

УДК: 616.36 – 002:578.891]:615.281:616.155.194-085

Особенности патогенеза и коррекции анемии, индуцированной противовирусной терапией гепатита С

Т.А. Цапьяк

*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** анемия, гепатит С, противовирусная терапия

Одной из ведущих проблем диагностики и лечения хронических заболеваний печени остается HCV-инфекция учитывая масштабы инфицированности вирусом гепатита С во всем мире, значительное количество необследованных, но относящихся к группе риска, пациентов, а также частоту развития цирроза и рака печени. Сегодня все этапы диагностики хронической HCV-инфекции доступны в Украине, включая возможности неинвазивного определения стадии фиброза. Утвержденные мировые стандарты противовирусной терапии, наличие необходимых препаратов на фармрынке нашей страны и уже более чем 10-летний опыт их применения позволяют оказывать медицинскую помощь этой категории больных на современном уровне. Однако существует целый ряд проблем, с которыми сталкивается врач и пациент во время проведения противовирусной терапии. Решение этих задач становится приоритетным в тактике ведения пациента и требует квалифицированного индивидуального подхода в каждой клинической ситуации. Одной из таких трудноразрешимых проблем является коррекция нежелательных явлений противовирусной терапии (ПВТ). Практически у всех пациентов, получающих лечение пегинтерфероном и рибавирином, развивается одно или более нежелательных явления во время терапии, которые могут ухудшать не только самочувствие и состояние пациента, но и являются основной причиной модификации доз препаратов или полной отмены терапии. Эффективный контроль нежелательных эффектов позволяет завершить полноценный курс

противовирусной терапии, поэтому его считают одним из перспективных подходов к улучшению результатов лечения HCV-инфекции (1,3). Результаты многочисленных контролируемых исследований, в том числе исследования IDEAL (2), а также более чем 10-летний опыт применения комбинированной противовирусной терапии в клинической практике позволяет определить частоту развития тяжелых побочных эффектов у 9-12% пациентов, прекращения лечения из-за развития побочного действия в 10-13% случаев. Из наиболее часто возникающих нежелательных эффектов следует отметить гриппоподобный синдром, раздражение в месте инъекции, алопецию, раздражительность, депрессию, бессонницу, гематологические нежелательные явления (анемию, нейтропению, тромбоцитопению). Проблема коррекции нежелательных явлений становится еще более насущной с началом эры тройной терапии хронического гепатита С, так как частота развития некоторых из них резко возрастает при применении стандартной терапии в комбинации с ингибиторами протеазы NS-3. Побочные эффекты от трехкомпонентной терапии включают обычные побочные эффекты, наблюдаемые при терапии комбинацией ИФН/РБВ, а также повышенную частоту развития анемии (3, 4). В среднем снижение уровня гемоглобина во время трехкомпонентной терапии составляло приблизительно 1 г/дл, что превышало показатели, наблюдавшиеся при применении ПЕГ-ИФН/РБВ; приблизительно у половины пациентов уровень гемоглобина понижался более чем на 10 г/дл (6,7).

Анемия-наиболее распространенное гематологическое нежелательное явление, которое в свою очередь существенно снижает качество жизни пациентов во время противовирусной терапии, их приверженность к лечению и повышает риск развития сердечно-сосудистых, почечных и церебральных расстройств (3).

ВОЗ определяет критерии анемии для мужчин как снижение уровня гемоглобина менее 130 г/л и гематокрита менее 39%; для женщин – снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л и гематокрита менее 36%. В зависимости от выраженности снижения уровня гемоглобина выделяют три степени тяжести анемии: легкая – уровень гемоглобина выше 90 г/л; средняя – гемоглобин в пределах 90-70 г/л; тяжелая – уровень гемоглобина менее 70 г/л (8).

Частота развития анемии у пациентов, получающих комбинированную противовирусную терапию, оценивалась в клинических исследованиях. В упомянутом ранее исследовании IDEAL в 28% случаев выявленная анемия требовала изменения дозы рибавирина и/или назначения эритропоэтина при снижении уровня гемоглобина менее 10 г/дл, более выраженная анемия (снижение гемоглобина менее 8,5 г/дл) наблюдалась у 2,1-3,8% пациентов (9). В других исследованиях (10,11,12,13) показано, что анемия на фоне противовирусной терапии развивается в 10-30% случаев. Снижение концентрации гемоглобина более чем на 25% от исходного и нарастание уровня непрямого билирубина в сыворотке крови, требующие индивидуального подбора дозы препарата или отмены рибавирина, отмечают у 20% пациентов в течение первых 2-4 недель лечения рибавирином. Снижение гемоглобина до уровня менее 120 г/л в период комбинированной ПВТ выявляется у 52% больных (14).

Факторами риска развития анемии определены женский пол, исходная концентрация гемоглобина меньше 140 г/л, возраст старше 60 лет, доза рибавирина ≥ 12 мг/кг, степень снижения уровня гемоглобина через 2 недели, снижение клиренса креатинина, монголоидная раса (1, 15, 16).

Ведущими патогенетическими аспектами формирования анемии на фоне комбинированной про-

тивовирусной терапии у пациентов с гепатитом С являются миелосупрессивное действие интерферона- α , нарушение выработки почками эритропоэтина, иммунный гемолиз и активация апоптоза эритроидных стволовых клеток. Перед началом лечения необходимо также исключить дефицит железа, который может вносить вклад в патогенез анемии у пациентов с заболеваниями печени, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Доминирующим фактором развития анемии на фоне ПВТ является применение рибавирина в дозе ≥ 800 мг/сут. Механизмы развития рибавирин-индуцированной анемии представлены на рис.1 (16,17).

Рибавирин накапливается в эритроцитах, где подвергается фосфорилированию до фармакологически активных форм – моно-, ди-, и трифосфатов рибавирина, которые очень медленно выводятся из эритроцита (период полувыведения до 40 дней). В то время как из плазмы эти метаболиты выводятся гораздо быстрее (период полувыведения – до 24 часов). К 2-4 неделе ПВТ концентрация рибавирина в организме достигает стабильных показателей и к этому времени его концентрация в эритроцитах в 60 раз больше, чем в плазме (3). Метаболиты рибавирина вызывают угнетение внутриклеточного обмена энергии и окислительное повреждение оболочки эритроцита, что приводит к усилению внутрисосудистого гемолиза под действием ретикулоэндотелиальной системы (1). Таким образом, именно накопление метаболитов рибавирина в эритроцитах приводит к развитию гемолиза.

Один из новых широко обсуждаемых механизмов развития рибавирин-индуцированной анемии – полиморфизм единичного нуклеотида rs6051702, расположенного в 20 хромосоме в области гена, кодирующего синтез фермента инозинтрифосфатазы (ИТФ-азы), вызывающей накопление инозинтрифосфатазы (ИТФ) (3). Определены два функциональных варианта гена ИТФ-азы, которые тесно связаны с риском развития рибавирин-индуцированной анемии. Было установлено, что полиморфизм единичного нуклеотида rs6051702 коррелирует со снижением уровня гемоглобина $>3,0$ г/дл от исходного или общего уровня $<10,0$ г/дл к 4 неделе



Рис.1 Механизмы развития рибавирин- индуцированной анемии.

ПВТ. Возможно, перспективы генотипирования полиморфизма единичного нуклеотида ИТФ-азы в повседневной практике решат проблему прогнозирования и профилактики развития анемии на фоне ПВТ (23, 24).

Клиническое значение развития анемии имеет двоякое значение. С одной стороны, при развитии анемии усиливаются слабость, утомляемость, одышка, что значительно ухудшает переносимость терапии и в некоторых случаях требует модификации (вплоть до полной отмены) дозы рибавирина. С другой стороны, по данным исследования IDEAL (19) более высокая частота достижения стойкого вирусологического ответа наблюдалась у пациентов с анемией в сравнении с пациентами, у которых уровень гемоглобина существенно не снижался во время лечения (48,8% и 36,7%, соответственно, $p < 0,001$).

Согласно рекомендациям EASL-2011 по ведению пациентов с хроническим гепатитом С, если при назначении стандартной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином уровень гемоглобина снижается < 10 г/дл, следует скорректировать дозу рибавирина в сторону снижения на 200 мг за один прием. При падении уровня гемоглобина ниже 8,5 г/дл прием рибавирина следует прекратить. В качестве альтернативы для поддержания лечения высокими дозами пегилированного интерферона и/или рибавирина могут быть использованы факторы роста (20,21,22).

Применение фактора роста (препаратов рекомбинантного эритропоэтина), хотя и улучшает самочувствие пациентов и уменьшает необходимость в снижении дозы рибавирина, по данным разных авторов (25, 26,27) не увеличивало частоту стойкого вирусологического ответа. Однако, в противовес этим результатам сегодня есть данные о том, что применение адъювантной терапии препараты эритропоэтина существенно влияет на исход противовирусной терапии. Такие данные получены в исследовании К. Falasca и соавт. с участием 42 пациентов с хроническим гепатитом С, у которых на фоне стандартной ПВТ отмечено снижение уровня гемоглобина по крайней мере на 2,5 г/дл, рандомизированных в две репрезентативные группы. Первая группа ($n=22$) получала эпоэтин- β по 30 000 ед подкожно один раз в неделю. Пациентам второй группы ($n=20$) снижали дозу рибавирина до 600 мг/сут. Частота достижения стойкого вирусологического ответа в первой группе (82%) была достоверно выше, чем во второй (45%), $p=0,003$ (30). Такой же дизайн исследования применен в более крупном анализе Bertino G. с соавт. (31) с участием 134 пациентов. Авторами показано, что применение стимулятора эритропоэтина ассоциировалось с достоверным увеличением частоты стойкого вирусологического ответа до 59,7% против 34,4% в группе пациентов, которым для коррекции анемии снижалась доза рибавирина. Кроме того, целевой уровень гемоглобина составил $13,8 \pm 1,2$ в основной группе и $11,5 \pm 0,8$ г/дл в группе

контроля.

Однако, не все так однозначно в принятии решения о сопутствующей терапии факторами роста, как и решение об изменении курсовой дозы рибавирина. В одном анализе было показано, что использование гематологических факторов роста практически удваивает стоимость лечения хронического гепатита С (28). Не смотря на то, что применение эритропоэтина и дарбэпоэтина в основном безопасно, оно может привести к развитию серьезных нежелательных явлений, включая сердечнососудистые и тромбозоболоческие события, истинную эритроцитарную аплазию, прогрессирование определенных видов рака и смерть (29).

Таким образом, ведение пациентов с хроническим гепатитом С, назначение и коррекция побочных эффектов противовирусной терапии требует сегодня от врача знаний не только особенностей течения хронической HCV- инфекции, но и умения выбрать правильную лечебную тактику, знаний в смежных областях медицины, своевременного мониторинга, адекватной коррекции нежелательных явлений с учетом фармаэкономических аспектов стандартной и сопутствующей терапии. И если в прошлом мы определяли факторы «хозяина» и «вируса», которые могут определять вероятность достижения стойкого вирусологического ответа, сегодня к ним можно добавить фактор «врача», определяющий его профессионализм, в том числе от которого может зависеть конечный результат лечения.

Литература

1. Моисеев С.В., Абдурахманов Д.Т. Как улучшить результаты стандартной противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С: роль кровяных факторов роста. Клиническая фармакология и терапия, 2011, 20(2), С.2
2. Sulkowski M et al. EASL 2008. Abstract 991, Oral Presentation.
3. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Шарabanov А.С. Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С. Гепатологический форум, 2011, 4, С.2
4. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. S-Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010; 376: 705–16.
5. Berman K, Kwo PY. Boceprevir, an NS3 protease inhibitor of HCV. Clin Liver Dis 2009; 13: 429–39.
6. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1195–206.
7. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405–16.
8. www.anemia.ru
9. Sulkowski M.S., Shiffman M.L., Afdhal N.H. et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. Gastroenterology, 2010, 139, 1602-16011
10. Sulkowski M.S., Wasserman R., Brooks L. et al. Changes in haemoglobin during interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. J. Viral Hepat., 2004, 11, 243-250.
11. Martin L.M., Younossi Z.M., Price L.L., et al. The impact of ribavirin-induced anemia on health-related quality of life. 56th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2005, Abstract 600.
12. Siciliano M., Tomasella D., Milani A. et al. Reduced serum levels of immunoreactive erythropoietin in patients with cirrhosis and chronic anemia. Hepatology, 1995, 22, 1132-1135.
13. Tortorice K., Bini E., Chapco M. et al. Recombinant erythropoietin criteria for use for hepatitis C treatment-related anemia. Aliment. Pharmacol.

Ther., 2006, 31, 929-937.

14. Лопаткина Т., Козловская С., Милованова С. Интерферон-рибавирининдуцированная гемолитическая анемия у больных хроническим гепатитом С. *Врач.* - 2008.-№ 6.-С.12-14.

15. Nomura H., Tanimoto H., Kajiwara E. et al. Factors contributing to ribavirin-induced anemia. *J.Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 19, 1312-1317/

16. Homma M., Matsuzaki Y., Inoue Y. et al. Marked elevation of erythrocyte ribavirin levels in interferon and ribavirin-induced anemia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 2, 337-339.

17. Franceschi L., Fattovich G., Turrini F. et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology*, 2000, 31, 997-1004/

18. Van Vlierbergh H., Delanghe J. et al. BASL Steering Committee: factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *J.Hepatol.*, 2001, 34, 911-916

19. McHutchinson J., Lawitz E., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alpha-2b or alpha-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 580-593.

20. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New Engl J Med.*, 2002;347:975-982.

21. Hadziannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C – a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.*, 2004;140:346-355.

22. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with peginterferon alpha-2a plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet.*, 2001;358:958-965.

23. Sakamoto N., Tanaka Y. et al. ITPA gene variant protects against

anemia induced by pegylated interferon-a and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research*, 2010, 40, 1063-1071/

24. Hitomi Y., Cirulli E.T., Fellay J. et al. Inosine triphosphate protects against ribavirin-induced ATP loss by restoring adenylosuccinate synthase function. *Gastroenterology*, 2011, 140, 1314-1321.

25. Ajdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wet al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004, 126, 1302-1311.

26. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology*, 2004, 40, 1450-1458.

27. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology*, 2007, 46, 371-379.

28. Del Rio RA, Post AB, Singer ME. Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology*, 2006, 44, 1598-1606.

29. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *Jama* 2008, 299, 914-924.

30. Falaska K, Ucciferri C., Mancino P. et al. Use of epoetin beta during combination therapy of infection with hepatitis C virus with ribavirin improves a sustained viral response. *J. Med. Virol.*, 2010, 82(1), 49-56.

31. Bertino G., Arditi A., Boemi P. et al. Epoetin alpha improves the response to antiviral treatment in HCV-related chronic hepatitis. *Eur.J. Clin. Pharmacol.*, 2010, 66 (10), 1055-1063.

Особливості патогенезу і корекції анемії, індукованої противірусною терапією гепатиту С

Т.А. Цапняк

У статті представлений сучасний погляд на проблему гематологічних побічних ефектів противірусної терапії гепатиту С, зокрема, патогенез та можливості корекції рибавірин-індукованої анемії.

Features of a pathogenesis and correction of the anemia induced by antiviral therapy of hepatitis C

T. Tsapnyak

This paper presents a modern approach to the problem of hematological side effects of antiviral therapy for hepatitis C, in particular, the pathogenesis and correction capabilities ribavirin-induced anemia.