



Расширяя возможности лечения гепатита С

Высокая распространенность хронического гепатита С, в том числе в странах Восточной Европы, тяжесть возможных осложнений заболевания и, безусловно, прорыв последних лет в лечении этой инфекции – вот круг проблем, волнующих в последние годы не только инфекционистов и гепатологов, а всех, кто столкнулся или может столкнуться с этой проблемой. Каждый новый метод диагностики или появление нового препарата для борьбы с вирусом гепатита С (ВГС) – это всегда громкое событие в медицинском мире. Не стала исключением и презентация 3 февраля в Киеве появившегося в Украине революционного препарата для лечения пациентов с гепатитом С – Харвони®. Мероприятие было организовано при участии фармацевтической компании Дельта Медикел.

Харвони® представляет собой уникальную фиксированную комбинацию 90 мг ледипасвира и 400 мг софосбувира, широко применяемую в США и Западной Европе с 2014 г. Харвони® – первый и единственный препарат для терапии гепатита С в стадиях F0-F3 и F4 (компенсированный) у пациентов с генотипом вируса 1, предусматривающий прием всего одной таблетки в сутки. По результатам базовых исследований, препарат обеспечивает стабильно высокие показатели излечения – на уровне 94-99% всех случаев. Разумеется, появление Харвони® на украинском рынке произвело эффект разорвавшейся бомбы, благодаря чему привлекло внимание ведущих инфекционистов и гепатологов Украины. Программа мероприятия включала выступления руководителей Гилеад и Дельта Медикел, а научная часть была наполнена докладами признанных экспертов в борьбе с ВГС как из Украины, так и из Германии. Высочайший уровень выступлений был отмечен всеми гостями мероприятия, активно участвующими в сессиях вопросов и ответов, разборах клинических случаев, дискуссиях о новейших препаратах для лечения гепатита С, среди которых, конечно же, наиболее обсуждаемым стал герой дня – Харвони®.



Открыла конференцию медицинский директор компании Гилеад в странах Африки и СНГ Айсан Муртузаоглы, которая рассказала об основных вехах в истории компании, ее философии и конкретных шагах на пути обеспечения доступа к лечению жителей абсолютно всех стран мира.

– Руководство и сотрудники компании Гилеад вдохновляет возможность находить решения для сложных медицинских задач в сфере заболеваний, представляющих угрозу жизни. Основными принципами нашей работы являются: стабильность (разработка программ доступа к медикаментам в долгосрочной перспективе), адаптивность (внимание к полученному опыту, непрерывное развитие), партнерство (сотрудничество с общественным сектором, благотворительными организациями и компаниями-партнерами), ответственность. Расширение доступа к лечению компания реализует за счет таких действий:

- расширение партнерства;
- регистрация препаратов;
- лицензирование генерических лекарственных препаратов для производства в таких странах, как Индия, Китай, ЮАР и др.;
- использование релевантных данных (масштабные и локальные клинические исследования);
- благотворительная передача лекарственных средств;
- гибкое ценообразование;
- поддержка систем здравоохранения.

Украина является одной из многих стран, где широко используются препараты производства Гилеад. Благодаря сотрудничеству с Дельта Медикел сегодня на украинский рынок выходит инновационный препарат Харвони®, доказавший свою эффективность и безопасность в ряде масштабных клинических исследований и в клиническом опыте в ЕС и США. Его цена снижена в десятки раз по сравнению с ценами в развитых странах, и уже в самом ближайшем будущем современное лечение будет доступным для большинства пациентов с гепатитом С в Украине.



С докладом «Украина на пути элиминации инфекции гепатита С: доступность и эффективность современного лечения» выступила главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Инфекционные болезни», заведующая кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского университета (НМУ) им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Ольга Анатольевна Голубовская.

– Украина традиционно относится к странам с наивысшими показателями распространенности ВГС в Европейском регионе. Так, в рамках Всеукраинской кампании «Требуем лечения», прошедшей в июле 2016 г., 3844 человека из разных регионов Украины прошли экспресс-тестирование на гепатит С; 324 из них имели позитивный результат, что составляет почти 8,5%. При этом отмечаются достаточно существенные колебания показателей по регионам страны: традиционно «лидируют» восточные области (например, 11,33% – Харьковская, 12,5% – Днепропетровская), несколько уступают им западные области (например, 4,24% – Львовская, 3,56% – Волынская). По официальным данным, количество зарегистрированных больных с ВГС на сегодня составляет 104 879 человек, среди которых стадии F3-F4 диагностированы у 15 155 человек. В разрезе генотипов ВГС 1-й и 4-й выявляются в 36% случаев, 3-й – в 19%, 2-й – в 2%. К сожалению, у 42% пациентов с ВГС в Украине генотип остается неустановленным в связи с отсутствием возможности проведения генотипирования.

9 марта 2011 г. Кабинет Министров Украины утвердил концепцию Государственной целевой программы по профилактике, диагностике и лечению вирусных гепатитов на период до 2016 г. В апреле 2013 г. Государственная целевая программа на период до 2016 г. была разработана и утверждена. Схемами лечения, доступными в рамках Программы 2013-2016 гг., были: 1) пегилированный интерферон + рибавирин; 2) пегилированный интерферон + рибавирин + софосбувир (в 2015 г.). За указанный период за счет бюджетных средств лечение получили 2894 пациента, из которых 15% имели ко-инфекцию ВИЧ/ВГС. Из них у 1613 (55,7%) был достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО 12) на режиме «пегилированный интерферон + рибавирин». В 2015 г. в Украине в номенклатуру впервые введен и закуплен противовирусный препарат прямого действия (ППД) софосбувир. В рамках программы с применением этого препарата получили лечение 958 пациентов, при этом УВО достигнут у 916, что составляет 95,6%. Как видим, применение софосбувира позволило улучшить показатель УВО практически в 2 раза, что делает его препаратом выбора в терапии ВГС.

18 июля 2016 г. приказом МЗ Украины № 729 был обновлен Унифицированный Клинический Протокол «Вирусный гепатит у взрослых» и пересмотрены режимы лечения ВГС всех генотипов в соответствии с международными стандартами. Так, в Протокол включены 2 полностью безинтерфероновых режима, на основании чего были внесены изменения и в номенклатуру закупок МЗ. В Украине активно работает Международный благотворительный фонд «Альянс общественного здоровья» (АОЗ), который является негосударственной пациентской организацией. Альянс оказывает существенное влияние на разработку программ по социально опасным заболеваниям, в т. ч. ВИЧ и вирусных гепатитов. Так, в апреле 2015 г. была начата Программа лечения софосбувиром пациентов групп риска с ВГС. В рамках Программы софосбувир был предоставлен в качестве гуманитарной помощи компанией Гилеад. Сегодня стартует третий этап программы лечения ВГС в группах риска, в котором впервые в Украине будет использована полностью безинтерфероновая схема – софосбувир + ледипасвир (Харвони®, Гилеад). Данный препарат рекомендован к применению ВОЗ и Национальным протоколом. Третий этап обеспечит доступ к лечению 750 пациентам с ВГС из групп риска, а также участникам АТО. 500 лечебных курсов, находящихся уже на складе АОЗ, получены в виде донации. Суммарно же на 1 января 2017 г. в рамках проекта получили лечение 1207 пациентов с ВГС.

Хотелось бы обозначить основные направления работы по борьбе с гепатитом С в Украине:

- децентрализация помощи больным с гемоконтактными инфекциями;
- обучение семейных врачей тестированию и выявлению пациентов с ВГС;
- стимулирование региональных программ;
- регулярное обновление Национального протокола в соответствии с изменениями международных стандартов;
- увеличение объемов государственного финансирования с целью усовершенствования системы эпидемиологического надзора и расширения доступа к лечению.



Доклад на тему «Терапия пациентов с ВГС комбинацией ледипасвир/софосбувир: результаты исследований и практический опыт» представил руководитель Центра гепатологии при Институте междисциплинарной медицины клиники Св. Георга Питер Бугтш (г. Гамбург, Германия).

– Институт междисциплинарной медицины является частной организацией, сфера деятельности которой

сконцентрирована на лечении пациентов с инфекционными заболеваниями печени. Учреждение расположено на базе Государственной клиники на 850 коек в центре Гамбурга. Сотрудниками Института являются 11 высококвалифицированных врачей, которыми пролечено более 2 тыс. пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. С мая 2014 г. более 1200 пациентов с ВГС получили лечение с помощью противовирусных ППД. Такой уровень делает Институт мощным центром для проведения клинических исследований. Так, учреждение принимало участие в нескольких регистрационных исследованиях, среди которых всемирно известные ION, Sapphire, Quest, Astral, Polaris.

Итак, проблема ВГС сегодня стоит остро во всем мире. На текущий момент на планете насчитывается около 185 млн больных хроническим гепатитом С, из которых, по некоторым данным, о своем статусе знают менее 15%. При этом смертность от вирусных заболеваний печени (цирроз, рак печени, редкие случаи острых форм вирусных гепатитов С и В) сегодня опережает смертность от ВИЧ, туберкулеза и малярии. Основная проблема ВГС – это непрерывное прогрессирование заболевания, приводящее к тяжелым последствиям. Так, ВГС является одной из основных причин рака печени – 2-й наиболее распространенной патологией в структуре смертности от злокачественных новообразований. **Очевидно, что лечение гепатита С – необходимо. Однако какие цели преследует современная терапия ВГС?**

1. Снижение степени фиброза. По данным А.М. Crispien (2014), регрессия фиброза у пациентов с ВГС, получающих ППД, составляет 60%.

2. Влияние на последствия цирроза. Согласно данным А.А. van der Meer (2012), лечение ВГС с применением ППД достоверно снижает общую смертность; смертность, обусловленную заболеваниями печени или ее трансплантацией; риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК); риск развития печеночной недостаточности.

3. Уменьшение необходимости проведения трансплантации печени. Исследование А. Flemming (2016) демонстрирует существенное снижение показателей необходимости включения в лист ожидания на трансплантацию печени в США начиная с эры ППД (2013-2016 гг.).

4. Элиминация ВГС. В отличие от ВИЧ и гепатита В при УВО 12 на ППД при ВГС наступает «выздоровление». Такие пациенты не требуют пожизненной супрессии вирусной активности. По сути, ВГС является единственным хроническим вирусным заболеванием, которое мы сегодня способны излечить.

5. Улучшение качества жизни пациентов.

Чтобы наглядно продемонстрировать важность ППД в лечении ВГС, достаточно привести уровни УВО, достигаемые в разные годы с применением различных схем. Так, в 1980-х годах применение интерферонов было эффективно в 6-16% случаев ВГС. В 1990-е годы использование пегилированных интерферонов и рибавирина позволило улучшить результат УВО в 35-40%. Добавление к схемам лечения ингибиторов протеазы, симерпревира в 2000-2013 гг. делало терапию успешной уже в 55-80% случаев. Сегодня же новые безинтерфероновые схемы лечения позволяют достигать УВО в 90-100% случаев. Безусловно, это огромный прорыв в медицине, и это достояние планетарного масштаба должно использоваться сегодня повсеместно.

Замечательные результаты лечения комбинацией софосбувир/ледипасвир (Харвони®) сегодня продемонстрированы в ряде исследований. Не вызывает сомнений и высокий профиль безопасности Харвони®. Однако по-прежнему дискуссионным вопросом остается выбор режима терапии. Сокращение сроков лечения до 12 недель является приоритетным для большинства пациентов. И все же, каким пациентам требуется пролонгация курса до 24 недель? каким группам больных может быть рекомендован сокращенный 8-недельный курс? когда в схему терапии целесообразно добавлять рибавирин? Выдержки из рекомендаций Европейской ассоциации по изучению болезней печени (The European Association for the Study of the Liver, EASL) приведены в таблице.

Однако практический опыт иногда диктует несколько другие условия. Попробуем тезисно изложить особенности выбора режима терапии ВГС у наивных пациентов на основании данных последних клинических исследований:

- эффективность 12- и 24-недельных курсов терапии LDV+SOF у т. н. наивных пациентов с ВГС достоверно не отличается и составляет 99-100% (без цирроза) и 97% (с циррозом) (исследование ION-1);

- некоторые исследования говорят об идентичности полученных результатов лечения наивных пациентов без цирроза с ВГС при 8-, 12- и 24-недельных курсах терапии LDV+SOF с/без интерферона: УВО достигается в 94-98% случаев (Buggish P., 2016, Terra A., 2015, Mauss S., 2016, ION-3);

- Харвони® обладает крайне низкой вероятностью развития лекарственных взаимодействий, что очень важно при наличии у пациента сопутствующей патологии. Таблицу взаимодействия комбинации LDV+SOF с другими лекарствами можно найти на сайте herp-druginteractions.org;

- при назначении Харвони® наивным пациентам нет необходимости учитывать исходный контроль резистентности (RAV). Эффективность комбинации LDV+SOF остается на уровне 98-99% у пациентов с/без RAV's (Zeuzem, 2015).

Также рассмотрим данные по лечению пациентов с тяжелым (декомпенсированным) циррозом печени:

- эффективность комбинации LDV+SOF с RBV у пациентов с тяжелым поражением печени до и после трансплантации в среднем выше при использовании 24-недельной схемы терапии по сравнению с 12-недельной (Manns M., 2015);

- 12-недельный курс LDV+SOF с RBV эффективен у пациентов с декомпенсированным циррозом (УВО – 86%), при этом УВО в условиях применения LDV+SOF составил 81% (Foster G., 2015);

	LDV + SOF	OMV/PTV/RTV + DSV	SOF + VEL	SOF + DCV
Без цирроза	8-12 нед; без RBV	12 нед с RBV	12 нед без RBV	12 нед без RBV
Компенсированный цирроз	12 нед с RBV или 24 нед без RBV	24 нед с RBV	12 нед без RBV	12 нед с RBV или 24 нед без RBV
Декомпенсированный цирроз	12 нед с RBV или 24 нед без RBV	Не используется	12 нед с RBV или 24 нед без RBV	12 нед с RBV или 24 нед без RBV

Примечание: LDV – ледипасвир; SOF – софосбувир; OMV – омбитасвир; PTV – паритапревир; RTV – ритонавир; DSV – дасабувир; VEL – велпатасвир; DCV – даклатасвир; RBV – рибавирин.

- существует понятие «точка невозврата» при лечении декомпенсированного цирроза. Пациентам с тяжелым течением цирроза необходимо производить трансплантацию печени. Необходимость терапии ППД RBV у таких пациентов обсуждается (Fernandez-Carrillo C., 2016; Foster G., 2016);

- пациенты, не достигшие УВО на фоне терапии интерферонами, могут и должны пройти лечение с помощью комбинации LDV+SOF с/ без RBV. Причем добавление к схеме последнего существенно не влияет на результаты лечения. При 24-недельном курсе УВО достигается у 99-100% с циррозом или без (исследование ION-2);

- пациенты с циррозом, не ответившие на двойную или тройную терапию с применением пегилированных интерферонов и рибавирина, имеют высокие шансы достичь УВО при 12 (96%) или 24 (97%) неделях терапии LDV+SOF с RBV или LDV+SOF соответственно (исследование Sirius). Иными словами, нет необходимости учитывать «интерфероновый опыт» больных при назначении Харвони®;

- SOF следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 30 мл/мин) (EASL, 2015). Однако есть данные исследований, отвергающие влияние SOF на СКФ (Dumoner, 2015);

- не существует различий в эффективности современной терапии ВГС у моно- и ко-инфицированных пациентов (EASL, 2015).

Доклад П. Буггиша вызвал живой отклик гостей мероприятия, ему были заданы десятки вопросов. П. Буггиш подчеркнул, что отвечал, опираясь в основном на личный опыт и клинические наработки Института междисциплинарной медицины. Приводим наиболее интересные вопросы с ответами:

Известны ли случаи обострения инфекции гепатита В на фоне лечения ВГС?

– Мне не известно о таких случаях. В любом случае, даже теоретически, вероятность такого развития событий крайне низкая.

Меняется ли длительность терапии Харвони® для пациентов после трансплантации?

– В современных рекомендациях нет указаний об особых сроках терапии для таких пациентов. Опыт нашей клиники говорит о целесообразности использовать 24-недельный курс лечения.

В случае роста уровня креатинина у пациента на фоне терапии Харвони® есть ли необходимость отмены препарата или коррекции режима?

– Есть необходимость найти причину роста креатинина и принять меры, так как мне не известны случаи значимого влияния Харвони® на уровни почечных ферментов. Таким образом, нет причины вмешиваться в ход терапии ВГС в такой ситуации.



О возможностях лечения ВГС 1 генотипа с применением Харвони® у пациентов с неудачей предыдущей терапии в анамнезе рассказал **заведующий научным отделом вирусных гепатитов и СПИДа Института эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л.В. Громашевского, доктор медицинских наук Сергей Валерьевич Федорченко.**

– Опыт Института эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л.В. Громашевского показывает, что УВО в терапии ВГС 1 типа с применением пегилированного интерферона + RBV (48 нед) составляет 53%. В свою очередь, УВО в случае использования тройной терапии (+боцепривир) (48 нед) значительно выше – 70,7%. При этом эффективность существенно снижается у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени. Очевидно, что процент пациентов, перенесших двойную или даже тройную терапию, но не достигших УВО, высок. Поэтому крайне важной представляется возможность их повторного лечения с помощью новой безинтерфероновой схемы LDV+SOF. Украина пока не имеет собственного опыта использования, поэтому обратимся к данным мировых исследований эффективности данной комбинации.

– Согласно данным исследования ION-2, эффективность 12-недельной терапии LDV+SOF у пациентов ВГС 1 генотипа,

имевших неудачу терапии в анамнезе, составляет 94%. Аналогичный показатель при 24-недельном курсе – 99%. При добавлении рибавирина 12-недельный курс с УВО оканчивают 96%, 24-недельный – 99%.

– Исследование Sirius показало, что эффективность 12 нед терапии с RBV или 24 нед без RBV у пациентов, пролечиваемых повторно, подобна и составляет 96 и 97% соответственно.

– Эффективность терапии LDV+SOF с RBV (24 нед) у пациентов (n=51), не ответивших на терапию SOF, также высока и составляет 98-100% (Source-Wyles D., 2015). Профиль безопасности LDV+SOF с RBV, по данным этого же исследования, оказался хорошим, отмена терапии из-за нежелательных явлений понадобилась 1 пациенту.

Таким образом, пациенты, не ответившие на терапию с использованием интерферонов, имеют высокие шансы достичь УВО при лечении современной комбинацией LDV+SOF.

Вопросам вирусной резистентности к препаратам прямого действия был посвящен доклад **профессора кафедры инфекционных**



болезней НМУ им. А.А. Богомольца, **доктора медицинских наук Игоря Анатольевича Зайцева.**

– По факту в Украине остаются незарегистрированными препараты и комбинации для лечения ВГС 2, 3, 5/6 генотипов. Помимо генотипического разнообразия, существенной «ложкой дегтя» в современном лечении ВГС может стать проблема резистентности вируса. И так, RAV's

(resistance associated variants) – это генетические варианты вирусов, обладающих одной или несколькими мутациями, связанных с устойчивостью к ППД. Факторами, способствующими RAV ВГС, являются высокая частота мутаций и активная вирусная репликация. У каждого пациента имеется смесь родственных, но отличающихся генетически вариантов ВГС. Важно отметить, что большинство RAV присутствуют в минимальном количестве и могут не определяться до начала лечения, т. е. ими можно пренебречь. В процессе лечения уровень RAV's возрастает, иногда достигая 80%. Однако устойчивость мутаций не всегда высокая, что опять же объясняется высокой частотой мутаций и активной вирусной репликацией ВГС.

Мутации сегодня выявляют двумя способами – прямым и глубоким (next-generation sequencing, NGS) секвенированием. Методы достаточно дорогие (особенно второй), трудоемкие и требующие времени для исполнения. Именно поэтому далеко не каждому пациенту с ВГС показано исследование мутаций вируса. В рекомендациях EASL указано, что систематическое тестирование не рекомендуется, так как может ограничивать доступ к терапии. Если все же принято решение о тестировании, то его необходимо проводить с исследованием уровня мутаций к ингибиторам NS5FA; популяционным прямым методом. Говоря о предшествующей неудаче терапии, важно отметить, что и здесь тестирование не является обязательным. Существуют достаточно четкие принципы повторной эмпирической терапии:

- 1) добавить к лечению новый класс ППД;
- 2) пролонгировать терапию;
- 3) добавить рибавирин;
- 4) попытаться осуществить пункты 1-3 в комплексе;
- 5) использовать ППД нового поколения, что может отменить необходимость пунктов 1-4.

Итак, что же нужно взять на заметку при оценке резистентности и к кому применять тестирование?

- Резистентность к ППД – лишь одна из возможных причин, ограничивающих эффективность противовирусной терапии.

- В случае неудачи противовирусной терапии на основе ППД лучшим выходом является ожидание результатов новых рандомизированных клинических исследований (РКИ) новых препаратов (так как большинство мутаций ВГС крайне нестабильны). Однако это возможно только в случае, если пациент может ждать. Если состояние пациента требует быстрого реагирования, можно попытаться включить его в РКИ.

- В случае необходимости повторного лечения следует провести исследование на наличие RAV's.

- При отсутствии такой возможности должна быть проведена эмпирическая терапия.

Вторая часть мероприятия была посвящена разбору клинических случаев – каждый из докладчиков подготовил для аудитории задачи, ответы на которые обсуждались всем залом. В ходе дискуссии по поводу клинических случаев практикующие специалисты смогли уточнить нюансы диагностики и терапии, возможные побочные эффекты и способы повышения успеха лечения.



В завершение официальной части мероприятия выступил **Президент Дельта Медикал Уильям Уикхам**, поблагодаривший компанию Гилеад за долговременное плодотворное сотрудничество, а также за возможность внедрить в украинскую медицинскую практику Харвони® – препарат мирового уровня по эксклюзивной цене, доступной для украинцев. Было отмечено, что Харвони® в ближайшие недели может появиться и в аптеках в рамках программы Gilead Access Program Ukraine.

Мероприятие получилось глубоко научным, воодушевляющим и оптимистичным. И это неудивительно, ведь в самое ближайшее время тысячи украинских пациентов получат возможность излечиться от заболевания, одно упоминание о котором вызывало ужас буквально несколько лет назад. Хочется верить, что успехи в терапии гепатита С будут в скором времени продублированы в ситуации с лечением и других социально опасных инфекций, таких как ВИЧ, гепатит В и др.

Подготовила **Александра Меркулова**