

Излечение вирусного гепатита С: реальность, которую больше нельзя игнорировать

Мы живем в удивительное время: еще недавно вирусный гепатит С (ВГС) образно называли ласковым убийцей, тем самым подчеркивая фатальность исходов этого заболевания, а сегодня современная медицина уверенно дает утвердительный ответ на вопрос о возможности его полного излечения у подавляющего большинства пациентов. Достижения в лечении ВГС, без преувеличения, являются революционными – в настоящее время он фактически стал первой социально значимой вирусной инфекцией, которую можно полностью излечить. Появление в арсенале врачей столь высокоэффективного инструмента лечения пациентов с ВГС, как безинтерфероновые режимы терапии на основе противовирусных препаратов прямого действия (ППД), переводит проблематику данной патологии в совершенно иную, сугубо практическую плоскость: сегодня перед гепатологами, инфекционистами и гастроэнтерологами стоит задача активного выявления и современного, адекватного лечения таких пациентов, а перед фармацевтической индустрией и государством – задача обеспечения всем инфицированным вирусом гепатита С (HCV) людям доступа к самым современным, эффективным и безопасным этиотропным лекарственным средствам. Поскольку в последние годы в мире подходы к лечению HCV-инфекции действительно кардинально изменились, украинским специалистам крайне важно хорошо разбираться во всех сложных нюансах назначения такой терапии и понимать, какие возможности она открывает для пациентов с ВГС и общества в целом. Именно этой актуальной теме посвящена наша беседа с авторитетным отечественным экспертом в области диагностики и лечения ВГС, профессором кафедры инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктором медицинских наук Ларисой Васильевной Мороз.



Л.В. Мороз

? Уважаемая Лариса Васильевна, расскажите, пожалуйста, какова распространенность ВГС в нашей стране и какие генотипы вируса преобладают в его этиологической структуре?

– Средний показатель инфицированности HCV в Украине составляет около 7%, что свидетельствует о высокой распространенности ВГС. Однако инфицированность HCV в нашей стране неоднородна: этот показатель колеблется в различных регионах от 3-4% до 12,5%. Данные о распространенности HCV-инфекции напрямую зависят от качества реализации скрининговых программ: чем лучше они организованы и чем больше когорты населения обследуются, тем выше выявляемость ВГС. Что же касается генотипической структуры ВГС в Украине, то в настоящее время в ней доминирует 1-й генотип HCV – он обнаруживается более чем у 50% всех инфицированных лиц. До 20% пациентов с ВГС инфицированы 3-м генотипом HCV, до 5% – 2-м генотипом. У части пациентов может иметь место инфицирование сразу несколькими генотипами HCV, это особенно характерно для лиц, употребляющих инъекционные наркотики. У части пациентов с ВГС генотипирование HCV не проводится ввиду достаточно высокой стоимости данного лабораторного исследования.

? Как Вы считаете, необходимо ли сегодня врачам проводить рутинный скрининг HCV-инфекции и если да, то в каких категориях пациентов он должен быть обязательным?

– В европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к которому относится и Украина, проживает около 15 млн инфицированных HCV, при этом около 2/3 всех пациентов с ВГС проживают именно в Восточной Европе. С учетом того, что ВОЗ поставила задачу полностью элиминировать HCV-инфекцию в европейском регионе к 2030 г., рутинный скрининг, безусловно, необходим, поскольку он дает полное представление об инфицированности населения и позволяет четко спланировать дальнейшие действия по излечению пациентов с ВГС и предотвращению распространения инфекции в каждой стране. В настоящее время обязательному скрининговому обследованию на HCV-инфекцию подлежат следующие группы риска: доноры крови, беременные, потребители наркотиков и все лица, которым проводились любые оперативные вмешательства (в том числе стоматологические манипуляции) и парентеральные процедуры до середины 90-х гг. прошлого столетия, когда еще не существовало тестирования на антитела к HCV. Таким образом, скрининг на наличие HCV-инфекции необходимо

проводить у очень значительной части населения Украины. Однако сегодня, к сожалению, мы все еще достаточно часто диагностируем ВГС только тогда, когда у пациента уже имеет место терминальная стадия цирроза печени.

? Какие международные рекомендации по лечению ВГС существуют сегодня? Насколько протоколы и реалии лечения ВГС в Украине соответствуют данным рекомендациям?

– В настоящее время помимо большого количества национальных протоколов по диагностике и лечению ВГС, принятых в разных странах мира, существуют и авторитетные международные рекомендации профильных ассоциаций, в частности Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению печени (AASLD). Каждая страна создает собственные клинические протоколы с учетом внутренних особенностей, но вместе с тем они в значительной мере соответствуют рекомендациям указанных профильных ассоциаций. Важно отметить, что в Украине с недавнего времени, согласно Приказу Министерства здравоохранения Украины от 29.12.2016 № 1422 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751», международные рекомендации имеют равную юридическую силу с национальными протоколами.

Что же касается реалий лечения ВГС в Украине, то с апреля 2013 г. по 2016 г. в нашей стране реализовывалась Государственная целевая программа по профилактике, диагностике и лечению ВГС. В рамках этой программы для пациентов с ВГС была доступна схема двойной терапии (пегилированный интерферон с рибавирином), а с 2015 г. – схема тройной терапии на основе пегилированного интерферона, рибавирина и ППД софосбувира. Однако недавно возможности лечения пациентов с ВГС в Украине существенно расширились – были зарегистрированы несколько новых ППД, и поэтому сейчас мы будем рекомендовать пациентам предпочтительное использование современных безинтерфероновых схем лечения.

? А какие режимы лечения ВГС сегодня характеризуются наиболее высокими показателями достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО)?

– Наиболее высокие показатели достижения УВО – до 99% – обеспечивают как раз современные безинтерфероновые режимы лечения (N. Afdhal et al., 2014). Их эффективность выше, чем при применении тройной терапии на основе пегилированного интерферона, рибавирина

и софосбувира, и значительно выше, чем у комбинации пегилированного интерферона и рибавирина. Помимо более высокой эффективности, предпочтительность использования сегодня именно безинтерфероновых режимов обусловлена их кардинально лучшими профилями безопасности и переносимости по сравнению с таковыми у схем на основе пегилированного интерферона. Современные безинтерфероновые режимы лечения характеризуются гораздо меньшим спектром и частотой нежелательных реакций, а также прекрасным комплайенсом.

? Как эффективность лечения и его длительность зависят от генотипа вируса? Есть ли сегодня режимы лечения, которые высокоэффективны независимо от генотипического разнообразия инфекции?

– Согласно международным рекомендациям, длительность противовирусной терапии преимущественно определяется наличием у пациента цирротических изменений в печени. При наличии цирроза печени продолжительность терапии может быть увеличена, а к ППД может быть добавлен рибавирин. Что же касается зависимости эффективности лечения от генотипа HCV, то современные безинтерфероновые режимы обеспечивают высокие показатели достижения УВО у пациентов с 1-м генотипом HCV, у которых, как известно, наблюдалась более низкая эффективность лечения при использовании схем на основе пегилированного интерферона в сравнении с пациентами, инфицированными 2-м и 3-м генотипами HCV. Кроме того, в настоящее время в мире уже одобрен так называемый пангенотипический комбинированный ППД Эпклуза (софосбувир/велпатасвир), который используется при всех генотипах вируса (от 1-го до 6-го) в течение 12 недель, причем независимо от ранее проводившегося лечения и наличия цирроза печени. В мире этот препарат уже используется, но в Украине он пока не зарегистрирован – очевидно, это перспектива ближайших лет.

? Расскажите, пожалуйста, подробнее о ключевых преимуществах безинтерфероновых режимов противовирусной терапии перед схемами, содержащими интерферон. Каково значение профиля безопасности и переносимости режимов лечения ВГС в реальной клинической практике?

– Как известно, основным нежелательным эффектом при применении схем на основе интерферона, который существенно ухудшал переносимость лечения, являлось развитие гриппоподобного синдрома. У части пациентов температурная реакция была настолько выраженной, что это становилось причиной прекращения лечения.

Кроме того, для схем на основе интерферона были характерны нежелательные реакции в виде нарушений со стороны кроветворной системы, в частности панцитопения. Современные ППД лишены подобных нежелательных эффектов и в целом имеют гораздо более высокий профиль безопасности. При их применении может возникать головная боль, утомляемость, а также снижение аппетита и тошнота, однако они не препятствуют продолжению лечения. Также очень важным преимуществом некоторых современных ППД является минимальная кратность приема (1 таблетка 1 раз в сутки), обеспечивающая высокую приверженность к соблюдению режима назначенного лечения.

? **Сегодня в Украине уже зарегистрирован современный оригинальный препарат на основе фиксированной дозовой комбинации софосбувира и ледипасвира (SOF/LDV) – Харвони® производства всемирно известной американской биотехнологической компании Гилеад Сайенсиз (Gilead Sciences, Inc.). Насколько нам известно, в прошлом году наша страна впервые была включена в программу обеспечения глобального доступа (Global access program), которая позволяет осуществлять государственные закупки этого препарата по цене, составляющей всего 1% от его реальной коммерческой стоимости. Расскажите, пожалуйста, какое место в лечении ВГС занимает комбинация SOF/LDV, согласно международным рекомендациям, и каковы ключевые клинические преимущества этого препарата?**

– Если проанализировать международные и национальные согласительные документы по лечению ВГС, то можно отметить, что более 80% рекомендуемых к применению схем терапии составляют схемы на основе софосбувира, в частности комбинация софосбувира и ледипасвира (SOF/LDV). Препарат Харвони® представляет собой фиксированную дозовую комбинацию двух действующих веществ: в одной таблетке препарата содержится 90 мг ледипасвира и 400 мг софосбувира. Они воздействуют на разные мишени HCV: софосбувир ингибирует вирусную РНК-полимеразу NS5B, а ледипасвир является ингибитором белка NS5A. Воздействие на эти 2 разные мишени эффективно прерывает репликацию HCV, а возможность приема всего 1 таблетки препарата 1 раз в сутки значительно повышает комплаенс. Данная фиксированная дозовая комбинация (Харвони®) может использоваться как у ранее не получавших лечения пациентов с ВГС, так и у тех больных, у которых оказался неэффективным предшествующий режим терапии (в том числе режим тройной терапии на основе софосбувира, пегилированного интерферона и рибавирина). Важно, что применение Харвони® также гарантирует высокую эффективность лечения независимо от наличия у пациента цирроза печени.

? **Какая минимальная рекомендуемая длительность терапии фиксированной дозовой комбинацией SOF/LDV, позволяющая достичь УВО?**

– Согласно данным современных клинических исследований, а также ряда международных согласительных документов, минимальная длительность терапии данной комбинацией составляет 8 недель. Это положение относится к пациентам, ранее не получавшим лечения, к пациентам без цирроза печени и к пациентам с 1-м генотипом вируса, у которых вирусная нагрузка составляет менее 6 млн МЕ/мл. У данных категорий пациентов высоких показателей УВО можно достичь при минимальной длительности терапии комбинацией SOF/LDV. Ранее не получавшим лечение пациентам с циррозом печени, а также уже получавшим лечение больным без ЦП все-таки желательно назначать 12-недельный курс терапии. Если же у пациента диагностирован цирроз печени и он ранее уже получал лечение, целесообразно увеличить длительность терапии комбинацией SOF/LDV до 24 недель. Таким образом, в зависимости от исходных характеристик конкретного пациента перед началом терапии продолжительность применения комбинации SOF/LDV может составлять от 8 до 24 недель.

? **Какие современные возможности лечения сегодня существуют для таких традиционно сложных категорий пациентов с ВГС, как больные с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени, а также пациентов, которые нуждаются в трансплантации печени?**

– По моему мнению, прежде чем начинать этиотропную противовирусную терапию у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс С по классификации Чайльда-Пью), необходимо сначала стабилизировать клиническое состояние пациента. Сразу же после коррекции нежелательных клинических проявлений цирроза печени мы начинаем этиотропную терапию и таким образом препятствуем дальнейшей декомпенсации, а также предупреждаем развитие последующих осложнений, в частности первичного рака печени. При этом следует подчеркнуть, что в настоящее время в Украине единственно возможным вариантом проведения этиотропной терапии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени является назначение именно фиксированной дозовой комбинации SOF/LDV, поскольку только она зарегистрирована в нашей стране по данному показанию.

? **Какая эффективность современных безинтерфероновых режимов лечения у пациентов, коинфицированных HCV и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)? Можно ли сегодня рассчитывать на получение у них таких же показателей частоты достижения УВО, как и у пациентов без ВИЧ-инфекции?**

– Те клинические исследования, которые были проведены в достаточно больших группах пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ, продемонстрировали статистически достоверно сопоставимые результаты в отношении частоты достижения УВО у пациентов с моноинфекцией HCV и с коинфекцией HCV/ВИЧ. Поэтому сегодня мы настоятельно рекомендуем этой группе пациентов этиотропную противовирусную терапию, причем предпочтительно комбинацией SOF/LDV. Это обусловлено тем, что пациенты с коинфекцией HCV/ВИЧ, как правило, уже получают комплексную антиретровирусную терапию, подразумевающую ежедневный прием большого количества препаратов. Поэтому для обеспечения высокого комплаенса целесообразно выбрать препарат, характеризующийся минимальной кратностью приема. Напомню, что таблетку Харвони® принимают всего 1 раз в сутки. Кроме того, для этой категории пациентов крайне важно, что фиксированная дозовая комбинация софосбувира с ледипасвиром (Харвони®) не вступает в нежелательные межлекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами и, соответственно, схемы лечения ВИЧ-инфекции можно не изменять.

? **Очень многие пациенты с ВГС также имеют ряд сопутствующих заболеваний, по поводу которых им назначается соответствующее медикаментозное лечение. Как в этой связи решается проблема профилактики нежелательных межлекарственных взаимодействий и есть ли сегодня противовирусные препараты, характеризующиеся минимальной вероятностью их развития?**

– В настоящее время в распоряжении врачей существуют таблицы лекарственных взаимодействий, которые постоянно обновляются и доступны на сайте Ливерпульского университета (www.hep-druginteractions.org). Перед назначением и планированием противовирусной терапии следует обязательно уточнить у пациента, какие сопутствующие заболевания он имеет и какие препараты получает с целью их лечения. Вводя названия принимаемых пациентом препаратов в данную таблицу, можно сразу же увидеть, какие противовирусные препараты можно назначать с учетом риска межлекарственных взаимодействий, а какие – нежелательно. Назначая этиотропную терапию пациентам с ВГС и коморбидной патологией, совместно с коллегами других специальностей мы можем на период курса приема противовирусных препаратов изменять схемы лечения того или иного сопутствующего заболевания. Таким образом, следует индивидуально

подходить к выбору оптимального режима лечения для пациента с ВГС и коморбидной патологией.

? **Какие существуют подходы к назначению ППД у пациентов разных возрастных категорий (в частности, у подростков, лиц пожилого и старческого возраста) и у больных с высоким индексом массы тела? Нужна ли коррекция дозы при применении у них комбинации SOF/LDV?**

– Нет, при применении комбинации софосбувира и ледипасвира (Харвони®) не требуется какой-либо коррекции дозы у пациентов разных возрастных категорий. Независимо от возраста, пола и массы тела используется одинаковая дозировка препарата. Совсем недавно, 7 апреля 2017 г., препарат Харвони® был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для применения с целью лечения HCV-инфекции у подростков в возрасте 12-17 лет. Кроме того, в настоящее время уже начато клиническое исследование I фазы по изучению возможностей применения фиксированной дозовой комбинации SOF/LDV у беременных, инфицированных HCV (NCT02683005 в базе ClinicalTrials.gov).

? **Есть ли данные об эффективности комбинации SOF/LDV у пациентов с рецидивом инфекции после использования режимов на основе ППД и интерферона (в частности, комбинации софосбувира + пегилированный интерферон + рибавирин)?**

– Да, сегодня такие данные есть. В клинических исследованиях убедительно показано, что даже у тех пациентов, у которых имела место неэффективность других режимов терапии (в том числе тройной терапии на основе софосбувира, пегилированного интерферона и рибавирина), назначение комбинации софосбувира и ледипасвира (Харвони®) обеспечивает высокие показатели достижения УВО, практически сопоставимые с таковыми у пациентов, ранее не получавших лечение.

? **Поддерживаете ли Вы включение современных фиксированных дозовых комбинаций на основе ППД (в частности, SOF/LDV) в Национальный перечень лекарственных средств в Украине? Позволит ли это качественно улучшить результаты лечения пациентов с ВГС в Украине?**

– По моему мнению, фиксированная дозовая комбинация софосбувира и ледипасвира (Харвони®) обязательно должна быть включена в Национальный перечень лекарственных средств в нашей стране, поскольку она характеризуется очень высокой эффективностью (выше 90%) и может использоваться практически у всех категорий пациентов с ВГС (ранее не получавших лечения, с нулевым ответом на предшествующую терапию, с циррозом печени и без такового). Кроме того, данная фиксированная комбинация характеризуется высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью и очень высоким комплаенсом, поскольку пациент должен принимать всего 1 таблетку препарата в сутки. Применение фиксированной дозовой комбинации SOF/LDV в качестве терапевтического режима первой линии целесообразно и с сугубо экономической точки зрения: ведь пациентов, у которых не был достигнут ответ на лечение при использовании схем на основе интерферона, все равно приходится лечить повторно, что означает повторные значительные финансовые затраты.

? **Лариса Васильевна, а как обстоят дела с разработкой новой Национальной программы по лечению пациентов с ВГС (с учетом того, что предыдущая программа завершилась в 2016 г.)? Ожидается ли ее принятие в ближайшее время?**

– Пока я не располагаю информацией о разработке последующей подобной программы. Вместе с тем известно, что в этом году запланировано включение в государственные закупки современных комбинированных ППД. Мы очень надеемся на то, что все пациенты с ВГС, которые нуждаются в таком лечении, все же получат к нему доступ.

Подготовила Елена Терещенко



ХАРВОНІ / HARVONI®

ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг



HARVONI®
ledipasvir/sofosbuvir

ПЕРШИЙ І ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С
(ГЕНОТИП 1) F0-F4 (КОМПЕНСОВАНИЙ) У ДОРОСЛИХ
У ДОЗУВАННІ ОДНА ТАБЛЕТКА ОДИН РАЗ НА ДОБУ^{1,а,б,в*}

1 до **99%** ВИЛІКОВУВАННЯ^в СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С (генотип 1)
Стабільно високі показники виліковування в 94–99% за результатами базових досліджень 3-ї фази¹⁻⁴

2 **99%** ЗАВЕРШЕНИХ КУРСІВ ЛІКУВАННЯ ТРИВАЛІСТЮ ДО 12 ТИЖНІВ¹⁻⁴
≤1% пацієнтів припинили лікування препаратом ХАРВОНІ через побічні реакції¹

3 **ОДНА ТАБЛЕТКА НА ДОБУ**^{1,в}
Спосіб застосування для більшості пацієнтів з гепатитом С (генотип 1) – 1 таблетку на добу¹

^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 дослідженнях 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 рибавіріну для більшості пацієнтів з вірусним гепатитом С (генотип 1), за виключенням пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки або до чи після трансплантації печінки.¹

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/media/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>. Accessed July 2015.

ХАРВОНІ - Склад: діючі речовини: ледіпасвір, софосбувір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру; **допоміжні речовини.** **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ. J05A X65. **Фармакологічні властивості.** Ледіпасвір – інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріону ВГС. Дослідження *in vitro* з вибіркової та перехресної резистентності показали, що ледіпасвір діє на NS5A, як на об'єкт свого впливу. Софосбувір – пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5B ВГС, необхідної для реплікації вірусу. Софосбувір – це нуклеотидна депо-форма, яка в результаті внутрішньоклітинного метаболізму перетворюється у фармакологічно активний уридинаналоговий трифосфат (GS-461203), що може включатися до РНК ВГС полімеразою NS5B та відігравати роль термінатору синтезу. **Показання.** Лікування хронічного гепатиту С (ХГС) в дорослих пацієнтів. Стосовно генотип-специфічної активності вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка». **Протипоказання.** Гіперчутливість до активних компонентів або будь-якої допоміжної речовини. Сумісне застосування із розувастином або препаратами звіркою (*Hypersicut perforatum*). **Побічні реакції.** Втомлюваність та головний біль, зниження рівня гемоглобіну до <10 г/дл та <8,5 г/дл протягом лікування спостерігалося в 39% та 13% пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавірином, відповідно. Серцева аритмія – випадки важкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у випадку застосування препарату Харвоні разом з аміодароном та/або іншими препаратами, які знижують частоту серцевих скорочень (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливі заходи безпеки»). **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. **Виробник.** Гілеад Сайенсиз Айеленд ЮС / Gilead Sciences Ireland UC. Р.П. 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.

* Згідно даних Державного реєстру лікарських засобів України, станом на 18.10.2016.

Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Дата оформлення: жовтень, 2016.

Торгова марка «GILEAD», логотипи «GILEAD» і «HARVONI» є торговими марками корпорації «Gilead Sciences, Inc.» або пов'язаних з нею компаній. © 2016 Gilead Sciences, Inc. Усі права застережені. AO&EM 09/16