбоцитов и уровня альбумина крови. Так, серьезные осложнения или даже

смерть пациентов, у которых имели место тромбоцитопения (менее 100 000 в мкл) и гипоальбуминемия (менее 35 г/л), наблюдались в 44% случаев [14]. Кроме того, Dultz et al. (2013) показали, что вероятность декомпенсации цирроза печени на фоне ПВТ пропорциональна оценке MELD. Так, при значении MELD, превышающем 14, вероятность декомпенсации цирроза будет более 80% [15]. У нашей третьей пациентки (помимо цирроза печени) состояние отягощалось необходимостью приема иммуносупрессивных препаратов, однако лечение происходило без значительных эксцессов и даже не потребовало трансфузий эритроцитов.

### Заключение

Первыми препаратами, одобренными для клинического применения в мире и в России у больных хроническим гепатитом С, явились ИП первого поколения (теллапревир и боцепревир). Появление этих препаратов позволило удвоить частоту СВО у реципиентов печени, инфицированных HCV 1-го генотипа. Время «клинической жизни» теллапревира и боцепревира оказалось невелико. Их активное применение в США, Канаде и странах Западной Европы ограничилось 2011–2013 гг., что связано с рядом сложностей в использовании этих препаратов. В настоящее время в мире зарегистрировано еще несколько препаратов прямого противовирусного действия, относящихся к классу ИП второго поколения (симепревир), ингибиторов полимеразы (софосбувир) и ингибиторов NS5A комплекса вируса гепатита С (даклатасвир, ледипасвир). В завершающую фазу клинических испытаний вступило еще несколько новых молекул и их комбинаций. Новые препараты обладают сопоставимой клинической эффективностью, лучшим профилем безопасности, имеют меньшее количество лекарственных взаимодействий. Опыт назначения этих препаратов после ОТП ограничивается отдельными клиническими наблюдениями или небольшими сериями случаев. Наряду с боцепревиром и теллапревиром из препаратов прямого противовирусного действия в России к настоящему времени зарегистрирован для клинического применения только симепревир, высокая стоимость которого существенно ограничивает возможности лечения. Накопленный опыт применения ИП первого поколения после ОТП несомненно окажется полезным при лечении современными препаратами возвратного гепатита С у реципиентов печени.

Литература

1. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database / M. Charlton, K. Ruppert, S.H. Belle, et al. // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10, N.9. – P. 1120–1130.
2. Berenguer M. Hepatitis C virus-associated cholestatic hepatitis: we cannot seem to agree on diagnostic criteria / M. Berenguer, G. Mccaughan // *Liver Transpl.* – 2013. – Vol. 19, N.2. – P. 115–117.
3. Interferon-based combination antiviral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis / C.S. Wang, H.H. Ko, E.M. Yoshida, et al. // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6, N.7. – P. 1586–1599.
4. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies / E. Xirouchakis, C. Triantos, P. Manousou, et al. // *J. Viral Hepat.* – 2008. – Vol. 15, N.10. – P. 699–709.
5. Berenguer, M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin / M. Berenguer // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49, N.2. – P. 274–287.
6. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation / S. Pungpapong, B.A. Aqel, L. Koning, et al. // *Liver Transpl.* – 2013. – Vol. 19, N.7. – P. 690–700.
7. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience / A. Coilly, B. Roche, J. Dumortier, et al. // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60, N.1. – P. 78–86.
8. Telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study providing safety and efficacy data / C.R. Werner, D.P. Egetemeyr, U.M. Lauer, et al. // *Liver Transpl.* – 2012. – Vol. 18, N.12. – P. 1464–1470.
9. A multicenter study of protease inhibitor-triple therapy in HCV-infected liver transplant recipients: report from the CRUSH-C Group / E. Verna, J. Burton, J. O'leary [et al.] // Abstracts of the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. – 2013. Amsterdam, The Netherlands. – Abst. 25.
10. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials / N. Chalasani, C. Manzarbeitia, P. Ferenci, et al. // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41, N.2. – P. 289–298.
11. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study / D. Samuel, T. Bizollon, C. Feray, et al. // *Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 124, N.3. – P. 642–650.
12. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus / V. Garg, R. Van Heeswijk, J.E. Lee, et al. // *Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, N.1. – P. 20–27.
13. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers / E. Hulskotte, S. Gupta, F. Xuan, et al. // *Hepatol.* – 2012. – Vol. 56, N.5. – P. 1622–1630.
14. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890 / C. Hezode, H. Fontaine, C. Dorival, et al. // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59, N.3. – P. 434–441.
15. Baseline MELD score predicts hepatic decompensation during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and advanced cirrhosis / G. Dultz, M. Seelhof, E. Herrmann, et al. // *PLoS one.* – 2013. – Vol. 8, N.8. – E71262.

## References

1. Charlton M., Ruppert K., Belle S.H., et al. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database. *Liver Transpl.* 2004; 10 (9): 1120–1130.
2. Berenguer M., Mccaughan G. Hepatitis C virus-associated cholestatic hepatitis: we cannot seem to agree on diagnostic criteria. *Liver Transpl.* 2013; 19 (2): 115–117.
3. Wang C.S., Ko H.H., Yoshida E.M., et al. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (7): 1586–1599.
4. Xirouchakis E., Triantos C., Manousou P., et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J. Viral. Hepat.* 2008; 15 (10): 699–709.
5. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J. Hepatol.* 2008; 49 (2): 274–287.
6. Pungpapong S., Aql B.A., Koning L., et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19 (7): 690–700.
7. Coilly A., Roche B., Dumortier J., et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J. Hepatol.* 2014; 60 (1): 78–86.
8. Werner C.R., Egetemeyr D.P., Lauer U.M., et al. Telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study providing safety and efficacy data. *Liver Transpl.* 2012; 18 (12): 1464–1470.
9. Verna E., Burton J., O'leary J., et al. A multicenter study of protease inhibitor-triple therapy in HCV-infected liver transplant recipients: report from the CRUSH-C Group. *Abstracts of the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver.* Amsterdam, The Netherlands, 2013. Abst. 25.
10. Chalasani N., Manzarbeitia C., Ferenci P., et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatol.* 2005; 41 (2): 289–298.
11. Samuel D., Bizollon T., Feray C., et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterol.* 2003; 124 (3): 642–650.
12. Garg V., Van Heeswijk R., Lee J.E., et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatol.* 2011; 54 (1): 20–27.
13. Hulskotte E., Gupta S., Xuan F., et al. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatol.* 2012; 56 (5): 1622–1630.
14. Hezode C., Fontaine H., Dorival C., et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J. Hepatol.* 2013; 59 (3): 434–441.
15. Dultz G., Seelhof M., Herrmann E., et al. Baseline MELD score predicts hepatic decompensation during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and advanced cirrhosis. *PLoS one.* 2013; 8 (8): E71262.