



Ответ на Кокрановский обзор данных о лечении хронического гепатита С противовирусными препаратами прямого действия

European Association for the Study of the Liver*

EASL (Европейская ассоциация по изучению печени) — одна из ведущих мировых ассоциаций специалистов по заболеваниям печени — вынуждена выразить серьезные опасения после недавней публикации Кокрановской группой систематического обзора под названием «Противовирусные препараты прямого действия при хроническом гепатите С» за авторством Jakobsen et al. После анализа 138 клинических исследований с участием 25 232 человек авторы сделали заключение: «В целом противовирусные препараты прямого действия (ПППД), разрабатываемые или выпущенные на рынок, по-видимому, не связаны с риском серьезных нежелательных явлений... Мы не можем ни подтвердить, ни опровергнуть, что ПППД дают какой-либо клинический эффект. ПППД, по-видимому, снижают риск неполучения устойчивого вирусологического ответа. Клиническая значимость этого сомнительна, поскольку это невалидированный суррогатный показатель. Все исследования и оценки исходов имеют высокий риск систематической ошибки, таким образом, наши результаты предположительно переоценивают преимущества и недооценивают вред. Качество доказательств было очень низким».

Неспособность авторов Кокрановского обзора определить клинические преимущества терапии гепатита С на основе ПППД, к сожалению, отражает их некорректный методологический подход и незнание естественного течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), и связанных системных заболеваний. Обзор рассматривает вмешательство в клиническом «вакууме» и не учитывает, что достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) — основной исход лечения, который снижает риск отдаленных осложнений гепатита С.

Получено 26 июня 2017 г.; принято в печать 26 июня 2017 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – Home of Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24.

E-mail: easloffice@easloffice.eu.

Сокращения: EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; HCV — вирус гепатита С; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; СНЯ — серьезные нежелательные явления; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

Этот вывод налагает ответственность. Неопределенность, созданная неверными заключениями Кокрановской группы, и сопутствующее давление общественности могут плохо повлиять на политику здравоохранения, из-за чего будут упущены возможности для диагностики и лечения гепатита С. Она создаст опасную путаницу в умах пациентов, которые получают или будут получать лечение, и их родственников. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала авторитетный глобальный отчет по гепатитам, выражающий беспокойство по поводу бремени болезни, и провозгласила ключевые цели элиминации гепатита С во всем мире к 2030 г. В отсутствие профилактической вакцины Кокрановский обзор подвергает сомнению лечение как необходимое вмешательство, чтобы снизить мировую заболеваемость, смертность и распространенность хронического гепатита С.

Основная цель экспериментальных исследований по разработке ПППД — достижение УВО, т. е. неопределяемого уровня РНК HCV через 12 или 24 нед. после завершения лечения, которое поддерживает стойкую элиминацию вирусной инфекции. Кокрановский обзор оценивал эффект лечения ПППД по нескольким показателям, включая связанную с гепатитом С смертность, общую смертность, серьезные нежелательные явления, отсутствие УВО и связанное со здоровьем качество жизни. Большинство их выводов некорректны.

- (i) Отчет о 32 исследованиях, включающих 7115 пациентов, указывает, что всего 1692 (69,7 %) из 1180 пациентов в группах ПППД и 915 (17,6 %) из 5194 пациентов в контрольной группе «не достигали» УВО в течение периода наблюдения. Это может быть только ошибкой, поскольку авторы делают вывод, что метаанализ показал, что ПППД «по-видимому, снижают риск неполучения УВО (отношение рисков 0,44; $p < 0,00001$)».
- (ii) Нецелесообразно объединять данные 57 исследований, которые включали выведенные с рынка или отмененные препараты. Существуют экспериментальные препараты, от которых отказались в силу отсутствия безопасности или низкой эффективности и которые были вытеснены более эффективными и безопасными средствами, что делает обзор устаревшим и несведущим в отношении современных клинических дискуссий и рекомендаций в контексте быстро развивающейся области науки. Включение методов лечения, которые не используются либо больше не

Редакционная статья

используются и/или слишком разнородны, может породить ошибки в метаанализе.

- (iii) Из 43 исследований, включающих 15 817 пациентов, авторы сообщают о серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) у 2,7 % участников, получавших ПППД vs 5,5 % в контрольной группе в течение периода наблюдения. Они заключают, что не существует достоверных свидетельств того, что ПППД снижают риск СНЯ. Однако терминология неясна, поскольку авторы не смогли четко указать, учитывают ли они СНЯ, связанные с препаратами, или клинические СНЯ, т. е. клинические события, проистекающие из естественного течения гепатита С, которые могут произойти через месяцы и годы после периода наблюдения в клинических исследованиях.
- (iv) Анализ связанного со здоровьем качества жизни не учитывал несколько недавних исследований. Был проведен ряд систематических обзоров, показавших значительное улучшение в параметрах качества жизни на фоне терапии ПППД. Результаты показывают большее улучшение, чем при лечении интерфероном и рибавирином, и являются обнадеживающим аспектом УВО при хроническом гепатите С, что поддерживает дальнейшее использование УВО как суррогатного показателя эффективности. Весьма подробные и всесторонние анализы проводились до, во время и после лечения, объективно демонстрируя улучшение исходов, по сообщениям пациентов.
- (v) Основное слабое место Кокрановского обзора в том, что результаты оцениваются только «на максимуме периода наблюдения». Есть, конечно, и краткосрочные показатели. Метаанализ должен оценивать только основные цели, выбранные в клинических исследованиях. Исследования не были разработаны и не обладали мощностью, чтобы захватить отдаленные исходы, такие как смертность, связанная с гепатитом С, а разрабатывались с целью установить, может ли быть безопасно излечена инфекция, отражаемая персистирующей вирусемией.

Риск клинических осложнений со стороны печени повышается с возрастом и длительностью болезни. Это результат постоянной продукции вирусных антигенов во время текущей инфекции, которые подстегивают иммунный ответ. Возникающее в результате воспаление печени, в свою очередь, запускает фиброгенез — основу прогрессирования поражения печени в сторону усиления фиброза, появления цирроза и, в конечном счете, декомпенсированного цирроза и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Развитие опасных эффектов хронического гепатита С занимает годы, в целом не давая симптомов в течение длительного времени. Таким образом, хотя есть варианты в скорости прогрессирования фиброза, ранние проявления болезни не освобождают пациента от последующего прогрессирования поражения, которое может быть ускорено различными кофакторами и сопутствующими заболеваниями. Авторы Кокрановского обзора, к сожалению, не рассматривали возможность, необходимость и оправданность остановки прогрессирования на ранней стадии болезни до более выраженного фиброза, цирроза, декомпенсированного цирроза или, в конце концов, развития ГЦР.

Достижение УВО, т. е. элиминации инфекции, снимает триггер, тем самым останавливая или значительно замедляя прогрессирование поражения печени. Прекращение активной инфекции также меняет естественное течение ряда вызванных HCV внепеченочных заболеваний, таких как сахарный диабет и почечная недостаточность. Это четко продемонстрировано долгосрочными наблюдательными исследованиями у пациентов с хроническим гепатитом С, излеченных от персистирующей инфекции в эру интерферона. УВО связан с нормализацией активности сывороточных аминотрансфераз и уменьшением или исчезновением некроза, воспаления печени и фиброза у пациентов без цирроза. Фиброз печени в целом регрессирует, и у пациентов с тяжелым поражением печени снижается риск осложнений, таких как печеночная недостаточность и портальная гипертензия. Недавние данные показали, что риск ГЦР и смертности от всех причин существенно снижается (хотя и не сводится к нулю) у пациентов с циррозом после эрадикации HCV по сравнению с нелечеными пациентами и пациентами, не достигшими УВО. ПППД впервые открыли пациентам с декомпенсированным циррозом доступ к противовирусной терапии, улучшающей функцию печени и снижающей показания к трансплантации печени в большей части случаев, и влияние на программы трансплантации уже очевидно. Более того, возможность лечить пациентов после трансплантации паренхиматозных органов с высокой частотой излечения открыла путь к использованию HCV-положительных трансплантатов, что увеличивает частоту трансплантаций, снижает смертность в списке ожидания и ограничивает расходы здравоохранения на лечение пациентов в списке ожидания трансплантации.

Национальные и международные регуляторные органы одобрили УВО в качестве основного оцениваемого показателя, давшего наряду с данными по безопасности основания для лицензирования ПППД. Поскольку осложнения хронического гепатита С развиваются годами в зависимости от стадии поражения печени, а клинические исследования новых ПППД с УВО как основной целью длятся всего несколько месяцев, преимущества достижения УВО в виде клинических исходов не могут быть измерены в этих исследованиях. Заключение Кокрановской группы, таким образом, нелогично и не соответствует действительности, поскольку не учитывает методологию, разработанную этой организацией. Кокрановский обзор также игнорирует возможность снижения риска передачи инфекции от пациентов с вирусемией, особенно в группах высокого риска. В целом Кокрановский обзор проявляет недостаток понимания гепатита С и разработки препаратов в контексте инфекционных заболеваний с длительным естественным течением.

Заключение авторов Кокрановского обзора, что «необходимы рандомизированные клинические исследования, оценивающие прямые эффекты ПППД», позволяет предположить этическое осуждение за оставление пациентов без лечения, нарастание фиброза печени при наличии лечения, которое с большой вероятностью остановит репродукцию вируса у подавляющего большинства пациентов. Это заключение пробуждает воспоминания о печально известном исследовании Tuskegee, проводившемся в США Службой общественного здравоохранения,

в котором пациенты с сифилисом были оставлены без лечения, чтобы пронаблюдать естественное течение заболевания даже после того, как появился пенициллин и было доказано его действие. Такой этический подход неприемлем в контексте, когда: 1) тактика лечения гепатита С значительно изменилась с введением схем на основе ПППД, которые как в клинических исследованиях, так и в реальной практике показали превосходную частоту УВО (т. е. излечение инфекции) у леченных и не леченных ранее пациентов с циррозом или без него при всех генотипах HCV; 2) математическое моделирование четко показало преимущества терапии на основе ПППД в снижении долгосрочной связанной с гепатитом С заболеваемости и смертности по сравнению с отсутствием лечения (индивидуальное преимущество) и в снижении передачи HCV (общественное преимущество).

В заключение отметим, что такой ошибочный вывод способен свести на нет результаты значительных усилий и вложенных средств здравоохранения. Посылки Кокрановского обзора будут рассматриваться как столь глубоко ошибочные, что его выводы будут по праву не приняты во внимание. Если данные не способствуют продвижению науки, они не должны учитываться при принятии клинических решений и разработке рекомендаций.

EASL продолжит укреплять борьбу с гепатитом С и поддерживать международные усилия по искоренению инфекции — основной причины тяжелых печеночных и внепеченочных осложнений и связанной с ними смертности — к 2030 г. До настоящего времени не было прецедента устранения болезни всего 40 лет спустя после открытия ее этиологического фактора. И этот шанс не может и не будет упущен.