

## ШЕСТАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ ГЕПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ», САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ИЮНЬ 2014 ГОДА

Голованова Е. В.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»

Golovanova E. V.

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education (SBEI HPE) «A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia»

Голованова  
Елена Владимировна  
Golovanova Elena  
E-mail:  
golovanovaev@mail.ru

*Голованова Елена Владимировна д.м.н., Профессор ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», кафедра терапии, гериатрии и профилактики*

*Golovanova Elena, Phd MD of Department Internal medicine, geriatrics and prevention at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 107 (7):98–100

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 107 (7):98–100

5 и 6 июня 2014 года в Санкт-Петербурге состоялась очередная, шестая по счету, международная конференция «Белые ночи гепатологии», организованная под эгидой и при участии Европейской ассоциации по изучению печени (EASL).

Особенностью конференции этого года явилось проведение образовательного курса «Тройная терапия с применением ингибиторов протеазы: как использовать, контролировать и управлять побочными эффектами». Тематика конференции продиктована тем, что за прошедший год в России зарегистрировано три новых препарата из группы ингибиторов протеазы вируса гепатита С. В связи с этим практическим врачам необходима углубленная информация об особенностях применения, нежелательных явлениях (НЯ) и прогнозах новых схем терапии пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

В программный комитет конференции вошли известные ученые-гепатологи из стран Европы — генеральный секретарь EASL М. Пек-Радославлевиц

(Австрия), члены правления EASL профессор Ч. Юрдайдин (Турция) и доктор А. Анемо (Италия), а также члены EASL профессора Ф. Негро (Швейцария), Г. Фостер (Великобритания), М. Коломбо (Италия), Дж. Маллолас (Испания), Т. Асселлах (Франция), М. Бурлье (Франция) и С. Бруно (Италия), Л. Кастера (Франция). Возглавили организационный комитет конференции ведущие российские гепатологи профессора К. Жданов и В. Исаков.

В рамках работы конференции проведена выставка с участием ведущих зарубежных и российских фармкомпаний: MSD (США), Janssen Pharmaceutical Companies of «Johnson & Johnson» (США), Abbvie (США), Bristol-Myers Squibb (США), Roche (Швейцария), Novartis (Швейцария), Gilead (США), Alfa Wasserman (Италия), Merz Pharma (Германия), Р-фарм (Россия), Biocad (Россия), Дельрус (Россия), Delta Medical (Россия)

Первый день конференции открыл симпозиум, посвященный результатам трехлетнего опыта использования ингибиторов протеазы — теллапревира

(ТВР) и боцепревира (БОЦ). С сообщениями выступили ведущие специалисты гепатологи из Великобритании (G. Foster), Турции (С. Yurdaydin), Италии (S. Bruno). Докладчики отметили, что применение этих препаратов высоко эффективно, сопровождается высокой частотой устойчивого вирусологического ответа (УВО). Так, применение теллапревира в тройной схеме лечения сопровождается развитием УВО в 86% случаев через 12 недель и в 92% через 24 недели терапии, этот результат был получен у ранее нелеченых и пациентов с рецидивом, с генотипом IL28b CC при отсутствии цирроза печени. Высокая эффективность препаратов позволяет сократить сроки противовирусной терапии (ПВТ). Применение боцепревира у пациентов, ранее не получавших ПВТ, сопровождается развитием УВО в 68% случаев, что достоверно превышает частоту УВО при проведении стандартной терапии пегилированным интерфероном (ПЭГ-ИФН) и рибавирином (40%). Отмечено развитие УВО у пациентов с ранее имевшим место частичным ВО (67%) и неответчиков (41%).

Все докладчики единодушно подчеркнули важность определения наличия факторов риска неблагоприятного исхода лечения, таких как степень фиброза печени (F), генотип IL28b CT или TT, отсутствие быстрого вирусологического ответа (БВО) на 4-й неделе лечения. Так, лечение с использованием теллапревира у больных с F 0-1 сопровождается развитием УВО в 80% случаев, у пациентов с F 4 — всего лишь в 53,5%. Наличие нескольких факторов неблагоприятного прогноза снижает частоту УВО с 83 до 19%, а также увеличивает частоту серьезных НЯ (СНЯ). Так, например, при лечении теллапревиrom у пациентов с F 1 частота СНЯ составляла 9%, а при F 4-17%. Важно подчеркнуть, что частота развития СНЯ в реальной клинической практике значительно выше, чем в регистрационных исследованиях, что объясняется жесткими критериями отбора при включении пациентов в протокол.

Очень важным является тактика в отношении пациентов с циррозом печени, этой теме был посвящен отдельный доклад. Предложен дифференцированный подход, а именно: пациентов с ранними стадиями цирроза печени, определяемыми по шкалам Child-Pugh (класс A5) и MELD (менее 10) желательнее лечить немедленно, поскольку имеется приемлемая вероятность получения УВО и управляемый профиль безопасности. Пациенты с более продвинутыми стадиями цирроза (Child-Pugh — класс A5, A6 и MELD — 10 и более, наличием портальной гипертензии, в том числе с варикозным расширением вен пищевода 1-2 ст., тромбоцитопенией менее 100 тысяч, низким уровнем альбумина) вызывают озабоченность по поводу профиля безопасности и частоты развития УВО. Необходима индивидуальная оценка соотношения риск/польза, и, в случае превышения риска, рекомендуется отложить лечение, отдавая по возможности предпочтение новым режимам и программам раннего доступа. Пациентам с декомпенсированным циррозом рекомендуется участие в программах раннего доступа или программы использования по индивидуальным показаниям доступных режимов, не включающих интерферон.

Конференцию продолжил симпозиум, посвященный актуальному вопросу лечения пациентов с неудачным исходом тройной противовирусной терапии. Гепатолог F. Negro из Швейцарии представил результаты изучения применения ингибитора протеазы «второй волны» — симепревира. В клинических исследованиях показано, что новый препарат симепревир в комбинации с ПЭГ-ИНФ и рибавирином показал статистически значимое увеличение эффективности по сравнению с плацебо (с 50 до 80%). Уровень УВО на 12 неделе был значительно выше при тройной терапии с симепревиrom (79%) по сравнению с плацебо (37%). К преимуществам применения симепревира необходимо также отнести меньшую частоту развития НЯ (5,5%) в сравнении с теллапревиrom (9%) и боцепревиrom (11%). В качестве НЯ чаще всего регистрируется появление сыпи и повышение билирубина, при этом отсутствуют такие серьезные НЯ, как анемия, диспепсия, кожный зуд.

Ученый A. Aghemo из Италии, проанализировав вопросы неудачного лечения ингибиторами протеазы пациентов, имеющих факторы риска неблагоприятного исхода, показал, что в таких случаях перспективно лечение с применением безинтерфероновых схем ПВТ или сочетания ингибитора полимеразы NS5B софосбувира с ПЭГ-ИНФ, а также сочетание софосбувира с даклатасвиrom. Так, применение софосбувира в сочетании со стандартной терапией ПЭГ-ИФН и рибавирином в течение 12 недель у пациентов с неудачной предшествующей терапией и наличием факторов неблагоприятного прогноза сопровождается развитием УВО от 50 до 93% случаев. Безинтерфероновые режимы с использованием софосбувира в течение 12 и 24 недель обеспечивали развитие УВО у пациентов с неудачей предшествующей терапии и генотипом 1 в 95-100% случаев.

Следующий докладчик, T. Asselah из Франции, посвятил свое сообщение результатам изучения эффективности и безопасности новых молекул, препаратов с различными механизмами действия (омбитасвир, дасабувир, ледипасвир), дополняющих действие друг друга и позволяющих в комплексном применении и в комбинации с софосбувиrom в безинтерфероновом режиме в течение 12-24 недель получить УВО более чем в 95% случаев, в том числе у пациентов с циррозом печени и наличием факторов риска неблагоприятного исхода ПВТ.

В последующих симпозиумах первого дня конференции обсуждались насущные вопросы ПВТ вирусного гепатита С в реальной клинической практике, в частности, важность вводного периода лечения ПЭГ-ИФН при использовании схемы ПВТ с боцепревиrom, как предиктора ответа, поскольку чувствительность к ИФН может не оставаться постоянной с течением времени. Кроме этого, снижение вирусной нагрузки менее чем на 1 log<sub>10</sub> через 4 недели терапии достоверно коррелирует со снижением вирусной нагрузки менее чем на 2 log<sub>10</sub> через 12 недель лечения. Оценка результатов вводного периода помогает выявить факторы успеха при лечении больных с выраженным фиброзом: снижение вирусной нагрузки более чем на 1 log<sub>10</sub>

через 4 недели сопровождается развитием УВО через 48 недель ПВТ у 82% пациентов с F3–4. Наличие БВО на 4-й неделе ПВТ при последующей терапии с боцепревином приводит к развитию УВО в 89% в сравнении с 43% у пациентов без БВО. Кроме этого, были обсуждены актуальные вопросы изменений правил прекращения терапии боцепревином, основанные на результатах растущей клинической базы данных о применении боцепревира (5 клинических исследований 3 фазы). Правило остановки лечения на 8 неделе в настоящее время изменено на правило прекращения терапии на 12 неделе при уровне РНК более 100 МЕ/мл, которое имеет 100% специфичность и позволяет не пропустить ни одного случая УВО.

Российские гепатологи выступили с освещением результатов регистрационного исследования боцепревира в России (профессор В. Исаков): частота достижения УВО 24 составила 46%, рецидива 20%, вирусологического прорыва 5,1%. Представлен анализ развития УВО 24 в зависимости от параметров на начало лечения: УВО чаще развивался у пациентов с генотипом IL28b не СС, не леченых ранее, пациентов с рецидивом, отсутствием цирроза, у лиц моложе 40 лет и вирусной нагрузкой менее 800,000 МЕ/мл.

В продолжение образовательного курса EASL второй день конференции начался с обсуждения проблемы НЯ на фоне тройной ПВТ. Зарубежные и российские гепатологи представляли разбор клинических случаев и делились опытом коррекции НЯ. Сообщения вызвали живой интерес со стороны участников конференции. Подчеркнута важность ранней диагностики НЯ при помощи клинического мониторинга, квалификация врача и информированность пациента из практических рекомендаций и консультирования. Отмечено, что чаще всего к прекращению приема теллапревира или всех препаратов на фоне лечения теллапревином приводят такие СНЯ, как сыпь, анемия, кожный зуд. У пациентов с F 4 чаще регистрируются анемия, тромбоцитопения, астения и лейкопения, чем у больных с F 3.

По результатам клинических исследований были сформулированы ключевые моменты, касающиеся НЯ при терапии теллапревином и боцепревином (M. Bouliere, Франция): анемия часто встречается в реальной клинической практике и должна быть скорректирована ранним снижением рибавирина, при этом отмечено, что данная коррекция не влияет на УВО на ТВР и БОЦ, время снижения рибавирина во время терапии БОЦ также не влияет на достижение УВО. Пожилые пациенты могут получать эффективную терапию ТВР или БОЦ, но чаще подвержены риску развития анемии, сыпи и СНЯ. Особого тщательного мониторинга в процессе ПВТ требуют пациенты с циррозом, тромбоцитопенией менее 100 тысяч и снижением альбумина менее 35 г/л.

Второй день конференции в рамках сателлитных симпозиумов и лекций мастер-класса при поддержке фармкомпаний — спонсоров мероприятия, был

посвящен детальному освещению особенностей, преимуществам и предпочтительным схемам лечения различных групп пациентов с вирусным гепатитом С с применением современных противовирусных препаратов.

В рамках конференции фармкомпания Biocad представила предварительные результаты изучения эффективности и безопасности первого отечественного ЦЕПЭГ-ИФН альфа-2b (Альгерон) в сравнении с ПЭГ-ИФН альфа-2b (Пегинтрон). Частота развития БВО, непосредственного ВО и УВО 24, частота и время нормализации АЛТ достоверно не отличалась и была сопоставимой в сравниваемых группах (О. Знойко, Россия). Профессор К. Жданов (Россия) представил результаты промежуточного анализа программы раннего доступа к тройной терапии с теллапревином в российской когорте больных ХГС, генотипом 1, выраженным фиброзом или циррозом печени. Показано, что частота УВО составила 77,7%, частота СНЯ и досрочного прекращения ПВТ в связи с развитием СНЯ — менее, чем в 10% случаев, спектр НЯ был сопоставим с данными зарубежных исследований. Российскими учеными также были представлены результаты лечения больных ХГС, генотипы 1 и 3, софосбувином и рибавирином (И. Бакулин): к 4 неделе терапии 98% пациентов имели уровень РНК ниже порога определения 25 МЕ/мл. Побочные эффекты развились более чем в 10% случаев преимущественно в виде головной боли и астении.

В рамках сателлитного симпозиума компании Roche особое внимание привлечено к тому, что стандартная комбинированная терапия ПЭГ-ИФН и рибавирином показала наибольшую эффективность у пациентов ХГС с генотипом 2 и 3. Быстрый и ранний ВО являлись мощными предикторами успеха проводимой ПВТ. По данным промежуточного анализа в подгруппе пациентов, достигших БВО и РВО, УВО24 у пациентов с генотипом 2 и 3 ХГС составил 97% и 90% соответственно. У пациентов с циррозом печени С, инфицированных 2 или 3 генотипом вируса, достигших БВО и РВО, уровень УВО составил 100% и 64% соответственно.

В заключительных докладах конференции было отмечено, что с применением новых препаратов началась новая эра терапии ХГС, в начале которой мы сейчас находимся. Цели современной ПВТ включают: излечение каждого пациента без применения ПЭГ-ИФН и рибавирина. Высокая стоимость новых препаратов в настоящее время ограничивает их доступность для всех пациентов, однако, опытные специалисты гепатологи могут и должны предлагать оптимальные схемы лечения.

Ведущие специалисты EASL и российские специалисты в рамках прошедшей конференции обсудили широкий спектр новых аспектов терапии хронического вирусного гепатита С с применением ингибиторов протеазы — первых препаратов с прямым противовирусным действием, зарегистрированных в Европе и России, а также новые перспективные препараты, разработка которых завершится в ближайшие годы.