

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Д. Е. Данилов (d.danff@gmail.com), **Н. П. Малич** (nadja_malich@mail.ru),
С. С. Мовчанский (sergeymovchanski@gmail.com),
Д. В. Литвинчук (dmitry.litvinchuk@gmail.com), **И. А. Карпов** (igorkarpov57@mail.ru)

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Вирус гепатита С был открыт в 1989 г. Долгое время единственной этиотропной терапией являлись препараты интерферона α , но в последние годы наблюдается прорыв в противовирусной терапии, заключающийся в использовании препаратов прямого действия, влияющих на разные этапы жизненного цикла вируса и обладающие намного более высокой эффективностью и лучшей переносимостью.

Ключевые слова: ХВГС, этиотропная терапия, интерферон, препараты прямого действия

EVOLUTION OF THE TREATMENT FOR CHRONIC HEPATITIS C

D. Danilau, N. Malich, S. Mauchanski, D. Litvinchuk, I. Karpov

Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

Hepatitis C virus was discovered in 1989. For a long time, interferon $\alpha 2$ and ribavirin were the only therapeutical option available for the antiviral treatment of chronic hepatitis C. During recent years, novel interferon-free regimens have been developed. These regimens consist of the direct-acting agents, which are potent inhibitors of the key proteins in the viral replication cycle. Compared to the interferon-based treatment, these direct-acting agents provide greater efficacy and better safety profile.

Keywords : chronic hepatitis C, antiviral treatment, interferon, direct-acting antivirals

В настоящее время вирусный гепатит С (ВГС) признается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. С 1990 г. количество инфицированных ВГС увеличилось в полтора раза и составляет около 185 млн человек. По разным источникам, количество новых инфицированных вирусным гепатитом С в мире варьирует от 1,75 до 4 млн человек [14, 7, 21].

Вероятность развития хронической формы ВГС составляет 80-85% и в зависимости от продолжительности жизни в последующем у 15-20% могут сформироваться цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома. Кофакторы (алкоголь, ВИЧ-инфекция, HBV и др.) могут ускорить прогрессирование заболевания печени. Ежегодно от осложнений, связанных с ХВГС, в мире умирают около 700 000 человек [4, 16].

Существуют разные генетические варианты ВГС, объединяющиеся в 7 основных генотипов. В Республике Беларусь распространены 1, 2 и 3 генотипы, с существенным превалированием субтипа 1b. Также есть публикации на единичную встречаемость 4 генотипа, но его доля в общей совокупности минимальна [8, 15].

В марте 2017 г. журнал «Nature» опубликовал данные, по которым распространённость ВГС в Республике Беларусь составила более 2,9%, что

обуславливает необходимость экстренной разработки и реализации Программы по элиминации ВГС в Республике Беларусь [6].

С открытием гепатитов А и В и появлением серологических тестов для их выявления в середине 1970-х годов было установлено, что большинство случаев гепатитов с парентеральным механизмом передачи на самом деле не было вызвано ни вирусом гепатита А, ни вирусом гепатита В – так появился термин: гепатит «ни А ни В», а непосредственное открытие вируса гепатита С состоялось только в 1989 г.

Изначально основу лечения составили лекарственные средства на основе интерферона, которые были эффективны, по разным данным, в 40-54% случаев, при этом их применение ограничивалось частыми побочными эффектами. Наиболее значимыми побочными эффектами выступали: психоэмоциональная лабильность, усталость, чувство страха и тревоги, вспыльчивость, депрессия, анемия, нейтропения и тромбоцитопения, повышение температуры тела после введения инъекций, усиление выпадения волос, угнетение функции щитовидной железы и нарушение зрения [5].

На основе анализа лечения 474 пациентов с ХВГС, впервые получающих этиотропную те-

рапию, находившихся на диспансерном учете в Центре инфекционной гепатологии УЗ «ГИБ г. Минска» в период с 2007 по 2011 гг., структура УВО по результатам проведенного лечения была представлена следующим образом: ИФН- α : 1 генотип – УВО достигнут у 39%; 2 и 3 генотипы – у 79%; ПЕГ-ИФН- α : 1 генотип – УВО достигнут у 48%; 2 и 3 генотипы – у 88%. Сравнение достоверности статистических различий между группами с использованием пегилированного и короткоживущего интерферонов в данном исследовании является не совсем корректным, поскольку сравниваемые группы были неоднородны (в группе с применением пегилированного интерферона до терапии отмечалась большая выраженность патологических изменений в результатах клиничко-лабораторных исследований, чаще встречалась сопутствующая патология, пациенты из данной группы имели большую выраженность фиброза) [20].

В 2009 г. было установлено, что полиморфизм гена IL28B на 19 хромосоме ассоциирован с вероятностью успеха этиотропной терапии. Известно, что у пациентов с генотипом IL28B CC успешность терапии ПегИФН и рибавирином составляет приблизительно 80%, в то время как у пациентов с генотипом IL28B TT – всего около 25%. Также было отмечено, что IL28B варьируется у разных рас. Среди азиатской популяции благоприятный полиморфизм наблюдается более чем у 80% населения, среди европеоидной – у 35-55%, у представителей негроидной расы – менее 20% [12].

Кроме того, в результате проведенного оригинального исследования влияния генетических полиморфизмов человека установлены дополнительные предикторы эффективности этиотропной терапии сочетанием интерферона с рибавирином. На основании полученных частот разных исходов терапии в зависимости от генотипа по полиморфизму TNF α (-308) G/A наибольшее различие в частотах наблюдалось для пациентов с рецидивом. Так, данный исход зафиксирован у 30,8% носителей генотипа GA, в то время как среди пациентов с генотипом GG рецидив наблюдался лишь у 5,5%. У лиц с генотипом GA риск рецидива более чем в 7 раз превышал таковой для носителей аллеля G в гомозиготном состоянии. Было выявлено негативное влияние генотипа GG по полиморфизму CCL5 для пациентов с генотипом CT гена IL28B на уровень достижения УВО [3, 17, 18].

В процессе исследования вируса гепатита С были изучены его геном, а также особенности жизненного цикла. Выяснилось, что в результате его репликации внутри гепатоцита происходит синтез вирусной РНК, на матрице которой в последующем синтезируется вирусный полипротеин. Далее с помощью клеточных и вирусных про-

теаз происходит расщепление полипротеина на структурные и неструктурные белки, из которых в дальнейшем и собирается вирус. Все этапы репликации вируса могут являться мишенью для воздействия фармакологических препаратов. В 2011 г. произошёл прорыв в лечении ВГС-инфекции: была одобрена принципиально новая группа препаратов: лекарственные средства прямого противовирусного действия (ЛСППД).

Первыми зарегистрированными ЛСППД стали селективные ингибиторы сериновой протеазы NS3/4A первого поколения, боцепревир и телапревир. Данные лекарственные средства применялись только в комбинации с ПегИФН и рибавирином и только для 1 генотипа вируса, категорически запрещалось их использование в виде монотерапии в связи с высокой вероятностью развития резистентности в таком случае. При добавлении боцепревира или телапревира к двухкомпонентной терапии эффективность проводимого лечения значительно повышается, однако существенное повышение эффективности отмечается не у всех групп пациентов: данная лекарственная схема наиболее эффективна у пациентов с рецидивом в анамнезе (устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигает 69-83%, а также у пациентов с отсутствием этиотропной терапии в анамнезе (УВО – 63%-75%). Эффективность данной схемы у пациентов, не ответивших на предыдущую этиотропную терапию, особенно у пациентов с циррозом, остается низкой, и не превышает 40%. При этом добавление ингибитора протеазы значительно увеличивает частоту побочных эффектов. Нельзя не отметить высокую стоимость курса трёхкомпонентной терапии (в среднем эквивалентно 40-50 тысячам долларов США) [1, 11]. По данным ограниченного применения схемы ПегИФН + рибавирин + боцепревир в Республике Беларусь УВО достигли 5 из 10 пациентов (при этом данная группа являлась достаточно сложной, с терапевтической точки зрения), публикация с подробным анализом применения данной схемы подана в печать одного из научных журналов Республики Беларусь.

В 2013 г. на фармацевтическом рынке появились ингибиторы протеазы второго поколения (симепревир). Данные препараты обладали большей эффективностью, чем ингибиторы протеазы первого поколения, лучшим профилем безопасности и позволили сократить длительность проводимой терапии до 12-24 недель, однако их по-прежнему необходимо было назначать совместно с ПегИФН и рибавирином [10].

В 2013 г. компания Gilead Sciences представила ингибитор РНК-полимеразы NS5B – софосбувир (Sovaldi®). Софосбувир стал первым пангенотипическим ЛСППД, причём для лечения 2 и 3 генотипов были одобрены безинтерфероновые

схемы (в сочетании с рибавирином). Стоимость 4 недель лечения оригинальным препаратом составляет около 13 тысяч долларов США (первый белорусский аналог с активной субстанцией софосбувира – «Гепасофт», значительно удешевляющий лечение, был зарегистрирован только в сентябре 2016 г.) [2].

В 2014 г. компания Gilead Sciences представила препарат Harvoni®, являющийся сочетанием субстанций софосбувира (ингибитор РНК-полимеразы NS5B) и ледипасвира (ингибитор РНК-полимеразы NS5A). На сегодняшний день сочетание софосбувир/ледипасвир рекомендовано для лечения 1, 4, 5 и 6 генотипов ВГС-инфекции [13]. Многочисленные исследования показали, что его эффективность составляет 95-100% для данных генотипов, рекомендуемая длительность курса 8-24 недели. Главным недостатком Harvoni® является его высокая стоимость (цена 4-недельного курса в настоящее время составляет около 30 тысяч долларов США).

В 2014 г. компания Bristol-Myers Squibb представила новое лекарственное средство: ингибитор полимеразы NS5A даклатасвир (Daklinza®) (в сочетании с софосбувиром данная схема является пангенотипической). Стоимость Daklinza® на курс лечения составляет около 6000-7000 долларов США. Другой пангенотипической схемой, которая широко используется в мире, является софосбувир/велпатасвир (Epclusa® компании Gilead Sciences). Примерная стоимость 4-х недель терапии - 26000 долларов США.

В 2015 г. в ряде стран (Индия, Египет, Китай, Бангладеш и др.) запущено производство дженериков, в том числе и по официальной лицензии оригинальных производителей, что позволило снизить себестоимость курса терапии во много раз (в настоящее время стоимость двухкомпонентной полностью безинтерфероновой терапии, основанной на лекарственных средствах дженерического ряда, не превышает 1500 долларов США).

В декабре 2014 г. в США, (в мае 2016 г. - в Республике Беларусь) было зарегистрировано сочетание лекарственных средств: паритапревир/ритонавир/омбитасвир + дасабувир под торговым названием Viekira Pak® компании AbbVie, включающее 3 ЛСППД, сочетание этих препаратов часто обозначается как «3D» (от англ. аббревиатуры 3 direct acting antivirals). В состав препарата входит паритапревир (ингибитор протеазы NS3/4A), омбитасвир (ингибитор комплекса NS5A), дасабувир (ингибитор полимеразы NS5B) и ритонавир, выступающий в качестве фармакологического бустера паритапревира. Препарат используется для лечения только 1 и

4 генотипов ВГС, обладает высокой эффективностью (более 95%), длительность курса составляет 12-24 недели. Стоимость 4 недель лечения – 4,5 тысячи долларов США [9].

По первым данным ограниченного исследования лекарственных средств прямого действия в Республике Беларусь установлено, что на схеме софосбувир/даклатасвир УВО достигли 15/15 пациентов, софосбувир/ледипасвир – 44/46 пациентов и на схеме «Viekira Pak» – 27/27 пациентов [19].

В настоящее время рядом фармацевтических компаний предложены новые пангенотипические схемы лекарственных средств (Glecaprevir/Pibrentasvir от компании AbbVie, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir от компании Gilead Sciences и Uprifosbuvir/Grazoprevir/Ruzasvir – от компании Merck) с очень высокими уровнями ожидаемого УВО (до 100%), а также возможностью эффективного перелечивания пациентов с неэффективной терапией в анамнезе, в том числе на схемах ЛСППД.

Выводы

Всего лишь 28 лет назад вирус гепатита С был неизвестен человечеству, а сегодня, несмотря на чрезвычайно широкое его распространение, в нашем арсенале имеются лекарственные средства, позволяющие с вероятностью свыше 95% достигать элиминации вируса. Результатом конкуренции фармацевтических гигантов является появление большого количества новых высокоэффективных лекарственных средств, направленных на борьбу с ВГС. В связи с этим происходит ежегодное обновление международных рекомендаций, однако поиск «идеального» препарата, обладающего абсолютной эффективностью, минимальной продолжительностью курса лечения, отсутствием побочных эффектов, ведется до настоящего времени. Особо важной проблемой является высокая стоимость лекарственных средств, однако бурное развитие дженерической фармацевтической промышленности уже сейчас делает лечение ВГС доступным, а в дальнейшем превратит в рутинную клиническую практику. Нельзя забывать, что бесконтрольное применение ЛСППД уже сейчас приводит к появлению лекарственной резистентности. С целью максимального предотвращения высокорезистентных изолятов вируса необходимо строго соблюдать международные клинические протоколы терапии, повышать грамотность врачей-специалистов, работающих с данными контингентами пациентов, а также исключить до минимума случаи самолечения, которые могут свести на нет усилия медицинского сообщества.

References

1. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection / B. R. Bacon [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364, № 13. – P. 1207-1217.
2. Cholongitas, E. Sofosbuvir: A Novel Oral Agent for Chronic Hepatitis C / E. Cholongitas, V. George // Annals of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 331-337.
3. Association of TNF- α and CCL5 with response to interferon-based therapy in patients with HCV 1 genotype / D. Danilau [et al.] // Clinical and Experimental Hepatology. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 16-22.
4. Hepatitis C FAQs for Health Professionals [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm>. – Date of access: 25.04.2017.
5. Comparison of peginterferon alfa-2a and alfa-2b for treatment of patients with chronic hepatitis C: a retrospective study using the Japanese Interferon Database / Y. Kawasaki [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2015. – Vol. 9. – P. 283-290.
6. Hepatitis C virus infection / M. P. Manns [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2017. – № 3. – S. 17006.
7. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, A. D. Flaxman, S. T. Wiersma // Hepatology. – 2013. – Vol. 57, iss. 4. – P. 1333-1342.
8. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region / T. Nakano [et al.] // Liver International. – 2012. – Vol. 32, iss. 2. – P. 339-345.
9. Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus Dasabuvir with Ribavirin for Chronic Hepatitis C // Australian Prescriber. – 2016. – Vol. 39, iss. 4. – P. 141-143.
10. Phase 3 Studies Show Simeprevir plus Interferon/Ribavirin Cures Most Patients in 24 Weeks [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.hivandhepatitis.com/hepatitis-c/hepatitis-c-topics/hcv-treatment/3926-phase-3-studies-show-simeprevir-plus-interferonribavirin-cures-most-patients-in-24-weeks>. – Date of access: 24.04.2017.
11. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection / F. Poordad [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364, № 13. – P. 1195-1206.
12. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka [et al.] // Nature Genetics. – 2009. – Vol. 41, № 10. – P. 1105-1109.
13. The European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014 [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.easl.eu/clinical-practice-guidelin>. – Date of access: 24.04.2017.
14. Thrift, A. P. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease / A. P. Thrift, H. B. El-Serag, F. Kanwal // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 122-132.
15. Gasich, E. L. Genetic diversity of Hepatitis C virus in Belarus / E. L. Gasich, V. F. Eremin // Zdravooohranenie. – 2016. – № 10. – P. 24-29. (Russian)
16. Gepatit C [Elektronnyj resurs] : informacionnyj bjulleten' (Ijul', 2016 g.) // Vsemirnaja organizacija zdravooohranenija. – Rezhim dostupa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>. – Data dostupa: 25.04.2017. (Russian)
17. Additional predictors of efficacy of treatment for chronic hepatitis C 1 genotype with IFN-based regimens (sustained virological response). Ch. 2 / D. E. Danilau [et al.] // Zdravooohranenie. – 2016. – № 8. – P. 4-9. (Russian)
18. Additional predictors of efficacy (end-of-treatment response) of treatment for chronic hepatitis C 1 genotype with IFN-based regimens. Ch. 1 / D. E. Danilau [et al.] // Zdravooohranenie. – 2016. – № 7. – P. 10-18. (Russian)
19. Clinical experience of treatment of chronic genotype 1 hepatitis C with 3D regimen in Belarus / D. E. Danilau [et al.] // Retsept. – 2016. – № 6. – P. 675-682. (Russian)
20. Jefferktivnost' lechenija hronicheskogo virusnogo gepatita C preparatami interferona v sochetanii s ribavirinom / D. E. Danilov [i dr.] // Aktual'nye voprosy gepatologii : jeksperimental'naja gepatologija, terapevticheskaja gepatologija, hirurgicheskaja gepatologija : materialy 10-go Mezhdunarodnogo simpoziuma gepatologov Belarusi, Grodno, 26-27 sentjabrja 2013 g. / redkol.: V. M. Cyrkunov (otv. red.) [i dr.] – Grodno, 2013. – S. 30-32. (Russian)
21. Novye dannye o gepatite svidetel'stvujut o neobходимости bezotlagatel'nyh global'nyh dejstvij [Elektronnyj resurs] // Vsemirnaja organizacija zdravooohranenija. – Rezhim dostupa: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/global-hepatitis-report/ru/>. – Data dostupa: 25.04.2017. (Russian)

Поступила: 20.03.2017

Принята к печати: 22.03.2017

КАЛЕНДАРЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ

ОРГАНИЗАЦИЯ	НАЗВАНИЕ КОНФЕРЕНЦИИ	СТРАНА	ГОРОД	ДАТА
Falk Foundation e.V.	Eosinophilic Esophagitis - Medical and Dietary Treatment	Germany	Berlin	4-5.10. 2017
	IBD 2017 - Therapeutic and Biological Barriers	Germany	Berlin	6-7.10.2017
Organization of JDDW	JDDW 2017 - Japan Digestive Disease Week 2017	Japan	Fukuoka	12-15.10. 2017
ACG and WGO	World Congress of Gastroenterology (WCOG)	USA	Orlando, Florida	13-18.10. 2017
American Association for the Study of Liver Diseases	The Liver Meeting® 2017	USA	Washington	20-24.10. 2017

Продолжение, стр. 69