День гепатиту 2018

7 червня 2018 р. в місті Одеса фахівці відвідали профільний захід «День гепатиту 2018». З ініціативи та за підтримки компаній Delta Medical і Gilead Sciences проведення заходу вже стало приємною традицією для медичної спільноти України. До наукової програми увійшли доповіді практикуючих фахівців з найактуальніших питань: нові підходи до ведення пацієнтів з вірусним гепатитом С за рекомендаціями EASL 2018, огляд результатів міжнародних досліджень з лікування пацієнтів з вірусним гепатитом С (ВГС) генотипами 1 і 3, терапевтичні можливості для пацієнтів з ВГС і захворюваннями печінки, лікування ВГС у дітей та ін. Теми були презентовані провідними практикуючими фахівцями національного масштабу. Захід відвідали близько 100 лікарів різних регіонів України.

Д-р мед. наук, професор, зав. кафедри інфекційних захворювань Львівського НМУ ім. Данила Галицького ***О.М. Зінчук*** присвятив свою доповідь питанням доказової медицини, а саме клінічним дослідженням і їх цінності в практиці лікаря**.**

– У повсякденній практиці при прийнятті клінічних рішень лікарі можуть спиратися на дані, отримані завдяки тренінгам, з власного клінічного досвіду або під час консультацій з колегами професіоналами. І це чудово, проте знання та попередній досвід можуть бути застарілими або не відповідати клінічній задачі. Також при прийнятті рішень лікарям можуть ставати у нагоді беззаперечні докази (не експериментальні) зі статей, описів клінічних випадків, літератури тощо. Це видається корисним, але така інформація може бути хибною, неактуальною або не прийнятною для вашого пацієнта. Крім того, на рішення щодо лікування впливають і побажання пацієнта, і це правильно, адже взаємна повага між лікарем і пацієнтом і спільні цілі забезпечують кращу взаємодію та комплаєнс. Пацієнт має бути залучений до прийняття всіх важливих рішень, проте це не надто простий процес. Ну і, звичайно, при прийнятті клінічних рішень провідну роль відіграють результати клінічних досліджень, систематичних оглядів, метааналізів. Кожен практикуючий лікар зобов'язаний вивчати актуальну медичну інформацію та використовувати її у своїй практиці для блага пацієнта.

Базовими принципами доказової медицини є:

- Клінічне питання (фокус на пацієнта, орієнтоване на проблему).
- Пошук найкращих доказів (пошук літератури).
- Критична оцінка (оцінити докази щодо якості та користі відповідно до клінічної ситуації).
- Застосування «знахідки» на практиці (імплементувати корисні поради у клінічній практиці).
- Оцінка результату.

При визначенні найкращих доказових джерел доцільно виділити наступні кроки:

- Визначити запит: який тип інформації необхідний?
- Визначити джерело (тип, доступність, своєчасність).
- Пошук та аналіз (використання різних стратегій).
- Огляд (перевірка якості та доцільності інформації).
- Інтерпретація (донести рішення пацієнту, застосувати на практиці).

Для визначення рівня доказовості Оксфордським центром доказової медицини (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) були розроблені деталізовані рівні, з використанням числової схеми, починаючи з 1а (систематичних оглядів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень) до 5 (думки експертів). Ця система є надзвичайно корисною при порівнянні публікацій зі схожими дизайнами, адже схожі за дизайнами дослідження не завжди мають однакові за якістю результати.

Рейтингова система ієрархії доказовості має наступний вигляд:

Рівень 1: Систематичний огляд, або метааналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, або клінічні рекомендації, засновані на даних доказової медицини.

Рівень 2: Рандомізовані контрольовані клінічні дослідження.

Рівень 3: Контрольовані клінічні дослідження без рандомізації.

Рівень 4: Дослідження випадок–контроль або когортне дослідження.

Рівень 5: Метааналізи оглядових та якісних досліджень.

Рівень 6: Описові та кількісні дослідження.

Рівень 7: Заключення експертів.

За часовим аспектом дослідження можуть бути ***ретроспективними***, в ході яких оцінюється подія, що вже трапилась (наприклад, за даними історій хвороб), та ***проспективними*** (спочатку розробляється план дослідження, виконується збір і обробка інформації, а потім проводять дослідження за розробленим планом). Ретроспективні дослідження можуть вказати правильний напрям для наступних досліджень, але в ході їх можуть виникати похибки. Проспективні

© Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. № 5 (110) 2018
ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua

дослідження характеризуються низьким ризиком похибки, але можуть давати хибні результати, пов'язані з неповними даними або неправильним формуванням підгруп. Крім того, за дизайном дослідження можуть бути ***обсерваційними*** (дослідження – спостереження), в ході яких описуються одна або більше груп пацієнтів, ведуться спостереження за певними критеріями, а також ***експериментальними***, в яких оцінюють результати інтервенції (лікарський засіб, процедура тощо), за участі 1–2 або більше груп, спостереження ведеться за предметом інтервенції.

Класифікація клінічних досліджень за дизайном має наступний вигляд:

- Обсерваційні:
  - описові:
    - повідомлення про випадок;
    - серії випадків;
    - одномоментні (поперечні);
  - аналітичні:
    - випадок-контроль;
    - когортні.
- Експериментальні:
  - контрольовані або неконтрольовані;
  - рандомізовані або нерандомізовані;
  - засліплені або відкриті.

Основними джерелами медичної інформації можуть бути ***журнали вторинної інформації***: ACP Journal Club (реферати статей з коментарями експертів), Evidence-Based Medicine (реферати статей), Міжнародний журнал медичної практики (структуровані реферати ключових, важливих для практикуючих лікарів клінічних і епідеміологічних досліджень з коментарями); ***бази даних первинної інформації***: MEDLINE (12 млн статей, опублікованих з 1966 р.), EMBASE (10 млн статей, опублікованих з 1974 р.); ***бази даних вторинної інформації:*** Кохранівська бібліотека (The Cochrane Library; містить базу даних систематичних оглядів; ефективності лікувальних втручань; реєстр контрольованих КД; методології оглядів), UpToDate (Офіційна освітня програма з 8 провідними професійними медичними асоціаціями США), Clinical Evidence (матеріал для розробки клінічних рекомендацій; міжнародні співпраці), BEME Collaboration – Best Evidence Medical Education (систематичні огляди в галузі медичної освіти), Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre – EPPI–Centre (соціологічні дослідження).

Доповідь ***Т.В. Чабан***, д-ра мед. наук, професора, зав. кафедри інфекційних хвороб Одеського НМУ мала назву: «Вилікування ВГС у пацієнтів з генотипом 1: ефективність і профіль безпеки СОФ-умісних режимів».

– За даними ОМКІЛ, частота виявлення генотипу 1 вірусу гепатиту С (HCV) становить 75,7%; друге місце посідає генотип з частотою 18,4%, частота виявлення генотипу 2–2, 8%; в 3,1% випадків генотип лишається неуточненим.

Генотип 1 HCV зустрічається переважно у пацієнтів старше 40 років. Він характеризується високою імовірністю хронізації (85%), розвитку цирозу печінки – 30%, гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) – 15%. При ньому частіше, ніж при інших генотипах, спостерігають позапечінкові прояви. Лікування генотипу 1 HCV препаратами інтерферону (INF) супроводжується суттєвими труднощами, тоді як при застосуванні препаратів прямої противірусної дії (ППД) стійка вірусологічна відповідь (СВВ) реєструється у 98% випадків.

Метою терапії HCV є:

- запобігти ускладненням, пов'язаним з HCV-обумовленим ураженням печінки та інших органів, у тому числі некротично-запальним змінам у печінці, фіброзу та цирозу печінки, декомпенсації цирозу, ГЦК, тяжким позапечінковим ураженням, смерті;
- поліпшити якість життя і усунути симптоми;
- запобігти наступній передачі HCV (A1).

Починаючи з 2018 р. для будь-якого генотипу/підтипу ВГС рекомендовані схеми комбінованої терапії без застосування INF і рибавірину для нелікованих пацієнтів (пацієнти, яких ніколи не лікували від HCV-інфекції) та пацієнтів з досвідом лікування (пацієнти, які раніше отримували пегільований INF-α та рибавірин, пегільований INF-α, рибавірин і софосбувір або софосбувір і рибавірин) без цирозу або з компенсованим цирозом (клас А за критеріями Чайлда–П'ю). Рекомендації щодо лікування пацієнтів з моноінфекцією HCV або коінфекцією ВГС/ВІЛ з хронічним гепатитом С без цирозу, у тому числі нелікованих пацієнтів (пацієнти, які ніколи не отримували лікування проти HCV) та лікованих пацієнтів (пацієнти, які раніше отримували пегільований INF-α і рибавірин, пегільований INF-α, рибавірин і софосбувір або софосбувір і рибавірин).

Дія леді пасвіру/софосбувіру оцінювалась в ході 3 клінічних випробувань ION-1, ION-2 і ION-3 3-ї фази. У дослідженнях взяли участь 1 952 пацієнти з хронічним гепатитом С генотипу 1 з компенсованим цирозом печінки (224 пацієнти): ION-1 – 865 нелікованих пацієнтів, 16% з цирозом; ION-2 – 440 пацієнтів, які раніше отримували терапію, 20% з цирозом; ION-3 – 647 нелікованих пацієнтів без цирозу. Учасники в залежності від групи приймали препарат леді пасвіру 90 мг/софосбувіру 400 мг впродовж 8 (ION-3), 12 (ION-2) або 24 тиж (ION-3) в комбінації з рибавірином або без нього. Середній вік пацієнтів становив 53 роки, 152 досліджуваних були старше 65 років.

В ході дослідження були отримані наступні результати: показник СВВ становив 97% (1887/1951). Ефективність була схожою незалежно від прийому рибавірину – 3% (64/1951) пацієнтів не досягли показника СВВ. У 1,8% (36) випадків спостерігали рецидив, 1,3% (26) – відкликали згоду або були втрачені для спостереження; в 0,1% (2) пацієнтів спостерігалась повторна детекція вірусу (обидва випадки через відсутність прихильності до схеми терапії). Основними небажаними ефектами під час лікування були стомлюваність, головний біль, нудота, безсоння.

Mark S Sulkowski et al. у мультицентровому проспективному обсерваційному дослідженні (SAT-229) вивчали частоту та предиктори невдачі терапії ППД у 3 909 дорослих, хворих на HCV генотип 1, при застосуванні принаймні 2 ППД. Серед пацієнтів, що зазнали невдачі терапії ППД, переважали чоловіки, пацієнти з цирозом печінки, декомпенсацією цирозу в анамнезі, індексом MELD (Model of Endstage Liver Disease; індекс, за яким оцінюється стан хворого і потреба в трансплантації печінки) >10, ГЦК, а також ті, хто перервав лікування через розвиток побічних ефектів. Частота невдач терапії при застосуванні ППД

і рибавірину становила: леділасвір/софосбувір – 88 з 2 185 пацієнтів (4%), симепревір + софосбувір – 130 з 1 106 (11,8%), парітапревір/r/омбітасвір + дасабувір – 28 з 618 (4,5%). Було встановлено асоціацію невдачі лікування з наявністю цирозу печінки, низьким вмістом альбуміну/тромбоцитів, високим рівнем загального білірубіну, чоловічою статтю та старшим віком, але не з використанням рибавірину.

Johannes Vermehren et al. провели ретроспективний аналіз 3-ї фази опорного клінічного дослідження з вивченням 6 млн випадків звільнення від HCV за допомогою комбінації леділасвіру/софосбувіру для визначення можливості скорочення тривалості терапії з 12 до 8 тиж у нелікованих пацієнтів без цирозу з вихідним вірусним навантаженням < 6 млн МО/мл. У ході дослідження було встановлено, що прихильність до 8-тижневої терапії була вищою. У пацієнтів з вихідним рівнем вірусного навантаження > 6 млн МО/мл, які отримували лікування впродовж 8 тиж, спостерігали СВВ, тоді як у пацієнтів з рецидивом інфекції вихідний рівень вірусного навантаження був < 6 млн МО/мл, що вказує на те, що даний параметр можна не враховувати в клінічній практиці.

Naoky Tsai et al. провели дослідження в реальних умовах з використанням ПППД леділасвіру/софосбувіру та софосбувіру/велпатасвіру у пацієнтів з генотипом 1 HCV. Дослідження в реальних умовах демонструють СВВ на рівні > 95% у пацієнтів, включених у дослідження, при використанні леділасвіру/софосбувіру, хоча результати можуть варіювати в різних підгрупах (з тривалістю лікування 8 чи 12 тиж; з додаванням рибавірину чи без). Ефективність софосбувіру/велпатасвіру в реальних умовах не визначалась, така комбінація була схвалена для лікування HCV генотипів 1–6 курсом тривалістю 12 тиж. В ході дослідження було встановлено, що комбінація леділасвіру/софосбувіру лишається превалюючою для лікування пацієнтів з генотипом 1 HCV. Результати лікування пацієнтів, що отримували софосбувір/велпатасвір упродовж 12 тиж, були ближчими до таких у пацієнтів, що отримували упродовж 12 тиж леділасвір/софосбувір з або без додавання рибавірину, ніж до таких у пацієнтів, що отримували леділасвір/софосбувір упродовж 8 тиж. Застосування 8-тижневого курсу леділасвіру/софосбувіру лишається значною мірою недооціненим.

Доповідь ***О.Є. Бондар,*** канд. мед наук, кафедра інфекційних хвороб, Харківського НМУ, була присвячена терапії вірусного гепатиту С генотипу 3, а саме клінічним можливостям схем на основі ПППД.

Частота виявлення генотипу 3 у хворих з вірусними гепатитами посідає друге місце і становить 36% (перше місце посідає генотип 1В з частотою виявлення 54%). Частота виявлення генотипу 2 становить 65%, генотипу 1А – 4%.

При виборі противірусної терапії беруть до уваги вірусне навантаження, генотип HCV, стадію фіброзу (наявність цирозу); клас цирозу, попередню противірусну терапію; супутню патологію і терапію.

В залежності від досвіду лікування та наявності цирозу пацієнтів можна розподілити на наступні групи:

- неліковані пацієнти без ЦП;
- пацієнти з досвідом лікування без ЦП;
- неліковані пацієнти з компенсованим ЦП;
- пацієнти з досвідом лікування з компенсованим ЦП;
- пацієнти з декомпенсованим ЦП.

Критеріями вибору схеми противірусної терапії є її ефективність, безпека, дотримання сучасних світових протоколів/рекомендацій, доступність, наявність реєстрації в Україні, вартість.

Нормативними документами, що регламентують призначення лікування пацієнтам з вірусним гепатитом С, є: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих» (наказ МОЗ № 729 від 18.07.2016); Рекомендації з лікування гепатиту С Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL, 2018); Керівництво з ВГС: Інструкції щодо тестування, менеджменту та лікування гепатиту С (AASLD, IDSA, 2018).

В Україні при ВГС застосовують наступні терапевтичні схеми:

- пегільований INF + рибавірин упродовж 24 тиж;
- пегільований INF + рибавірин + софосбувір упродовж 12 тиж;
- софосбувір + рибавірин упродовж 24 тиж;
- софосбувір 400 мг/леділасвір 90 мг + рибавірин упродовж 12–24 тиж;
- софосбувір 400 мг/велпатасвір 100 мг* на добу ± рибавірин;
- софосбувір 400 мг/даклатасвір 60 мг* на добу ± рибавірин.

Gane E.J. et al. вивчали ефективність застосування леділасвіру/софосбувіру з або без рибавірину упродовж 12 тиж у пацієнтів з ВГС 3 або 6 генотипом. В ході даного неконтрольованого відкритого дослідження фази 2 високі показники СВВ-12 були досягнуті у пацієнтів з генотипом 3 HCV, які отримували леділасвір/софосбувір з рибавірином, і генотипом 6, які отримували впродовж 12 тиж леділасвір/софосбувір без рибавірину.

У дослідженні ASTRAL-3 (відкрите рандомізоване дослідження 3-ї фази) вивчали ефективність призначення софосбувіру та велпатасвіру впродовж 12 тиж (277 пацієнтів) або софосбувіру та рибавірину впродовж 24 тиж (275 осіб) у пацієнтів з генотипом 3 HCV. Середній вік досліджуваних становив 50 років, переважали особи чоловічої статі. Цироз мав місце у близько 30% досліджуваних. Частка пацієнтів з досвідом терапії становила 26%. У ході дослідження було встановлено, що 12-тижневе застосування софосбувіру/велпатасвіру забезпечило кращі показники СВВ-12 (95%) у порівнянні із застосуванням стандартної схеми з використанням софосбувіру та рибавірину (80%). При цьому така тенденція спостерігалась як у нелікованих пацієнтів, так і в пацієнтів з досвідом лікування, у тому числі з компенсованим цирозом.

В ході дослідження VALENCE (Zeuzem S. et al.) було встановлено, що комбінація софосбувіру та рибавірину забезпечувала високий рівень СВВ у пацієнтів з генотипом 3 – при 24-тижневому курсі лікування.

Leroy V. et al. в рандомізованому дослідженні фази 3 (ALLY-3) вивчали ефективність деклатасвіру, софосбувіру та рибавірину у пацієнтів з ВГС генотипом 3, а також вираженими ураженнями печінки. Результати дослідження показали, що такий режим терапії добре переносився пацієнтами і забезпечував схожі високі показники СВВ-12 при тривалості лікування 12 і 16 тиж,

** в Україні – препарат на етапі реєстрації*

© Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. № 5 (110) 2018
ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua

у пацієнтів з 3 генотипом HCV з вираженими ураженнями печінки незалежно від досвіду попереднього лікування.

Рекомендації з противірусної терапії ПППД, що застосовуються в Україні:

- софосбувір/велпатасвір ± рибавірин;
- софосбувір/даклатасвір ± рибавірин.

В Європі нелікованим пацієнтам без цирозу печінки призначають софосбувір/велпатасвір упродовж 12 тиж; у США – софосбувір/велпатасвір або софосбувір/даклатасвір упродовж 12 тиж. Нелікованим пацієнтам з цирозом у США призначають софосбувір/велпатасвір упродовж 12 тиж або софосбувір/даклатасвір ± рибавірин упродовж 24 тиж. Пацієнтам з досвідом лікування без цирозу в Європі призначають софосбувір/велпатасвір упродовж 12 тиж, у США – софосбувір/велпатасвір або софосбувір/даклатасвір упродовж 12 тиж. Пацієнтам з досвідом лікування і цирозом у США призначають софосбувір/велпатасвір + рибавірин упродовж 12 тиж. При некомпенсованому цирозі в Європі призначають софосбувір/велпатасвір + рибавірин упродовж 12 тиж або софосбувір/велпатасвір упродовж 24 тиж; у США – софосбувір/велпатасвір + рибавірин упродовж 12 тиж, або софосбувір/велпатасвір упродовж 24 тиж, або софосбувір/даклатасвір + рибавірин упродовж 12 тиж, або софосбувір/даклатасвір упродовж 24 тиж.

Л.В. Мороз, д-р мед. наук, професор, зав. кафедри інфекційних хвороб Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, та ***К.Д. Чічірельо-Константинович,*** асистент кафедри інфекційних хвороб Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, розглядали питання лікування ВГС у пацієнтів з ураженням печінки.

Хронічні захворювання печінки (ХЗП) сьогодні в 2/3 випадків мають вірусну етіологію, в 1/3 – невірусну. На частку вірусного гепатиту В (ВГВ) припадає 42%, ВГС – 24%. Серед невірусних причин провідне місце посідає алкогольна хвороба печінки – 19%, неалкогольний стеатогепатоз – 10%, інші захворювання – 5%. Згідно з прогнозами, через 10 років ХЗП матимуть вірусну етіологію в половині випадків, серед них на частку ВГВ припадатиме 35%, ВГС – 15%. В структурі невірусних уражень частка алкогольної хвороби печінки та неалкогольного стеатогепатозу будуть однаковими і становитимуть по 25% кожна.

Важливими питаннями гепатології є досягнення СВВ при ВГС, проблема ХЗП при ВГВ, термінове ХЗП при неалкогольній хворобі печінки, невирішеним лишається питання алкогольної хвороби печінки.

При 10-річному спостереженні за пацієнтами з ВГС цироз розвивався частіше в пацієнтів, в яких виявлявся HCV (18,4%), порівняно з тими, в кого вірус не виявлявся (6,1%). Прогресування цирозу в HCV+-пацієнтів може відбуватись швидше, ніж вважалось раніше.

Рівень виживання пацієнтів з компенсованим цирозом печінки вищий, ніж такий у пацієнтів з декомпенсованим цирозом. У залежності від стадії цирозу через 1 рік спостереження виявляється різна ймовірність відповідних наслідків. Стадія I (без варикозу й асциту) в 7% випадків прогресує в II стадію, в 4,4% випадків – в некомпенсований цироз III стадії (що характеризується наявністю асциту з/без варикозу), в 1% випадків закінчується летально. Стадія II (варикоз без асциту) в 6,6% випадків переходить в III стадію (в 4% – в IV, в 3,4% – завершується летально). Стадія III в 7,6% випадків трансформується в IVстадію (наявність кровотеч і асциту) і в 20% має летальний кінець. Стадія IV в 57% випадків призводить до смерті.

Дані метааналізу 21 дослідження показали, що достовірно вищий ризик розвитку ГЦК мають пацієнти, інфіковані HCV генотипом 1b, у порівнянні з іншими генотипами ВР; (95%ДІ) = 1,78 (1,36; 2,32). При цирозі або фіброзі вкрай важливо досягти СВВ, оскільки, як було встановлено, це знижує показник смертності (як загальної, так і від хвороб печінки), частоту трансплантації, розвитку ГЦК, декомпенсації функції печінки в пацієнтів.

Одним з предикторів відсутності відповіді на подвійну (пегільований INF/рибавірин) і потрійну (пегільований INF/рибавірин + телапревір/боцепревір) терапію є виражений фіброз/цироз, особливо в поєднанні з неефективністю попередньої терапії.

З появою ППД 2-го покоління в ході клінічних досліджень були встановлені наступні терапевтичні комбінації для пацієнтів з ХГС і цирозом печінки:

Дані рекомендації в інструкціях базуються на результатах наступних досліджень.

Був проведений інтегрований аналіз ефективності та безпеки використання леділасвіру/софосбувіру ± рибавірин у >500 пацієнтів з компенсованим цирозом. У дослідженні взяли участь 513 пацієнтів з ВГС генотипом 1 і компенсованим цирозом. Використовували дані досліджень 2-ї та 3-ї фази LONESTAR, ELECTRON, ELECTRON-2, Японського дослідження фази 3, ION-1, ION-2, SIRIUS з вивчення леділасвіру/софосбувіру ± рибавірин. Первинною кінцевою точкою була СВВ-12. Середній вміст РНК HCV становив 6,4 (4,5–7,6) $\log_{10}$ МО/мл у раніше не лікованих пацієнтів (n=161) і 6,5 (3,9–7,7) $\log_{10}$ МО/мл – у пацієнтів, які раніше отримували лікування (n=352). В ході дослідження були отримані подібні показники СВВ при використанні леділасвіру/софосбувіру ± рибавірин упродовж 12 або 24 тиж.

Схеми лікування пацієнтів з ХГС генотипом 1 і цирозом печінки, згідно з інструкцією для медичного використання

Схема	Клас А за Чайлдом–П'ю	Клас В за Чайлдом–П'ю	Клас С за Чайлдом–П'ю
Омбітасвір/парітапревір/ ритонавір + дасабувір ± рибавірин	Рекомендується	Не рекомендується	Протипоказана
Леділасвір/софосбувір ± рибавірин	Рекомендується	Рекомендується	Рекомендується
Симепревір + софосбувір ± рибавірин	Рекомендується	Не рекомендується	Не рекомендується
Деклатасвір + софосбувір ± рибавірин	Рекомендується	Рекомендується	Рекомендується

Узагальнений аналіз використання ледіпасвіру/софосбувіру ± рибавірину при компенсованому цирозі впродож 12 або 24 тиж показав, що частота небажаних явищ (НЯ) була нижчою при використанні ледіпасвіру/софосбувіру протягом 12 або 24 тиж (64 і 86% відповідно) у порівнянні із застосуванням ледіпасвіру/софосбувіру ± рибавірин упродовж 12 або 24 тиж (84 і 93% відповідно). Найчастіше (у >10% пацієнтів) спостерігали головний біль, втому, астенію, безсоння, нудоту, анемію та висипання. НЯ – 9 (3%) пацієнтів; 1% пацієнтів припинили лікування через розвиток НЯ.

Після успішних клінічних досліджень ПППД стали доступні для пацієнтів з ХГС і компенсованим цирозом печінки (стадія А за Чайлдом–П'ю). Висока частота досягнення СВВ-12 в клінічних дослідженнях спостерігалась при застосуванні комбінацій: сімепревір + софосбувір (СВВ – 83%), даклатасвір + софосбувір + рибавірин (СВВ – 92%); ледіпасвір/софосбувір ± рибавірин (СВВ – 96–98%).

Для дослідження ефективності й безпеки використання ПППД у хворих з цирозом в реальній практиці існує багато національних і міжнародних реєстрів/когорт, які оцінюють дані реальної клінічної практики, котрі охоплюють пацієнтів з вираженим фіброзом печінки або цирозом. Департамент зі справ ветеранів у США має власний реєстр клінічних випадків ХГС: обсерваційний аналіз рутинної практики терапії ветеранів, які раніше не отримували лікування.

Reddy K. et al. вивчали залежність показника СВВ від вихідних параметрів пацієнтів з компенсованим цирозом, які отримували лікування ледіпасвіром/софосбувіром ± рибавірин. Було встановлено, що загальний показник СВВ-12 був вищим у пацієнтів без досвіду лікування (98% проти 95%), з генотипом 1а – 98% проти 95%, з генотипом 1б – 97% проти 96%. Щодо віку, СВВ-12 була вищою у нелікованих пацієнтів молодше 65 років (98% проти 95% у пацієнтів молодше 65 років з досвідом лікування). У пацієнтів віком 65 років і старше СВВ-12 була вищою у пацієнтів з досвідом лікування (98% проти 94% у нелікованих пацієнтів такого віку). У пацієнтів з досвідом лікування показник СВВ-12 був дещо вищим у осіб, в яких попередня терапія виявилась неефективною (96% проти 95%).

Gane E.J. et al. вивчали ефективність застосування ледіпасвіру/софосбувіру з рибавірином у пацієнтів з ВГС і декомпенсованим цирозом або трансплантацією печінки, з урахуванням показників ефективності досліджень SOLAR-1 і SOLAR-2. В ході дослідження було встановлено, що використання зазначеної комбінації упродовж 12 або 24 тиж виявилось ефективним і супроводжувалось низькою частотою рецидивів. Також було відмічено, що в більшості пацієнтів, у яких спостерігалась СВВ-12, також підвищувалась бальна оцінка за Чайлдом–Пью та MELD.

Backus L et al., вивчаючи ефективність застосування ледіпасвіру/софосбувіру ± рибавірин упродовж 8 або 12 тиж у 4365 нелікованих ветеранів з ХСГ генотипом 1, встановили, що вірогідність досягнення СВВ-12 у пацієнтів з індексом фіброзу FIB-4 >3,25 була достовірно нижче ($p < 0.001$).

Afdhal N et al. досліджували ефективність використання ледіпасвіру/софосбувіру (без рибавірину) впродовж 12 тиж у 1438 пацієнтів з ХГС генотипом 1, порівнюючи ефективність лікування нелікованих пацієнтів з цирозом і пацієнтів з цирозом і досвідом лікування (дана категорія пацієнтів не підпадає під інструкцію, схвалену FDA). Автори дійшли висновку, що відхилення від рекомендованих інструкцією схем призначення знижує вірогідність досягнення СВВ-12.

У реальній практиці ПППД добре переносяться і забезпечують високу ефективність у пацієнтів з компенсованим цирозом, підтверджуючи дані клінічних досліджень. А що з приводу декомпенсованого цирозу?

Foster G.R. у Великобританії вивчали ефективність лікування 467 пацієнтів з ХГС і декомпенсованим цирозом печінки (10% СР-С) за допомогою СОФ-умісних режимів. Як і в клінічних дослідженнях, вірогідність досягнення СВВ-12 нижче за наявності декомпенсованого цирозу.

У дослідженнях SOLAR-1 і SOLAR-2 оцінювали ефективність і безпеку застосування ледіпасвіру/софосбувіру та рибавірину упродовж 12 чи 24 тиж у пацієнтів з ВГС генотипами 1 або 4 і декомпенсованим цирозом або після трансплантації печінки. Основними критеріями включення були: відсутність ознак ГЦК; загальний білірубін ≤ 10 мг/дл, гемоглобін ≥ 10 г/дл; кліренс креатиніну ≥ 40 мл/хв, тромбоцити > 30 000/мл. Після лікування спостерігалась зміна балів MELD з у пацієнтів, які досягли СВВ-12: при вихідному показнику MELD <15 балів (199 пацієнтів) покращення оцінки MELD спостерігалось у 56%, погіршення – у 26%. При вихідному показнику MELD ≥15 покращення оцінки спостерігалось у 76%, погіршення – у 11%.

При вивченні ефективності застосування ледіпасвіру/софосбувіру упродовж 12 тиж у тайванських пацієнтів з HBV/HCV (генотип 1 або 2) ко-інфекцією в ході відкритого дослідження 3-ї фази LDV/SOF було встановлено, що таке лікування виявилось безпечним і 100% пацієнтів досягли СВВ з HCV генотипом 1 і 2 ко-інфекцією ВГВ. Жоден пацієнт не мав жовтяниці, печінкової декомпенсації, печінкової недостатності та трансплантованої печінки. Лікування ледіпасвіром/софосбувіром упродовж 12 тиж було пов'язане з «тихою» реактивацією ВГВ у 63% пацієнтів (70 зі 111). Два пацієнта отримували терапію проти ВГВ. Жоден інший пацієнт не мав клінічних ознак або симптомів реактивації.

Lawitz et al. в ретроспективному аналізі оцінювали ефективність і безпеку застосування ледіпасвіру/софосбувіру, софосбувіру/велпатасвіру в пацієнтів з ВГС за ступенем фіброзу. Стадію фіброзу визначали за допомогою Fibrotest з встановленням відповідної стадії Metavir. Протягом 8 тиж пацієнти без цирозу (Metavir F0–2) досягли високого показника СВВ.

Дані, отримані в реальній практиці щодо сучасних безінтерферонових схем, підтверджують результати клінічних досліджень. Явища декомпенсації на тлі терапії також спостерігались в реальній практиці. Пацієнти з декомпенсованим цирозом мають меншу вірогідність досягнення СВВ і лишаються «важкою» популяцією.

Ми провели власне дослідження за участю 184 хворих у Вінницькій обл. (за програмою МОЗ проліковано 28 осіб); 11 хворих у м. Хмельницький. 26% досліджуваних становили жінки, 74% – чоловіки. Середній вік становив 46,7±3,0 роки. Генотип 1b було виявлено у 96% пацієнтів, 1а – у 4%. Пацієнтів з Metavir F0–1 було 58 (30%), F2 – 46 (23%), F3 – 58 (30%), F4 – 33 (17%).

© Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. № 5 (110) 2018
ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua

При застосуванні леді пасвіру/софосбувіру СВВ була досягнута у 96,1% хворих на ВГС.

Таким чином, можна зробити висновок, що сучасні безінтерферонові схеми терапії хронічного ВГС високоефективні і добре переносяться навіть у пацієнтів з цирозом печінки. Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки залишаються «важкою» для лікування популяцією. Комбінація леді пасвіру/софосбувіру забезпечує СВВ у 96,1% хворих та є оптимальною для елімінації HCV.

Доповідь ***Л.Р. Шостаковіч-Корецької*** д-ра мед. наук, професора, зав. кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської медичної академії мала назву: «Сучасні можливості лікування ВГС у дітей препаратами прямої дії».

Актуальність проблеми ВГС обумовлена його поширеністю серед дорослих і дітей, несприятливими наслідками у вигляді цирозу печінки і ГЦК. Не менш актуальним є узагальнення сучасного досвіду противірусної терапії у дітей, оскільки ці питання на даний момент лишаються недостатньо вивченими не лише в Україні, але й країнах Європи та в США.

Zachary D. Goodman et al. під час гістопатологічного дослідження 121 дитини з хронічним ВГС у 80% випадків виявляли порто-перипортальний фіброз, у 4% – мостоподібний фіброз, у 2% – цироз, у 6% – стеатоз.

Інфікування дітей може відбуватися 2 шляхами: вертикальним (ризик зараження при цьому становить 5–6%) і горизонтальним. Наслідками інфікування може бути спонтанний кліренс (10–15% випадків) або розвиток хронічного ВГС (80–85% випадків). Паттерн гена інтерлейкіну IL28B безпосередньо не впливає на ризик передачі HCV, але діти зі сприятливим CC-генотипом частіше демонструють спонтанний кліренс щодо HCV.

У структурі хронічних гепатитів у Дніпропетровській області частка ВГС становить 67%, ВГВ – 31%, G/TTV – 1%, В+С – 1%. У віковій структурі дітей з хронічними гепатитами переважають діти віком 11–18 років – 56%, частка дітей віком 6–10 років становить 31%, 5 років і молодше – 13%.

Основні фактори ризику розвитку ВГС у дітей:

- діти, що народилися від матерів з активною HCV-інфекцією (5–6%);
- гематологічні та онкогематологічні хворі (80–95%);
- ВІЛ-пацієнти;
- хворі діти, що перебувають на гемодіалізі (25%);
- пацієнти, що підлягають хірургічним операціям та інвазивним процедурам (5%);
- споживачі ін'єкційних наркотиків (60%);
- (підлітки).

Серед дітей з хронічним ВГС в 66% випадків коморбідні стани не виявляються, у 18% дітей має місце супутня ВІЛ-інфекція, у 10% – лейкози, 6% дітей страждають на супутню онкопатологію.

Хронічний ВГС у дітей часто має безсимптомний перебіг, можуть спостерігатися астеновегетативні прояви, помірна гепатомегалія. Позапечінкові прояви і синдром гіпербілірубінемії бувають рідко. При обстеженні виявляють помірний синдром цитолізу; рівень АЛТ зазвичай нижчий, ніж у дітей з ВГВ. У пацієнтів з імуносупресією (ВІЛ, онкогематологічні, цукровий діабет та ін.) захворювання прогресує швидше.

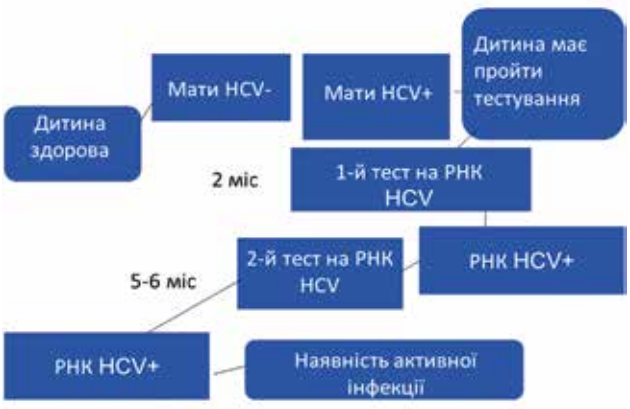
Метою терапії хронічного ВГС є стійка нормалізація рівня АЛТ, досягнення СВВ, поліпшення гістологічних показників; зменшення ризику розвитку цирозу і ГЦК.

Застосовування для лікування хронічного ВГС у дітей пегільованого інтерферону та рибавірину часто супроводжується розвитком побічних реакцій у вигляді зниження маси тіла, лихоманки, анемії, тромбоцитопенії, порушень сну. Недоліками лікування дітей з хронічним ВГС пегільованим інтерфероном і рибавірином є його токсичність; часті побічні ефекти; погана переносимість і недостатньо висока ефективність лікування; висока вартість курсу терапії; вплив INF і рибавірину на фізичний розвиток, ендокринну та інші системи у віддаленому періоді тощо.

На міжнародному конгресі EASL International Liver Congress в Амстердамі (2017 р.) були повідомлені результати застосування ППД софосбувіру/леді пасвіру в дітей віком 6–11 років. Відзначено високу ефективність і безпеку застосування зазначених препаратів.

FDA (Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами) надало дозвіл для лікування софосбувіром/леді пасвіром пацієнтів дитячого віку ≥ 12 років або масою тіла ≥ 35 кг з інфекцією HCV генотипу 1, 4, 5 або 6 без цирозу або з компенсованим цирозом.

У відкритому дослідженні фази 2 (дослідження 1116) оцінювали безпеку та ефективність 12-тижневого застосування леді пасвіру/софосбувіру в нелікованих пацієнтів з ВГС генотипом 1 (N = 80) і пацієнтів з досвідом терапії (N = 20) дитячого віку ≥ 12 років без цирозу або з компенсованим цирозом. Частота стійкої вірусологічної відповіді через 12 тиж лікування (СВВ-12) становила 98% (98/100); 98% (78 з 80) у нелікованих пацієнтів і 100% (20/20) у пацієнтів з досвідом лікування



Алгоритм діагностики ВГС у дітей до 1 року

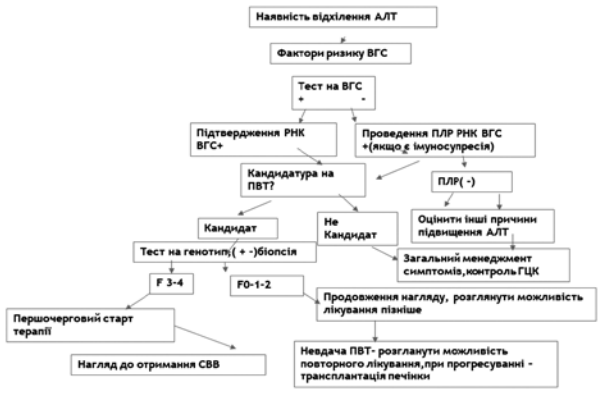


Схема менеджменту хворих з ВГС (від діагностики до лікування)

від гепатиту. У жодного з пацієнтів не спостерігали відсутність CDD або рецидив під час лікування. Два пацієнта були відсутні під час наступного спостереження. Найбільш поширеними зафіксованими побічними ефектами були головний біль (27%), діарея (14%) і втома (13%). Спостережувані побічні ефекти відповідали тим, що спостерігали в клінічних дослідженнях ледіпасвіру/софосбувіру в дорослих.

В даний час компанія Gilead Sciences також оцінює ефективність ледіпасвіру/софосбувіру в пацієнтів дитячого віку віком від 3 до 11 років, у тому числі пацієнтів з генотипами вірусу 1, 4, 5 і 6.

Розрахункова поширеність HCV-інфекції серед дітей становить 0,4% в Європі та США і до 6% – в країнах з обмеженими ресурсами. Для лікування дітей молодше 12 років стандарт лікування обмежений застосуванням пегільованого INF і рибавірину впродовж 24–48 тиж. Для дітей молодшого віку був розроблений комбінований препарат з фіксованою дозою.

Метою дослідження застосування ледіпасвіру/софосбувіру в дозі 45/200 мг в пацієнтів віком 6–11 років було вивчення його безпеки та переносимості. Первинним критерієм оцінки безпеки вважали побічні ефекти, які призведуть до припинення застосування препаратів. Вторинним критерієм була противірусна активність (СВВ-12). Метою дослідження фармакокінетики препаратів була оцінка фармакокінетики щодо такої в дорослих і затвердження дози. Дослідження проводилось в 31 дослідницькому центрі в Австралії, Новій Зеландії, Великобританії та США. Досліджувані приймали препарат упродовж 12 тиж, окрім пацієнтів з генотипом 1, що отримували раніше лікування, з цирозом (1 особа) і генотипом 3 (2 особи). В ході дослідження у пацієнтів з генотипом 1, 3, 4 віком від 6 до 11 років, які застосовували ледіпасвір/софосбувір 1 раз на добу в дозі 45/200 мг ± рибавірин упродовж 12–24 тиж, частота СВВ-12 перевищувала 99%. Препарати добре переносилися, побічні ефекти 3–4-го ступеня, серйозні побічні ефекти чи випадки припинення лікування були відсутні.

При дослідженні фармакокінетики зазначених препаратів Кімберлі Л. Гаррісо зі співавт. було встановлено, що застосування софосбувіру в дозі 200 мг і ледіпасвіру/софосбувіру в дозі 45/200 мг у HCV-інфікованих дітей віком від 6 до <12 років характеризувалось порівнянними рівнями в плазмі софосбувіру, GS-331007 і ледіпасвіру з такими в дорослих. Досліджувані препарати добре переносилися.

Дані короткочасної безпеки і фармакокінетики підтвердили оцінку клінічних доз софосбувіру 200 мг і ледіпасвіру/софосбувіру 45/200 мг у дітей віком від 6 до <12 років.

У відкритому дослідженні фази 2 (дослідження 1116) оцінювали безпеку та ефективність 12-тижневого лікування з використанням ледіпасвіру/софосбувіру у нелікованих пацієнтів з ВГС генотипом 1 (80 осіб) і з досвідом лікування (20 осіб) віком ≥ 12 років без цирозу або з компенсованим цирозом. Пацієнти з досвідом лікування зазнали невдачі при застосуванні INF і рибавірину. Учасники дослідження були зі США, Великобританії та Австралії. Середній вік 100 пацієнтів, які отримували лікування, становив 15 років (діапазон 12–17 років); 63% були жіночої статі; 90% – кавказької раси; середнє значення індексу маси тіла (ІМТ) становило 23 кг/м^2 (діапазон: 13,1–36,6 кг/м^2); середня маса тіла – 61 кг (33–126 кг); у 55% досліджуваних рівні РНК HCV на момент включення в дослідження становили ≥ 800,000 МО/мл; у 81% – був генотип 1а; 76% були носіями CC IL28B алелей (CT або TT); 80% – неліковані. У 1 пацієнта був компенсований цироз, у 42 – не було; у 57 пацієнтів ступінь фіброзу був невідомий. Більшість пацієнтів (84%) були інфіковані шляхом вертикальної передачі.

Частота СВВ-12 становила 98% (98/100); 98% (78/80) у нелікованих пацієнтів і 100% (20/20) у пацієнтів з досвідом лікування. У жодного з пацієнтів не спостерігалась відсутність СВВ або рецидив під час лікування. Два пацієнта були відсутні під час подальшого спостереження.

Найбільш поширеними зафіксованими побічними ефектами були головний біль (27%), діарея (14%) і втома (13%). У жодного з пацієнтів не було зафіксовано серйозних побічних ефектів, жоден з пацієнтів не припинив лікування через побічні ефекти. Всі побічні ефекти були легкого та помірного ступеня вираженості; в жодного з пацієнтів не спостерігали побічних ефектів 3-го або 4-го ступеня. Виявлені побічні ефекти відповідали тим, що спостерігали в клінічних дослідженнях зазначених препаратів у дорослих. Лікування в рамках дослідження не вплинуло на розвиток через 12 тиж спостереження після лікування, що оцінювали за пубертатним стадіюванням за Таннером.

На 10-й день після початку прийому препарату 10 пацієнтів пройшли інтенсивну оцінку фармакокінетики після прийому ледіпасвіру/софосбувіру зі стандартизованою їжею (~ 400 ккал, з умістом 13 г жиру).

Пацієнти, які підходили для участі в дослідженні фармакокінетики, мали масу тіла ≥ 45 кг, були наївними пацієнтами щодо лікування ВГС і не мали зафіксованого цирозу. Значення AUCtau і Cmax для софосбувіру, ледіпасвіру і GS-331007 (метаболіт софосбувіру) знаходилися в діапазоні визначених меж еквівалентності фармакокінетики від 50% до 200% у порівнянні з дорослими з досліджень ледіпасвіру/софосбувіру фази 2 і 3.

Уільям Ф. Балістрері зі співавт. зазначають, що були схвалені не всі пероральні антивірусні схеми лікування прямої дії. Вони провели багатоцентрове відкрите дослідження фази 2 для оцінки ефективності та безпеки застосування ледіпасвіру/софосбувіру в підлітків віком 12–17 років з ВГС генотипом 1. Сто пацієнтів отримували комбіновану таблетку, що містила 90 мг ледіспавіру і 400 мг софосбувіру, один раз на добу упродовж 12 тиж. На 10-й день після початку лікування 10 пацієнтів пройшли інтенсивну фармакокінетичну оцінку концентрацій софосбувіру, ледіпасвіру та метаболіту софосбувіру GS-331007. Прийом ледіпасвіру/софосбувіру був високоефективним при лікуванні підлітків з хронічним ВГС, генотипом 1. Доза ледіпасвіру/софосбувіру, що використовується в даний час для дорослих пацієнтів, добре переносилася підлітками і мала відповідний фармакокінетичний профіль.

Ледіпасвір/софосбувір показаний для лікування пацієнтів дитячого віку віком 12 років і старше або вагою не менше 35 кг з інфекцією ВГС генотипу 1, 4, 5 або 6 без цирозу або з компенсованим цирозом. Рекомендована доза препарату для пацієнтів дитячого віку така сама, як і для дорослих пацієнтів: одна

© Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. № 5 (110) 2018
ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua

таблетка (90 мг леді пасвіру і 400 мг софосбувіру), яка приймається всередину один раз на добу з або без їжі. Безпека і ефективність леді пасвіру/софосбувіру були встановлені для пацієнтів дитячого віку молодше 12 років і вагою менше 35 кг, для пацієнтів дитячого віку з декомпенсованим цирозом або дітей-реципієнтів печінки.

На підставі даних дослідження Gilead's Study 1 112 софосбувір + рибавірин були схвалені для лікування у 50 підлітків віком 12–17 років з цирозом і без нього з генотипом 2 і 3. При генотипі 2 призначали софосбувір у дозі 400 мг + рибавірин упродовж 12 тиж, при генотипі 3 – софосбувір + рибавірин упродовж 24 тиж. Усі пацієнти з 2 генотипом і 97% з 3 генотипом були вилікувані. Побічні ефекти були схожими з такими у дорослих. В жодного з пацієнтів, що отримували рибавірин, не розвинулася анемія.

У дослідженні Gilead Sciences (1 116) також оцінювали застосування леді пасвіру/софосбувіру в пацієнтів дитячого віку віком від 3 до <12 років, у тому числі пацієнтів з генотипами 1, 4, 5 і 6. У Великобританії пацієнти з генотипом 3 віком від 3 до <12 років також будуть приймати леді пасвір/софосбувір + рибавірин упродовж 24 тиж. Пацієнти отримуватимуть дози препарату відповідно до маси тіла.

Компанія Gilead Sciences веде реєстрацію підлітків і пацієнтів дитячого віку (3 роки і старше) з метою визначення довгострокової безпеки (до 5 років) схем лікування ВГС для цієї популяції. Передбачувана кількість пацієнтів становить близько 500.

Таким чином, можна зробити висновки, що застосування комбінації леді пасвіру/софосбувіру в дітей відкриває нові можливості в лікуванні педіатричних пацієнтів підліткового віку з використанням дозування, як і в дорослих. На відміну від інтерферонових схем терапії пероральна комбінація леді пасвіру/софосбувіру, що використовується нині для дорослих пацієнтів, добре переносилася і мала порівнянну фармакокінетику. З огляду на схожість результатів лікування у дітей та дорослих з генотипом 1 можна екстраполювати результати на інші генотипи з аналогічною високою результативністю, яка продемонстрована в дорослих.

Зручний режим дозування і пероральна форма прийому препарату леді пасвіру/софосбувіру дають змогу оптимізувати менеджмент педіатричних пацієнтів з ВГС, поліпшити їх якість життя.

Необхідне проведення наступних досліджень ефективності комбінації леді пасвіру/софосбувіру в спеціальних групах педіатричної когорти, в тому числі хворих на цироз і при невдачах попередньої терапії. Підвищення ефективності лікування дітей з хронічним ВГС дасть змогу зменшити тягар проблеми в системі охорони здоров'я і прискорити досягнення цілей елімінації ВГС і його наслідків. Успішне лікування дітей з ВГС може мати кілька переваг для громадської охорони здоров'я, знижуючи темпи прогресування захворювання і його передачі. Дані щодо дорослих пацієнтів свідчать про те, що лікування леді пасвіром/софосбувіром призводить до покращення якості життя.

Заслужений лікар України, д-р мед. наук, професор зав. кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України по спеціальності «інфекційні хвороби» ***О.А. Голубовська*** присвятила свою доповідь огляду Рекомендацій EASL 2018 щодо лікування ВГС.

1–3 листопада 2017 р. в Сан-Пауло (Бразилія) відбувся Світовий саміт з гепатиту. На ньому зокрема розглядалися питання фінансування, його вплив на елімінацію збудника. За оцінками ВООЗ, гепатит коштуватиме близько 6 млрд доларів США на рік для всіх країн з низьким і середнім рівнем доходу. Крім того, довгострокове фінансування нерозривно пов'язане з політикою.

Триденний саміт завершився випуском «Сан-Паульської декларації з вірусних гепатитів», у якій йдеться про використання широкого та скоординованого підходу для підтримки основних заходів, викладених в Глобальній стратегії ВООЗ з боротьби з гепатитом.

У відповідь World Hepatitis Alliance і його 252 організації підписали цю декларацію, вимагаючи від урядів такого самого пріоритету проблемі вірусних гепатитів, як і ВІЛ/СНІДу, малярії та туберкульозу, проведення боротьби зі стигмою та дискримінацією.

У 2015 р. було зареєстровано 1,34 млн випадків смерті від вірусних гепатитів, що можна порівняти зі смертністю від туберкульозу та ВІЛ, проте смертність від гепатитів зростає. 71 млн чоловік в світі живе з ВГС. В Європейському регіоні інфіковано 14 млн осіб (1,5%). В Україні інфіковані 5% від загальної популяції. Кількість нових випадків серед дорослих становить 1,75 млн чоловік (ПІН, небезпечні ін'єкції в деяких країнах). Тільки 20% з них пройшли тестування. Лише 7% з виявлених отримували терапію (1,1 млн чоловік).

Метою до 2030 р. є тестувати 90% і лікувати – 80% випадків вірусних гепатитів.

11 країн, що несуть майже 50% глобального тягаря вірусних гепатитів, – це Бразилія, Китай, Єгипет, Індія, Індонезія, Монголія, М'янма, Нігерія, Пакистан, Уганда, В'єтнам. Україна входить до 17 країн з високою поширеністю захворювання.

Для імплементації рішень 63-ї сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я, 21 травня 2010 р.: 9 березня 2011 р. Кабінет міністрів України затвердив концепцію Державної цільової програми з профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 р.; у квітні 2013 р. Державна цільова програма з профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів В і С на період до 2016 р. була розроблена і затверджена.

Кількість пацієнтів з ВГВ і ВГС в регіонах України HBV 2013 р. – 8107, 2017 р. – 10152; HCV 2013 р. – 14560; 2017 р. – 104879.

Досвід країн підтверджує здійсненність завдання щодо забезпечення населення ліками від ВГС. У низці країн з низьким і середнім рівнем доходів, у тому числі Аргентині, Бразилії, Єгипті, Грузії, Індонезії, Марокко, Нігерії, Пакистані, Філіппінах, Румунії, Руанді, Таїланді і Україні, відзначаються перші успіхи у виконанні завдання щодо забезпечення пацієнтів, що потребують лікування, необхідними лікарськими засобами. До числа таких механізмів належать створення умов для конкуренції з боку виробників препаратів-генериків за допомогою ліцензійних угод, місцеве виробництво і переговори про ціни.

З огляду на вкрай мале фінансування програми, велику кількість пацієнтів, в основу пріоритетності наданої державою терапії покладені не економічні, а ***клінічні та епідеміологічні критерії***, що повністю відповідає міжнародним рекомендаціям, а саме:

- пацієнти з термінальними стадіями фіброзу печінки;
- пацієнти з деякими позапечінковими проявами;
- жінки, які готуються до ЕКЗ;
- люди, які мають тривалий контакт з біологічними рідинами, і т. д.

В Україні Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2014 р. № 233 було затверджено «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим і дітям з вірусним гепатитом С (EASL)», який було оновлено в 2016 р.

Призначення противірусної терапії хронічного ВГС показано (EASL, 2018) всім пацієнтам з HCV-інфекцією, в першу чергу пацієнтам з вираженим фіброзом (F2-F3) або цирозом печінки, з позапечінковими проявами, рецидивом HCV-інфекції після трансплантації печінки; високим ризиком швидкого прогресування (ко-інфекція з HBV, СД, пацієнтам після пересадки солідного органа або стовбурових клітин), з високим ризиком передачі HCV-інфекції (СІН, ЧСЧ, жінки, які планують вагітність, пацієнти на гемодіалізі).

При декомпенсованому цирозі печінки і показаннях до її трансплантації (MELD≥18–20) спочатку рекомендовано проведення трансплантації, потім – лікування HCV-інфекції. Якщо очікування трансплантації перевищує 6 міс, лікування може бути призначено до трансплантації.

Рекомендації EASL: тривалість збереження резистентності після невдачі терапії з ПППД залежить від їх класу.

HCV, резистентний до інгібіторів NS5A, зберігається і залишається домінантним протягом багатьох років після невдалого лікування, можливо, довічно. Абсолютно навпаки, резистентність до інгібіторів протеази і ненуклеотидних інгібіторів полімерази швидко зменшується з плином часу і зникає протягом декількох місяців після закінчення курсу терапії.

Згідно з рекомендаціями EASL 2018 (з доповненнями), рутинне дослідження RAVs (Resistance-Associated Variants) не показано, перевага надається безінтерфероновим і безрибавіриновим режимам, не можна призначати всі схеми пацієнтам, які приймають карбамазепін, фенітоїн, даклатасвір виключений з рекомендацій, 3D виключений для лікування пацієнтів, інфікованих 1а генотипом, у пацієнтів з eGFR (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації) ≤ 30 мл/хв/1,73 м^2 софосбувір використовувати в разі відсутності альтернативи, при використанні софосбувіру бажано вимірювати eGFR.

Діагностика гострого ВГС здійснюється шляхом визначення РНК HCV методом ПЛР (з нижньою межею виявлення <15 МО/мл). Діагноз гострого ВГС не викликає сумнівів при сероконверсії антитіл до HCV. За відсутності антитіл до HCV слід запідозрити гострий ВГС за наявності клінічних ознак і симптомів гострого гепатиту (рівень АЛТ > в 10 разів верхньої межі, жовтяниця) за відсутності в анамнезі хронічних захворювань печінки або інших причин гострого гепатиту.

Пацієнтам з гострим ВГС може бути призначена комбінація софосбувіру/ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 і 6) або 3D-режим (1b генотип) протягом 8 тиж. З огляду на наявність схожих характеристик з хронічним ВГС, пацієнтам з гострим ВГС може бути призначена комбінація софосбувір/велпатасвір (всі генотипи), глекапревір/пібрентасвір (всі генотипи) або гразопревір/елбасвір (генотипи 1b і 4) протягом 8 тиж. Контроль ефективності противірусної терапії проводиться на 12- і 24-му тижні після завершення терапії (СВВ-12 і СВВ-24) – є дані про виникнення пізніх рецидивів. Показань до противірусної терапії як постконтактної профілактики немає, за відсутності задокументованої достовірної передачі HCV.

У пацієнтів з хронічним ВГС і декомпенсованим цирозом печінки (EASL, 2018) протипоказані режими противірусної терапії, що містять інгібітори протеаз. Пацієнтам з декомпенсованим цирозом, які не перебувають в листі очікувань трансплантації печінки, показано призначення комбінації софосбувір/ледіпасвір (генотипи 1, 4, 5, 6) або комбінації софосбувір/велпатасвір (всі генотипи) в поєднанні з рибавірином в залежності від маси тіла впродовж 12 тиж. Рекомендована стартова доза рибавірину 600 мг/добу з наступним її збільшенням у випадку хорошої переносимості. За наявності протипоказань до рибавірину рекомендовано призначення софосбувіру/ледіпасвіру або софосбувіру/велпатасвіру протягом 24 тиж.

Оціночна місія ВООЗ (2017) окреслила наступні проблеми щодо ВГС:

- Слабкі системи епідеміологічного нагляду (відсутність тестування на різних рівнях, моніторингу приватних лабораторій і т. д.). Поточна система більше пристосована для реагування на спалахи, ніж для стратегії подолання захворювання.
- Відсутність контролю над захворюваністю.
- Відсутність систематичного збору і аналізу даних про результати лікування.
- Безпека донорської крові: неефективно контролюються етапи контролю якості та тестування крові, неприйнятна практика (60 прямих переливань крові за рік – тільки швидкі тести); 70% – платні донори.
- Військовий конфлікт.
- Обмежений доступ до лікування.
- Недостатня увага деяким групам (гемофілія).

Проблемами реалізації стратегії елімінації є відсутність лабораторної підтримки і референс-лабораторії, обмежене фінансування державної програми, висока вартість оригінальних препаратів (потрібні генерики), неможливість визначення RAVs, відсутність зареєстрованих препаратів для лікування генотипів 2, 3 ВГС (даклатасвір) і пангенотипових препаратів, відсутність реєстрації пангенотипових препаратів – обмежені можливості переліковування (3D тільки в рамках закупівель), обмежені можливості лікування хворих з термінальними захворюваннями нирок і печінки, відсутність уваги до особливих ключових груп (пацієнти з гемофілією).

День Гепатиту 2018 – важливий елемент освітньої кампанії для практикуючих лікарів, ініційований DeltaMedical і Gilead Sciences. Адже освіта фахівців – ключове питання на шляху до успішної елімінації ВГС в Україні!

Підготувала ***Євгенія Канівець***

ХАРВОНІ

ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг

ДО 99% ВИЛІКОВУВАННЯ[в] СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С [1, а, б]

Стабільно високі показники виліковування в 94–99% за результатами базових досліджень 3-ї фази[1-4]

99% ЗАВЕРШЕНИХ КУРСІВ ЛІКУВАННЯ ТРИВАЛІСТЮ ДО 12 ТИЖНІВ [1-4]

≤1% пацієнтів припинили лікування препаратом ХАРВОНІ через побічні реакції[1]

ОДНА ТАБЛЕТКА НА ДОБУ [1, в]

Спосіб застосування для більшості пацієнтів з гепатитом С – 1 таблетка на добу [1]

ХАРВОНІ (HARVONI®)* - Склад: діючі речовини: ледіпасвір, софосбувір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру; допоміжні речовини: коповідон, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; оболонка таблетки: полівініловий спирт частково гідролізований, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: білі ромбовидні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рельєфним надписом «GSI» з одного боку та «7985» з протилежного. Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії. Код АТХ: J05A X65. Фармакодинаміка. Ледіпасвір – інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріона ВГС. Фармакокінетика. Після перорального прийому ледіпасвіру/софосбувіру ВГС-інфікованими пацієнтами медіана максимальної концентрації ледіпасвіру в плазмі крові спостерігалася через 4,0 години після введення. Показання. Препарат Харвоні показаний для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у дорослих пацієнтів. Протипоказання. Гіперчутливість до активних компонентів або будь-якої допоміжної речовини. Особливості застосування. Застосування у період вагітності або годування груддю. Жінки репродуктивного віку / контрацепція в чоловіків та жінок. Дозування. Рекомендована доза Харвоні складає одну таблетку 1 раз на добу, під час їди або незалежно від прийому їжі. Пацієнтам з декомпенсованим цирозом рибавірин слід приймати у початковій дозі 600 мг, наведеній у розділеній добовій дозі. За достатньої переносимості препарату у початковій дозі допускається титрування дози до максимуму 1000–1200 мг на добу (1000 мг, якщо маса тіла пацієнта <75 кг, та 1200 мг, якщо маса тіла пацієнта ≥75 кг). За недостатньої переносимості препарату у початковій дозі її необхідно зменшити за клінічними показами, виходячи з рівня гемоглобіну. Діти. Безпечність препарату Харвоні для дітей та підлітків віком до 18 років не вивчена. Дані відсутні. Можлива побічна дія. Частка пацієнтів, які достроково припинили лікування через небажані явища, складала 0%, <1% та 1% серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно; і <1%, 0% та 2% серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії протягом 8, 12 та 24 тижнів, відповідно. Небажані реакції, що спостерігалися при застосуванні Харвоні: дуже часто – головний біль, втомленість, часто – висип на шкірі, набряк Квінке. Термін придатності. 3роки. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Виробник. Гілеад Сайєнсиз Айеленд ЮС / Gilead Sciences Ireland UC. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: IDA Бізнес і Технолоджі Парк, Каррігтохілл, Ко. Корк, Ірландія / IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland. Заявник. Гілеад Сайєнсиз, Інк./Gilead Sciences, Inc. Місцезнаходження заявника: 333 Лайксайд Драйв, Фостер Сіті, Каліфорнія, США /333 Lakeside Drive, Foster City, California, USA. Дата останнього перегляду: 13.03.2018. РП. МОЗ України: UA/15233/01/01 від 03.06.2016. Представник. Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ» в Україні: 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43; тел. 044 585-00-41.

* Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Інформація призначена для використання на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

ІМТ – індекс маси тіла. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації. ТСЗН – термінальна стадія захворювання нирок. Г – генотип. ВГС – вірус гепатиту С. ІФН – інтерферон. НБ5А = неструктурний білок 5А. ІП – інгібітор протеази. РВН – рибавірин. РНК – рибонуклеїнова кислота. СВВ – стійка вірусологічна відповідь.

1. HARVONI® Summary of Product Characteristics, June 2015. **2.** Afdhal N. et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 370 (20). – P. 1889–1898. **3.** Afdhal N. et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 370 (16). – P. 1483–1493. **4.** Kowdley K.V. et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 370 (20). – P. 1879–1888. **5.** EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. 2015. Available at http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf. Accessed July 2015.

а) Рівень виліковування в 99% спостерігався в дослідженні ION-1 серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які раніше не отримували лікування та застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 12 тижнів. У до-слідженнях ION показники сталої вірусологічної відповіді в 94–99% спостерігали серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 8–24 тижнів.[1]

б) EASL (Європейська асоціація з вивчення печінки) визначає виліковування як досягнення сталої вірусологічної відповіді SRV12:5

в) При застосуванні препарату ХАРВОНІ® пропонується режим, що передбачає прийом 1 таблетки без застосування рибавірину для більшості пацієнтів з вірусами гепатитом С (генотип 1), за виключенням пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки або до/ чи після трансплантації печінки.[1]

Торгова марка «GILEAD», логотипи «GILEAD» і «HARVONI» є торговими марками корпорації «Gilead Sciences, Inc.» або пов'язаних з нею компаній. DMUA.HAR.18.05.07