

## Лечение гепатита С

### с использованием препаратов прямого противовирусного действия у больных, перенесших трансплантацию печени



**В.Е. Сюткин, А.А. Салиенко,  
М.С. Новрузбеков**

*ГБУЗ «НИИ скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва*

Докладчик – Владимир Евгеньевич Сюткин,  
vladsyutkin@gmail.com

**V.E. Syutkin, A.A. Salienko, M.S. Novruzbekov**

*N.V. Sklifosovsky Research Institute  
for Emergency Medicine*

*of Moscow Healthcare Department, Moscow*

За период с 2000 по 2014 гг. В Московском центре трансплантации печени (МЦТП) были проведены 318 ортотопических трансплантаций печени (ОТП) от донора со смертью мозга. В различные годы в структуре оперированных пациентов доля больных, инфицированных HCV, составляла от 30 до 50%. Возврат HCV после трансплантации печени наблюдается у всех реципиентов и обычно сопровождается увеличением вирусемии в 50–100 раз. Под влиянием иммуносупрессивной терапии болезнь проявляется раньше и прогрессирует значительно быстрее, чем у иммунокомпетентных пациентов. Формирование цирроза трансплантированной печени имеет место у 30% реципиентов, не получавших противовирусную терапию (ПВТ), к 5 годам наблюдения. В 3–8% случаев развивается особое злокачественное течение гепатита С, получившее название «фиброзирующий холестатический гепатит». До 2011 г. в мире и до 2013 г. в России существовал единственный способ лечения возвратного гепатита С – комбинацией пегилированного интерферона альфа (Пег-ИФН) и рибавирина (Р). Эффективность такой терапии, по данным мета-анализов, составляла 27–41%.

В МЦТП проведены 60 курсов Пег-ИФН/Р больным, перенесшим ОТП по поводу терми-

нальных стадий гепатита С. Стойкий вирусологический ответ (СВО) наблюдался в 24 случаях (40%), рецидив HCV после завершения ПВТ – в 18 (30%), «нулевой» ответ (НО) – в 13 (22%). У 5 реципиентов ПВТ была прервана на ранних сроках. СВО получен в 11 (61%) из 18 курсов ПВТ при 2-м или 3-м генотипе HCV и в 13 (31%) из 42 курсов ПВТ при 1-м генотипе HCV ( $p = 0,04$ ).

С 2011 г. в мире появляются новые препараты прямого противовирусного действия (ПППД), относящиеся к классам ингибиторов протеазы (ИП) HCV (телапревир – ТПВ, боцепревир – БПВ, симепревир – СИМ, паритапревир – ППВ), ингибиторов NS5A фрагмента HCV (даклатасвир – ДСВ, ледипасвир – ЛСВ, омбитасвир – ОСВ) и ингибиторов полимеразы HCV (софосбувир – СОФ, дасабувир – ДБВ). Причем ТПВ и БПВ возможно применять только совместно с Пег-ИФН/Р. Остальные препараты и их комбинации можно использовать как совместно с Пег-ИФН/Р, так и в безинтерфероновых режимах ПВТ. Существуют фиксированные комбинации ПППД: ЛСВ/СОФ и ППВ (фармакокинетические показатели которого улучшены ритонавиром)/ОСВ/ДБВ, которые возможно применять с или без Р (комбинация 3D).

С 2013 г. в МЦТП инициирован 21 курс ПВТ с использованием ПППД по поводу возвратного гепатита С, в том числе: 12 курсов тройной терапии, включающей Пег-ИФН/Р (6 курсов Пег-ИФН/Р/ТПВ, 3 курса Пег-ИФН/Р/СИМ и 3 курса Пег-ИФН/Р/СОФ), а также 9 курсов ПВТ без Пег-ИФН (3 курса СОФ/СИМ, 2 курса СОФ/ДСВ, 3 курса СОФ/Р и 1 курс 3D).

Эффективность ПВТ, включающей Пег-ИФН/Р и ИП, у иммунокомпетентных больных гепатитом С составляет 75–85%, однако она существенно ниже в подгруппах пациентов с НО на предшествующую терапию Пег-ИФН/Р (29–44%). Из 9 наших больных, получавших Пег-ИФН/Р/ИП, у 5 ПВТ проведена повторно, причем у 2 был НО на предыдущий курс, в 2 случаях имел место цирроз, а еще в 4 – выраженный фиброз печени. СВО был получен только у 2 из 9 пациентов. В 2 случаях отмечен рецидив после завершения ПВТ, в 4 – НО, длительность наблюдения одной пациентки пока недостаточна для оценки эффективности ПВТ.

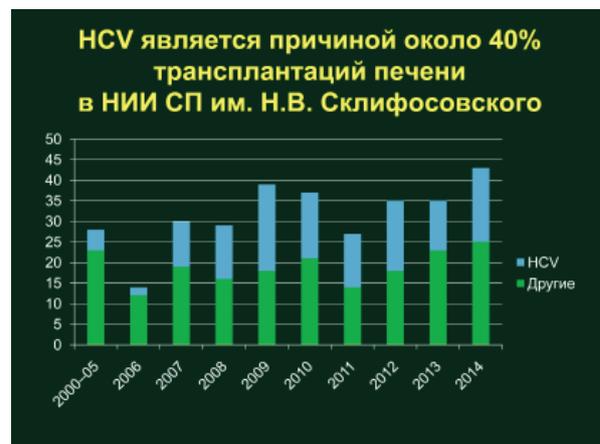
В связи с наличием лекарственных взаимодействий между ТПВ и ингибиторами кальциневрина, всем пациентам, получавшим ТПВ, была предварительно проведена конверсия иммуносупрессии на циклоспорин с редукцией дозы последнего. Из-за выраженной анемии в 5 из 6 курсов Пег-ИФН/Р/ТПВ применяли эритропоэтин, в 1 – трансфузии эритроцитарной массы. Для коррекции нейтропении 4 пациентам назна-

чали филграстим, 2 – элтромбопаг. У 2 больных наблюдались инфекционные осложнения, у 1 развилась депрессия.

Терапия Пег-ИФН/Р/СОФ в течение 12 недель была назначена 2 пациентам с 1-м генотипом HCV, у которых терапия Пег-ИФН/Р/ТПВ оказалась неэффективной, и 1 больному с 3-м генотипом HCV. В 2 случаях получен СВО, наблюдение последней пациентки, у которой на фоне ПВТ вирус в крови перестал выявляться, продолжается. Согласно литературным данным, ПВТ, включающая СОФ, эффективна у 70% больных гепатитом С, перенесших ОТП.

Ответ на ПВТ без Пег-ИФН получен у всех 9 пациентов, однако 5 из них в настоящее время продолжают ПВТ. В 3 случаях отмечен СВО, в 1 после курса СОФ/СИМ в течение 12 недель наблюдается вирусологический рецидив.

**Заключение.** Применение ПППД у больных возвратным гепатитом С после ОТП приводит к значительному увеличению эффективности ПВТ. Использование ИП первого поколения (ТПВ, БПВ) нецелесообразно из-за значительного числа нежелательных явлений, лекарственных взаимодействий с иммуносупрессорами, необходимости одновременного назначения Пег-ИФН/Р в течение 48 недель. Применение ПППД без Пег-ИФН позволяет добиться высокой (более 90%) эффективности в течение короткого (12–24 недели) курса ПВТ при значительно меньшем количестве нежелательных явлений.



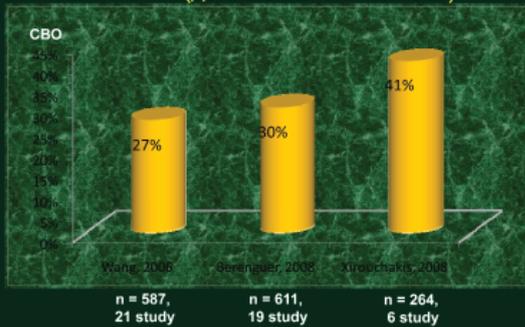
### Возврат HCV после трансплантации печени наблюдается в 100% случаев

- Увеличение вирусемии в 50–100 раз
- Ранний активный гепатит
- Гистологическая картина ХАГ (ступенчатые и мостовидные некрозы)
- Влияние иммуносупрессивной терапии
- Фиброзирующий холестатический гепатит (2–9%)
- Ускоренное прогрессирование фиброза и портальной гипертензии (цирроз в 30% случаев через 5 лет)
- Низкий ответ на пегилированный интерферон/рибавирин

### Классы препаратов прямого противовирусного действия в отношении HCV



### Результаты лечения HCV после трансплантации печени Пег-ИФН/Р (данные мета-анализов)



### Применение ПППД после трансплантации печени в Московском центре трансплантации печени

Схемы терапии, включающие Пег-ИФН (12 курсов)

- 6 курсов тройной терапии с теллапревиром (Инсиво)
- 3 курса тройной терапии с симерпревиром (Совриад)
- 3 курса тройной терапии с софосбувиром (Совалди)

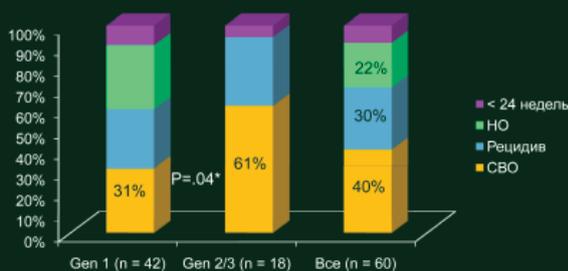
Схемы терапии без применения Пег-ИФН (9 курсов)

- 3 курса софосбувир (Совалди) + симерпревир (Совриад)
- 2 курса софосбувир (Совалди) + даклатавир (Даклинза)
- 3 курса софосбувир + рибавирин\*

1 курс паритапревир/Р/омбитасвир + дасабувир (Викейра Пак)

\*Первые недели терапии

### Результаты лечения HCV после трансплантации печени с помощью Пег-ИФН/Р (данные НИИ СП, n = 60)



\*Fisher exact two-tailed

### Результаты тройной терапии Пег-ИФН/рибавирин/ПППД у нетрансплантированных больных хроническим гепатитом С

КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ      ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Пег-ИФН/рибавирин/теллапревир      75–83%<sup>1</sup> (29% NR)

Пег-ИФН/рибавирин/боцепревир      54–66%<sup>2</sup>

Пег-ИФН/рибавирин/симерпревир      75–86%<sup>3</sup> (44%NR)

Пег-ИФН/рибавирин/софосбувир      90%<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ADVANCE, RESULTS  
<sup>2</sup> Post hoc analysis of SPRINT-2, RESPOND-2, PEGASUS, PROVE-D, and Avanta Management Study, including treatment-naïve and treatment-experienced patients (Steingard, et al. EASL 2013, Abstract 1403)  
<sup>3</sup> QUEST-12, ATTAIN (Jacobson, et al. EASL 2013, Abstract 1405; Manns, et al. EASL 2013, Abstract 1413)  
<sup>4</sup> NS5C (Lombard, et al. EASL 2013, Abstract 1407)

Препараты прямого противовирусного действия на HCV и иммуносупрессоры: Лекарственные взаимодействия

Класс препаратов	Препарат	Взаимодействие с ИК	
		Да	Нет
Ингибиторы протеазы	Боцепревир	↑CsA в 2,6, Tас в 17 раз	
	Телапревир	↑CsA в 4,6, Tас в 70 раз	
	Симепревир	CsA ↑ СИМ в 5 раз	Tас ✓
	Паритапревир/ритонавир	↑CsA в 5,7, Tас в 57 раз	
Ингибиторы полимеразы	Софосбувир		✓
	Дасабувир		✓
Ингибиторы NS5A	Ледипасвир		✓
	Даклатасвир		✓
	Омбитасвир	✓ (in combo)	✓

Tischer S, et al. J Hepatol. 2014;60:872-884.

Тройная терапия  
Пег-ИФН/рибавирин/телапревир  
инфекции HCV (1b)  
у 6 реципиентов печени (48 недель)

#	Пол/возраст	Ответ на Пег-ИФН/Р после ОТП	Виремия HCV, МЕ/мл	Активность / стадия	Вводная фаза Пег-ИФН/Р	Результат (вирусологический ответ)
1	м/42	Нулевой	3,3x10x8	A4F3	Нет	Вирусологический прорыв
2	ж/29	Нулевой	2,9x10x6	F4	Нет	СВО – 24
3	ж/62	Рецидив	1,7x10x7	F4	6 недель	Рецидив
4	ж/55	Рецидив	2,2x10x5	F3	4 недель	СВО – 4
5	м/46	Не получал	3,4x10x7	A4F2	8 недель	Нулевой
6	ж/56	Рецидив	3,9x10x5	нет	Нет	Отмена ПВТ из-за НЯ

Конверсия на циклоспорин  
4 недели ПВТ: Пег-ИФН альфа-2b – 80 мкг/нед,  
рибавирин – 800 мг/сут, теллапревир – 2250 мг/сут



Тройная терапия  
Пег-ИФН/рибавирин/симепревир  
инфекции HCV (1b)  
у 3 реципиентов печени (24 недели)

#	Пол/возраст	Ответ на ПВТ после ОТП	Виремия HCV, МЕ/мл	Активность / стадия	Вводная фаза	Результат
1	м/54	Не получал	5,9x10x6	A4F3	Нет	Нет ответа
2	ж/55	Не получал	2,3x10x7	A1F2	Нет	Рецидив
3	ж/59	Не получал	1,8x10x6	A2F1	4 недели	Нет ответа

Из 9 пациентов, получавших тройную терапию, включавшую Пег-ИФН, рибавирин и ингибитор протеазы (телапревир или симепревир), лечение оказалось успешным только у 2 пациентов

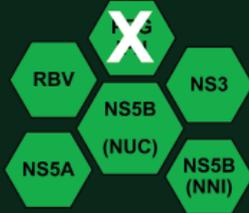
Трудности терапии  
Пег-ИФН/рибавирин/телапревир  
у наших 6 пациентов

- Конверсия на циклоспорин, редукция дозы, тщательный мониторинг
- Использование ЭПО (5), филграстима (4), элтромбопага (2)
- Трансфузии (1)
- Инфекции (2)
- Депрессия (1)

Тройная терапия  
Пег-ИФН/рибавирин/софосбувир  
инфекции HCV (1b)  
у 3 реципиентов печени (12 недель)

#	Пол / возраст	Ответ на ПВТ после ОТП	Генотип	Активность / стадия	Виремия HCV, МЕ/мл	Результат
1	м/49	Не получал	3	?	6,3x10x5	СВО
2	м/44	НО на Пег-ИФН/Р/ТПВ	1b	A4F3	1,6x10x7	СВО
3	ж/65	1. НО на Пег-ИФН/Р 2. Рецидив после Пег-ИФН/Р/ТПВ	1b	Декомпенсированный ЦП	2,4x10x4	Быстрый ответ, продолжает лечение

### Безинтерфероновые режимы ПВТ после ОТП



### Безинтерфероновые режимы, содержащие софосбувир для лечения инфекции HCV у 5 реципиентов печени

#	Пол/возраст	Ответ на ПВТ после ОТП	Препараты, длительность	Генотип	Время HCV, ME/мл	Результат
1	М/65	Первичный	СОФ/СИМ (12 нед)	1b	2,5x10x7	Рецидив
2	Ж/56	Первичный	СОФ/СИМ (12 нед)	1b	8,6x10x7	СВО
3	М/58	НО	СОФ/СИМ (12 нед)	1b	4x10x6	Ответ, продолжает
4	М/54	НО на Пег-ИФН/Р/СИМ	СОФ/ДАК/Р (24 нед)	1b	9x10x6	Ответ, продолжает
5	М/43	Первичный	СОФ/ДАК/Р (12 нед)	3	1,7x10x5	СВО

### Софосбувир + рибавирин для лечения возвратной инфекции HCV (1–6й генотипы) после ОТП

- Многоцентровое открытое пилотное исследование
  - Медиана времени после ОТП: 4,3 года (разброс – 1,02–10,6)
  - СТР ≤ 7 и MELD ≤ 17
  - 83% GT1, 33% *IL28B* CC, 40% с компенсированным циррозом
- СОФ 400 мг/сут + рибавирин 400–1200 мг/сут ≤ 24 недель
  - Начальная доза рибавирина – 400 мг/сут, постепенно увеличивалась, исходя из уровня Hb



Didier S, et al. EASL 2014. Abstract P1232.

### Первый в России режим безинтерфероновой терапии HCV: паритапревир/ритонавир/омбитасвир + дасабувир – Виейра Пак

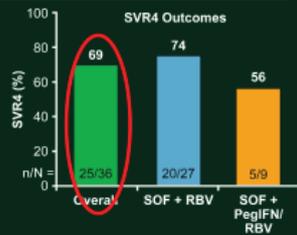
- Паритапревир (ППВ): сильный ингибитор протеазы NS3/4A
- Бустирование ритонавиром (РТВ) улучшает фармакокинетику паритапревира
  - Прием однократно в день
- Омбитасвир: сильный ингибитор NS5A
  - В одной таблетке с ППВ/РТВ
- Дасабувир: нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B



### Благотворительный доступ СОФ/Р ± Пег-ИФН при тяжелом возвратном гепатите С у реципиентов печени

Baseline Characteristic	СОФ + RBV (n = 32)	СОФ + RBV + PegIFN (n = 12)
Mean bilirubin, mg/dL (range)	7,9 (0,4–27,1)	2,6 (0,4–5,1)
Histologically documented FCH, n (%)	15 (47)	5 (33)

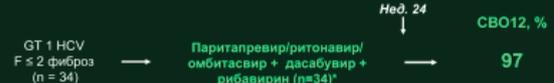
- У 69% больных СВО – 4; у 56% СВО – 12
  - 2/36 – рецидив
  - 1/36 – отсутствие ответа
  - 8/36 – умерли
- В 64% – уменьшение проявлений декомпенсации
- В 11% – стабилизация



Forns X, et al. AASLD 2013. Abstract 1084.

### Исследование CORAL I : реципиенты трансплантата печени с рецидивом HCV генотипа 1

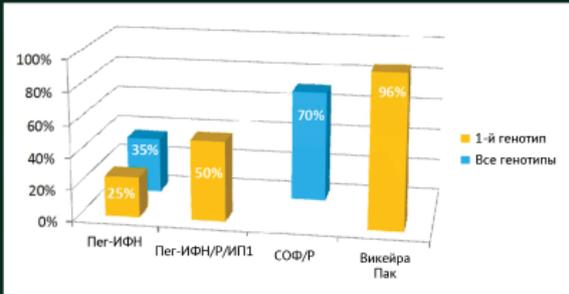
- Открытое исследование II фазы
  - Среднее время после ОТП: 39,5 месяца
  - Без опыта ПВТ после ОТП



\* Паритапревир/ритонавир/омбитасвир в фиксированной комбинации 150/100/25 мг/сут; дасабувир 250 мг дважды в день; рибавирин по усмотрению исследователя

Mantry P, et al. AASLD 2014. Abstract 198. Reproduced with permission.

**Эффективность доступных в РФ режимов противовирусной терапии HCV после трансплантации печени**



Софосбувир планируется к регистрации в РФ в 2015 г.

**Лечение гепатита С после трансплантации печени: смена терапевтической парадигмы**

