

Тройная противовирусная терапия пациента с циррозом печени: ее осложнения и возможности медикаментозной коррекции

М. В. Маевская, И. Н. Тихонов, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Triple antiviral therapy in patient with liver cirrhosis: complications and options of pharmacological treatment

M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть возможности применения теллапревира и оценить риск нежелательных явлений при тройной противовирусной терапии (ПВТ) у пациентов с 1-м генотипом хронического гепатита С и компенсированным циррозом печени (ЦП), а также возможности медикаментозной коррекции гематологических осложнений на примере собственного клинического наблюдения.

Основные положения. Введение в схему лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 1-го генотипа, ингибитора NS3/4A протеазы — теллапревира — позволило значительно повысить эффективность терапии. В особом подходе нуждаются больные ЦП, которые представляют собой достаточно неоднородную группу. В настоящее время возможно проведение ПВТ с хорошей эффективностью и достаточным профилем безопасности у лиц с компенсированным циррозом, в том числе находящихся в Листе ожидания трансплантации печени.

Наиболее частым осложнением тройной ПВТ являются гематологические изменения — развитие анемии, нейтропении и тромбоцитопении (или усугубление тяжести последней у пациентов с выра-

The aim of review. To discuss options of telaprevir application and risk of adverse events at triple antiviral therapy (AVT) in patients with the 1-st genotype of chronic hepatitis C and compensated liver cirrhosis (LC), and options of pharmacological treatment of hematological complications by original clinical case example.

Key points. Introduction of NS3/4A protease inhibitor — telaprevir — to treatment mode for patients infected by the 1-st genotype of chronic hepatitis C, has allowed to increase treatment response rate considerably. Patients with LC who represent heterogenic group require the special approach. AVT with good efficacy and sufficient safety profile in patients with compensated cirrhosis, is as well as for patients in the Waiting list for liver transplantation currently possible.

The most common complication of triple AVT are hematological adverse events — development of anemia, neutropenia and thrombocytopenia (or aggravation of severity of the latter in patients with severe fibrosis and LC). Nowadays thrombopoietin receptors agonist (eltrombopag) which allows to provide interferon-based AVT to patients with thrombocytopenia and to optimize it, is developed and approved for clinical application.

Тихонов Игорь Николаевич — врач-терапевт отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко, Университетская клиническая больница № 2, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: antihbs@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко
Tikhonov Igor N. — physician of hepatology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital № 2, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: antihbs@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology

женным фиброзом и ЦП). На сегодняшний день разработан и одобрен к применению препарат — агонист тромбопоэтиновых рецепторов (эльтромбопаг), который позволяет обеспечить возможность проведения ПВТ, включающей интерферон, пациентам с тромбоцитопенией и оптимизировать ее. Важными моментами являются определение показаний к стимуляции тромбопоэза, коррекция доз препарата и регулярный мониторинг параметров периферической крови.

Заключение. Внедрение в практику прямых противовирусных агентов—ингибиторов вирусных протеаз (телапревира) позволило повысить эффективность ПВТ у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 1-го генотипа, на стадии цирроза печени и при этом обеспечить приемлемый профиль безопасности ПВТ. Медикаментозная стимуляция тромбопоэза при помощи агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (эльтромбопага) до или во время ПВТ позволила не только рассматривать пациентов с исходно выраженной тромбоцитопенией в качестве кандидатов на ПВТ, но и проводить лечение в достаточном объеме без снижения или с меньшей частотой снижения дозы интерферона, добиваясь более высокого процента устойчивого вирусологического ответа.

Ключевые слова: ингибиторы протеазы, телапревир, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, эльтромбопаг, тромбоцитопения, хронический гепатит С, 1-й генотип, цирроз печени.

Assessment of indications to thrombocytopoiesis stimulation, correction of doses of drug and regular monitoring of peripheral blood parameters are important points.

Conclusion. Introduction of direct antiviral agents — viral proteases inhibitors (telaprevir) to practice has allowed to increase AVT efficacy in patients with CHC G1 and liver cirrhosis providing comprehensible safety profile of AVT. Pharmacological stimulation of thrombocytopoiesis by thrombopoietin receptors agonists (eltrombopag) prior or during AVT has allowed not only to take into account patients with initially severe thrombocytopenia as candidates for AVT, but also to carry out sufficient treatment without decrease or with lower frequency of interferon dose reduction, achieving higher rate of sustained virologic response.

Key words: protease inhibitors, telaprevir, thrombopoietin receptors agonists, eltrombopag, thrombocytopenia, chronic hepatitis C, 1-st genotype, liver cirrhosis.

Около 170 млн. человек на Земле инфицировано *вирусом гепатита С* (ВГС). Хроническая HCV-инфекция является одной из главных причин развития *цирроза печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), 5-летний кумулятивный риск развития которой у больных с циррозом достигает 17% [1–3]. *Хронический гепатит С* (ХГС) — одна из самых распространенных причин смерти от заболеваний печени, а цирроз в исходе ХГС является наиболее частым показанием к трансплантации печени в странах Западной Европы и США [4–6].

Прогрессирование фиброза печени при ХГС происходит медленно, но неуклонно и составляет от 0,10 до 0,13 ед./год. При естественном течении заболевания цирроз в случае отсутствия факторов риска (коинфекция HBV, ВИЧ, употребление алкогольных напитков, ожирение и сахарный диабет 2-го типа, синдром перегрузки железом и др.) формируется через 15–20 лет от момента инфицирования [7], хотя за последние годы продемонстрирован очевидный вклад генетической предрасположенности к более быстрым темпам прогрессирования фиброза у отдельных пациентов [8, 9].

Эрадикация ВГС и достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) являются первичными критериями эффективности *противовирусной терапии* (ПВТ), которые ассоциированы

с лучшим прогнозом и отсутствием осложнений ХГС, в первую очередь декомпенсации функции печени у пациентов с ЦП и развития ГЦК [10–13].

В течение последнего десятилетия стандартная схема терапии больных, инфицированных ВГС 1-го генотипа, предполагала назначение пегилированного интерферона альфа-2а (Пег-ИФН) или альфа-2b в сочетании с рибавирином на протяжении 48 нед и более, однако частота достижения УВО среди пациентов, ранее не получавших лечение, не превышала 40–50% [25]. Показатели эффективности терапии при ЦП были еще ниже, а учитывая исходно неблагоприятные факторы (наличие выраженного фиброза, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и пр.) и более высокий риск нежелательных явлений ПВТ, лишь небольшая часть из этих больных получала лечение в полном объеме.

Определение структуры белков ВГС, понимание репликационных процессов вируса и его жизненного цикла создало предпосылки для разработки препаратов с прямым противовирусным действием (DAAs, direct acting antivirals), позволяющих значительно повысить частоту достижения УВО (до 80% при 1-м генотипе) и сократить продолжительность лечения ХГС. Кроме того, появилась возможность обеспечить приемлемый профиль эффективности и безопасности ПВТ

пациентов с ЦП и лиц, имевших неудачный опыт лечения в прошлом [14–17].

Одной из точек приложения действия препаратов из данной группы являются вирусные протеазы NS2 и NS3/4A, участвующие в посттрансляционном этапе репликации ВГС — цис- и транс-расщеплении полипротеинов вируса. Телапревир (VX-950) представляет мощный ингибитор сериновой NS3/4A протеазы с хорошей биодоступностью при пероральном приеме. Альфа-кетоамидный участок молекулы теллапревира ковалентно связывается с активным центром вирусной протеазы и таким образом блокирует дальнейшую репликацию вирусных частиц [18, 24]. Препарат прошел три фазы клинических исследований и в мае 2011 г. был зарегистрирован и одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) в качестве одного из средств (наряду с рибавирином и пегилированным интерфероном) трехкомпонентной схемы лечения пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа, ранее не получавших лечение или имевших неудачный опыт при лечении по стандартной схеме, в том числе на стадии компенсированного цирроза. С декабря 2012 г. теллапревир разрешен к применению и поступил в продажу в Российской Федерации [23].

По-прежнему отдельного дифференцированного подхода при проведении трехкомпонентной ПВТ с включением теллапревира требуют пациенты с циррозом печени, что, в первую очередь, связано с высокой частотой развития нежелательных явлений (и тем самым с необходимостью активного мониторинга клинико-лабораторных показателей, проведением корригирующей терапии), а в ряде случаев — и вынужденным прекращением ПВТ [20–22, 24]. Интересной иллюстрацией к имеющимся на сегодняшний день статистическим данным является собственное наблюдение авторов.

Клинический пример

Пациент Х., 41 года, поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в январе 2013 г. с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, чувство тяжести в правом подреберье, мелкоочечные высыпания на коже голеней и стоп, неприятные ощущения (покалывание) в пальцах стоп. Наследственный, аллергологический анамнез не отягощен, пациент не курит, не употребляет алкогольные напитки с 2011 г., указаний на оперативные вмешательства, гемотрансфузии, донорство крови и наличие сопутствующих заболеваний в прошлом нет.

Из анамнеза известно, что общая слабость, чувство тяжести в правом подреберье стали беспокоить в 2010 г. Тогда же при амбулаторном обследовании выявлено повышение активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) ами-

нотрансфераз в 3–5 раз относительно верхней границы нормы, гамма-глутамилтранспептидазы — в 3 раза, однако дальнейшего диагностического поиска не проводилось, а состояние и самочувствие пациента оставались удовлетворительными.

Летом 2011 г. пациент обратил внимание на появление мелкопятнистой сыпи на коже стоп, голеней, которое расценил как проявление аллергической реакции и проводил местное лечение без явного эффекта. Кожная сыпь имела рецидивирующий характер и сохранялась (в различных стадиях) на момент обращения в клинику им. В.Х. Василенко. При очередном обследовании в 2012 г. в лабораторных анализах крови отмечалась гиперферментемия, а также были выявлены умеренная тромбоцитопения и маркеры вируса гепатита С (antiHCV, РНК HCV, генотип 1b).

При объективном обследовании на момент госпитализации состояние пациента удовлетворительное, стабильное. Температура тела 36,7 °С, рост 1,80 м, масса тела 97 кг (ИМТ 30,0 кг/м²). Склеры и видимые слизистые физиологической окраски, кожные покровы сухие, на коже голеней и стоп — мелкопятнистая сыпь (свежие петехиальные элементы и очаги резидуальных явлений). Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Отеков нет. Костно-суставная система без видимых изменений. Над легкими дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, частота дыхания 16 в минуту. Границы сердца не смещены, тоны ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются, частота сердечных сокращений 80 ударов в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот несколько увеличен в объеме за счет избытка подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову 11–8–7 см, при пальпации чувствительная, консистенция уплотнена. Селезенка не пальпируется, размеры 14×6 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурические явления отсутствовали. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Очаговой неврологической и менингеальной симптоматики нет. С предварительным диагнозом «цирроз печени в исходе хронического гепатита С (РНК HCV+, генотип 1b), класс А по Child–Pugh, портальная гипертензия (спленомегалия), системные проявления: иммунная тромбоцитопения, криоглобулинемический васкулит с поражением кожи (пурпура), периферической нервной системы (ПНС) — полиневропатия» пациент госпитализирован в отделение гепатологии.

При клиническом анализе крови отмечено снижение количества тромбоцитов до 82,0 тыс./мкл, уровень гемоглобина, количество лейкоцитов (и нейтрофилов) в пределах нормальных значений — 145,2 г/л, 6,4 тыс./мкл (и 3,2 тыс./мкл)

соответственно. По результатам биохимического анализа крови, активность АлАТ, АсАТ была повышена (214 и 137 ЕД/л соответственно), уровень альбумина составил 33,0 г/л, общего билирубина 11,4 мкмоль/л, признаков холестаза не выявлено; гликемия, концентрация сывороточного железа, липидный спектр в пределах нормы.

Признаков органического поражения и нарушения азотовыделительной и фильтрационной функций почек при лабораторно-инструментальном исследовании не найдено (мочевой осадок не изменен, протеинурии нет, скорость клубочковой фильтрации 98 мл/мин по Ребергу, креатинин сыворотки 1,0 мг/дл). Функция щитовидной железы не нарушена, при УЗ-исследовании паренхима органа не изменена, толщина коркового слоя достаточная. По данным иммунологического анализа сыворотки крови, отмечено умеренное повышение уровня иммуноглобулинов класса G (до 21,6 г/л), фракции γ -глобулинов (до 22,0%), выявлены криоглобулины (96,1 мкг/мл). Показатели коагулограммы и уровень альфа-фетопротеина в пределах нормы. Подтверждено наличие РНК HCV, генотип 1b, вирусная нагрузка $5,4 \cdot 10^4$ МЕ/мл. Генотип пациента по гену интерлейкина-28b — СТ/ТG.

При УЗИ органов брюшной полости обнаружены увеличение (137×67×36 мм) и выраженные диффузные изменения печени, умеренные диффузные изменения поджелудочной железы, уплотнение стенок желчного пузыря, увеличение селезенки (157×52 мм) и расширение селезеночной вены до 11 мм. При эзофагогастродуоденоскопии варикозного расширения вен пищевода, признаков эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлено. При рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии патологических изменений не найдено.

Учитывая возможность поражения ПНС в рамках криоглобулинемического васкулита, пациент консультирован неврологом, проведена электронейромиография нижних конечностей (проводимость в дистальных отделах моторных аксонов, проводимость по сенсорным волокнам, параметры амплитуд моторных и сенсорных ответов в пределах нормы), т. е. объективных данных за поражение ПНС не получено.

Таким образом, по данным проведенного обследования был сформулирован клинический диагноз: цирроз печени в исходе хронического гепатита С (РНК HCV+, генотип 1b), класс А по Child–Pugh, портальная гипертензия (спленомегалия, расширение селезеночной вены), системные проявления — иммунная тромбоцитопения, криоглобулинемический васкулит с поражением кожи (пурпура).

Принимая во внимание наличие хронического вирусного гепатита С на стадии компенсированного цирроза печени, отсутствие клинико-инстру-

ментальных признаков поражения сердца, легких, щитовидной железы, почек, активного криоглобулинемического васкулита без вовлечения систем органов, достаточный уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, нейтрофилов, молодой возраст пациента, 1-й генотип ВГС, согласно имеющимся рекомендациям, было показано безотлагательное проведение ПВТ по тройной схеме с включением прямых противовирусных препаратов (ингибиторов протеазы) без предшествующей коррекции гематологических показателей или проведения первичной терапии васкулита с применением биологических препаратов [23]. Назначены пегилированный ИФН альфа-2а 180 мкг/нед + рибавирин 1200 мг/сут + теллапревир 750 мг каждые 8 ч ежедневно с пищей, содержащей достаточное количество жира (≈ 20 г) [14, 35]. Переносимость терапии была удовлетворительной. Ранних нежелательных явлений (гриппоподобный синдром, местные кожные реакции), а также кожной сыпи в течение 12 нед лечения теллапревиром не отмечено. Невыраженный зуд в перианальной области, наблюдавшийся на 2-й неделе ПВТ, не потребовал назначения дополнительной терапии и разрешился самостоятельно за 7 дней. В первый месяц лечения наблюдался регресс кожной пурпуры на голенях и стопах, что могло указывать на уменьшение активности васкулита и поражения кожи.

На 8-й неделе пациента стал беспокоить выраженный в течение всего дня кожный зуд, который не удавалось купировать антигистаминными препаратами (разрешенными к применению в сочетании с теллапревиром, в данном случае — дезлоратадином). Добавление к терапии системных глюкокортикостероидов (ГКС) — 12 мг дексаметазона в виде внутримышечных инъекций однократно привело к быстрому регрессу кожного зуда, который в последующем не рецидивировал. Назначение системных ГКС одновременно с теллапревиром не рекомендуется ввиду межлекарственных взаимодействий, но, учитывая выраженность клинических проявлений, значительно снижающих качество жизни и сна больного, было принято решение об однократном применении ГКС в небольшой дозе. В целом, общее состояние пациента оставалось удовлетворительным.

Обращает внимание динамика гематологических показателей. На протяжении всего периода лечения теллапревиром уровень гемоглобина не снижался менее 100 г/л (был в пределах 105–120 г/л, однако разница по сравнению с исходными показателями составила в среднем 35 г/л). Известно, что возможность развития анемии обусловлена воздействием как рибавирина (иммуноопосредованный механизм по типу гемолитической анемии), так и теллапревира, который в отличие от рибавирина не вызывает лекарственно-индуцированного гемолиза, а оказывает миелосупрессивное действие на красный росток костного мозга.

Механизм побочного действия рибавирина связан с проникновением препарата в эритроциты, где его концентрация может превышать сывороточную в 60 раз. В эритроцитах рибавирин фосфорилируется до трифосфата, что приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата. Недостаток последнего сопровождается уменьшением защиты клеток от свободных радикалов, повреждением клеток и усилением лизиса эритроцитов ретикулоэндотелиальной системой. В связи с этим рибавирин вызывает обратимую дозозависимую гемолитическую анемию у значительной части больных, что часто вынуждает отменять его или снижать дозу. Вероятно, отсутствие быстрого развития анемии во время лечения рибавирином обусловлено индивидуальными генетическими особенностями пациента (а именно благоприятным полиморфизмом генов инозинтрифосфатазы) [19]. Между тем на 32-й неделе уровень гемоглобина снизился до 98 г/л, что сопровождалось появлением у пациента нарастающей общей слабости. Согласно имеющимся рекомендациям, доза рибавирина была снижена до 1000 мг/сут и не изменялась до завершения терапии [23].

За время трехкомпонентной фазы ПВТ произошли значимые изменения количества лейкоцитов и нейтрофилов: к концу 4-й недели наблюдалось снижение уровня нейтрофилов до 560–800 кл./мкл, что, с одной стороны, потребовало уменьшения дозы Пег-ИФН альфа-2а до 135 мкг/нед, а с другой стороны, назначения гранулоцитарного стимулирующего фактора — филграстима (5 инъекций по 300 мкг, еженедельно, за 4 дня до очередной инъекции Пег-ИФН), после чего удалось достичь стабильного уровня нейтрофилов (900–1200 кл./мкл). Интересно, что первые инъекции филграстима сопровождалась системными реакциями (повышение температуры тела до фебрильных значений с ознобом, нарастанием общей слабости), а также признаками обострения васкулита в виде появления новых элементов кожной сыпи, которые самостоятельно регрессировали через 1–3 дня после инъекций и не требовали назначения корригирующей терапии. На 24-й неделе (фаза двухкомпонентной ПВТ) вновь было отмечено заметное снижение количества нейтрофилов до 500 кл./мкл, однако было решено воздержаться от проведения очередной медикаментозной стимуляции лейкопоэза, учитывая увеличение риска развития онкогематологических заболеваний (миелолейкоза) в случае наличия «пилообразной» кривой динамики лейкоцитов, т. е. повторяющемся выраженном повышении количества лейкоцитов после медикаментозной стимуляции белого ростка костного мозга и резком его снижении в течение короткого промежутка времени [31, 32].

Кроме того, тяжелая нейтропения у пациента с ЦП существенно увеличивала риск инфекци-

онных осложнений, независимыми предикторами которых у таких больных, как известно, являются исходно низкий уровень альбумина (≤ 35 г/л), количество тромбоцитов ≤ 100 тыс./мкл (повышение риска до 44% при сочетании 2 последних неблагоприятных факторов) и помимо этого, возраст пациента более 65 лет [34]. Группой австрийских исследователей было показано: величина внутрипеченочного градиента давления ≥ 10 мм рт. ст. также служит неблагоприятным фактором, достоверно повышая опасность инфекционных осложнений на 9% [33]. Несмотря на отсутствие корригирующей терапии и высокий риск развития инфекции, у нашего пациента в течение 4 нед произошло спонтанное увеличение количества нейтрофилов до уровня 1000 кл./мкл, который сохранялся до момента завершения лечения (рис. 1), а инфекционных осложнений за период ПВТ не отмечалось.

Наибольшее внимание вызывала исходная тромбоцитопения у пациента — 88 тыс./мкл. Действительно, в первые 4 нед применения ПВТ наблюдалось снижение количества тромбоцитов до 56–60 тыс./мкл. Затем тромбоцитопения продолжала неуклонно прогрессировать (33–36 тыс./мкл), в связи с чем на 2 нед был назначен *агонист тромбоцетиновых рецепторов* (АТР) — эльтромбопаг в дозе 25 мг/сут, в результате чего отмечены положительные изменения в виде повышения количества тромбоцитов до 76–90 тыс./мкл и стимуляция тромбоцитопоэза была приостановлена.

Несмотря на благоприятную и быструю динамику гематологических показателей на фоне лечения эльтромбопагом, на 12-й неделе терапии (через 7 нед после отмены препарата) вновь зарегистрировано снижение количества тромбоцитов до 29 тыс./мкл и появился геморрагический

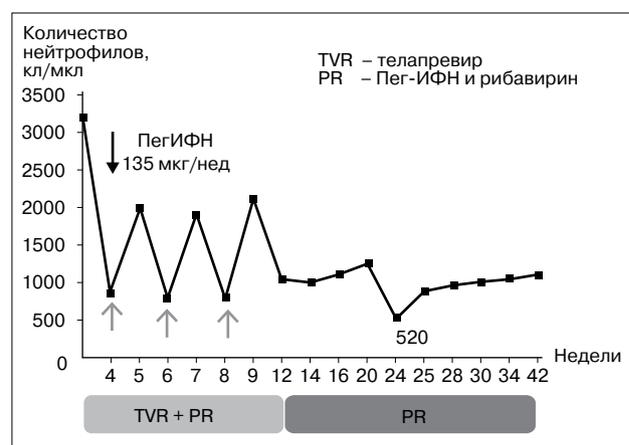


Рис. 1. Динамика количества нейтрофилов у пациента X. во время противовирусной терапии. Черной стрелкой обозначено снижение дозы интерферона, серыми стрелками — применение гранулоцитарного колонистимулирующего фактора (филграстима)

синдром в виде эпизодов спонтанных носовых кровотечений и контактной кровоточивости десен. Был возобновлен прием АТР в дозе 50 мг/сут еще на 2 нед. Очередное носовое кровотечение не удавалось купировать консервативными методами, и пациент был госпитализирован в оториноларингологическое отделение для проведения передней тампонады носа. Проявления геморрагического синдрома были купированы в течение 3 дней, а к терапии добавлены препараты этамзилата и синтетических аналогов витамина К. Через 2 нед после окончания повторного курса терапии эльтромбопагом количество тромбоцитов возросло до >80 тыс./мкл, что позволило сохранить дозу ИФН прежней и снизить риск кровотечения. Увеличение дозы эльтромбопага до 50 мг (а не 25 мг, как требуется в инструкции к препарату) было продиктовано тяжестью тромбоцитопении и, кроме того, наличием тяжелых геморрагических осложнений.

Снижение содержания тромбоцитов <50 тыс./мкл (без геморрагических проявлений) отмечалось также на 24, 32 и 42-й неделях терапии, и в ходе медикаментозной коррекции удавалось поддерживать их количество практически на исходном уровне (70–90 тыс./мкл) — рис. 2. Определенный вклад в стабилизацию количества тромбоцитов, возможно, могла внести ранняя и стойкая авиремия, нивелировавшая миелосупрессивное действие ВГС.

За оставшийся период ПВТ неоднократно отмечались эпизоды носовых кровотечений, однако частота развития и выраженность геморрагических проявлений четко не коррелировали с уровнем тромбоцитов. Вероятнее всего, данный феномен можно объяснить функциональной незрелостью тромбоцитов, интенсивно образующихся в процессе медикаментозной стимуляции, а также индивидуальными особенностями строения сосудистой стенки и капилляров пациента. Аргументом в пользу последнего фактора может служить положительная динамика в результате назначения препаратов этамзилата, аскорбиновой кислоты и рутина.

Динамика биохимических показателей была положительной и достаточно быстрой: уже в течение 4 нед тройной ПВТ отмечена нормализация активности сывороточных трансаминаз; существенных изменений в показателях синтетической функции печени, общего билирубина не произошло — они сохранялись в пределах субнормальных значений и стабилизировались на 12-й неделе ПВТ.

Тромбоцитопения у пациентов с хроническими заболеваниями печени: возможности ее коррекции

Тромбоцитопения является одним из наиболее частых гематологических проявлений *хронических заболеваний печени* — ХЗП (на различных

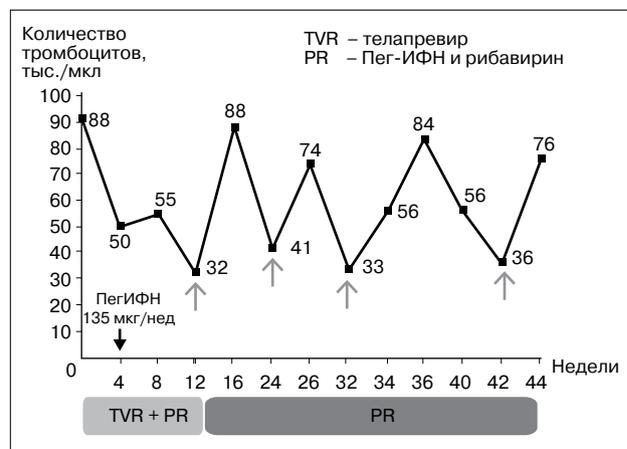


Рис. 2. Динамика количества тромбоцитов у пациента X. во время противовирусной терапии. Черной стрелкой обозначено снижение дозы интерферона, серыми стрелками — применение агониста тромбоцетиновых рецепторов (эльтромбопага)

стадиях) и осложнений противовирусной терапии с включением препаратов интерферона. Так, в группах пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (5,1%), у 20,3% больных хроническим гепатитом (в том числе невирусной этиологии) и у около 32% с выраженным фиброзом печени количество тромбоцитов может снижаться ниже 150 тыс./мкл, достигая уровня 40–20 тыс./мкл. В целом, тромбоцитопения наблюдается более чем у 75% пациентов с ЦП вирусной этиологии.

В основе развития тромбоцитопении лежат два патологических процесса: повышенное разрушение тромбоцитов и снижение их образования в костном мозге. Первый обусловлен развитием портальной гипертензии, спленомегалии с гиперспленизмом при прогрессировании фиброза печени, а также наличием иммуноопосредованных реакций (например, выработкой антитромбоцитарных антител и формированием циркулирующих иммунных комплексов). Нарушение образования тромбоцитов в костном мозге объясняется снижением синтеза тромбоцетина в печени при хронической печеночной недостаточности и помимо этого прямым миелосупрессивным действием гепатотропных вирусов (в основном вируса гепатита С). Выраженность тромбоцитопении пропорциональна тяжести поражения печени и коррелирует со стадией фиброза. Последний факт создал предпосылки к разработке целого ряда расчетных параметров и прогностических индексов для оценки стадии фиброза с использованием количества тромбоцитов и различных биохимических и антропометрических показателей.

Известно, что количество тромбоцитов менее 100 тыс./мкл перед началом тройной ПВТ ассоциировано с повышенным риском нежелательных явлений во время ее проведения — декомпенсации цирроза, инфекционных и геморрагических осложнений и пр. Это послужило основанием

считать уровень тромбоцитов менее 90 тыс./мкл относительным противопоказанием к проведению ПВТ, как и в приводимом нами наблюдении (исходно — 88 тыс./мкл, что практически не выходит за нижний допустимый предел).

Еще несколько лет назад тяжелая или средней степени тромбоцитопения у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени была веской причиной для отказа от ПВТ, а снижение количества тромбоцитов в период ее проведения менее 25 тыс./мкл требовало отмены интерферона. Очевидно, это значительно ограничивало возможности ПВТ и снижало ее эффективность у целой группы пациентов [26, 27]. Кроме того, недавно было показано, что более высокий исходный уровень тромбоцитов (≥ 100 тыс./мкл) коррелирует с большей частотой достижения УВО.

Сегодня появился ряд лекарственных препаратов, влияющих на тромбопоэз, которые позволяют корректировать количество тромбоцитов не только во время интерферонотерапии, но и до нее, таким образом нивелируя одно из противопоказаний к ее проведению — тромбоцитопению. К препаратам данной группы относятся агонисты рецепторов к тромбопоэтину — эльтромбопаг, ромипластим, АКР-501, NIP-004, Peg-TPO α и агенты, стимулирующие тромбопоэз — опрелвекин (интерлейкин-11), ИЛ-1, 3, 6, рекомбинантный тромбопоэтин, промегапоэтин, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, rhTPO. Два из них одобрены FDA для применения в гематологии и онкологии (ромипластим — для лечения иммунной тромбоцитопении, опрелвекин — для профилактики тяжелой тромбоцитопении вследствие миелосупрессивной химиотерапии солидных опухолей). Лишь один препарат — эльтромбопаг — получил одобрение FDA, а в 2013 г. Еврокомиссии и Минздрава РФ в качестве средства для лечения тромбоцитопении у пациентов с ХГС для обеспечения возможности проведения или оптимизации ПВТ, включающей интерферон. Являясь неконкурентным агонистом рецепторов к тромбопоэтину, эльтромбопаг селективно связывается с трансмембранным доменом рецептора, отличным от такового для эндогенного тромбопоэтина, и таким образом потенцирует эффекты последнего. Через ряд сигнальных путей с участием молекул JAK, STAT, MAPKK, ERK-1,2 препарат активирует пролиферативную активность мегакариоцитов и их предшественников и увеличивает темпы образования тромбоцитов.

В исследованиях эльтромбопага II фазы было показано дозозависимое увеличение количества тромбоцитов в ходе ПВТ у пациентов с ХГС (в том числе с ЦП). В исследованиях III фазы ENABLE-1 и ENABLE-2 (более чем 1500 больных ХГС с количеством тромбоцитов до ПВТ менее 75 тыс./мкл) изучено влияние эльтромбопага (в различных режимах дозирования — от 25 до

100 мг/сут) на достижение УВО. Установлено, что применение эльтромбопага позволило начать ПВТ, включающую интерферон, у 95% пациентов с ХГС с исходно умеренно выраженной или тяжелой тромбоцитопенией. Назначение препарата привело к относительно устойчивому уровню тромбоцитов после начала ПВТ (независимо от наличия выраженного фиброза и цирроза) в сравнении с плацебо. Кроме того, это способствовало сохранению дозы ИФН у большего, чем в группе плацебо, количества больных и уменьшению частоты вынужденного прекращения терапии вследствие прогрессирования тромбоцитопении. Важным выводом явилось то, что в 21% случаев отмечено статистически и клинически значимое увеличение частоты достижения УВО по сравнению с плацебо — 13% ($p=0,0004$).

Показаниями к применению АТР у пациентов с ХЗП являются количество тромбоцитов ≤ 50 тыс./мкл перед началом ПВТ или ≤ 30 тыс./мкл во время ее проведения. Стартовая доза эльтромбопага составляет 25 мг для всех пациентов, при этом рассмотрение вопроса о ее повышении должно происходить не ранее чем через 2 нед от срока назначения терапии или последней коррекции дозы. Требуется минимальная доза для достижения целевого содержания тромбоцитов для начала ПВТ и поддержание их уровня, позволяющего избежать редуцирования доз ИФН. Важно помнить, что нельзя превышать дозу 100 мг ни до, ни во время ПВТ, а количество тромбоцитов следует контролировать каждую неделю до начала и в период терапии до тех пор, пока не достигнуты стабильные значения (достижение нормального уровня нецелесообразно).

Учитывая опосредованный механизм действия эльтромбопага, эффект является несколько отсроченным, и количество тромбоцитов продолжает увеличиваться в течение нескольких дней после прекращения приема препарата. Этот факт необходимо всегда учитывать при проведении инвазивных вмешательств у пациентов, находящихся на ПВТ, когда целевым уровнем тромбоцитов является количество 75 тыс./мкл. Кроме того, при индуцированном повышении концентрации тромбоцитов более 100 тыс./мкл достоверно возрастает риск тромботических осложнений, в первую очередь тромбоза воротной вены.

Повышение содержания тромбоцитов ≥ 400 тыс./мкл является абсолютным показанием к немедленной отмене препарата [28–30]. У наблюдавшегося пациента во время терапии эльтромбопагом однократно отмечалось резкое повышение уровня тромбоцитов до 170 тыс./мкл, однако нельзя исключать возможность ошибки лаборатории, так как уже через неделю их количество составило около 70 тыс./мкл.

Эффективность и безопасность тройной противовирусной терапии

Введение препарата с прямым противовирусным действием — теллапревира в схему терапии больных ХГС 1-го генотипа позволило значительно повысить результативность лечения. Вместе с тем продолжает вызывать дискуссии профиль безопасности и эффективности указанной терапии у пациентов с ЦП. При анализе данных, полученных в ходе III фазы исследований теллапревира, частота УВО12 у пациентов с ЦП, ранее не получавших лечение, достигала 62% по сравнению с 30–35% в группе, получавшей стандартную терапию. У больных с неудачей предшествующей ПВТ эффективность тройной терапии (УВО12) варьирует от 84 до 14% в зависимости от варианта ответа на предшествующий курс лечения. С другой стороны, результаты реальной клинической практики в пострегистрационном французском исследовании CUPIC, в которое были включены пациенты с ЦП в исходе ХГС 1-го генотипа и неудачным опытом ПВТ в прошлом, продемонстрировали менее высокие показатели — частота УВО12 составила 52%. Профиль безопасности тройной ПВТ (в первую очередь, частота нежелательных явлений, таких как гематологические и инфекционные осложнения, декомпенсация функции печени, смертельные исходы и пр.) у рассматриваемых пациентов вызывал ряд разногласий.

Следует, однако, критически относиться к полученным данным, так как лица, включенные в исследование, представляли собой достаточно неоднородную группу, в состав которой вошли в том числе пациенты с циррозом печени класса В по Child–Pugh, а разброс исходных гематологических и биохимических показателей был достаточно большим. Так, в исследование были включены и получали терапию больные с исходным количеством тромбоцитов от 18 (!) тыс./мкл, нейтрофилов от 800 (!) тыс./мкл, уровнем гемоглобина от 90 (!) г/л до нормальных значений, что само по себе является противопоказанием к ПВТ.

Промежуточный анализ результатов локальной Программы раннего доступа к теллапревиру в России продемонстрировал более благоприятный профиль эффективности (УВО12 в среднем 90%) и безопасности применения препарата в рамках тройной ПВТ. С одной стороны, это обусловлено тщательным отбором более однородной группы пациентов, соответствующих реальным показаниям к ПВТ, и анализом противопоказаний к ее проведению, с другой стороны — спецификой российской популяции пациентов, в которой преобладают лица с 1b генотипом ВГС, СТ-генотипом по гену IL28b, нормальной массой тела, а также тем, что у них по историческим причинам присутствует и примесь азиатской крови (известно, что в азиатской популяции в связи с генетическими

особенностями эффективность ПВТ *a priori* выше в отличие, например, от афроамериканской расы) [20, 34].

Какова же вероятность достижения УВО у нашего пациента? Принимая в расчет наличие цирроза печени (УВО12 при тройной ПВТ составляет около 60%), 1b генотип вируса гепатита С (85%), СТ-генотип по гену IL28b (71%), исходно невысокую (<80 000 МЕ/мл) вирусную нагрузку (85%) и тромбоцитопению (<100 тыс./мкл), можно предполагать 80% успеха в достижении конечной точки ПВТ (УВО). Как видно из приведенного примера, удовлетворительная переносимость терапии, возможность медикаментозной коррекции ряда осложнений ПВТ (прежде всего гематологических — тромбоцитопении и нейтропении) позволили при помощи современных препаратов провести полноценный курс лечения (48 нед) и добиться стабилизации показателей периферической крови и функции печени.

На момент публикации статьи пациент завершил 48-недельный курс ПВТ и продолжает наблюдаться в клинике. Важно отметить, что РНК HCV не определялась как на 4-й (*быстрый вирусологический ответ*, БВО), так и на 12-й неделе ПВТ (*продленный быстрый вирусологический ответ*, пБВО); авиремия сохранялась на 36-й неделе лечения и к моменту его окончания (на 48-й неделе). Несмотря на полученную положительную и быструю динамику вирусологических показателей (по факту — наличие пБВО), пациент с циррозом печени должен получить полноценный 48-недельный курс ПВТ, ориентируясь на имеющиеся клинические рекомендации. При 24-недельном курсе частота достижения УВО может не превышать 70% [21, 22, 24, 34, 36].

Еще одним важным аспектом в лечении пациентов с ЦП вирусной этиологии является возможность обратного развития цирроза, что ассоциировано с уменьшением риска декомпенсации и развития ГЦК. Так, показано, что у 14% пациентов с ХГС, достигших УВО, отмечается достоверное уменьшение выраженности фиброза печени (по данным морфологического исследования) до F3 (по шкале METAVIR), еще 7% демонстрируют снижение показателя до F2 ($p < 0,0001$) [37].

Заключение

Внедрение в практику прямых противовирусных агентов—ингибиторов вирусных протеаз (теллапревира) дало возможность значительно повысить эффективность противовирусной терапии пациентов, инфицированных ВГС 1-го генотипа, на стадии цирроза печени и при этом обеспечить приемлемый профиль безопасности ПВТ. Медикаментозная стимуляция тромбопоэза при помощи агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (эльтромбопага) до или во время ПВТ позволи-

ла не только рассматривать пациентов с исходно выраженной тромбоцитопенией в качестве кандидатов на ПВТ, но и проводить лечение в достаточном объеме без снижения или с меньшей частотой снижения дозы интерферона, добиваясь

более высокого процента УВО. Уменьшение дозы рибавирина на фоне тройной ПВТ с теллапревиром позволяет эффективно контролировать уровень гемоглобина без снижения эффективности лечения.

Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т., Кижло С.Н., Бурневич Э.З.* и др. Терапия хронического гепатита, вызванного вирусом генотипа 1, у пациентов с тяжелым фиброзом или компенсированным циррозом: Российская программа раннего доступа теллапревира // *Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.* — 2013 — С. 5.
1. *Abdurakhmanov D.T., Kizhlo S.N., Burnevich E.Z., et al.,* Treatment of chronic hepatitis C caused by 1-st genotype virus, in patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: The Russian program of early access of telaprevir // *Data of the V Annual All-Russia Congress on infectious diseases.* — 2013 — P. 5.
2. *Богомолов П.О., Бугеверов А.О., Дубинина Н.В.* Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном альфа // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2011. — № 6. — С. 17–22.
2. *Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Dubinin N.V.* Efficacy of treatment of patients chronic hepatitis C virus of the 1-st genotype by standard interferon alpha // *Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol.* — 2011. — № 6. — P. 17–22.
3. *Игнатова Т.М.* Новые перспективы в лечении компенсированного цирроза печени, обусловленного вирусом гепатита С // *Инфекц. болезни.* — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 49–59.
3. *Ignatova T.M.* New prospects in treatment of the compensated liver cirrhosis caused by hepatitis C virus // *Infekts. Bolezni.* — 2012. — Vol. 10, N 4. — P. 49–59.
4. *Моисеев С.В.* Тройная противовирусная терапия у больных выраженным фиброзом или циррозом печени, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С // *Инфекц. болезни.* — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 56–63.
4. *Moiseyev S.V.* Triple antiviral therapy in patients with severe fibrosis or liver cirrhosis, infected by the 1-st genotype of hepatitis C virus // *Infekts. Bolezni* — 2012. — Vol. 10, N 1. — P. 56–63.
5. *Никитин И.Г., Логова Л.М., Байкова И.Е.* и др. Теллапревир: новые возможности противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С // *Тер. арх.* — 2012. — № 11. — С. 75–80.
5. *Nikitin I.G., Logova L.M., Baykova I.E., et al.,* Telaprevir: new options of antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C // *Ter. arkh.* — 2012. — N 11. — P. 75–80.
6. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2013. — Т. 23, № 2. — С. 41–70.
6. Guidelines on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis C // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2013. — Vol. 23, N 2. — P. 41–70.
7. *Afdhal N., McHutchison J., Brown R.* et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 48 (6). — P. 1000–7.
8. *Afdhal N.H., Dusheiko G.M., Giannini E.G.* et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy // *Gastroenterology.* — 2013 — Vol. 12. — S0016–5085 (13) 01436–4.
9. *Ahmad W., Ijaz B., Javed F.T.* et al. A comparison of four fibrosis indexes in chronic HCV: development of new fibrosis–cirrhosis index (FCI) // *BMC Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 21. — P. 11–36.
10. *Asselah T., Marcellin P.* Ne direct acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C // *Liver Int.* — 2011. — Vol. 31 (1). — P. 68–77.
11. *Barks R.E., Ganne-Carrie E., Fontaine H.* et al. Effect of sustained virological response on longterm clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 5648–53.
12. *Burton J.R., Everson G.T.* Initial experience with telaprevir for treating hepatitis C virus in liver recipients: virologic response, safety and tolerability // *Am. J. Transplant.* — 2012. — Vol. 12. — P. 188–90.
13. *Buti M., Agarwal K., Horsmans Y.* et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* — 2013. — S0016–5085 (13).
14. *Collantes R.S., Younossi Z.M.* The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39 (suppl. 1). — P. 9–13.
15. *D'Ambrosio R, Aghemo A.* Treatment of patients with HCV related cirrhosis: many rewards with very few risks // *Hepat. Mon.* — 2012. — Vol. 12 (6). — P. 361–8.
16. *Dar Santos A.E., Partovi N., Ford J.A., Yoshida E.M.* Use of hematopoietic growth factors as adjuvant therapy for anemia and neutropenia in the treatment of hepatitis C // *Ann. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 41 (2). — P. 268–75.
17. *Di Bisceglie A.M., Lyra A.C., Schwartz M.* et al. Liver Cancer Network: Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2060–3.
18. *Dusheiko G., Nelson D., Reddy K.* Optimization of antiviral therapy — a role of ribavirin // *Antiviral Ther.* — 2008. — N 13 (1). — P. 23–30.
19. *El-Serag H.B.* Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142. — P. 1264–73.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C infection // *J. Hepatol.* — 2013. — Dec 4. — pii: S0168–8278 (13) 00794–0.
21. *Gentile I., Borgia G.* Surrogate endpoints and non-inferiority trials in chronic viral hepatitis. // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 52. — P. 778–80.
22. *Giannini E.G., Afdhal N.H.* Eltrombopag in patients with chronic liver disease // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2013. — Vol. 14 (5). — P. 669–78.
23. *Hézode C.* Effectiveness and safety of telaprevir in therapy of patients with chronic hepatitis G1 and cirrhosis. International Congress «Therapy in liver diseases», Barcelona, 2013, unpub.
24. *Hézode C., Fontaine H., Dorival C.* et al. CUPIC Study Group. 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. — Vol. 59 (3). — P. 434–41.
25. *Hongjin Huang, Mitchell L. Shiffman, Scott Friedman.* A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 46. — P. 297–306.
26. *Jacobson I.M.* Treatment options for patients with chronic hepatitis C not responding to antiviral therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 921–30.

27. *Kanda T., Yokosuka O., Omata M.* Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma // *Biology*. – 2013. – Vol. 2. – P. 304–16.
28. *McHutchison J.G., Dusheiko G., Shiffman M.* Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 29; 357 (22). – P. 2227–36.
29. *Pawlotsky J.M.* The hepatitis C viral life cycle as a target for new antiviral therapies // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132. – P. 1979–98.
30. *Reesink H.W.* Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 997–1002.
31. *Reiberger T., Rutter K., Ferlitsch A.* et al. Portal pressure predicts outcome and safety of antiviral therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9 (7). – P. 602–8.
32. *Ryder S.D., Irving W.L., Jones D.A.* et al. Treat Hepatitis C Study Group: Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – Vol. 451. – P. 455–60.
33. *Sarin S.K., Kumar M.* Natural history of HCV infection // *Hepatol. Int.* – 2012. – Vol. 6. – P. 684–94.
34. *Seeff L.B.* Sustained virologic response: is this equivalent to cure of chronic hepatitis C? // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57. – P. 438–40.
35. *Teresa M. Curto, Robert J. Lagier, Anna S. Lok.* et al. Predicting cirrhosis and clinical outcomes in patients with advanced chronic hepatitis C with a panel of genetic markers (CRS7) // *Pharmacogen. Genom.* – 2011. – Vol. 21 (12). – P. 851–60.
36. *Thomas D.L., Seeff L.B.* Natural history of hepatitis C // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 9. – P. 383–98.
37. *Tsuda N., Yuki N., Mochizuki K.* et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74. – P. 406–13.