

© Амбалов Ю.М., Коваленко А.П., Пшенецкая О.А., Рязанова О.А., 2018

УДК 616.36.-004: 615.281.8

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-88-91

Сочетанное применение препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в лечении больных с HCV-детерминированным компенсированным циррозом печени в реальной клинической практике

Ю.М. Амбалов, А.П. Коваленко, О.А. Пшенецкая, О.А. Рязанова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить эффективность и безопасность комбинации препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира у больных компенсированным циррозом печени HCV-этиологии. **Материалы и методы:** в проспективном когортном исследовании приняли участие 30 пациентов с компенсированным циррозом печени HCV-этиологии (класс А по Child-Pugh), вызванным 1b генотипом вируса. Все больные получали официальную комбинацию препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира (PROD) в течение 12 недель. Оценка эффективности проводилась по достижению устойчивого вирусологического ответа через 24 недели после окончания противовирусного лечения (УВО 24). **Результаты:** через две недели от начала лечения РНК вируса гепатита С (HCV) перестала определяться у 21-го человека (70 %), спустя 4 недели — у всех больных. УВО 24 также удалось достичь в 100 % случаев. У одного больного, прооперированного за три месяца до проведения противовирусного лечения по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), спустя 36 недель после её завершения наступил рецидив и ГЦК и HCV-инфекции. Побочные явления в виде умеренной головной боли и тошноты были отмечены лишь у двух пациентов (6,7 %) и имели невыраженный и непродолжительный характер. **Выводы:** в реальной клинической практике продемонстрирована высокая эффективность препаратов прямого противовирусного действия PROD у больных компенсированным циррозом печени HCV-этиологии (у 96,7 % больных) при сравнительно низкой частоте (6,7 %) побочных явлений.

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, цирроз печени, препараты прямого противовирусного действия.

Для цитирования: Амбалов Ю.М., Коваленко А.П., Пшенецкая О.А., Рязанова О.А. Сочетанное применение препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в лечении больных с HCV-детерминированным компенсированным циррозом печени в реальной клинической практике. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):88-91. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-88-91

Контакты: Амбалов Юрий Михайлович, skibairo@mail.ru.

Combined use of direct antiviral drugs - paritrapevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir in the treatment of patients with HCV-deterministic compensated cirrhosis in real clinical practice

Yu.M. Ambalov, A.P. Kovalenko, O.A. Pshenetskaya, O.A. Ryazanova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: To evaluate the efficacy and safety of a combination of direct antiviral drugs - paritrapevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir in patients with compensated cirrhosis of HCV-etiology. **Materials and methods:** A prospective cohort study involved 30 patients with compensated cirrhosis of the liver with HCV etiology (class A in Child-Pugh) caused by the 1b genotype of the virus. All patients received a formal combination of direct antiviral drugs - paritrapevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir (PROD) for 12 weeks. Efficacy evaluation was conducted to achieve a sustained virologic response 24 weeks after the end of antiviral treatment (VDU 24). **Results:** Two weeks after the start of treatment the virus stopped being detected in 21 people (70%), after 4 weeks - in all patients. VDU 24 was also achieved in 100% of cases. One patient, operated prior to the initiation of antiviral treatment for hepatocellular carcinoma (HCC), relapsed both HCC and HCV infection 36 weeks after the end of the antiviral treatment. Adverse events in the form of mild headache and nausea were noted only in two patients (6.7%) and had an unexpressed and short duration. **Conclusions:** in real clinical practice, high efficacy of direct antiviral drugs - PROD

in patients with compensated cirrhosis of HCV-etiology (in 96.7% of patients) was demonstrated at a relatively low incidence (6.7%) of side effects.

Key words: chronic HCV infection, liver cirrhosis, direct antiviral drugs.

For citing: Yu.M. Ambalov, A.P. Kovalenko, O.A. Pshenetskaya, O.A. Ryzanova. Combined application of direct antiviral agents - paritapevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir in the treatment of patients with HCV-deterministic compensated cirrhosis in real clinical practice. *The medical bulletin of the South of Russia*. 2018. 9(2):88-91. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-88-91

Contact person: Ambalov Yuri Mikhailovich, skibairo@mail.ru

Введение

Широко применявшаяся до недавнего времени противовирусная терапия больных хроническим гепатитом С (ХГС) с использованием комбинации препаратов альфа-интерферона и рибавирина стремительно уходит в прошлое [1,2]. В настоящее время на лидирующие позиции выходят лекарственные средства прямого противовирусного действия, позволяющие добиться в большинстве случаев эрадикации возбудителя ХГС и не обладающие при этом сколько-нибудь значительными побочными эффектами [3,4]. Речь идет об ингибиторах протеазы, полимеразы и репликазы вируса гепатита С (HCV), использование которых в разных сочетаниях обеспечивает высочайшую эффективность этиотропного лечения больных ХГС [5,6].

С практической точки зрения, все препараты прямого противовирусного действия, рекомендованные в настоящее время для лечения больных ХГС, можно разделить на две категории: пангенотипические (софосбувир+даклатасвир, софосбувир/велпатасвир, глекапревир/пибренатасвир), способные подавлять все существующие генотипы HCV, и ориентированные исключительно на уничтожение возбудителя 1-го генотипа [7,8]. К последним относится и препарат, представляющий собой комбинацию ингибитора протеазы паритапревира, бустированного ритонавиром, ингибитора репликазы омбитасвира и ингибитора полимеразы дасабувира (PROD).

Многочисленные клинические исследования по изучению этого противовирусного средства, проводившиеся в соответствии с принципами доказательной медицины, продемонстрировали его высокую эффективность и хорошую переносимость [8,9]. Сейчас же наступил этап проверки «на прочность» PROD в условиях реальной клинической практики и, в первую очередь, у одной из самых трудных для противовирусной терапии категории больных ХГС — с наличием компенсированного цирроза печени.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности комбинации препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира (PROD) у больных HCV-детерминированным компенсированным циррозом печени с позиций практикующего врача.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 30 больных ХГС, вызванным 1b-генотипом HCV, с развившимся компенсированным циррозом печени (класс А по Child-Pugh). Верификация диагноза осуществлялась по стандартным лабораторным и инструментальным данным, включая и фиброэластографию печени. У всех вошедших в исследование больных ХГС показатели средней эластичности печени превышали уровень 12,5 кПа, что позволило квалифицировать у них продвинутый фиброз (F4), то есть цирроз печени. Возраст наблюдавшихся пациентов — от 39 до 64 лет (24 мужчины (80,0 %)).

У 19 больных (63,3 %) вирусная нагрузка оказалась выше 600000 МЕ/мл, у остальных — ниже. Повышенная активность сывороточной АЛАТ регистрировалась у всех пациентов. Умеренная гипербилирубинемия (<40 ммоль/л) была выявлена у двух человек (6,7 %). Все остальные клинические и лабораторные показатели были характерны для компенсированного цирроза печени.

Получавшие PROD больные ХГС имели одно или несколько фоновых заболеваний, способных неблагоприятно отразиться на эффективности проводимого противовирусного лечения. Помимо HCV-детерминированного компенсированного цирроза печени, у наблюдавшихся пациентов с той или иной частотой регистрировались алкогольные поражения печени, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, хронические сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания. Один больной ХГС накануне проведения противовирусной терапии с применением PROD был прооперирован по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

У всех 30 пациентов ранее проводилась так называемая комбинированная противовирусная терапия с использованием препаратов альфа-интерферона и рибавирина, которая во всех случаях не дала положительного результата.

Лечение больных ХГС с применением PROD проводили в соответствии с клиническими рекомендациями в ежедневном режиме без дополнительного применения рибавирина на протяжении 12-ти недель. Эффективность противовирусного лечения оценивали по достижению у больных устойчивого вирусологического ответа, т.е. исчезновения HCV из крови спустя 4 недели от момента начала приема препарата и последующего его отсутствия в

процессе терапии, а также в течение 24-х недель после ее завершения (УВО 24).

Результаты

Как показали проведенные исследования, спустя две недели от начала противовирусной терапии с применением PROD HCV перестал определяться у 21-го человека (70,0 %), а спустя 4 недели — у всех лечившихся больных.

Обсуждение

У ВО 24 был достигнут у всех 30-ти пациентов. Однако у одного больного, прооперированного ранее по поводу ГЦК, спустя 36 недель наступил рецидив и злокачественной опухоли печени, и HCV-инфекции. Это позволило констатировать положительный эффект от применения PROD, в целом, у 96,7 % больных HCV-детерминированным компенсированным циррозом печени.

Побочные явления в виде умеренной головной боли и тошноты были отмечены лишь у двух пациентов (6,7 %) и имели невыраженный и непродолжительный характер.

Заключение

Полученные данные позволяют подтвердить высокую эффективность и хорошую переносимость препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира у больных с HCV-детерминированным компенсированным циррозом печени. У лиц с ГЦК проведение указанной противовирусной терапии не дает желаемого результата.

Далее приведены два наблюдения, характеризующих положительный и отрицательный результаты проведения противовирусного лечения PROD у наблюдавшихся пациентов.

Наблюдение 1.

Больной Л., 1978 г.р., житель Подольска, наблюдался с 2012 г. Диагноз: ХГС, вызванный 1b-генотипом HCV с исходом в компенсированный цирроз печени. Обращали на себя внимание выраженная гипералатемия сыворотки крови и высокая вирусная нагрузка (порядка 2 млн МЕ/мл). Первоначально проводилась комбинированная противовирусная терапия с использованием препаратов пегилированного альфа-интерферона и рибавирина. Следует сказать, что полной уверенности в получении положительного результата не было из-за выраженного ожирения пациента (140 кг при росте 170 см). Так и оказалось. Отсутствие эффекта через 12 недель лечения вынудило прекратить указанную противовирусную терапию. Еще один курс этиотропного лечения с применением так называемой тройной терапии пациент получил в следующем 2013 г. К указанным выше препаратам был добавлен зарегистрированный в то время ингибитор протеазы теллапревир сроком на 12 недель. Этот вид противовирусного лечения больной переносил очень тяжело в связи с развитием аноректального синдрома. Хотя HCV из крови на какое-то время исчез, добиться УВО все же не удалось. Спустя 4 года, в 2017 г, когда у больного

появилась возможность воспользоваться препаратами прямого противовирусного действия, ему был назначен третий курс этиотропного лечения уже с применением PROD. И на сей раз противовирусная терапия проводилась пациенту на фоне высокой активности в крови печеночных ферментов и выраженной вирусной нагрузки. Спустя 4 недели лечения HCV впервые за много лет исчез из крови, не определяясь и спустя 24 недели после завершения лечения, т.е. был достигнут УВО 24.

Наблюдение 2.

Больной Б., 1955 г.р., наблюдался нами также с 2012 г., когда впервые был диагностирован компенсированный (класса А по Child-Pugh) цирроз печени, вызванный 1b-генотипом HCV. Отмечался и ряд сопутствующих заболеваний: избыточная масса тела, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь. Высокая вирусная нагрузка ($7,6 \times 10^6$ МЕ/мл), результаты фиброэластографии (средняя эластичность печени — 23,3 кПа, соответствующая циррозу печени) потребовали проведения использовавшейся в то время противовирусной терапии пегилированными альфа-интерферонами и рибавирином на протяжении 48 недель. В результате был получен УВО, который сохранялся 1 год и 9 месяцев. Однако затем наступил рецидив заболевания, сопровождавшийся выраженной вирусемией (до 4 млн МЕ/мл). При проведении больному УЗИ гепатобилиарной зоны в правой доле печени было впервые обнаружено объемное образование размерами 37х30 мм. Морфогистологическое исследование опухолевой ткани, полученное при пункционной биопсии печени, позволило диагностировать у пациента ГЦК. К сожалению, по семейным обстоятельствам больной был вынужден уехать из Ростова-на-Дону, прервав дальнейшее обследование, не проконсультировавшись, в частности, с хирургом-онкологом. Лишь спустя год было проведено повторное УЗИ печени, позволившее констатировать значительное увеличение размеров опухоли до 60х50мм. При этом уровень вирусной нагрузки оставался у больного весьма значительным ($3,3 \times 10^5$ МЕ/мл). Лишь в начале 2016 г. пациент был прооперирован по поводу ГЦК. Гистологическое исследование опухоли подтвердило выставленный ранее диагноз. Послеоперационный период протекал без осложнений. В связи с прогрессирующим течением ХГС было принято решение назначить пациенту противовирусную терапию с использованием препаратов прямого действия PROD длительностью 12 недель, которая на первых порах оказалась достаточно эффективной. Во всяком случае, у больного уже к концу 4-й недели противовирусного лечения HCV исчез из крови, а спустя еще 32 недели был получен и УВО 24. К сожалению, использование PROD у этого пациента не привело к эрадикации HCV. Спустя 9 месяцев после окончания противовирусного лечения были зарегистрированы и рецидив ГЦК и реактивация HCV-инфекции. Данное наблюдение подтвердило мнение тех специалистов, которые считают, что проведение противовирусного лечения с использованием PROD больным ХГС с исходом в ГЦК не дает положительного результата.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени: лечение пациентов с гепатитом С (2015). Окончание // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.- 2015.- №3.- С. 110-136.
2. Krishnan P., Tripathi R., Schnell G., Reisch Tet al. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir/ ABT-450/r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. Hepatology. 2014; 60: 434A.
3. Знойко О.О. Практические аспекты применения первой безинтерфероновой схемы лечения хронического гепатита С в России – 3D-терапия (паритапревир/ритонавир+омбитасвир+дасабувир) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение (репринтное издание).- 2015.- №3.- С. 1-6.
4. Ferenci P. et al. ABT-450/r – ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV// N.Engl.J.Med.- 2014. Vol. 370/- P. 1983-1992.
5. Zeuzem S. et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r – ombitasvir and dasabuvir with ribavirin// N. Engl.J.Med. 2014.-Vol. 370. P. 1604-1614.
6. Э.З. Бурневич, Е.Н. Никулкина. Омбитасвир + паритапревир/ритонавир и дасабувир ± рибавирин – оптимальная противовирусная терапия хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия с различными точками блокады жизненного цикла HCV 1 генотипа // Клиническая фармакология и терапия.- 2015.- №2.- С. 2-15.
7. Инструкция по применению препарата Викеира ПАК (Одобрена МЗ РФ от 21.04.2015).
8. Deeks E.D. Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir Plus Dasabuvir: A Review in Chronic HCV Genotype 1 infection// Drugs. 2015. Vol. 75, №9. P. 1027-1038/
9. Poordad E., Hezode C., Trink R. et al. ABT-450/r, ombitasvir and dasabuvir with Ribavirin for hepatitis C with cirrhosis// N. Engl.J.Med. 2014. Vol.370. P. 1973-1982.

Информация об авторах

Амбалов Юрий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону. E-mail: skibairo@mail.ru

Коваленко Анна Петровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону. E-mail: skibairo@mail.ru

Пшеницкая Ольга Александровна, аспирант кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону. E-mail: olgapsh17@gmail.com

Рязанова Ольга Артуровна, к.м.н., старший лаборант кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону. E-mail: skibairo@mail.ru

Получено / Received:

Принято к печати / Accepted:

REFERENCES

1. Clinical recommendations of the European Association for the Study of Liver Disease: treatment of patients with hepatitis C (2015). Ending // Infectious diseases: news, opinions, training .- 2015.- №3.- P. 110-136.
2. Krishnan P., Tripathi R., Schnell G., Reisch Tet al. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir / ABT-450 / r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. Hepatology. 2014; 60: 434A.
3. Znojko O.O. Practical aspects of the application of the first non-interferon treatment regimen for chronic hepatitis C in Russia - 3D therapy (paritaprevir / ritonavir + ombitasvir + dasabuvir) // Infectious diseases: news, opinions, training (reprinted edition) .- 2015.- №3.- S. 1-6.
4. Ferenci P. et al. ABT-450 / r - ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV // N.Engl.J.Med.- 2014. Vol. 370 / -P. 1983-1992.
5. Zeuzem S. et al. Retreatment of HCV with ABT-450 / r - ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // N. Engl.J.Med. 2014.-Vol. 370. P. 1604-1614.
6. E.Z. Burnevitch, E.N. Nikulkina. Ombitasvir + paritaprevir / ritonavir and dasabuvir ± ribavirin - optimal antiviral therapy for chronic hepatitis C with direct antiviral drugs with different points of the blockade of the life cycle of the HCV 1 genotype // Clinical pharmacology and therapy .- 2015.- № 2.- P. 2-15.
7. Instructions for the use of the drug Viqueira PAK (Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation of 21.04.2015).
8. Deeks E.D. Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir Plus Dasabuvir: A Review in Chronic HCV Genotype 1 infection // Drugs. 2015. Vol. 75, No.9. 1027-1038 /
9. Poordad E., Hezode C., Trink R. et al. ABT-450 / r, ombitasvir and dasabuvir with Ribavirin for hepatitis C with cirrhosis // N. Engl.J.Med. 2014. Vol.370. P. 1973-1982.

Information about the authors

Ambalov Yuri Mikhailovich, MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: skibairo@mail.ru

Kovalenko Anna Petrovna, Ph.D., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: skibairo@mail.ru

Pshenetskaya Olga Aleksandrovna, postgraduate student of the Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: olgapsh17@gmail.com

Ryazanova Olga Arturovna, Candidate of Medical Science, senior laboratory assistant of the Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: skibairo@mail.ru.