



Эрадикация вируса гепатита С у пожилых: результат того стоит?

Ranka Vukotic[#], Fabio Conti[#], Pietro Andreone^{*}

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Centro di Ricerca per lo Studio delle Epatiti, Università degli Studi di Bologna, Bologna, Italy

См. статью Н. Toyoda et al. (№ 5)

Senectus enim insanabilis morbus est.
Луций Анней Сенека, 65 г. н. э.

Возраст — один из самых важных факторов, влияющих на прогрессирование гепатита С [1, 2]. С возрастом повышается вероятность развития стеатоза и инсулинорезистентности, которые ведут к прогрессированию фиброза печени. Более того, при хроническом поражении печени возраст — независимый фактор риска гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [3]. Заболеваемость и смертность от связанного с гепатитом С поражения печени значительно снижаются с эрадикацией вируса (HCV) [4–6]. Тем не менее пациенты пожилого возраста традиционно оставались недоленной группой при хроническом гепатите С, т. к. они хуже переносят содержащие интерферон схемы противовирусной терапии. Недавнее появление противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) сделало эрадикацию HCV достижимой целью, требующей значительно меньше усилий, и способствовало лечению трудно поддающихся терапии групп пациентов с гепатитом С, в т. ч. пожилых людей. Этому вопросу был посвящен ряд важных недавних исследований [7–10], но лишь немногие из доступных в настоящее время работ рассматривают самых пожилых пациентов (> 75 лет) с поздней стадией заболевания [11, 12].

В этом выпуске журнала представлены данные о японской когорте из 115 пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, в возрасте 80 лет и старше, которых лечили даклатасвиром (DCV) и асунапревиром (ASV) в течение

24 нед. и наблюдали затем в течение года [13]. Было проведено сравнение со 151 пациентом в возрасте 70–80 лет и 115 пациентами моложе 70 лет, получавшими то же противовирусное лечение и тщательно подобранными методом псевдорандомизации. Авторы также приводят сравнение с ранее исследовавшейся группой (наблюдение между 2004 и 2014 г.) из 336 нелеченных пациентов 80 лет и старше. Группа самых пожилых пациентов достигла столь же хороших вирусологических результатов, как и более молодые группы, при удовлетворительном профиле безопасности. Наиболее красноречивы данные исследования о значительном различии между 1-летней смертностью у леченных пациентов по сравнению с большой нелеченной когортой. Более того, пациенты, достигшие устойчивого вирусологического ответа (УВО), за 1 год продемонстрировали нулевую смертность от заболеваний печени. Тогда как 1-летняя частота ГЦР была одинакова между достигшими УВО и нелечеными пациентами с циррозом, ни у одного пациента с УВО не развилась декомпенсация печени в течение всего периода исследования.

Исследование имеет некоторые ограничения в плане определения цирроза, который был выявлен почти у 1/3 самых пожилых участников (≥ 80 лет). Так, недавно описано, что оценка по шкале FIB-4, которая использовалась в качестве неинвазивного инструмента выявления фиброза, возможно, преувеличивает фиброз печени у лиц 65 лет и старше [14], хотя эти недавние выводы сделаны на основе данных пациентов с НАЖБП, а не с поражением печени, вызванным гепатитом С. Однако авторы этого исследования также подтверждают стадию цирроза ультразвуковым и эндоскопическим методами. Что касается цирроза, необходима дополнительная информация в отношении как клинических исходов, так и исходов по безопасности, согласно классу по Чайлду—Пью—Туркотту, как сделано в недавно опубликованных работах [15]. Ограничение исследования специфической противовирусной схемой (DCV + ASV) делает популяцию исследования более гомогенной и облегчает интерпретацию результатов, хотя следует заметить, что ASV в настоящее время недоступен в Европе. Это отчасти затрудняет перенос результатов настоящего исследования на европейскую клиническую практику, где требуется больше информации об исходах

Получено 11 декабря 2016 г.; принято в печать 12 декабря 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Via Massarenti, 9, 40138 Bologna, Italy. Tel.: +39 051 2143618; fax: +39 051 345806.

E-mail: pietro.andreone@unibo.it (P. Andreone).

[#] Эти авторы внесли равный и основной вклад в работу.

Сокращения: ASV — асунапревир; DCV — даклатасвир; HCV — вирус гепатита С; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

Редакционная статья

авторизованных противовирусных схем у пожилых когорт по возможности с одинаковой стадией болезни.

Информация о сопутствующих заболеваниях, выявленных в этой крупной и хорошо изученной когорте, подчеркивает, что безынтерфероновые схемы позволяют проводить успешную противовирусную терапию независимо от наличия различных хронических заболеваний, которые обычно присутствуют у пожилых людей. Это главный аспект настоящего исследования, поскольку данные из предыдущих работ, как правило, касались более молодых когорт с меньшим количеством сопутствующих заболеваний. Однако до сих пор не подтверждено, насколько широко воздействие эрадикации HCV на внепеченочные проявления гепатита С, такие как сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые и ревматологические заболевания, лимфома и т. д. [16, 17]. Кстати, показано, что качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с гепатитом С коррелирует с сопутствующими заболеваниями [18]. Здесь можно обсудить общее улучшение качества жизни (что должно быть конечной целью любого медицинского вмешательства у пожилых) в следствии эрадикации HCV как таковой, но необходимы дальнейшие исследования для изучения исходов.

Toyoda et al. используют интересный возрастной порог для различения групп испытуемых. Можно поспорить, нужны ли дополнительные возрастные пороги для пожилых пациентов. Например, при компенсированном или даже легком поражении печени не вызывает сомнений, что чем короче предполагаемая продолжительность жизни, тем менее вероятны долгосрочные осложнения. А именно, пациенты 70–80 лет — безусловно, подходящая популяция для изучения долгосрочных исходов, т. к. эта подгруппа отражает пожилых людей, но с сообразной средней продолжительностью жизни.

Опасения при использовании противовирусной терапии при гепатите С у пожилых пациентов помимо медицинского касаются этического, социального и фармакоэкономического спектров.

С этической точки зрения при гепатите С сегодня возраст сам по себе не должен влиять на принятие решения не лечить пациента, особенно с учетом высокой вероятности успешного исхода и отличного профиля безопасности и переносимости доступных в наши дни схем для приема внутрь. Одной из предпосылок в исследовании Toyoda et al. [13] было то, что возраст инфицированной HCV популяции в Японии постоянно увеличивается [19], т. е. обуславливает ожидаемое социальное воздействие лечения в ближайшем будущем. Следует отметить, что сходные тенденции предполагаются и в Европе и США [20]. Более того, нужно иметь в виду, что конечная цель противовирусной терапии гепатита С, помимо излечения отдельного пациента, состоит в том, чтобы прекратить распространение инфекции. Наконец, меры экономики здравоохранения должны учитывать, что долгосрочные осложнения гепатита С будут как более вероятны, так и, учитывая контекст сопутствующих заболеваний у пожилых, более сложны и более дороги. Трудный вопрос: сколько еще лет дает противовирусная терапия ПППД в отношении качества жизни пожилых больных?

Действительно, чтобы сделать корректные фармакоэкономические выводы в этих условиях, необходимы дол-

госрочные обсервационные исследования. Работа Toyoda et al. — одно из первых исследований на этом пути.

Мы можем уже предположить, что в ближайшем будущем ожидается снижение стоимости препаратов и соотношение между стоимостью и эффектом новых препаратов против HCV-инфекции для приема внутрь будет все более и более сбалансированным. Поэтому лечение пациентов с гепатитом С независимо от ожидаемой продолжительности жизни будет естественным и оправданным. Действительно, в сегодняшних условиях улучшение качества последних лет жизни пожилых больных гепатитом С — достижимая и стоящая цель успешного противовирусного лечения.

Конфликты интересов

РА выступал с докладами, давал консультации и является членом консультативных комиссий компаний AbbVie, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Roche и Intercept, а также получал финансирование исследований от компаний Gilead Sciences, MSD и Roche. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов

Концепция, интерпретация, написание черновика рукописи и критический ее пересмотр на важное интеллектуальное содержимое: все авторы.

Литература

- [1] Poynard T, Bedossa P, Opolon P for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825–832.
- [2] Massard J, Ratziu V, Thabut D, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:S19–S24.
- [3] Janjua NZ, Chong M, Kuo M, et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. *J Hepatol* 2017;66:504–513.
- [4] Singal AG, Volk ML, Jensen D, et al. A sustained viral response is associated with reduced liver related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280–288.
- [5] Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
- [6] Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016;64:1217–1223.
- [7] Saab S, Prk SH, Mikozi M, et al. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 hepatitis C in subjects aged 65 years or older. *Hepatology* 2016;63:1112–1119.
- [8] Pellicelli AM, Pace Palitti V, Vignally P, et al CLEO Group. Efficacy and safety of sofosbuvir/simeprevir plus flat dose ribavirin in genotype 1 elderly cirrhotic patients: A real-life study. *Liver Int* 2016. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13288>.
- [9] Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of

- drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:856–865.
- [10] Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, et al. Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 2 patients 65 and over with or without cirrhosis. *Antiviral Res* 2016;136:37–44.
- [11] Ogawa E, Furusyo N, Yamashita N, et al. Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Effectiveness and safety of daclatasvir plus asunaprevir for HCV genotype 1b patients aged 75 and over with or without cirrhosis. *Hepatol Res* 2016. <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12738>.
- [12] Morio R, Imamura M, Kawakami Y, et al. Safety and efficacy of dual therapy with daclatasvir and asunaprevir for older patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s005335-016-1255-4>, [Epub ahead of print], PMID: 27631593.
- [13] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Efficacy, tolerability and benefits of an IFN-free regimen with DCV/ASV for extremely aged patients infected with HCV genotype 1B. *J Hepatol* 2017;66:521–527.
- [14] McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2016. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.453>.
- [15] Conti F, Brillanti S, Buonfiglioli F, et al. Safety and efficacy of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older. *J Viral Hepat* 2016, [In press].
- [16] Gagnani L, Piluso A, Urraro T, et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: preliminary results of a prospective pilot study. *Curr Drug Targets* 2016.
- [17] Arcaini L, Besson C, Frigeni M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 2016;128:2527–2532.
- [18] Hsu PC, Federico CA, Kraiden M, et al. Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:149–157.
- [19] Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, Shimada N, Tanaka J. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan. *Epidemiol Infect* 2014;142:2624–2628.
- [20] Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138:513–521.