

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК 616.36-002.17-036.12-08

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

О.А. Голубовская

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

В статье рассматриваются новые методы лечения хронического гепатита С. За последних несколько лет появилось множество новых высокоэффективных препаратов, что дало основание ВОЗ задекларировать весьма амбициозную цель – элиминацию вирусного гепатита С, как важной проблемы общественного здравоохранения, к 2030 году. В публикации рассматриваются группы пациентов, для которых ещё не найдены эффективные решения. Это несомненно препятствует достижению элиминации гепатита С. К этим группам пациентов относятся больные с терминальными стадиями хронических заболеваний почек, находящиеся на гемодиализе (инфицированность этой группы пациентов в Украине, по данным экспертов, достигает 80%); пациенты, употребляющие инъекционные наркотики и находящиеся на заместительной терапии метадонном; пациенты с наследственными заболеваниями крови; больные с циррозом печени, особенно «опытные», ранее получавшие интерфероны или препараты прямого противовирусного действия.

Ключевые слова: ХГС, препараты прямого противовирусного действия, лекарственные взаимодействия, эффективность лечения, устойчивый вирусологический ответ.

НЕВИРШЕНІ ПРОБЛЕМИ ТА НОВІ ГОРИЗОНТИ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

О.А. Голубовська

Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, м. Київ, Україна

У статті розглядається проблема лікування хронічного гепатиту С. За останні кілька років стався прорив у вирішенні цього питання, і наявність безлічі високоефективних препаратів дало підставу ВООЗ задекларувати вельми амбітну мету – елімінацію вірусного гепатиту С, як важливої проблеми охорони

суспільного здоров'я, до 2030 року. У публікації представлений огляд груп пацієнтів, для яких ще не знайдені ефективні рішення, що, безсумнівно, буде стояти на шляху досягнення елімінації гепатиту С. До цих груп відносяться пацієнти з термінальними стадіями хронічних захворювань нирок, що знаходяться на гемодіалізі (інфікованість цієї групи пацієнтів в Україні, за даними експертів, досягає 80%); пацієнти, які вживають ін'єкційні наркотики і знаходяться на замісній терапії метадонном; пацієнти зі спадковими захворюваннями крові; хворі з цирозом печінки, особливо «досвідчені», які раніше одержували інтерферони або препарати прямої противірусної дії.

Ключові слова: ХГС, препарати прямої противірусної дії, медикаментозна взаємодія, ефективність лікування, стійка вірусологічна відповідь.

UNSOLVED PROBLEMS AND NEW ISSUES IN CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT

О.А. Holubovska

National medical university named after A.A.Bohomolets, Kyiv, Ukraine

Chronic hepatitis C (HCV) today represents a global healthcare problem. Over the past few years there has been a breakthrough in solution to this issue, and the presence of many highly effective drugs for treatment gave reason to WHO to declare a very ambitious goal - the elimination of hepatitis C as a major public health problem by 2030. The publication provides an overview of the groups of patients for whom effective solutions have not been found still. That will undoubtedly be on the way to achieving the goal of elimination of hepatitis C. These groups of patients include: patients with end-stage chronic kidney disease who are on hemodialysis (infection of this group of patients in Ukraine, according to experts, reaches 80%); patients who use injection drugs and are on methadone substitution therapy; patients with hereditary blood diseases; patients with cirrhosis of the liver, especially «experienced ones», previously treated with interferon or direct-acting antivirals .

Key words: chronic hepatitis C, direct-acting antivirals, interaction of medications, efficacy of treatment, stable virological response.

Хронический гепатит С (ХГС) на сегодняшний день представляет глобальную проблему для систем здравоохранения в мире в связи с высокими показателями трансформации в хронические формы (до 85%) при от-

сутствии выраженных клинических проявлений, что затрудняет своевременную диагностику заболевания и приводит к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Если к этому добавит слож-

ности эпидемиологического надзора и отсутствие вакцины для профилактики гепатита С, то становится понятным, почему это заболевание превращается в доминирующее в европейском регионе по показателям заболеваемости и смертности. По данным Европейского регионарного бюро ВОЗ в Европе проживает по меньшей мере 15 млн людей с ХГС, и ежегодно от этого заболевания умирает 86 млн человек. К сожалению, две трети всех больных гепатитом живут в странах Восточной Европы и Центральной Азии.

Распространение ХГС неоднородно в различных группах людей, риску инфицирования подвергаются пациенты употребляющие инъекционные наркотики (ПИН), больные гемофилией, медицинские работники и некоторые другие категории населения (рис.1).

Как отмечалось выше, особенностью клинического течения ХГС является частое отсутствие каких-либо значимых клинических проявлений, заставляющих обратиться к врачу. Отсутствие в стране должного эпиднадзора, слабая настороженность врачей разных специальностей в отношении этого заболевания приводят к тому, что часто пациенты впервые обращаются за помощью уже на стадии цирроза печени, как правило, декомпенсированного. Однако не только в этом кроется причина роста циррозов печени. К сожалению, в клинической практике распространенным является гиподиагностика циррозов. Основной причиной этого является, с одной стороны, переоценка врачами результатов неинвазивных методов диагностики фиброза печени, с другой – недооценка данных клинико-лабораторных и инструментальных

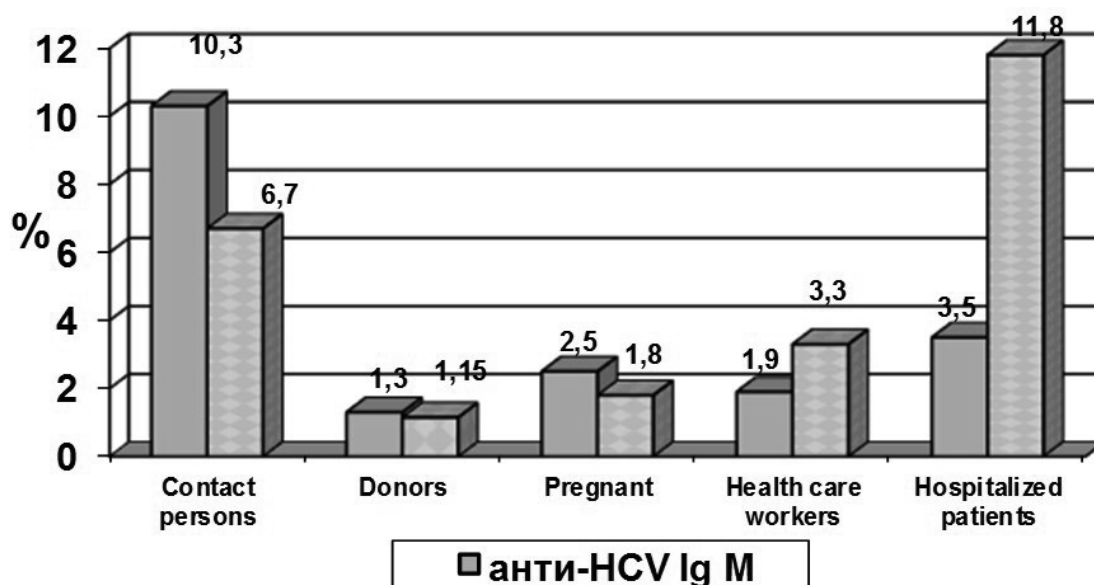


Рисунок 1. Выявление анти-НСV, относящихся к иммуноглобулинам классов М и G (IgM, IgG), среди некоторых контингентов популяции (CDC Ukraine, 2014).

методов исследования: количества альбуминов в крови, увеличение размеров селезенки при УЗИ и, особенно, изменения ее паренхимы и т.д. По данным клиники инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца, количество пациентов с впервые выявленным HCV-ассоциированным циррозом печени на стадии декомпенсации составляет до 84% среди всех госпитализированных больных с впервые выявленным циррозом (рис.2).

Некоторые состояния – ко-инфекция с ВИЧ, метаболические факторы, прием алкоголя и наркотических веществ – также способствуют прогрессированию фиброза печени. У ко-инфицированных пациентов ХГС/ВИЧ наблюдается более быстрое развитие фиброза/цирроза.

Известно, что поражения почек являются одним из серьезных внепеченочных проявлений ХГС, характеризуются разнообразием клинических проявлений (от незначительной альбуминурии до нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности), механизм развития которых связан с избыточным синтезом криоглобулинов, либо непосредственным воздействием вируса. Лечение таких пациентов на сегодняшний день, включая применение препаратов прямого действия (ППД), которые метаболизируются в почках, может усилить токсичность. Поэтому пациенты с ХГС и терминальными стадиями заболеваний почек являются группой больных с нерешенной медицинской проблемой из-за отсутствия препаратов для специфического лечения ХГС.



Рисунок 2. HCV-ассоциированный цирроз печени: частота первичного выявления на стадии компенсации и декомпенсации (n=140) 2012-2015

За многолетний период применения препаратов пегилированного интерферона и рибавирина растет количество больных-неответчиков. С прогрессированием фиброза печени и/или нарастания внепеченочных проявлений лечить таких пациентов становится сложнее и с более высоким риском нежелательных явлений терапии.

С момента выхода в широкомасштабную клиническую практику ППД, особенно второго поколения, удалось резко повысить эффективность терапии и заметно сократить ее сроки. Однако применение этих препаратов требует особой осторожности в плане многочисленных лекарственных взаимодействий, что затрудняет лечение определенной категории больных. Так, индивидуумы с метаболическим синдромом могут принимать статины, которые также имеют потенциальный риск межлекарственного взаимодействия. Многие пациенты параллельно принимают препараты, такие как антиретровирусная терапия (АРТ) при ВИЧ, кислотоснижающие препараты, что противопоказано к применению, не рекомендовано или требует корректировки дозы при использовании современных режимов. Формирование резистентности вируса к препаратам ППД, ставит под угрозу достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов, которые не достигли элиминации вируса по разным причинам. Большинство пациентов с неудачным опытом лечения разрешенными в настоящее время режимами имеют изначальный или

приобретенный уровень NS5ARAVs-мутаций с тенденцией персистировать как минимум 48 недель.

Также особенностью современных схем лечения ППД является необходимость назначения рибавирина для достижения вирусологической эффективности и/или увеличения сроков лечения, что противопоказано пациентам с некоторыми заболеваниями крови, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Женщины старше 40 лет с низкой минеральной плотностью кости или со сниженной функцией почек имеют более высокий риск анемии на режимах, содержащих рибавирин, а его отмена чревата рецидивом с формированием резистентности вируса. В основном современные режимы лечения отличаются у пациентов с разными генотипами вируса, а пангенотипические препараты (софосбувир) имеют субоптимальную эффективность у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени в безинтерфероновых режимах.

Многие пациенты имеют сопутствующие психические заболевания и наркозависимость, что требует дополнительного лечения или специальных поддерживающих программ для оптимизации результатов лечения.

Таким образом, разрешенные в настоящее время режимы противовирусной терапии (ПВТ) могут быть весьма эффективны, однако их использование не изучено во многих субпопуляциях пациентов с ХГС. Такие схемы лечения эффективны у «несложных» пациентов и вероят-

ность достижения УВО у них более 90%, однако их эффективность и безопасность не достаточно изучена в 3-й фазе клинических исследований у индивидуумов, которые имеют хронические заболевания почек (ХЗП), цирроз или находятся на заместительной терапии опиатами. Доступные в мире, на сегодняшний день, режимы имеют существенно ограниченные возможности в группе опытных пациентов с циррозом, у пациентов с ХЗП, коинфицированных или принимающих распространённые лекарственные препараты. Так, пациенты с опытом лечения ХГС с циррозом печени требуют 24-недельной схемы лечения или рибавиринсодержащих режимов для достижения эффективности $\geq 90\%$ УВО.

Особая ситуация существует в группе пациентов, употребляющих инъекционные наркотики. Несмотря на то, что лечение данной группы может предотвратить большое количество новых случаев ХГС, эти пациенты не получают лечение из-за частого повторного инфицирования и низкой приверженности к лечению.

Пациенты со сниженной/риском снижения функции почек могут подвергаться токсическому воздействию повышенных концентраций софосбувира или рибавирина, которые метаболизируются в почках.

Рибавирин-ассоциированные побочные эффекты, длительность лечения, сложный режим приёма могут приводить к отказу от некоторых режимов терапии или к значительному снижению приверженности пациен-

тов к лечению и к неудаче в лечении.

В июне 2015 года в Копенгагене (Дания) состоялись консультации ВОЗ по Глобальной стратегии сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016-2021 годы. В рамках этого совещания была задекларирована весьма амбициозная цель – элиминация вирусного гепатита (в т.ч. и гепатита С) как важной проблемы общественного здравоохранения к 2030 году.

Однако глобально элиминировать ХГС возможно посредством всестороннего подхода и хорошо разработанных программ, а также тесного взаимодействия врачебных сообществ, пациентов, адвокатских организаций, фармацевтических компаний, систем здравоохранения, страховых компаний. Для достижения цели целесообразно проводить образовательные мероприятия среди групп высокого риска. Необходимы ресурсы для скрининга, профилактики и лечения всех популяций, относящихся к группам высокого риска. Проактивное лечение ХГС с помощью схем, содержащих ППД, позволит вылечить ХГС у большинства пациентов, предупредить новые случаи инфицирования, снизить затраты системы здравоохранения в длительной перспективе. Необходимо также продолжать исследования в группах пациентов, для которых нет безопасных и эффективных терапевтических решений.

Один из ведущих производителей лекарственных средств от гепатита С, – компания МСД (Мерк в США и Канаде). Разработана пангенотипная

пероральная фиксированная комбинация grazoprevira и elbasvira (МК2), режим без ритонавира, для лечения ХГС, без рибавирина для большинства групп пациентов. Grazoprevir является новой генерацией группы препаратов, блокирующих NS3/4 протеазу, а элбасвир – NS5A ингибитор, играющий важную роль в репликации ХГС. В настоящее время препарат проходит регистрацию в США для лечения ХГС 1, 4 и 6 генотипов. В Европе компания представила данные для регистрации показаний для лечения 1, 3, 4 и 6-го генотипов вируса ХГС. За последние несколько лет проведены клинические испытания, в которые были включены различные группы пациентов (всего более 2500). Это «наивные» и «опытные» (потерпевшие неудачу на двойной терапии комбинацией пегилированного интерферона и рибавирина и препаратом ППД 1-й генерации (боцепревир, телапревир); пациенты с циррозом и без цирроза; пациенты с сахарным диабетом, наследственными заболеваниями крови, терминальными заболеваниями почек; пациенты, употребляющие внутривенные наркотики или получающие заместительную терапию метадонном; с 1,3,4,6 генотипами вируса гепатита С; различных возрастных категорий, включая людей старше 65 лет, ко-инфицированные пациенты с ХГС/ВИЧ.

В июле 2015 г., FDA США включили фиксированную комбинацию элбасвир/гразопревир в приоритетную группу быстрого рассмотрения и установили предварительную дату утверждения – 28 января 2016 г.

Особенностью данного режима является возможность его применения у пациентов с терминальными заболеваниями почек. Более того, в апреле 2015 г. FDA присвоило комбинации элбасвир/гразопревир – статус терапии прорыва у данной категории пациентов, а также пациентов с 1-м генотипом вируса с болезнями почек, находящимися на гемодиализе, и терапии прорыва для пациентов с 4-м генотипом. Терапия прорыва – это номинация, которая даётся препаратам, находящимся в разработке, и направленных на лечение серьёзных жизнеугрожающих заболеваний, когда предварительные клинические результаты показывают значимое, существенное улучшение, по сравнению с существующей терапией по одной или нескольким важным клиническим параметрам.

5 октября 2015 г. МСД (Мерк в США и Канаде) анонсировал результаты исследования C-Surfer, первого исследования 3-й фазы, для оценки перорального режима лечения без рибавирина больных с 1-м генотипом ВГС у «наивных» и «опытных» пациентов с терминальными стадиями хронических заболеваний почек (ХЗП) (4-5 ст.). В исследовании оценивался режим элбасвир (50 мг) и grazoprevir (100 мг) 1 раз в сутки у пациентов с терминальными стадиями ХЗП, данные были опубликованы в журнале *The Lancet*, 5. Данные были также представлены на международном конгрессе *The International Liver Congress™* в апреле 2015 г [1, 2].

Заведующий Гепатологическим центром Хьюстонского госпиталя за-

явил: «Люди с терминальными заболеваниями почек – очень важный сегмент популяции пациентов с ХГС и опубликованные данные являются доказательством потенциально возможного решения для этой группы пациентов, для которых до сегодняшнего дня терапия всё ещё недостаточно разработана».

Исследование показало высокие цифры достижения УВО через 12 недель лечения независимо от характеристик пациентов, а именно: независимо от расы, нахождения на гемодиализе, полиморфизма гена интерлейкина 28В. Среди пациентов, которые получали элбасвир/гразопревир, 99% (115/116) достигли УВО, у одного из них наблюдался рецидив после окончания лечения. Вторичный анализ, учитывающий неудачи лечения, не связанные с вирусологической неудачей (выход из исследования не из-за препарата, отсутствие оценки результатов в конце исследования, отсутствие комплаенса) показал, что 94% (115/122) пациентов достигли УВО [3]. Побочные эффекты, наблюдаемые в группе лечения и группе плацебо: более 10% – головная боль, тошнота, усталость. Частота встречаемости перечисленных нежелательных явлений была сравнима с группой плацебо.

В исследовании C-EDGE (TN) у «наивных» пациентов с 1,4,6-м генотипом вируса 12 недель лечения элбасвиром/гразопревиrom привело к достижению УВО у 95% пациентов [3]. УВО было стойко высоким как при 1а (92%), так и при 1b (99%)

генотипе вируса. У 94% пациентов с 1b генотипом УВО достигли уже после 8 недель лечения элбасвиром/гразопревиrom [3]. В исследовании C-WORTHY (part. B) 97% пациентов с циррозом с 1-м генотипом ВГС достигли УВО [4]. В исследовании C-EDGE (TE) 100% пациентов с 1b генотипом АИРУСА, которые имели рецидив на терапии пегилированным интерферон/рибавирином, достигли УВО после 12 недель лечения элбасвиром/гразопревиrom. После 16 недель лечения элбасвир/гразопревир + рибавирин УВО достигнут у 95% при 1а генотипе и 100% – при 1b генотипе вируса, 100% – у пациентов с циррозом с опытом лечения Пег/Риба [5].

96% пациентов с 1-м генотипом вируса, которые потерпели неудачу лечения Пег/Риба + ингибиторы протеаз 1-го поколения, достигли УВО после 12 недель лечения элбасвир гразопревир + Риба [6].

У «наивных» ко-инфицированных ХГС/ВИЧ пациентов, УВО через 12 недель лечения элбасвиром/гразопревиrom составил 100% и 94% – у пациентов с циррозом и без цирроза соответственно [7].

В режиме 12 недель лечения 50 мг элбасвира и 50 мг гразопревира без рибавирина был достигнут УВО у 91% пациентов с циррозом класса В по Чайлд-Пью [8]. Эффективность элбасвира/гразопревира подтверждена в мультицентровых, хорошо спланированных клинических исследованиях 2-й и 3-й фазы, для большинства групп пациентов с нерешенными медицинскими проблемами.

Продолжаются исследования у пациентов, находящихся на заместительной терапии опиатами, направленные на изучение эффективности для решения данной медицинской проблемы.

Элбасвир/гразопревивир – рибавирин – щадящий режим для большинства пациентов, имеющий преимущества по межлекарственным взаимодействиям и фармакокинетическому профилю, что позволит безопасно назначать данную комбинацию широкой группе пациентов, в том числе с нарушением функции почек.

Насегодня не существует препаратов прямого противовирусного действия, которые разрешены для сочетанного применения с пероральными

контрацептивами, кислотоснижающими препаратами и ограниченное число препаратов, которые разрешено принимать со статинами.

Простой режим дозирования, короткая продолжительность курса (12 недель), безопасность, сходная с группой плацебо, для всех пациентов, (включая пациентов с тяжёлыми заболеваниями почек, циррозом печени) эффективность, изученная в большинстве групп сложных пациентов, может снизить потенциальное воздействие лечения и улучшить приверженность у многих из них.

Литература

1. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386.
2. Zeuzem et al. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7;163(1):1-13.
3. Jacobson et al. EASL 2015 Phase 2 efficacy and safety results from the C-SALT clinical trial, evaluating grazoprevir/elbasvir in genotype 1 infected patients with Child-Pugh class B cirrhosis. Oral presentation, Viral Hepatitis C Therapy session, Abstract #O008.
4. Lawitz et al. *Lancet* 2015 Mar 21;385(9973):1075-86.
5. Kwo P. et al. Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/- RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-EDGE treatment-experienced trial. *J Hepatology* 62 (50th International Liver Congress), S674, abstract PO886, 2015.
6. Forns et al. *J Hepatol*. 2015 Apr 18. pii: S0168-8278(15)00291-3.
7. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial *Lancet HIV*. 2015 Aug; 2:e319-327.
8. Vierling et al. (SVR12) C-WORTHy Part C in treatment-naïve, non-cirrhotic patients with genotype 1b infection; E-poster #P0769 EASL 50th International Liver Congress, Vienna, Austria, April 22-26 2015