

## ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА И ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С АНЕМИЕЙ, ВОЗНИКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С С ПРИМЕНЕНИЕМ БОЦЕПРЕВИРА

**Э. Бурневич**<sup>1-3</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Н. Тихонова**<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup>Отдел здоровьесберегающих технологий НИЦ  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup>ГКБ ДЗ №24, Москва

<sup>4</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова

**E-mail:** eduard.z.burnevich@gmail.com

*При современной «тройной» противовирусной терапии хронического гепатита С с применением ингибитора вирусной протеазы I поколения 1-й волны боцепревира частота развития анемии, в том числе тяжелой, выше, чем при «двойной» терапии пегилированным интерфероном и рибавирином; при этом снижение гемоглобина выражено больше и развивается раньше. Обсуждаются: современные представления о патогенезе анемии; факторы риска ее развития; оптимальные на сегодня подходы к ее прогнозированию, профилактике, ведению больных хроническим гепатитом С, получающих «тройную» противовирусную терапию с применением боцепревира.*

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусная терапия, ингибитор протеазы I поколения 1-й волны боцепревив, анемия, эритропоэтин, снижение дозы рибавирина.

В России современным стандартом противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) при инфицировании HCV 1-го генотипа является комбинация пегилированного интерферона- $\alpha$  (Пег-ИФН $\alpha$ ), рибавирина и ингибитора протеазы NS3/4A HCV I поколения 1-й волны (боцепревив или телапревив) [1]. Поскольку телапревив во всем мире перестает применяться, ниже речь пойдет только о лечении с применением боцепревира. «Тройная» схема ПВТ с боцепревивом сегодня позволяет минимум в 1,5 раза увеличить частоту стойкого вирусологического ответа (СВО) ( $\geq 70\%$ ) в сравнении с таковым при предыдущем стандарте ПВТ – «двойной» терапии Пег-ИФН $\alpha$  и рибавирином (СВО – 40–50%). Она высокоэффективна как у первичных больных ХГС, так и у больных, потерпевших неудачу при предыдущем лечении. Важно, что современная ПВТ с боцепревивом обеспечивает также более высокую частоту СВО у больных циррозом печени (ЦП) в исходе ХГС.

Однако при «тройной» ПВТ с ингибиторами протеазы I поколения повышается частота развития ряда нежелательных явлений и прежде всего – анемии [2, 3]. Анемия была и является основным нежелательным явлением при ПВТ ХГС, в значительной степени усложняющим ведение больных. При развитии так называемой клинически значимой анемии, ко-

торая диагностируется при концентрации гемоглобина (Hb) 85–100 г/л, требуется снижение дозы рибавирина, а при уровне Hb < 85 г/л необходима его отмена [4].

При двухкомпонентной терапии анемия, несмотря на свое негативное влияние на качество жизни больных, имела и положительную сторону, так как факт ее возникновения ассоциировался с более высокой частотой СВО, в том числе и при использовании сниженных доз рибавирина [5, 6]. У больных ХГС, получающих ПВТ с боцепревиrom, частота анемии на 15–26% выше, чем при «двойной» терапии [7], и достигает 40–50% [2, 3]; при этом прогноз эффективности лечения остается противоречивым [8]. Интересно, что при «тройной» ПВТ анемия развивается значительно раньше (уже в первые 2–4 нед применения ингибитора протеазы), чем при «двойной» ПВТ (в течение 4–12 нед), и характеризуется большим снижением Hb, чем при «двойной» ПВТ.

Если «двойная» ПВТ (комбинация Пег-ИФН $\alpha$  и рибавирина) обуславливает снижение Hb в среднем на 20–30 г/л от исходного, то присоединение боцепревира дополнительно снижает Hb на 10–20 г/л, в связи с чем среднее общее его снижение при «тройной» ПВТ с боцепревиrom составляет  $\geq 30$ –40 г/л, что может оказаться клинически значимым. Так, если «мягкая» анемия практически не имеет клинических проявлений, то более выраженная сопровождается астенией, тахикардией, тахипноэ, падением толерантности к физической нагрузке, когнитивными расстройствами, бессонницей, депрессией, что значимо снижает качество жизни больных, получающих ПВТ, и их приверженность терапии [9]. Последнее обстоятельство крайне актуально именно для боцепревира – ингибитора вирусной протеазы, характеризующегося низким генетическим барьером резистентности с быстрым развитием мутаций при критическом пропуске дозы препарата [10]. Симптомом комплекс анемии нередко заставляет больных нарушать прием боцепревира, что в конечном счете приводит к снижению эффективности всего курса терапии.

По данным крупных клинических исследований и исследований применения ингибиторов вирусной протеазы I поколения, в реальной клинической практике клинически значимая анемия развивается у 1/2–3/4 больных (см. таблицу), чаще отмечается у женщин и больных с «продвинутыми» стадиями поражения печени, однако тяжелая анемия (III–IV степени) встречается редко (5% случаев), как и преждевременное прекращение терапии из-за анемии (3% случаев).

По объединенным данным исследований SPRINT-2 и RESPOND-2 (боцепревиrom), общая частота анемии составила 50%, тяжелой анемии – 2,9% [11, 12]. В исследовании, посвященном изучению разных режимов лечения анемии при «тройной» ПВТ с боцепревиrom, проведенном A. Poordad и соавт., анемия развилась у 73% больных (у 500 из 687), а тяже-

лая анемия – у 1,2% (у 6 из 500); при этом 2% больных (11 из 500) прекратили ПВТ из-за анемии [13–15].

В условиях реальной клинической практики отмечается значительно более высокая частота анемии, чем в клинических исследованиях. Это может быть связано с тем, что в клинические исследования отбирают больных в соответствии с жесткими критериями, из-за чего исключается вклад в эффективность терапии различных факторов характеристики больного. При этом в реальной клинической практике ПВТ с ингибиторами протеазы назначают более тяжелым больным ЦП в исходе ХГС. Наиболее показательным с точки зрения переносимости и безопасности ингибиторов вирусной протеазы I поколения французское мультицентровое проспективное наблюдательное исследование CUPIC [16]. Частота анемии II степени (Hb – 80–95 г/л) у больных, получавших боцепревиrom, – 22,6%, III–IV степени (<80 г/л) – 10,1%; эритропоэтин- $\alpha$  использовался у 66,0% больных, а гемотрансфузии были выполнены у 10,7%.

Что касается патогенеза анемии, то, как и при «двойной» ПВТ, анемия на фоне ПВТ с применением ингибиторов протеазы I поколения связана преимущественно с гемолитическим действием рибавирина (рис. 1) [8, 17]. В то же время более быстрые темпы развития анемии и большая ее тяжесть при «тройной» ПВТ обусловлены подавлением гиперрегенеративной реакции костного мозга в ответ на гемолитическое действие рибавирина вследствие содружественного (Пег-ИФН $\alpha$  + боцепревиrom) миелосупрессивного эффекта (см. рис. 1) [6, 18, 19], противостоящего действию фактора роста эритроцитов. С другой стороны, было бы неправильным упрощать патогенез анемии у больных ХГС. Безусловно, особенно при «продвинутых» стадиях хронической HCV-инфекции (при F3–F4 стадии фиброза по METAVIR), анемия носит исключительно сложный характер, включая в себя как компонент «анемии хронических заболеваний», обусловленную влиянием провоспалительных цитокинов, воздействием гелсидина, снижением продукции эндогенного эритропоэтина, ингибированием эритропоэза и укорочением продолжительности жизни эритроцитов.

Определены некоторые факторы риска (ФР) развития анемии, которые следует учитывать перед планируемой «тройной» ПВТ. Среди них важную роль играют анамнестические данные о развитии анемии при предыдущем (оказавшемся неэффективным) курсе «двойного» лечения. При этом необходимо понимать, что скорость и глубина падения Hb будут выше при присоединении ингибитора протеазы I поколения. Важными ФР развития анемии при ПВТ с боцепревиrom являются: возраст старше 40 лет; более низкий исходный уровень Hb; отсутствие «вводной» фазы; исходная степень фиброза печени; сопутствующее использование статинов; европеоидная раса [2, 3, 12, 15, 16, 20, 21]. Совершенно особая

Частота анемии при «тройной» ПВТ ХГС с боцепревиrom

Авторы	Исследование	Характеристика больных	Анемия, %	Тяжелая анемия, %
A. Poordad и соавт.	Исследование режимов лечения анемии при «тройной» ПВТ с боцепревиrom	687 первичных больных (14,4% с F3–F4 стадиями фиброза, 18% – негроидная раса)	73	1,2
M. Sulkowski и соавт.	SPRINT-2 и RESPOND-2	908 больных: 650 – первичные; 258 – ранее получавшие неэффективное лечение (13% – негроидная раса, 12% – ЦП)	50	2,9
C. Hezode и соавт.	CUPIC	205 больных получали боцепревиrom: 48% – «нулевой» ответ, 49% – рецидив (100% – ЦП, 0,5% – по Чайлд-Пью В)	II–IV степени, 28	4,4

категория лиц с высоким риском развития анемии при «тройной» ПВТ с ингибиторами вирусной протеазы I поколения – больные ЦП в исходе ХГС [2, 3]. Об этом в основном свидетельствует опыт использования у них боцепревира в рутинной клинической практике: частота применения эритропоэтина- $\alpha$  составила 52%, а необходимость гемотрансфузий возникла у 18% больных [18, 22].

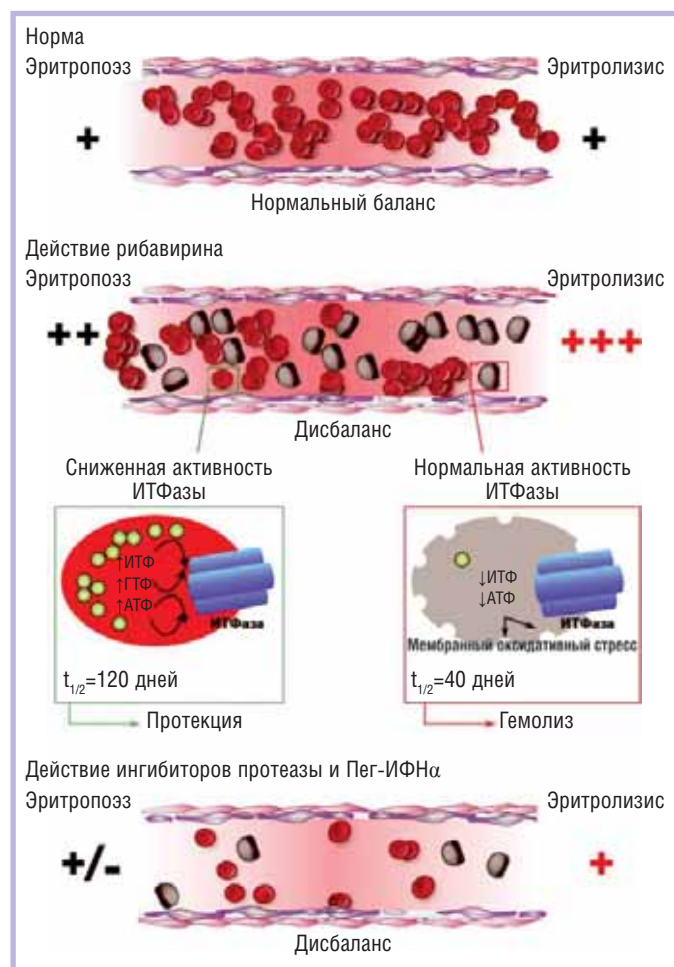
Механизмы, обуславливающие действие перечисленных ФР развития анемии при ПВТ с применением боцепревира, до конца неясны. У женщин анемия возникает чаще, вероятно, в связи с более низкими исходными значениями Hb и индексом массы тела, более высокой концентрацией рибавирина и ингибитора протеазы. У пациентов с исходно более низкой концентрацией Hb и больных старших возрастных групп изначально риск развития анемии выше. Больные с «продвинутыми» стадиями фиброза печени и ЦП могут быть больше подвержены риску развития анемии в связи с также нередким у них наличием неоптимальной стартовой концентрации Hb из-за исходно персистирующей «анемии хронических заболеваний» [6]. И, наконец, у пациентов с «вводной» фазой, принимающих Пег-ИФН $\alpha$  + рибавирин, при снижении уровня Hb более чем на 3 г/дл за 4 нед риск развития анемии в течение следующих 4 нед «тройной» терапии >80% [6].

Подходы к профилактике анемии при «тройной» ПВТ с боцепревиrom базируются на ФР ее развития. Так, важный момент – расчет дозы рибавирина, исходя из массы тела больного. Мы не совсем согласны с необходимостью назначения всем больным с массой тела <75 кг дозы рибавирина 1000 мг/сут (как это значится в инструкции по применению ряда препаратов рибавирина, например Coregus®). Совершенно очевидно, что у части «маловесных» больных будет иметь место передозирование рибавирина, что, пожалуй, особенно важно, когда речь идет о «тройной» ПВТ с ингибитором протеазы I поколения 1-й волны. Нам представляется совершенно уместным использование дозы рибавирина 800 мг у больных с массой тела <65 кг, впрочем, как и 1400 мг – у больных с массой тела >105 кг.

Профилактика развития анемии заключается также в критическом отношении к стартовому уровню Hb (о чем уже было сказано ранее), в том числе – с позиции ФР формирования анемии: женский пол, зрелый возраст, стадия ЦП [6]. И Европейское общество по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), и Американское общество по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Disease – AASLD) рекомендуют начинать ПВТ ХГС, в том числе «тройную», при Hb >120 г/л у женщин и Hb >130 г/л у мужчин [1, 23]. Начало лечения при концентрации Hb ниже этих значений не противопоказано, но требуется индивидуальная оценка риска развития нежелательных явлений, в первую очередь – анемии. Однако, с другой стороны, стоит ли назначать «тройную» ПВТ с боцепревиrom при формально нормальной, но пограничной концентрации Hb, например при Hb 120–125 г/л у женщин и Hb 130–135 г/л у мужчин? Ведь если снижение уровня Hb при терапии с боцепревиrom – в среднем 40 г/л, то ожидаемый его уровень составит 80–85 г/л у таких женщин и 90–95 г/л – у таких мужчин, а это, в свою очередь, будет считаться клинически значимой анемией, при которой необходима коррекция дозы рибавирина. Более правильным представляется подход, при котором больные, начинающие «тройную» ПВТ с боцепревиrom, будут обладать необходимым «запасом прочности», если иметь в виду ожидаемое снижение уровня Hb, и поэтому более рациональным выглядит начало «тройной» терапии с боцепревиrom при Hb <135–140 г/л у женщин и Hb <145–150 г/л у мужчин. Следовательно, до начала ПВТ каждый больной в индивидуальном порядке должен быть полностью обследован, в том числе – в отношении латентного дефицита железа и его коррекции, особенно у женщин в период до наступления менопаузы.

Возраст старше 40–50 лет, также выступая в качестве ФР развития анемии при «тройной» терапии с ингибитором протеазы I поколения 1-й волны, тоже отражает проблему латентных анемий в связи с наличием интеркуррентных заболеваний. Это обстоятельство в очередной раз подчеркивает необходимость критической оценки стартового уровня Hb.

Наконец, с точки зрения профилактики развития анемии при «тройной» терапии с боцепревиrom важно правильно оценивать стадию фиброза, равно как и понимать сложность генеза анемии у больных с «продвинутым» фиброзом и ЦП, имея в виду в первую очередь наличие у этих больных «анемии хронических заболеваний», к лечению которой требуется совершенно индивидуальный подход. Именно «анемия хронических заболеваний» во многом может объяснить невосприимчивость больных с «продвинутым» фиброзом и ЦП к эритропоэтину- $\alpha$ .



**Рис. 1.** Механизмы развития анемии у больных ХГС, получающих Пег-ИФН $\alpha$ , рибавирин и ингибиторы протеазы I поколения 1-й волны [2].  
Примечание.  $t_{1/2}$  – период полувыведения; ИТФ – инозитолтрифосфат; ИТФаза – инозитолтрифосфатаза.



При планировании повторного курса с присоединением к стандартным противовирусным препаратам ингибитора протеазы I поколения 1-й волны важно учитывать данные анамнеза о развитии анемии при предшествующем курсе ПВТ, понимая, что при ПВТ с боцепревиrom степень выраженности анемии может усугубиться [6]. Факт развития анемии при предыдущей «двойной» ПВТ не должен оказывать влияния на решение о повторном лечении с присоединением боцепревира, а диктует необходимость как поиска модифицируемых ФР развития анемии (например, латентный дефицит железа или анемия другого генеза), так и более серьезной настороженности и исходного планирования коррекции дозы рибавирина и (или) назначения эритропоэтина- $\alpha$  [24].

Кроме приведенных «реальных» ФР развития анемии при «тройной» ПВТ — зрелый возраст, низкие ИМТ, стартовый уровень Hb, «продвинутый» фиброз печени, — к настоящему моменту выявлен генетический прогностический фактор значимого снижения уровня Hb при ПВТ с применением рибавирина.

Так, известно, что значительная доля рибавирина из кровотока транспортируется в эритроциты, где метаболизируется в фосфорилированные дериваты; при этом активность фосфатазы, обеспечивающей фосфорилирование, — инозинтрифосфатазы (ИТФазы) — является ключевым фактором в обеспечении гемолитического эффекта рибавирина. Вариабельность гена ИТФазы, который кодирует белок, расщепляющий путем гидролиза инозинтрифосфат (ИТФ), продемонстрировала свою значимость, в том числе в масштабных геномных исследованиях (GWAS — genome-wide association study) у больных, получающих стандартную «двойную» ПВТ [25]. Ранее было показано, что у больных с наличием полиморфизмов (мутаций) единичных нуклеотидов (ПЕН) гена ИТФазы в локусах *rs1127354* и *rs7270101*, снижающих экспрессию гена ИТФазы, меньше вероятность развития анемии во время ПВТ ХГС Пег-ИФН $\alpha$  и рибавирином [25–27]. Этот эффект связан с тем, что ИТФ накапливается в эритроцитах в меньших количествах, в то время как накопление ИТФ в эритроцитах в высокой концентрации (в отсутствие мутаций гена ИТФазы) увеличивает токсичность препаратов-аналогов пуринов, к которым относится рибавирин (см. рис. 1) [6]. Влияние ПЕН гена ИТФазы многократно подтверждено у больных, получающих «двойную» ПВТ ХГС [28, 29]. В настоящее время продемонстрирована также связь аллельных вариантов ИТФазы с развитием анемии и при «тройной» ПВТ [30, 31], хотя исследований, посвященных роли аллельных вариантов гена ИТФазы при «тройной» ПВТ, относительно немного, и в них преимущественно рассматривается другой ингибитор протеазы I поколения 1-й волны — телапревир [12, 13, 32].

Таким образом, аллельные варианты гена ИТФазы оказывают влияние на развитие анемии у больных, получающих «тройную» ПВТ ХГС с ингибитором протеазы I поколения 1-й волны. Поэтому обосновано использование индивидуализованного подхода к прогнозированию развития анемии перед началом «тройной» ПВТ с боцепревиrom, когда наряду с оценкой традиционных ФР ее развития (зрелый возраст, низкие ИМТ и исходный уровень Hb, «продвинутый» фиброз печени) следует проводить генетическое тестирование больных в отношении ПЕН гена ИТФазы.

#### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНЕМИИ

Интересно, что при стандартной «двойной» терапии развитие анемии, несмотря на снижение качества жизни больных и потенциальную возможность развития тяжелых осложне-

ний в связи с анемией, рассматривается как однозначный благоприятный признак и непрямо (по сути — фармакодинамический) маркер высокой эффективности лечения [33, 34]. Это связано с тем, что развитие анемии подтверждает приверженность больного лечению и то, что рибавирин (впрочем, как и Пег-ИФН $\alpha$ ) наряду с нежелательным оказывает ожидаемое противовирусное действие [6]. Так, по данным исследования IDEAL, при развитии анемии (Hb < 100 г/л) частота СВО составляла 48,8% (для сравнения: у больных без анемии — 36,7%;  $p < 0,001$ ), несмотря на коррекцию дозы рибавирина в 1-м случае и вопреки полной дозе рибавирина — во 2-м [35]. Аналогичные данные приводят М. Sulkowski и соавт.: у больных со снижением концентрации Hb 30 г/л от стартового показателя частота СВО при «двойной» ПВТ — 43,7%, в то время как при менее значимом снижении Hb — только 29,9% ( $p < 0,001$ ) [33].

При «тройной» ПВТ с боцепревиrom взаимосвязь между развитием анемии и эффективностью лечения менее однозначна. При анализе результатов исследований SPRINT-2 и RESPOND-2 оказалось, что в случае лечения боцепревиrom в составе «тройной» ПВТ у больных с анемией отмечалась более высокая частота СВО [14, 15]. В обоих исследованиях Hb < 100 г/л во время лечения оказался статистически значимым фактором достижения СВО. Степень снижения Hb также обладала прогностической значимостью: у больных с максимальным снижением концентрации Hb > 50 г/л частота СВО составила 75–76 против 20–50% в группе контроля [15].

Таким образом, при «тройной» ПВТ с боцепревиrom анемия является положительным прогностическим фактором, хоть и в меньшей степени, чем при «двойной» терапии.

#### ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ «ТРОЙНОЙ» ПВТ С ПРИМЕНЕНИЕМ БОЦЕПРЕВИРА

Правильное ведение больных с анемией, получающих ПВТ, основано на ее своевременном обнаружении и коррекции. Своевременность ее обнаружения определяется тщательным (еженедельным в 1-й месяц, 1 раз в 2 нед в течение 2-го месяца и далее — минимум ежемесячно) мониторингом гематологических показателей во время ПВТ, что позволяет не только констатировать снижение уровня Hb, соответствующее клинически значимой анемии, но и оценить факт снижения концентрации Hb под действием противовирусных препаратов и скорость этого снижения.

Существовало несколько подходов к коррекции анемии при «двойной» ПВТ: снижение дозы рибавирина; применение факторов роста (эритропоэтин- $\alpha$ ), гемотрансфузии и их комбинированное использование [36]. Однако до последнего времени понимание оптимального подхода к коррекции анемии было неоднозначным [1]. Чаще применялось пошаговое (на 200 или 400 мг, если исходная доза составляла 1400 мг/сут) снижение дозы рибавирина [37], что позволяло сохранять высокий шанс на СВО при минимизации потребности в использовании факторов роста, хотя не рекомендовалось достигать дозы рибавирина  $\leq 60\%$  от курсовой расчетной [36, 38].

В настоящее время, когда стандартом ПВТ у больных ХГС, инфицированных HCV 1-го генотипа, является «тройная» терапия с боцепревиrom, при развитии анемии (впрочем, и при других нежелательных явлениях) доза ингибитора протеазы I поколения 1-й волны коррекции не подлежит [1]. Проведенные к настоящему времени дополнительные исследования, а также скрупулезный анализ регистрационных исследований с боцепревиrom позволили четко обосновать наиболее логичный алгоритм ведения больных с анемией при «тройной» ПВТ.

В исследованиях с боцепревирином было разрешено как снижение дозы рибавирина (пошаговое на 200 мг при стартовой дозе 800–1200 мг/сут и 400 мг на 1-м этапе, если стартовая доза – 1400 мг/сут), так и применение колониестимулирующих факторов – эритропоэтина-α в дозе 40 000 МЕ в неделю [2, 3, 6].

При ретроспективном анализе этих исследований с применением «тройной» ПВТ было показано, что снижение дозы рибавирина не оказывает влияния на частоту СВО. Так, в исследованиях с боцепревирином SPRINT-2 (первичная терапия) и RESPOND-2 (повторная терапия) продемонстрирована равнозначность разных подходов к коррекции анемии (снижение дозы рибавирина, назначение эритропоэтина-α, их комбинированное использование) с точки зрения частоты СВО (рис. 2, 3) [15]. В исследованиях OPTIMIZE, SPRINT-2, RESPOND-2 вариант лечения анемии определялся исследователями, поэтому напрямую сравнивать данные подходы к лечению анемии нельзя. Ответить прямо на вопрос об оптимальной тактике ведения больных с анемией, получающих «тройную» ПВТ с боцепревирином, позволило так называемое «анемическое» исследование. F. Poordad и соавт. исследовали варианты лечения анемии при «тройной» ПВТ с боцепревирином, когда при развитии клинически значимой анемии (Hb < 100 г/л) больных рандомизировали или в группу снижения дозы рибавирина, или в группу эритропоэтина-α [12, 13]. Было показано, что эффективность ПВТ не зави-

села от варианта лечения анемии, в том числе при разных вторичных подходах к нему, когда после коррекции дозы рибавирина или применения эритропоэтина-α уровень Hb был ≤ 85 г/л. Нарастание степени снижения уровня Hb при обоих подходах ассоциировалось с ростом частоты СВО при «тройной» ПВТ с боцепревирином, что подтверждало приведенный ранее тезис о прогностическом значении анемии. Не было выявлено влияния на частоту СВО времени начала анемии независимо от подхода к ее коррекции, как и влияния при снижении дозы рибавирина его кратности и наименьшей достигнутой дозы.

Если сам факт снижения дозы рибавирина не влияет на частоту СВО, то момент снижения дозы может иметь принципиальное значение. В «анемическом» исследовании F. Poordad и соавт. при снижении дозы рибавирина уже в фазе авиремии результаты лечения были значительно лучше, чем у больных, у которых начало снижения дозы рибавирина пришлось на период, когда РНК HCV еще выявлялась в сыворотке крови [12, 13].

Согласно инструкции по применению рибавирина, препарат должен быть полностью отменен при Hb ≤ 85 г/л, однако в рутинной практике в такой ситуации нередко используют эритропоэтин-α или гемотрансфузии [39, 40]. Этот подход был обоснован в «анемическом» исследовании F. Poordad и соавт. [12, 13]. Так, у больных, получивших дополнительное вторичное лечение анемии, частота СВО оказалась выше, чем у лиц, получивших лишь первичное лечение [12]. При анализе модели множественной логистической регрессии авторы не выявили зависимости вероятности достижения СВО от режима лечения, снижения дозы рибавирина или назначения эритропоэтина-α [12] и сделали вывод, что в качестве первичной стратегии ведения больных с анемией во время ПВТ с боцепревирином с точки зрения экономической целесообразности следует предпочитать снижение дозы рибавирина. Применяя эритропоэтин-α, надо помнить о профиле безопасности этого препарата, особенно при сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, а также об опасности продолжения применения эритропоэтина-α, когда достигнут уровень Hb > 120 г/л.

Таким образом, анализ исследований с «тройной» ПВТ ХГС с ингибитором протеазы I поколения 1-й волны показывает, что при развитии анемии доза рибавирина может быть пошагово снижена без снижения эффективности лечения и пошаговое снижение важно осуществлять на этапе достижения авиремии [6]. Рекомендуемый в настоящее время алгоритм коррекции анемии во время «тройной» ПВТ представлен на рис. 4.

Следует отметить, что «тройная» ПВТ с боцепревирином должна быть прекращена при концентрации Hb < 70 г/л и (или) при быстром его снижении (> 2 г/дл в 2 нед, > 3 г/дл в 4 нед) и (или) общем снижении ≥ 4 г/дл от исходного уровня, хотя стоит признать некоторые цитируемые положения спорными. В случае анемии, не поддающейся коррекции сочетанием снижения дозы рибавирина и применения эритропоэтина-α, должны использоваться гемотрансфузии. Безусловно, ПВТ должна быть остановлена, если повышение концентрации Hb после гемотрансфузии не составляет > 8,5 г/дл. Важно также помнить, что если прием рибавирина прекращен на длительный срок, должен быть прекращен и прием ингибиторов протеазы [6].

Меры профилактики анемии при использовании боцепревира, как уже говорилось, включают в себя не просто критическую оценку стартового уровня Hb, но и целенаправленную

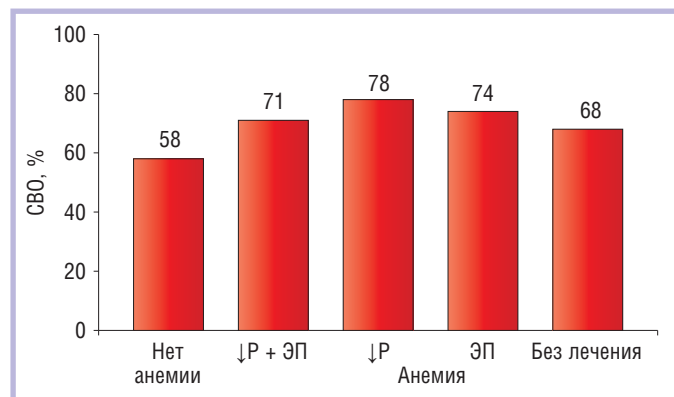


Рис. 2. Частота СВО при разных подходах к коррекции анемии в исследовании SPRINT-2 (боцепревири); здесь и на рис. 3: P – рибавирин; ЭП – эритропоэтин

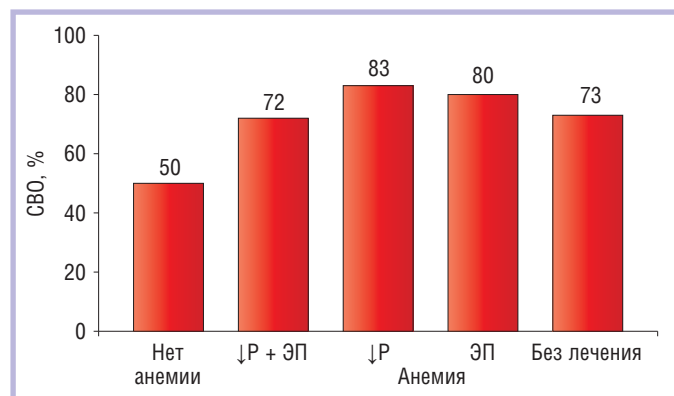


Рис. 3. Частота СВО при разных подходах к коррекции анемии в исследовании RESPOND-2 (боцепревири)

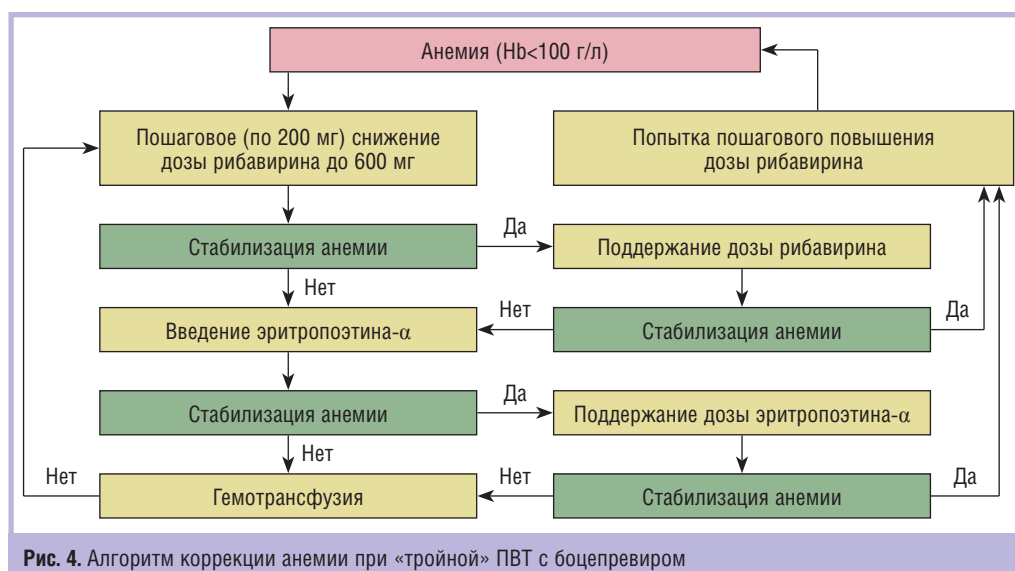


Рис. 4. Алгоритм коррекции анемии при «тройной» ПВТ с боцепревиrom

подготовку больного к ПВТ ХГС путем достижения целевой концентрации Hb с помощью коррекции выявленных нарушений гемопоэза, в первую очередь — у лиц женского пола, зрелого возраста и у больных с «продвинутой» фиброзом печени и ЦП. К мерам профилактики развития анемии при приеме боцепревира необходимо отнести дозирование рибавирина, исходя из массы тела (13–15 мг/кг/сут), в том числе с использованием у больных со сниженной массой тела дозы рибавирина 800 мг/сут, а у больных с большой массой тела — дозы 1400 мг/сут.

Как уже упоминалось, при всех отрицательных клинических чертах анемии, таких как снижение качества жизни больных, ухудшение приверженности терапии, анемия при «тройной» ПВТ с боцепревиrom остается, пусть и неоднозначным, но положительным прогностическим фактором в отношении шанса достижения СВО. Метод коррекции анемии (применение эритропоэтина-α или снижение дозы рибавирина) при ПВТ с боцепревиrom не оказывает влияния на частоту СВО, поэтому в настоящее время с точки зрения экономической обоснованности рекомендуется начинать лечение анемии с пошагового снижения дозы рибавирина с момента достижения авиремии. При необходимости в дальнейшем дополнительно может быть использован эритропоэтин-α. Если отмечается раннее формирование клинически значимой анемии, подлежащей лечению уже на этапе, когда РНК HCV еще выявляется в сыворотке крови, как средство начального безопасного лечения анемии может быть использован эритропоэтин-α с последующей коррекцией дозы рибавирина при достижении авиремии.

## Литература

1. Ghany M., Nelson D., Strader D. et al. Genotype 1 HCV treatment guidelines // *Hepatology*. – 2011; 54: 1433–44.
2. Poordad F., McCone J., Bacon B. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011; 364: 1195–206.
3. Bacon B., Gordon S., Lawitz E. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011; 364: 1207–17.
4. Ребетол®. Инструкция по медицинскому применению.
5. Sulkowski M., Shiffman M., Afdhal N. et al. Treatment-Related Anemia Is Associated With Higher SVR Rates Among Persons Treated With Peginterferon. Ribavirin: Results From the IDEAL Study / AASLD, 2008.

6. Romero-Gomez M., Berenguer M., Molina E. et al. Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: Challenges, opportunities and recommendations // *J. Hepatol.* – 2013; 59 (6): 1323–30.

7. Ramachandran P., Fraser A., Agarwal K. et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012; 35 (6): 647–62.

8. Teixeira R., Nascimento Yde A., Crespo D. Safety aspects of protease inhibitors for chronic hepatitis C: adverse events and drug-to-drug interactions // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2011; 17 (2): 194–204.

9. McHutchison J., Lawitz E., Shiffman M. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 36: 580–9.

10. Adiwijaya B., Kieffer T., Adda N. et al.: Quantification the effect of adherence to clinical outcomes in telaprevir-based regimens. HepDART, 2011, Poster 53.

11. Sulkowski M., Reddy K., Pedicone L. et al. ITPA Deficiency is Associated with Lower Rates of Anemia and EPO use in Patients Treated with Boceprevir (BOC) plus Peginterferon/Ribavirin (PR) / AASLD, 2011.

12. Sulkowski M., Poordad F., Manns M. et al. Anemia During Treatment With Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin With or Without Boceprevir is Associated With Higher SVR Rates: Analysis of Previously Untreated and Previous Treatment-Failure Patients / EASL, 2011.

13. Poordad F., Lawitz E., Reddy K. et al. Timing and Magnitude of Ribavirin Dose Reduction do not impact SVR with Boceprevir + Peginterferon. Ribavirin in the Anemia Management Study in HCV G1 Patients / AASLD, 2012.

14. Poordad F., Lawitz E., Reddy K. et al. A randomized trial comparing ribavirin dose reduction versus erythropoietin for anemia management in previously untreated patients with chronic hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/ribavirin / EASL, 2012.

15. Poordad F., Lawitz E., Reddy K. et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection a randomized trial // *Gastroenterology*. – 2013; 145 (5): 1035–44.

16. Hezode C., Dorival C., Zoulim F. et al. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders: first results of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC) / EASL, 2012.

17. Franceschi L., Fattovich G., Turrini F. et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage // *Hepatology*. – 2000; 31: 997–1004.

18. Hezode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice // *Liver Int.* – 2012; 32 (Suppl. 1): 32–8.

19. Peck-Radosavljevic M., Wichlas M., Homoncik-Kraml M. et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha // *Gastroenterology*. – 2002; 123: 141–51.

20. Sulkowski M., Poordad F., Manns M. et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients // *J. Hepatol.* – 2011; 54 (Suppl. 1): 195–6.

21. Hezode C., Fontaine H., Dorival C. et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890 // *J. Hepatol.* – 2013; 59 (3): 434–41.

22. Butt A., McGinnis K., Skanderson M. et al. Hepatitis C treatment completion rates in routine clinical care // *Liver Int.* – 2010; 30: 240–50.

23. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* – 2011; 55 (2): 245–64.

24. Sulkowski M., Poordad F., Manns M. et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial // *Hepatology*. – 2013; 57 (3): 974–84.

25. Fellay J., Thompson A., Ge D. et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C // *Nature*. – 2010; 464 (7287): 405–8.
26. Naggie S., Rallon N., Benito J. et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia in HIV/HCV-coinfected patients with all HCV genotypes // *J. Infect. Dis.* – 2012; 205: 376–83.
27. Nishimura T., Osaki R., Shioya M. et al. Polymorphism of the inosine triphosphate pyrophosphatase gene predicts ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C patients // *Mol. Med. Report.* – 2012; 5: 517–20.
28. Thompson A., Fellay J., Patel K. et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction // *Gastroenterology*. – 2010; 139 (4): 1181–9.
29. Rau M., Stickel F., Russmann S. et al. Impact of genetic SLC28 transporter and ITPA variants on ribavirin serum level, hemoglobin drop and therapeutic response in patients with HCV infection // *J. Hepatol.* – 2013; 58 (4): 669–75.
30. Aghemo A., Degasperis E., Colombo M. Directly acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: unresolved topics from registration trials // *Dig. Liver Dis.* – 2013; 45 (1): 1–7.
31. Ochi H., Maekawa T., Abe H. et al. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy – a genome-wide study of Japanese HCV virus patients // *Gastroenterology*. – 2010; 139 (4): 1190–7.
32. Suzuki F., Suzuki Y., Akuta N. et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir // *Hepatology*. – 2011; 53 (2): 415–21.
33. Sulkowski M., Shiffman M., Afdhal N. et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate // *Gastroenterology*. – 2010; 139 (5): 1602–11.
34. McHutchison J. The role of genetic markers in hepatitis C virus therapy: a major step for individualized care // *Liver Int.* – 2011; 31 (Suppl. 1): 29–35.
35. McHutchison J., Lawitz E., Shiffman M. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 36: 580–9.
36. Reddy K., Shiffman M., Morgan T. et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007; 5 (1): 124–9.
37. Shiffman M., Ghany M., Morgan T. et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. – 2007; 132: 103–12.
38. Reddy K., Nelson D., Zeuzem S. Ribavirin: current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2009; 50 (2): 402–11.
39. Hezode C., Forestier N., Dusheiko G. et al. Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 360: 1827–38.
40. Kwo P., Lawitz E., McCone J. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomized, multicenter phase 2 trial // *Lancet*. – 2010; 376: 705–16.

## **PATHOGENESIS, PREVENTION, AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ANEMIA OCCURRING DURING ANTIVIRAL THERAPY WITH BOCEPREVIR FOR CHRONIC HEPATITIS C**

**E. Burnevich**<sup>1-3</sup>, *Candidate of Medical Sciences*; **N. Tikhonova**<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

<sup>2</sup>*Department of Health-Promotion Technologies, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

<sup>3</sup>*City Clinical Hospital Twenty Four, Moscow Healthcare Department*

<sup>4</sup>*M.V. Lomonosov Moscow State University*

*Current triple antiviral therapy for chronic hepatitis C, by using the first wave, first-generation hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir, results in the higher incidence of anemia, including severe one, than dual therapy with pegylated interferon and ribavirin; moreover, the hemoglobin reduction is more marked and occurs earlier. The paper deals with the present views of the pathogenesis of anemia; its risk factors; today's optimal approaches to its prediction, prevention, and management of patients with chronic hepatitis C who receive triple antiviral therapy using boceprevir.*

**Key words:** chronic hepatitis C, antiviral therapy, first wave, first-generation protease inhibitor, boceprevir, anemia, erythropoietin, ribavirin dose reduction.