



Antiviral therapy of liver cirrhosis due to chronic hepatitis C with interferon

Kakharman Yesmembetov¹, Nurgul Yesmembetova²

¹JSC «National Scientific Center for oncology and transplantology», General therapy department, Astana, Kazakhstan

²South Kazakhstan Regional Oncology Center, Department of ultrasound diagnostics, Shymkent, Kazakhstan

Abstract

1/3 of patients with chronic hepatitis C develop liver cirrhosis in 20 to 30 years' time in the absence of effective antiviral therapy. By eradicating HCV, antiviral therapy with interferon allows to stop further progression of the liver disease, thereby reducing the risk of decompensation, hepatocellular carcinoma and liver-related death. Priority in starting antiviral therapy in chronic hepatitis C cases should be given to patients with fibrosis stages 3-4 (by METAVIR), with the highest risk of liver-related complications.

However, need of antiviral therapy in patients with HCV-induced cirrhosis is restricted by lower efficacy and a high risk of side effects. Randomised studies show, that antiviral therapy of patients with genotype 2/3 HCV-induced cirrhosis with interferon is as effective as in ones with chronic hepatitis, this way allowing it for all patients in stages A-B by Child score. Antiviral therapy of patients with decompensated liver cirrhosis, especially those with genotype 1 HCV, should be carefully weighed against the low efficacy and high risk of, in some cases life-threatening, side effects. Thus, antiviral therapy of patients with sub- and decompensated HCV-induced liver cirrhosis with interferon should be restricted to clinical centres, able to adequately address possible complications (variceal bleeding, ascitis, anemia, severe infection, hepatic encephalopathy, hepatorenal and hepatopulmonary syndrome) and perform TIPS and liver transplantation.

Key words: Chronic hepatitis C - liver cirrhosis - antiviral therapy - interferon.

J Clin Med Kaz 2015; 4(38):21-24

Автор для корреспонденции: Есмембетов Кахарман Избасарович, к.м.н., главный специалист-гепатолог, отделение общей терапии АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», г. Астана. Тел: +77017632092. Email: kyesmembetov@gmail.com.

СОЗЫЛМАЛЫ ГЕПАТИТ С НӘТИЖЕСІНДЕГІ БАУЫР ЦИРРОЗЫН ИНТЕРФЕРОН ПРЕПАРАТТАРЫМЕН ВИРУСҚА ҚАРСЫ ЕМІ

Есмембетов Қ.І.¹, Есмембетова Н.І.²

¹«Ұлттық онкология және трансплантология ғылыми орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

²Оңтүстік Қазақстан облыстық онкологиялық диспансері, ультрадыбыстық диагностика бөлімі, Шымкент, Қазақстан

Тұжырымдама

Созылмалы гепатит С науқастардың 1/3-де вирусқа қарсы ем қолданылмаған жағдайда 20-30 жылдың ішінде бауыр циррозына алып келеді. Интерферонмен емдеу гепатит С вирусын жою арқылы бауыр ауруының әрі қарай асқынуына жол бермей, декомпенсация, гепатоцеллюлярлы карцинома және өлім қаупін азайтады. Созылмалы гепатит С емдеудегі приоритет бауыр ауруы асқыну қаупі жоғары фиброз 3-4-ші сатысындағы (METAVIR бойынша) науқастарына берілуі тиіс.

Бірақ, бауыр циррозы сатысындағы вирусқа қарсы емнің қолданылуы оның төмен нәтижелілігі мен кері жанама әсерлерінің себебінен тежеліп отыр. Рандомизацияланған сынақтардың нәтижесі бойынша, гепатит С вирусының 2/3 генотипі тудырған бауыр циррозын интерферонмен емдеу нәтижесі гепатит сатысындағымен сәйкес, осылайша Чайлд шкаласымен А-В дәрежесіндегі науқастарға қолданымды. Декомпенсация сатысындағы бауыр циррозы науқастарының гепатит С вирусының 1-ші генотипін интерферонмен емдеу мүмкіндігі емнің төмен нәтижелілігі мен кей жағдайларда өмірге қауіпті кері жанама әсерлерін еске ала отырып жасалуы тиіс. Осылайша, суб- және декомпенсация сатысындағы бауыр циррозының интерферонмен гепатит С вирусына қарсы емі тек оның ықтимал кері жанама әсерлерімен күресу мүмкіндігі бар және TIPS және бауыр трансплантациясын орындауға қауқарлы клиникалық орталықтарда жүзеге асырылуы керек.

Маңызды сөздер: С созылмалы гепатиті - бауыр циррозы - вирусқа қарсы ем – интерферон.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНА

Есмембетов К.И.¹, Есмембетова Н.И.²

¹АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», отделение общей терапии, Астана, Казахстан

²Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, отделение ультразвуковой диагностики, Шымкент, Казахстан

Резюме

Риск развития цирроза печени в отсутствие противовирусной терапии примерно у 1/3 пациентов с хроническим гепатитом С в течение 20-30 лет от момента инфицирования. Противовирусная терапия выраженного фиброза/компенсированного цирроза печени препаратами интерферона. С учетом высокого риска развития осложнений и ГЦК, приоритет в иницировании ПВТ должен быть отдан пациентам с продвинутой стадией фиброза (стадией F3-F4 по METAVIR).

Лечение пациентов с генотипами 2/3, УВО у которых на стадии выраженного фиброза/компенсированного цирроза практически сопоставим с таковым на стадии хронического гепатита. В целом, независимо от генотипа вируса, ПВТ может быть рекомендована всем пациентам с циррозом печени групп А и В по шкале Child. Решение о ПВТ препаратами ПегИФН-а2а/б при декомпенсированном циррозе печени стадии С по шкале Child, особенно при генотипе 1, должно быть тщательно взвешено с учетом риска осложнений и инфекций. ПВТ на стадии суб- и декомпенсированного цирроза печени должна проводиться на базе центров с возможностью купирования возможных осложнений на фоне лечения (кровотечения из ВРВП, асцита, гепаторенального и гепатопульмонального синдрома, тяжелых инфекций, тяжелой печеночной энцефалопатии) и при необходимости - выполнения TIPS и трансплантации печени.

Ключевые слова: Хронический гепатит С - цирроз печени - противовирусная терапия – интерферон.

Введение

Число инфицированных вирусом гепатита С (HCV) во всем мире превышает 185 млн человек, ежегодно около 350 000 из них умирают от осложнений хронического гепатита С [1,2]. Результаты исследований демонстрируют риск развития цирроза печени в отсутствие противовирусной терапии (ПВТ) примерно у одной трети пациентов с хроническим гепатитом С в течение 20-30 лет от момента инфицирования [3-6]. По данным итальянского проспективного исследования пациентов с компенсированным HCV-циррозом (n=214, все на стадии Child A) частота развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), асцита, желтухи и кровотечения из ВРВП составила 32%, 23%, 17% и 6% в течение наблюдения длительностью 9,5 лет, соответственно [7], тем самым демонстрируя высокий риск развития осложнений, в первую очередь ГЦК. ПВТ HCV-инфекции, при достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО), позволяет значительно снизить риск развития цирроза печени, его осложнений и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [8-10], и положительно влияет на долгосрочную выживаемость пациента, что обуславливает актуальность данной статьи.

Целью данной статьи является обзор и обсуждение возможностей противовирусной терапии гепатита С на стадии выраженного фиброза/цирроза печени препаратами, зарегистрированными в РК для лечения HCV. На момент подготовки материала в 2014 году в РК для лечения гепатита С были зарегистрированы препараты интерферона альфа 2а и интерферона альфа 2б в комбинации с рибавирином для лечения всех генотипов HCV.

Противовирусная терапия выраженного фиброза/компенсированного цирроза печени препаратами интерферона.

С учетом высокого риска развития осложнений и ГЦК, приоритет в иницировании ПВТ должен быть отдан пациентам с продвинутой стадией фиброза (стадией F3-F4 по METAVIR) [11]. В то же время, лечение гепатита С на стадии выраженного фиброза/цирроза печени ассоциировано с меньшими шансами достижения УВО и более высоким риском развития осложнений ПВТ. Жесткие критерии отбора для участия в регистрационных клинических исследованиях ПВТ приводят к тому, что пациенты с выраженным фиброзом/циррозом печени, особенно с наличием осложнений, часто отсеиваются.

С начала 2000-х годов стандартом противовирусной терапии гепатита С во всем мире стала комбинация пегилированного интерферона-альфа-2а и пегилированного интерферона-альфа-2б с рибавирином. По данным регистрационных исследований (n=2651), данная комбинация позволяла добиться УВО у 40-50% и 70-80% пациентов с генотипами 1 и 2/3, соответственно [12, 13]. Доля пациентов с гистологическим выраженным фиброзом/циррозом печени (наличие декомпенсированного цирроза печени было критерием исключения) в этих исследованиях было небольшим, составив 12% и 27%, соответственно. В исследовании Fried и соавт. (n=1121) в подгруппе пациентов с гистологически подтвержденным выраженным фиброзом/циррозом печени лечение ПегИФН-альфа2а в дозе 180 мкг/нед в сочетании с рибавирином (1000-1200 мг/день) в течение 48 недель позволяло достигнуть УВО у 43% пациентов [12]. В исследовании Manns и соавт. (n=1530), при применении ПегИФН-альфа2б в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином (800-1200 мг/день) УВО

был отмечен у 41-44% пациентов [13], что статистически достоверно не отличалось от показателей больных на стадии невыраженного фиброза (49-57%).

Аналогичные результаты были получены позднее в исследовании Hadziyannis и соавт. (n=1284), где УВО на стадии выраженного фиброза/цирроза печени был продемонстрирован у 70-75% и 41% пациентов с генотипами 2/3 и 1, соответственно [14]. Авторы отмечают, что наиболее высокие результаты ПВТ у пациентов с генотипом 1 HCV (41%) были достигнуты при применении полной дозы рибавирина в течение 48 недель, что подчеркивает необходимость адекватной дозировки препаратов и продолжительности лечения у больных на стадии цирроза печени. Вышеперечисленные работы позволяют предполагать, что на стадии гистологически верифицированного выраженного фиброза/цирроза печени (без клинических признаков цирроза и декомпенсации) комбинация ПегИФН-альфа2 с рибавирином позволяет достичь сопоставимых со стадией хронического гепатита значений УВО. В пользу данного утверждения свидетельствует исследование Heathcote и соавт., включавшее исключительно пациентов (n=271) с выраженным фиброзом/циррозом печени, с гистологически подтвержденным циррозом печени у 78% из них, где в режиме монотерапии ПегИФН-альфа2 в течение 48 недель позволял достичь УВО в 30% случаев [15].

Противовирусная терапия суб- и декомпенсированного цирроза печени препаратами интерферона.

Как следовало ожидать, эффективность ПВТ ПегИФН-альфа 2 при клинически выраженном циррозе печени (в том числе с признаками портальной гипертензией) была существенно ниже, составив 21,5% и 11,3%, в целом у всех пациентов и с генотипом 1, соответственно [16]. Несмотря на относительно низкие шансы клиренса HCV, особенно у пациентов с генотипом 1, авторы обращают внимание на значительное снижение частоты декомпенсации в дальнейшем (6.8% и 27.9%) при условии достижения УВО, что может служить дополнительным аргументом в пользу лечения. Одной из причин низкой эффективности ПегИФН-альфа2 были нежелательные эффекты, вынудившие остановить лечение у 34% пациентов, наиболее часто отмечались непереносимость – в 15 случаях, нейтропения у 11, тромбоцитопения у 4, анемия у 2, трансаминаземия у 1 и развитие декомпенсации у 1 пациента. В то же время обращает внимание высокая частота УВО в подгруппе пациентов с генотипом 2/3 - 66,6%, что сопоставимо с результатами ПВТ на стадии хронического гепатита С и позволяет рекомендовать лечение при циррозе печени с признаками портальной гипертензии.

По данным одного из немногих контролируемых проспективных исследований (n=129, из них в группе контроля - 63) включавших исключительно пациентов с циррозом печени (в том числе декомпенсированным), УВО при генотипе 1/4 и 2/3 составил 43,5% и 7%, соответственно [17]. Низкая частота УВО может быть отчасти объяснена субоптимальными дозами препаратов (ПегИФН-a2b 1,0 мкг/кг/нед + рибавирин 800-1000 мг/день) и короткой продолжительностью лечения, сознательно выбранными авторами для оптимизации переносимости терапии [17]. Все 29 летальных исходов и 27 эпизодов печеночной недостаточности в течение 2,5 лет наблюдения после завершения лечения приходились на группу контроля без

ПВТ и пациентов, не ответивших на лечение, в то время как все 13 пациентов, достигших УВО, выжили и не нуждались в дальнейшем в выполнении трансплантации печени в период наблюдения. Последний факт заслуживает внимания, так как 6 из 13 пациентов, достигших УВО, имели абсолютные противопоказания к трансплантации печени и ПВТ являлась для них единственной альтернативой. Интересно, что более высокая частота инфекций в группе с ПВТ по сравнению с группой контроля была ассоциирована с декомпенсацией функции печени (Child C) и уровнем нейтрофилов менее 900, но не с самим фактом лечения интерфероном. В то же время, есть исследования (n=51), которые демонстрируют прямую связь высокой частоты инфекции при ПВТ у пациентов класса тяжести В-С по Чайлд-Пью в листе ожидания трансплантации печени [18]. Таким образом, ПВТ на стадии цирроза печени обоснована не только необходимостью снижения риска (дальнейших) осложнений, но и реальным шансом снижения темпов прогрессирования заболевания, позволяющих в ряде случаев отложить трансплантацию печени.

По данным мета-анализа 45 клинических исследований, частота УВО у пациентов на стадии компенсированного цирроза составила 10-44% при генотипах 1/4 и 33-72% при генотипах 2/3 [19]. Пациенты с декомпенсированным циррозом ожидаемо демонстрировали более низкие цифры УВО – 0-16% и 44-57% при генотипах 1/4 и 2/3, соответственно. Основными нежелательными явлениями на стадии компенсированного цирроза были головные боли (54%), раздражительность (38%), общая слабость (34%) и тошнота (30%), у пациентов с декомпенсированным циррозом чаще отмечались отсутствие аппетита (100%), общая слабость (59%), нейтропения (53%) и тромбоцитопения (50%). По мнению авторов, ПВТ на стадии компенсированного цирроза была наиболее целесообразной с экономической точки зрения по сравнению с отсутствием лечения или терапией на стадии декомпенсированного цирроза.

Одной из возможностей улучшения толерантности пациентов на стадии цирроза печени к ПВТ является т.н.

«режим постепенного повышения дозы» (LADR – low accelerating dose regimen). В исследовании Everson et al. (n=124, генотип 1 – 70%, Child A-45.2%, Child B-36.3%, Child C-18.5%) УВО был достигнут у 24% пациентов в LADR, в том числе у 13% с генотипом 1 и у 50% с остальными генотипами HCV [20]. Генотипы HCV кроме 1-го, класс Child A и способность перенести полную дозу и длительность ПВТ были предикторами УВО (p<0.0001). У 12 из 15 пациентов, достигших УВО, авиремия HCV сохранялась после трансплантации печени.

Эффективность, приемлемая частота нежелательных эффектов и обоснованность ПВТ у пациентов с циррозом печени, в том числе декомпенсированным, особенно у пациентов с генотипом 2/3 HCV, отмечены в рекомендациях Европейского Консенсуса по гепатиту С и трансплантации печени, согласно которой лечение рекомендовано при значениях MELD ≤18 [21].

Выводы

Таким образом, результаты опубликованных исследований позволяют рекомендовать ПВТ на базе ПегИФН-а2а/б у пациентов с циррозом печени. Особенно привлекательным представляется лечение пациентов с генотипами 2/3, УВО у которых на стадии выраженного фиброза/компенсированного цирроза практически сопоставим с таковым на стадии хронического гепатита. В целом, независимо от генотипа вируса, ПВТ может быть рекомендована всем пациентам с циррозом печени групп А и В по шкале Child. Решение о ПВТ препаратами ПегИФН-а2а/б при декомпенсированном циррозе печени стадии С по шкале Child, особенно при генотипе 1, должно быть тщательно взвешено с учетом риска осложнений и инфекций. ПВТ на стадии суб- и декомпенсированного цирроза печени должна проводиться на базе центров с возможностью купирования возможных осложнений на фоне лечения (кровотечения из ВРВП, асцита, гепаторенального и гепатопульмонального синдрома, тяжелых инфекций, тяжелой печеночной энцефалопатии) и при необходимости - выполнения TIPS и трансплантации печени.

Литература

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*, 2009, No.29 Suppl 1, pp.74–81.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 2013, No. 57(4), pp.1333–42.
3. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *New Engl J Med*, 1995, No. 332(22), pp.1463–6.
4. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol*, 1992, No.16(3), pp.273–81.
5. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007, No. 32(7), pp.2557–76.
6. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*, 2008, No. 48(2), pp.418–31.
7. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, 2006, Jun; No. 43(6), pp.1303-10.
8. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S. et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 1995, No.346, pp.1051–5.
9. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY. et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2010, No.52, pp.833–44.
10. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E. et al. Efficacy of pegylated interferon alpha- 2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. *J Hepatol*, 2013, No.58, pp. 495–501.

-
-
11. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2014 Feb, No.60(2), pp.392-420.
 12. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002, Sep 26, No.347(13), pp.975-82.
 13. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 2001, Sep 22, No.358 (92), pp.958-65.
 14. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M. et al. PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*, 2004 Mar 2, No.140(5), pp.346-55.
 15. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*, 2000 Dec 7, No.343(23), pp.1673-80.
 16. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, Di Stefano R, Craxi A. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2007, Oct, No.47(4), pp.484-91.
 17. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: A controlled study. *Journal of Hepatology*, 2007; No.46(2), pp. 206–212.
 18. Carrión JA, Martínez-Bauer E, Crespo G, Ramírez S. et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. *J Hepatol*, 2009 Apr, No.50(4), pp.719-28.
 19. Vezali E, Aghemo A, Colombo M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther*, 2010 Dec, No.32(13), pp.2117-38.
 20. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, Ray C. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology*, 2005, No. 42 (2), pp.255–262.
 21. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F; International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl*, 2003 Nov, No.9(11), pp.1-9.