

Ю.В. Лобзін, К.В. Жданов, Д.О. Гусєв

**СУЧАСНА ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО
ГЕПАТИТУС**

Військово-медична академія ім. С.М. Кірова (Санкт-Петербург, Росія)

Нині одним з найбільш актуальних питань хронічного гепатиту С (ХГС) залишається проблема раціонального етіотропного лікування таких хворих. Ця ситуація пов'язана, насамперед, з відсутністю абсолютно ефективних лікарських засобів, а також з недостатньою вивченістю багатьох аспектів патогенезу та природного перебігу захворювання [1].

Основним противірусним препаратом для лікування ХГС є інтерферон-альфа (ІФН- α), зокрема його рекомбінантні форми – $\alpha 2a$ і $\alpha 2b$. Вони створені завдяки генно-інженерній технології з використанням гена людського інтерферону- $\alpha 2$ і кишкової палички в якості продуцента. Для терапевтичного ефекту необхідне досягнення, а головне, підтримка необхідної дози препарату в організмі хворого. У зв'язку з цим в останні роки були отримані пегільовані (пролонговані) форми ІФН- α . Завдяки приєднанню до ІФН- α великої інертної молекули поліетиленгліколю значно збільшилася молекулярна маса препарату. Це дозволило уповільнити його кліренс з організму і зберегти високу концентрацію ліків у крові протягом тижня після ін'єкції [2, 3].

Крім ІФН- α для етіотропної терапії ХГС застосовується синтетичний аналог нуклеозиду (гуанозину) – рибавірин. Цей препарат не використовується в якості монотерапії, а тільки в комбінації з ІФН- α .

Метою противірусної терапії є досягнення стійкого пригнічення реплікації вірусу і ремісії хронічного вірусного гепатиту (ХВГ). Основним критерієм для призначення етіотропної терапії хворим на ХГС є активна вірусна реплікація (наявність РНК HCV) на фоні активного процесу в печінці (підвищення АлАТ, гістологічні ознаки) і/або позапечінкових проявів. На сьогодні накопичилася велика кількість даних стосовно оцінки терапевтичного ефекту ІФН- α при ХГС, проте проблема не може вважатися вирішеною. Значна частина пацієнтів або ніколи не реагують на терапію, або ефект виявляється тимчасовим, і після відміни препарату розвивається рецидив. У зв'язку з цим істотна роль

відводиться чинникам (предикторам), що обумовлюють позитивну відповідь на ІФН-терапію. До них належать: невелика тривалість інфекційного процесу, молодий вік, жіноча стать, необтяжений преморбідний фон (алкоголізм, наркоманія, імунодефіцитні, автоімунні та супутні хронічні захворювання), відсутність підвищеного рівня заліза в крові, мікст-гепатиту, ознак вираженого холестазу, тяжкого фіброзу і цирозу печінки, підвищена активність АлАТ, початково невисокі показники РНК HCV. До лікування інтерфероном переважно резистентні хворі, інфіковані 1b генотипом HCV [4, 5].

У деяких хворих на фоні ІФН-терапії спостерігаються побічні ефекти, що у 10-15 % випадків потребують відміни препарату. Найчастішим з них є грипоподібний синдром. Він характеризується підвищенням температури тіла, нездужанням, болем голови, зниженням апетиту, ломотою у м'язах і суглобах, пітливістю. Цей симптомокомплекс розвивається, як правило, на початку терапії. У міру збільшення її тривалості яскравість зазначених явищ зменшується. Ці побічні явища усуваються шляхом одночасного призначення парацетамолу або інших нестероїдних протизапальних препаратів. Рідше відзначається диспепсичний синдром (анорексія, нудота, блювота, діарея), психічні розлади (запаморочення, тривога, депресія, дратливість, безсоння або сонливість), свербіння шкіри, висипка. На фоні тривалого лікування можуть виникати схуднення, випадання волосся, гематологічні порушення (тромбоцитопенія, гранулоцитопенія), автоімунні феномени (найчастіше ураження щитоподібної залози). Що стосується підвищення активності трансаміназ (біохімічне загострення ХВГ) на фоні ІФН-терапії, то це відбувається внаслідок трьох основних причин: цитолітичний криз при загибелі гепатоцитів, що містять вірус (у ранній період лікування), поява нейтралізуючих антитіл до рекомбінантного ІФН і розвиток автоімунних процесів (у пізніший період лікування). При цьому наявність цитолітичного кризу свідчить про підвищення імунореактивності та

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

вважається провісником доброї відповіді на ІФН-терапію. Оскільки інтерферон є індуктором аутоімунних реакцій, необхідно обережне призначення препарату в осіб з аутоімунними захворюваннями, що перебігають приховано. У будь-якому випадку при виникненні побічних ефектів питання про скасування або зниження дози препарату вирішується суворо індивідуально. У зв'язку з цим, пацієнтам, які одержують протівірусну терапію, необхідний обов'язковий моніторинг безпеки, що включає в себе оцінку загального самопочуття, фізикальних даних і ряду лабораторних показників (у першу чергу загальноклінічний аналіз крові). Слід зазначити, що при початковому відхиленні від норми показників функції щитоподібної залози і наявності аутомаркерів необхідний їх щомісячний контроль.

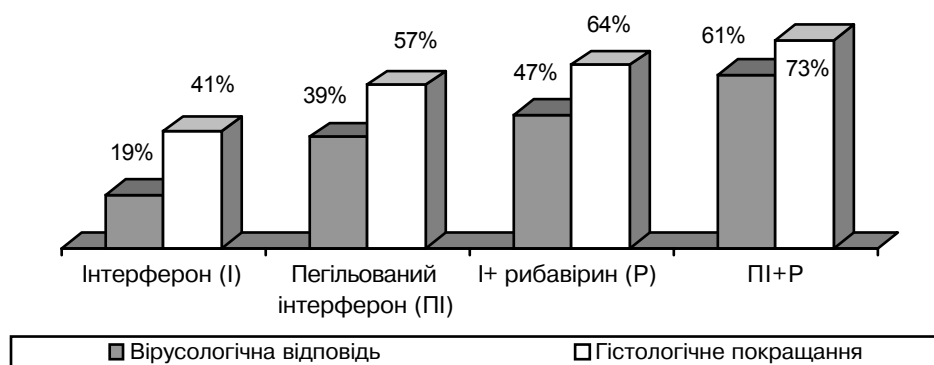
З огляду на суттєвий імуностимулювальний ефект ІФН- α , він протипоказаний хворим на ХВГ, у яких переважають ознаки аутоімунного гепатиту, а також при наявності супутніх аутоімунних захворювань. Нині вироблено принципові підходи до терапії хронічного ВГ з аутоімунними порушеннями. Зокрема, при наявності в крові антинуклеарних антитіл або антитіл до гладкої мускулатури в титрі менше ніж 1:320, а також тільки антитиреоїдних антитіл призначається ІФН- α . Навпаки, у випадках з великим титром антитіл, а також при одночасній наявності антинуклеарних антитіл та антитіл до гладкої мускулатури в титрі, вищому ніж 1:40, використовуються імунодепресанти. ІФН- α не повинен призначатися пацієнтам із субкомпенсованим і декомпенсованим цирозом печінки, тяжкими супутніми хронічними захворюваннями (серцево-судинні, бронхіальна астма, термінальна стадія хронічної ниркової недостатності, декомпенсований цукровий діабет, епілепсія, психічні розлади, виражена анемія й ін.), оскільки в процесі лікування можуть розвиватися загострення. Протипоказаннями до ІФН-терапії є зловживання алкоголем і наркоманія. Токсична й імуносупресивна дія алкоголю і наркотиків значно знижує ефективність протівірусної терапії. Крім того, внутрішньовенні наркомани мають високий ризик ре- або суперінфікування гепатотропними вірусами. У цьому зв'язку ІФН-терапія може використовуватися у цієї категорії пацієнтів не раніше, ніж через півроку після повної відмови від шкідливих звичок [6, 7].

Основним побічним ефектом рибавіріну є виникнення мінущої гемолітичної анемії, що не потребує специфічного лікування і зникає при тимчасовому зменшенні дози препарату.

Оцінку ефективності етіотропної терапії здійснюють на підставі таких критеріїв: досягнення клінічної ремісії; нормалізація (зниження) рівня АлАТ; зникнення маркерів активної вірусної реплікації (РНК HCV) і зниження вірусного навантаження при кількісній ПЛР; морфологічне поліпшення. При цьому клініко-біохімічне дослідження бажано проводити щомісяця в перші 3 міс. лікування (1-й міс. – кожні два тижні), далі – 1 раз у 3 міс. залежно від тривалості терапії; вірусологічні дослідження – кожні 3 міс. у 1-ше півріччя, далі – 1 раз у 6 міс., також залежно від тривалості терапії; повторну біопсію печінки – не раніше ніж через 6 міс. після її закінчення. Хворих, в яких у процесі лікування не було клініко-лабораторних змін, розцінюють як таких, що не відповіли на терапію. Клініко-лабораторну ремісію після закінчення лікування вважають первинною. Вона може бути частковою (неповна, транзиторна відповідь) – клініко-лабораторне загострення після закінчення терапії та стабільною (повна, стійка відповідь) – зберігання ремісії через 6 міс. після завершення лікування. Стабільну ремісію протягом 2 років називають тривалою [4, 7].

Для лікування хворих на ХГС використовується або монотерапія ІФН- α парентерально по 3 млн МО 3 рази на тиждень (пегільований ІФН- α , що вводиться 1 раз на тиждень, перевищує ефективність звичайного) протягом 12 міс. або комбінація ІФН- α у тих же дозах з рибавірином усередину по 800-1200 мг щодня протягом 6-12 міс. Слід зазначити, що відносно короткий проміжок часу з моменту початку вивчення гепатиту С (10-15 років) ознаменувався значним прогресом у його лікуванні (мал. 1). Так, у цілому частота стійкої вірусологічної відповіді зросла з 19 % при призначенні монотерапії ІФН- α протягом 12 міс. до 61 % при використанні комбінації пегільованого ІФН- α з рибавірином. Більше того, показник гістологічної відповіді значно перевищив показник вірусологічної ремісії. Це свідчить про те, що навіть в осіб, «які не відповіли» зникненням з крові РНК HCV, на фоні протівірусної терапії в тканині печінки знижується некро-запальна активність і пригнічується фіброгенез. Необхідно підкреслити той факт, що за даний період часу вірусологічна відповідь зросла приблизно більш ніж у 3 рази, переважно за рахунок комбінованого лікування.

У цьому зв'язку заслуговують на увагу загальні результати лікування 3010 хворих на ХГС, яким у 4 рандомізованих дослідженнях робили біопсію печінки до і через 6 міс. спостереження після закінчення різних схем протівірусної терапії (табл. 1) [8].



Мал. 1. Ефективність різних схем протівірусної терапії ХГС.

Таблиця 1

Вплив протівірусної терапії на гістологічну активність і прогресування фіброзу (Ф) у хворих на ХГС залежно від вірусологічної відповіді

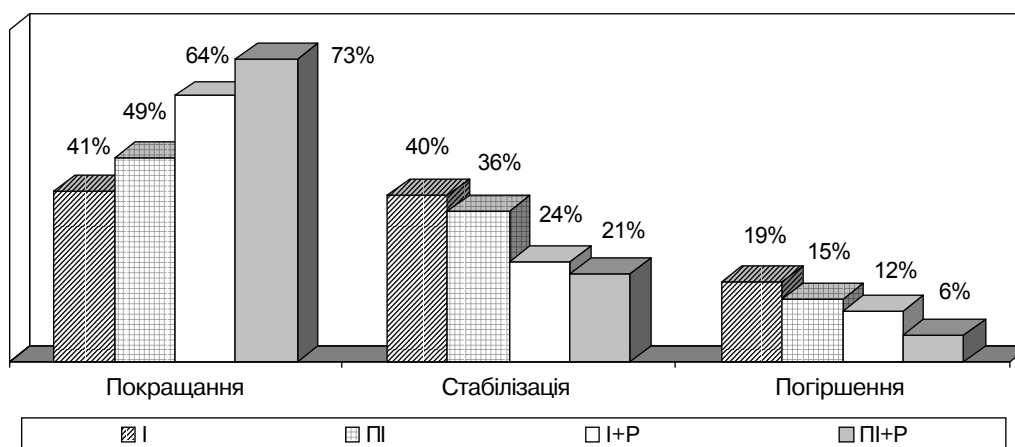
Група хворих (n)	Покращання (%)		Стабілізація (%)		Погіршення (%)	
	Індекс гістологічної активності (ІГА)	Ф	ІГА	Ф	ІГА	Ф
Усі хворі (3010)	55	20	31	65	14	15
Стойка відповідь (1094)	86	25	12	68	2	7
Рецидив (464)	43	16	36	67	21	17
Відсутність відповіді (1452)	36	17	43	62	21	21

Слід зазначити, що навіть у пацієнтів з відсутністю відповіді на протівірусну терапію і рецидивом після закінчення лікування через 6 міс. спостереження досить часто відзначалася не тільки стабілізація, але й поліпшення морфологічної картини. У свою чергу, цікаві дані були отримані при зіставленні гістологічних параметрів залежно від варіанта етіотропної терапії. Так, зниження некрозапальної активності частіше виявлялося при

поєднанні ІФН- α з рибавірином порівняно з моноінтерферонотерапією (мал. 2).

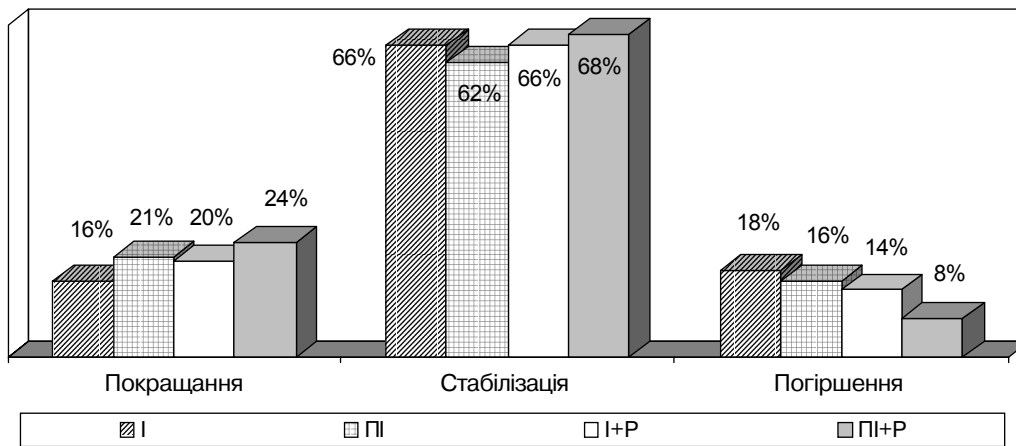
Навпаки, жодна зі схем протівірусної терапії істотно не відрізнялася від інших за впливом на прогресування фіброзу в печінці (мал. 3). Більше того, у 75 (49 %) зі 153 хворих спостерігався зворотний розвиток цирозу печінки.

Таким чином, антифібротичну дію ІФН- α було підтверджено в рандомізованих дослідженнях на



Мал. 2. Некрозапальна активність у печінці залежно від варіанту протівірусної терапії.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 3. Прогресування фіброзу в печінці залежно від варіанту протівірусної терапії.

великій кількості хворих. Безумовно, це украй важливо з урахуванням недостатньо високої стійкості вірусологічної відповіді, оскільки відкриває перспективи тривалої ІФН-терапії навіть одним препаратом при відсутності протівірусного ефекту з метою пригнічення фіброгенезу і запобігання прогресуванню ХГС у цироз печінки. У цьому зв'язку заслуговують на увагу результати, отримані у 20 хворих, в яких вірусологічна відповідь на моноінтерферонотерапію 5 млн МО 3 рази на тиждень протягом 30 міс. не була досягнута. Проте у 85 % випадків відзначалося зниження ІГА на 2 бали й більше, а в 55 % – зниження стадії фіброзу на 1 пункт і більше. Нині проводяться декілька клінічних досліджень, присвячених оцінці ефективності інтерферону у хворих на ХГС без вірусологічної відповіді з метою вивчення тривалого (протягом декількох років) ефекту препарату на процеси фіброгенезу [9].

Що стосується предикторів позитивної відповіді на протівірусну терапію, то вони добре відомі. У першу чергу, це вірусні параметри (не 1-й генотип і низький рівень вірусемії), а також чинники з боку хазяїна: жіноча стать, молодий вік, невелика тривалість інфекції, стадія фіброзу F0-F1, нормальний вміст заліза у крові, відсутність супутніх хронічних захворювань (автоімунних, ВІЛ-інфекції й ін.). У дослідженні M. Manns і співавт. (2001) [3] поєднання пегільованого ІФН- α і рибавіріну привело до розвитку стійкої вірусологічної відповіді в 42 і 82 % хворих, інфікованих 1-м і 2/3-м генотипами ВГС, а також у 42 і 78 % випадків при високому (>2 млн копій/мл) і низькому (<2 млн копій/мл) вірусному навантаженні відповідно [10]. Результати свідчать про стійку вірусологічну відповідь при призначенні

аналогічної комбінації препаратів у 41, 56, 74 і 81 % пацієнтів, відповідно інфікованих 1-м генотипом HCV з високим рівнем віремії, 1-м генотипом HCV з низьким рівнем віремії, 2/3-м генотипом HCV з високим рівнем віремії і 2/3-м генотипом HCV з низьким рівнем віремії. Таким чином, отримані обнадійливі дані, що підтверджують необхідність сучасної комбінованої етіотропної терапії з метою досягнення протівірусного ефекту у хворих з несприятливими вірусологічними показниками (1-й генотип і високий рівень віремії) щодо відповіді на лікування.

Раніше була показана низька ефективність моноінтерферонотерапії відносно стійкої вірусологічної відповіді (8-30 %) хворих з HCV-цирозом. Гарні результати у пацієнтів із ХГС у стадії компенсованого цирозу наведені в дослідженні S. Hadziyannis і співавт. (2002) на фоні комбінації пегільованого ІФН- α і рибавіріну. Так, показник стабільної ремісії в них досяг 50 проти 65 % у хворих без цирозу. З урахуванням депресивної дії інтерферону на процеси фіброгенезу призначення цієї схеми лікування стає виправданим у такої категорії пацієнтів [4].

Останнім часом змінилася думка спеціалістів щодо застосування протівірусної терапії у хворих на ХГС з нормальною активністю трансаміназ. Дійсно, більшість дослідників відзначала низьку ефективність моноінтерферонотерапії у такої категорії пацієнтів, а в деяких з них на фоні лікування спостерігався розвиток цитолітичного синдрому без зникнення віремії. З урахуванням мінімальних ознак прогресування хвороби їм не рекомендувалося призначення етіотропної терапії. Зараз установлена відсутність суттєвої кореляції між морфо-

логічними і лабораторними показниками при HCV-інфекції. Більше того, нерідко спостерігаються виражені гістологічні зміни печінки, у тому числі з розвитком цирозу, без цитолізу гепатоцитів. При цьому на фоні поєданого використання ІФН- α і рибавіріну показники стійкої відповіді у хворих з нормальними значеннями АлАТ стали зіставними з результатами лікування пацієнтів, у яких була встановлена підвищена активність АлАТ. Зокрема, S.S. Lee і M. Sherman (2001) у 47 % хворих на ХГС з постійно нормальним рівнем трансаміназ одержали стійку вірусологічну відповідь при комбінованій терапії. У цьому зв'язку необхідне подальше вивчення природного перебігу гепатиту С при стійко нормальних показниках АлАТ, а також накопичення даних стосовно оцінки ефективності сучасного етіотропного лікування в таких пацієнтів. У будь-якому випадку питання про призначення протівірусної терапії цим хворим доцільно вирішувати після біопсії печінки.

В останні роки велике значення для удосконалення й оптимізації протівірусної терапії ХГС приділяється відпрацюванню дози препаратів і тривалості їх застосування залежно від чинників, що впливають на ефективність лікування. Раніше була показана перевага 12-місячного курсу ІФН-терапії порівняно з 6-місячним, а також підвищення його ефективності за рахунок інтенсивного режиму введення високих доз препарату. При цьому щоденне використання ІФН- α по 5-10 млн МО в початковому періоді лікування з наступним переходом на 3-разове в тиждень введення цих же доз асоціювалося з високим рівнем тільки первинної відповіді на початку терапії. Проте, унаслідок подальшого переходу на 3-разове в тиждень застосування препарату, протівірусний ефект поступово втрачався, і стійка відповідь на лікування вірогідно не відрізнялась від ефективності стандартного курсу ІФН-терапії (3 млн МО 3 рази на тиждень). Подібні результати були отримані при поєднанні звичайного ІФН- α (в інтенсивному режимі високих доз на початку лікування з наступним переходом на 3-разове введення в тиждень) із рибавірином. Незважаючи на те, що частота стійкої вірусологічної відповіді при такій схемі лікування майже в 2 рази була вищою, ніж при індукційній моноінтерферонотерапії, остаточна ефективність індукційної комбінованої терапії виявилася порівняною з такою при комбінації стандартного режиму введення ІФН- α з рибавірином. У той же час було встановлено, що тільки щоденне введення навіть 3 млн МО препарату протягом 1 року істотно підвищує показник стабільної ремісії [5, 11].

Після появи пегільованого ІФН вивчення впливу дози препаратів і тривалості їх застосування на ефективність лікування ХГС стало ще більш актуальним. Результати фармакокінетичних досліджень показали, що діапазон розподілу пегільованого ІФН менший, ніж у стандартного. Він залежить від молекулярної маси і виду зв'язку поліетиленгліколю. Наявність розгалуженої молекули ПЕГ з масою 40 кДа знижує діапазон розподілу ІФН- α 2а (ПІФН- α 2а) до 6-14 л. Препарат повільно виводиться з організму, що збільшує час його максимальної концентрації в сироватці крові. Завдяки поліпшеним фармакокінетичним характеристикам і розподілу по органах і тканинах, складний і не завжди точний підбір доз на основі маси тіла хворого при використанні ПІФН- α 2а порівняно зі звичайним ІФН не потрібний. Отже, стандартизація дози ПІФН- α 2а (180 мкг) забезпечує зручність застосування й оптимальний ефект терапії. У свою чергу, приєднання лінійного полімеру з молекулярною масою 12 кДа до ІФН- α 2b меншою мірою знижує діапазон розподілу, препарат швидше виводиться з організму, що дещо зменшує період його максимальної концентрації в крові. Це змушує підбирати дозу ПІФН- α 2b з урахуванням маси тіла. Аналіз результатів рандомізованого дослідження показав залежність стійкої відповіді від дози препарату, що розраховується на масу тіла. Для ПІФН- α 2b вона склала 1,5 мкг/кг маси тіла хворого.

З метою вивчення ефективності різноманітних схем комбінації пегільованого ІФН- α і рибавіріну з урахуванням індивідуальних характеристик хворих 1311 пацієнтів із ХГС були рандомізовані в 4 групи для лікування за різними схемами залежно від дози рибавіріну (800 або 1000-1200 мг/добу) і тривалості терапії (6 або 12 міс.) (S. Hadziyannis et al., 2002). Аналізуючи отримані результати, можна підкреслити, що у хворих, інфікованих 2/3-м генотипом HCV, стійка вірусологічна відповідь відзначалася з високою частотою незалежно від дози рибавіріну і тривалості терапії (73-78 %). У свою чергу, у пацієнтів, інфікованих 1-м генотипом HCV, частота стійкої вірусологічної відповіді (29-51 %) прямо пропорційно залежала від дози рибавіріну і тривалості лікування. Таким чином, можна зробити висновок, що якщо для комбінованої терапії ХГС, викликаного 2/3-м генотипом вірусу, пегільований ІФН- α необхідно комбінувати з рибавірином у дозі 800 мг/д протягом 6 міс., то при 1-му генотипі збудника доза рибавіріну повинна бути збільшена до 1000-1200 мг/д, а тривалість лікування – до 1 року.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Незважаючи на успіхи сучасної протівірусної терапії ХГС залишається досить велика кількість хворих, в яких не розвивається вірусологічна відповідь або з'являється рецидив після закінчення лікування. Тому первинною метою будь-якого алгоритму є ідентифікація пацієнтів, у яких буде досягнута стійка відповідь. Так, при визначенні стратегії і для підвищення ефективності етіотропної терапії в кожному конкретному випадку оцінюються прогностичні чинники відповіді на лікування до його початку. В даний час вони непогано вивчені. З іншого боку, пошук можливих прогностичних чинників відповіді на протівірусну терапію в ході лікування є украй важливим при індивідуалізації сучасного лікування і також для підвищення його ефективності. Зокрема, припинення терапії при ранньому виявленні осіб з низькою можливістю безпосередньої або стійкої відповіді дозволяє уникнути значних матеріальних витрат на лікування, що продовжується, а також розвиток можливих серйозних побічних ефектів. У свою чергу, помилкове припинення терапії у хворих, що надалі відповідають на лікування, скорочує групу пацієнтів з добрим прогнозом щодо досягнення стабільної ремісії. У цьому зв'язку, безумовно простим підходом є оцінка раннього вірусологічного ефекту.

Визначення РНК HCV у даний час є найточнішим методом прогнозування як стійкої відповіді на лікування, так і його неефективності. При цьому прогнозувати несприятливий вислід лікування на підставі персистенції РНК HCV у сироватці крові можна точніше, ніж пророчити стійку відповідь на терапію на підставі елімінації вірусу. Зокрема, результати великого числа досліджень свідчать про те, що при зберіганні РНК HCV у крові через 3 міс. після початку моноінтерферонотерапії можливість стійкої відповіді мінімальна. Тому лікування можна припинити після досягнення вірусологічної відповіді. Проте у випадку комбінованої терапії від цієї рекомендації вирішено відмовитися. У даній ситуації аналіз декількох рандомізованих досліджень продемонстрував, що найбільш інформативним прогностичним критерієм є рівень вірусемії через 12 тиж. від початку лікування. Кількісний аналіз РНК HCV за допомогою ПЛР дозволяє швидко ідентифікувати хворих, що не відповідали на 3-місячну терапію. Встановлено, що зниження вірусного навантаження менше ніж на 2 log через 12 тиж. має найвище негативне прогностичне значення (лікування за даною схемою варто припинити). У свою чергу, зниження вірусного навантаження більше ніж на 2 log через

12 тиж. має оптимальне позитивне прогностичне значення (лікування за даною схемою варто продовжити).

Все вищевикладене підтверджується результатами значного мультицентрового рандомізованого клінічного дослідження, в якому комбіновану терапію ПІФН- α і рибавірином одержали 453 пацієнти з ХГС [10]. Зниження рівня віремії більше 2 log через 12 тиж. після початку лікування відзначалося у 86 % випадків. При цьому в 65 % хворих цієї групи спостерігалася стійка вірусологічна відповідь. Проте у пацієнтів зі зниженням вірусного навантаження менше 2 log через 12 тиж. після початку лікування стійка відповідь реєструвалася усього в 3 % випадків. Необхідно відзначити, що серед хворих з ранньою ремісією були виділені 3 групи респондентів: ті, що отримали протягом усього курсу комбінованої терапії (48 тиж.) більше 80 % загальної дози препаратів, менше 80 % загальної дози препаратів і не закінчили дослідження. Стійка відповідь у цих групах склала 75, 67 і 12 % відповідно [10]. Схожі результати були отримані в дослідженні [12]. Зокрема, стійка вірусологічна відповідь у групі хворих, що одержали більше 80 % ПІФН- α і більше 80 % рибавірину протягом більше 80 % від наміченого терміну терапії, спостерігалась в 72 % [12]. Таким чином, суворе виконання розпоряджень лікаря, висока сприйнятливості до лікування підвищують можливість досягнення ранньої вірусологічної відповіді та забезпечують підвищення частоти стійкої відповіді, особливо у пацієнтів з несприятливими прогностичними чинниками щодо ефективності протівірусної терапії.

З урахуванням усього вищевикладеного варто підкреслити, що сьогодні практично усі хворі на ХГС (при наявності в крові РНК HCV і відсутності протипоказань) є потенційними кандидатами для призначення комбінованого застосування пегільованого ІФН (ПІФН- α 2a – 180 мкг або ПІФН- α 2b – 1,5 мкг/кг парентерально 1 раз на тиждень) і рибавірину, що відповідає «золотому стандарту» лікування. Тривалість терапії і доза рибавірину залежать від прогностичних чинників. Генотип вірусу є ключовим чинником, що впливає на протівірусний ефект лікування. У цьому зв'язку, при 2/3-му генотипі тривалість терапії, що рекомендується, складає 6 міс., а доза рибавірину – 800 мг. Відповідно, при 1-му генотипі тривалість лікування збільшується до 1 року, а доза рибавірину до 1000 мг/д при масі тіла <75 кг і 1200 мг/д при масі тіла >75 кг. При цьому біопсія печінки перед початком лікування в пацієнтів із 1-м генотипом і підвищеною ак-

тивністю АлАТ, а також із 2/3-м генотипом незалежно від рівня трансаміназ може не проводитися, оскільки головною метою терапії є «елімінація» збудника. У хворих з 1-м генотипом і нормальною активністю АлАТ стійкість вірусологічної відповіді до кінця не встановлена. От чому в таких пацієнтів перед початком лікування бажане гістологічне дослідження тканини печінки. Наявність вираженого фіброзу (F3-F4) є показанням для призначення даної схеми протівірусної терапії. При відсутності вираженого фіброзу (F0-F2) хворих варто спостерігати. Повторна біопсія печінки з метою визначення темпів прогресування фіброзу і показань для початку етіотропного лікування проводиться не раніше, ніж через 3-5 років після першої, якщо зберігається нормальна активність АлАТ і відсутні чинники, що стимулюють фіброгенез.

Рання вірусологічна відповідь виявляється через 3 міс. після початку поєднаної терапії. Якщо РНК HCV методом якісної ПЛР не виявляється в крові, то лікування варто продовжувати за обраною схемою. При детекції генома збудника в крові необхідно визначити рівень віремії методом кількісної ПЛР (перший раз це дослідження роблять перед початком терапії). Лікування продовжується при зниженні вірусного навантаження на 2 log і більше. При меншому зниженні показника вірусемії (розцінюються як такі, що не «відповіли») терапію за зазначеною схемою доцільно припинити, і бажано виконати біопсію печінки тим хворим, котрим вона не проводилася до лікування. При наявності тяжкого фіброзу (F3-F4) подальше лікування варто здійснювати в режимі моноінтерферонотерапії з метою одержання антифібротичного ефекту. Тривалість такого лікування в даний час не встановлена. Можливо використання ІФН протягом декількох років з урахуванням постійного моніторингу безпеки щодо розвитку побічних ефектів. Проте остаточне рішення про максимальну тривалість ІФН-терапії буде прийнято після рандомізованих мультицентрових досліджень. При відсутності тяжкого фіброзу (F0-F2) пацієнтів варто спостерігати з можливою повторною біопсією печінки через 3-5 років для встановлення темпів прогресування фіброзу.

Хворим, що продовжують поєднане лікування, наступні контрольні дослідження крові на виявлення РНК HCV і визначення, при необхідності, вірусного навантаження бажано здійснювати через 3 міс., а в пацієнтів із 1-м генотипом при відсутності РНК HCV у крові через 6 міс. лікування – після його закінчення. Біопсію печінки (якщо вона не виконувалася раніше) доцільно проводити

тільки тим, хто не «відповів» на протівірусну комбіновану терапію або при розвитку рецидиву після її закінчення.

Показання для призначення стандартного ІФН з рибавірином, схеми лікування і моніторинг ефективності аналогічні комбінації з ПІФН- α . Проте стійка вірусологічна відповідь розвивається рідше. У цьому зв'язку, якщо через 3 міс. від початку лікування на поєднання ІФН- α з рибавірином відповідь не розвивається, то продовжувати комбіновану терапію доцільно тільки після заміни стандартного ІФН на пегільований.

Що стосується застосування ІФН у монорежимі для досягнення протівірусного ефекту, то призначення препарату протягом 1 року можливе тільки хворим з підвищеною активністю АлАТ при наявності «сприятливих» чинників відповіді на лікування (2/3-й генотип, низьке вірусне навантаження, молодий вік, невелика тривалість інфікування, стадія фіброзу F0-F2). При цьому, якщо через 3 міс. від початку ІФН-терапії у крові визначається РНК HCV, то варто переходити на комбінацію з рибавірином. В іншому випадку спостерігатиметься тільки антифібротичний ефект препарату. Пацієнтам, у яких була досягнута первинна ремісія, але після скасування моноінтерферонотерапії розвинувся рецидив, також показане поєднане лікування з рибавірином протягом 1 року. Крім того, хворим з рецидивом після скасування стандартного ІФН можлива більш успішна щодо досягнення стійкої відповіді терапія пегільованим ІФН. У даний час триває ряд досліджень з оцінки ефективності й безпеки потрібної комбінованої терапії (ІФН- α , рибавірин, амантадин 200 мг/д) у неефективно пролікованих хворих. Ця схема за попередніми результатами не дозволяє одержати вірусологічну ремісію в більшій кількості пацієнтів, при цьому вона пов'язана і з великою кількістю побічних ефектів.

Необхідно відзначити, що частота і ступінь побічних ефектів при призначенні пегільованого ІФН суттєво не відрізняються від таких при терапії стандартним ІФН. У випадках, коли побічні ефекти стають загрозливими для життя хворого, протівірусну терапію варто припинити. Проте це відбувається рідко. Дещо частіше доводиться змінювати (зменшувати) дозу ІФН або рибавірину. Це нерідко допомагає справитися з побічними ефектами й уникнути скасування терапії. Зокрема, існують правила припинення терапії або зменшення дози препаратів залежно від деяких гематологічних показників (табл. 2).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Таблиця 2

Правила припинення лікування або зменшення дози препаратів при розвитку деяких побічних ефектів у хворих на ХГС

Показник (препарат)	Зменшення дози	Припинення лікування
Гемоглобін (рибавірин)	85-100 г/л	< 85 г/л
Лейкопенія (інтерферон)	1000-1500 /мкл	< 1000 /мкл
Тромбоцитопенія (інтерферон)	25 000-50 000	< 25 000

При розвитку побічних ефектів, що потребують зміни режиму введення ІФН або рибавірину, початкову дозу препаратів варто зменшити на 50 % на 1-2 тижні. За відсутності ефекту терапія припиняється. Якщо побічні ефекти зникли або зменшили свою яскравість – поступово збільшують дозу аж до початкової, у середньому на 25 % за тиждень.

Деякі побічні ефекти можна коректувати цілеспрямовано. Так, результати пілотного дослідження показали, що вітаміни Е і С, що володіють антиоксидантною активністю, можуть бути використані для зменшення анемії, пов'язаної з лікуванням рибавірином. Вітаміни давали прекрасний дозозалежний ефект (28 мг/кг) при поєднанні з комбінованою протівірусною терапією. При вираженому грипоподібному синдромі допустиме застосування нестероїдних протизапальних засобів. Розвиток депресивних станів потребує призначення психотерапії, антидепресантів. При появі свербіння шкіри, висипки доцільне застосування антигістамінних препаратів, кортикостероїдних мазей.

Перспективним напрямком у протівірусній терапії ХГС стало створення нових лікарських препаратів і розробка нових методів лікування: альбуферон (сполука ІФН з альбуміном); синтетичні аналоги нуклеозидів (вірамідин, VX-497); високоактивні хімічні сполуки, що пригнічують ферментні системи вірусу (протеаза, геліказа, РНК-полімераза); молекулярні методи лікування (рибозими, антисмислові нуклеотиди, VP-50406). Деякі з цих препаратів уже проходять клінічні випробування. Крім того, як і при хронічному ГВ, новим підходом стало комбіноване використання протівірусної та імунотерапії: поєднане застосування ІФН або ІФН+рибавірин з тимозином- α 1, деякими цитокінами (ГМ-КСФ, ІЛ-12, ІФН- α , специфічними моноклональними антитілами (HCV-AB68).

Література

1. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина – СПб: Фолиант, 2003. – 1037 с.
2. Волкова М.А. Интерфероны и их противовирусное действие // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 1999. – № 2. – С. 3-11.
3. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin Compared with Interferon Alfa-2b plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C: Randomized Trial // Lancet. – 2001. – V. 358, N 9286. – P. 958-965.
4. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – СПб: Фолиант, 2003. – 192 с.
5. Heathcote E.J., Shiffman M.L., Cooksley W.G.E. et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis // New Engl. J. Med. – 2000. – V. 343, N 23. – P. 1673-1680.
6. Блохина Н.П., Цурикова Н.Н. Лечение острого гепатита С препаратами интерферонового ряда // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2002. – № 2. – С. 12-16.
7. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.
8. Poynard T, McHutchison J, Manns M. et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2002. – V. 122. – P. 1303-1313.
9. Shiffman M.L., Hofmann C.M., Contos M.J. et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia // Ibid. – 1999. – V. 117. – P. 1163-1172.
10. Fried M.W., Schiffman M.L., Reddy R. et al. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection // New Engl. J. Med. – 2002. – V. 347, N 13. – P. 975-982.
11. Zeuzem S., Feinman V., Rasenack J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // Ibid. – 2000. – V. 343, N 23. – P. 1666-1672.
12. McHutchison J.G., Manns M., Patel K. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2002. – V. 123, N 4. – P. 1061-1069.