

Ирина ШИРОКОВА, «Ремедиум»

10.21518/1561-5936-2018-5-46-50

# «Универсальная. Короткая. Твоя»

Современные подходы к терапии заболеваний печени обсудили ведущие специалисты России, США, Франции, Великобритании и Испании в рамках юбилейной 10-й Международной конференции «Белые ночи гепатологии», состоявшейся в Санкт-Петербурге 31 мая – 1 июня 2018 года. Большой резонанс вызвали сообщения о регистрации в России первой восьминедельной пангенотипной фиксированной комбинации Мавирет (глекапревир/пибрентасвир) для лечения хронического гепатита С (ХГС) и новых революционных перспективах для пациентов.

## Ключевые слова:

гепатит С, генотипы, эволюция терапии, интерфероны, безинтерфероновые комбинации, пангенотипная схема, Мавирет

## БРЕМЯ ГЕПАТИТА

Гепатит С – серьезное инфекционное заболевание, которое встречается по всему миру, включая Россию, в которой его распространенность весьма высока (рис. 1). По данным ЦНИИЭ Роспотребнадзора, оценочное количество россиян, живущих с хроническим гепатитом С, составляет 3,6 млн человек [1, 2]. Из них только 780 000 официально зарегистрированы [1, 2].

Вирус гепатита С (ВГС) имеет 6 основных генотипов, и их распределение зависит от региона. Часть инфицированных лиц спонтанно избавляются от вируса в острый период болезни в течение 6 мес. после заражения без какого-либо лечения. Примерно у 60–80% инфицированных гепатит С переходит в хроническую форму [3].

По данным ВОЗ, порядка 71 млн человек в мире страдают ХГС, который ежегодно уносит около 399 000 жизней, прежде всего из-за развития цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Вирус гепатита С также может провоцировать болезни сердца, почек, суставов, злокачественные опухоли [4].

Статистика смертности от гепатита С в нашей стране не ведется. Согласно мировой статистике, у 15–30% инфицированных пациентов в течение 20 лет развивается цирроз печени, приводящий в том числе и к летальному исходу [3]. Кроме того, смертность от внепеченочных причин у людей с гепатитом С в 2 раза выше, чем в популяции [4].

«От 2 до 4% населения России может болеть гепатитом С, – отметил в ходе

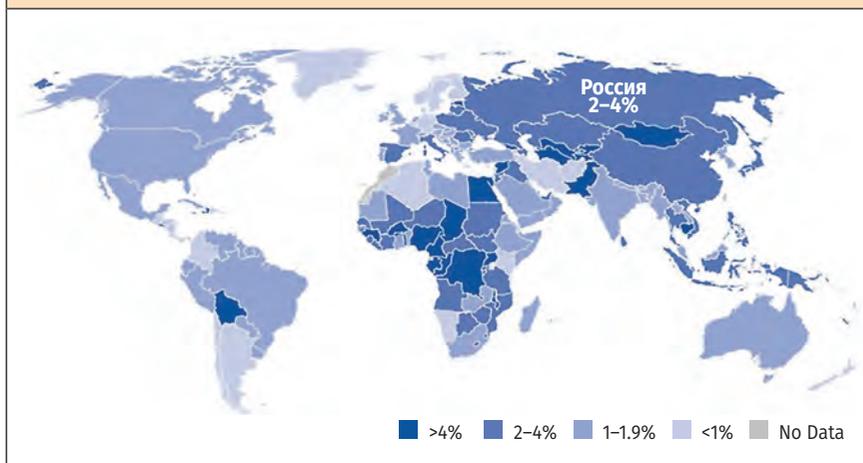
## SUMMARY

**Keywords:** hepatitis C, genotypes, therapy evolution, interferons, non-interferon combinations, pan-genotype scheme, Maviret.

The leading experts of Russia, the United States, France, Great Britain and Spain discussed modern approaches to the therapy of liver diseases within the framework of the 10th International Conference «White Nights of Hepatology» held in St. Petersburg on May 31 – June 1, 2018. The reports on the market authorization in Russia of the first eight-week pan-genotypic fixed-dose combination Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) and new revolutionary perspectives for patients had great resonance.

Irina SHIROKOVA, Remedium.  
«Universal. Short. Yours.»

РИСУНОК 1 Распространенность ХГС в России



Source: Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect, 2011, 17: 107-115.

конференции «Белые ночи гепатологии – 2018» **Василий Исаков**, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов. – Наша страна занимает 5-е место в мире по числу пациентов, страдающих этим заболеванием. На первом месте находится Китай» [5].

### **EASL: ПРОСТОТА И БЫСТРОТА – ПУТЬ К ЭЛИМИНАЦИИ ГЕПАТИТА С**

Ученые предпринимали немало попыток по созданию вакцины от вируса гепатита С. Но, несмотря на все усилия, им не удалось решить данную задачу ввиду большой вариабельности возбудителя. Известно, что вирус гепатита С (РНК-содержащий вирус, открытый в 1989 г., относящийся к семейству Flaviviridae) имеет 6 основных генотипов и несколько субтипов. В РФ распространены по убывающей частоте генотипы 1, 3 и 2. Среди подтипов чаще встречается 1b (52,8%), чем 1a (2,1%), что аналогично европейской популяции, а также 3a (36,3%), генотип 2 – в 8,1% [6].

Первые попытки лечения хронического вирусного гепатита С начались в 80-х гг. прошлого столетия с монотерапии интерфероном-α (ИФН-α). Вскоре метод усовершенствовали, включив в схему лечения рибавирин. Таким образом, терапия стала комплексной. Несколько позже появились пегилированные интерфероны (ПегИФН-α) [7], а начиная с 2000 г. и на протяжении длительного времени основу лечения ХГС составляла двойная терапия ПегИФН-α (инъекция 1 раз в неделю) с рибавирином (пероральный прием). Однако эффективность применения этих препаратов составляла в среднем 50% (при первом генотипе – 40%, при других – до 80%). У больных с циррозом печени эффективность была еще ниже, курс лечения составлял 48 недель для пациентов, инфицированных генотипом 1, а нежелательные явления часто затрудняли лечение. Значительная часть пациентов не могла получать данную терапию

из-за наличия сопутствующих заболеваний, ограничивающих применение препаратов интерферона или рибавирина в связи с высоким риском осложнений [6, 8, 9].

В 2011 г. ситуация с лечением ХГС кардинально изменилась после появление за рубежом, а затем и в России препаратов прямого противовирусного действия (ПППД, direct-acting antiviral, DAA). Их внедрение привело к определенным изменениям в терапии больных ХГС и расширило показания к лечению пациентов, ранее не имевших шансов [10]. Включение ПППД в схему тройной терапии с пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином позволило увеличить частоту достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) до 68–75% [10–14].

В 2014 г. началась эпоха безинтерфероновых режимов противовирусной терапии во всем мире [10].

По словам Василия Исакова, еще 10 лет назад специалисты отмечали сравнительно невысокую эффективность и риск осложнений на фоне терапии ХГС, включающей интерферон и рибавирин. Все изменилось с появлением безинтерфероновой схемы лечения. «Ни в одной области медицины мы не видим такого прогресса, как в гепатологии, – подчеркнул он. – Общие свойства безинтерфероновых комбинаций – безопасность и возможность перорального введения». **Грэхем Фостер**, профессор гепатологии университетской клиники королевы Марии (Queen Mary) лондонского университета, подчеркнул, что у врачей оставалась мечта – получить в свое распоряжение пангенотипный препарат, подходящий для большинства пациентов с ХГС и решающий сохранявшиеся проблемы терапии. И эта мечта недавно осуществилась с появлением препарата Мавирет, разработанного компанией AbbVie. Он представляет собой комбинацию глекапревира (пангенотипный ингибитор N53/4A) и пибрентасвира (пангенотипный ингибитор NS5A) [5]. Весной 2018 г. Европейская ассоциация по заболеваниям печени (EASL) внесла очередные изменения в Рекомендации по лечению хронического

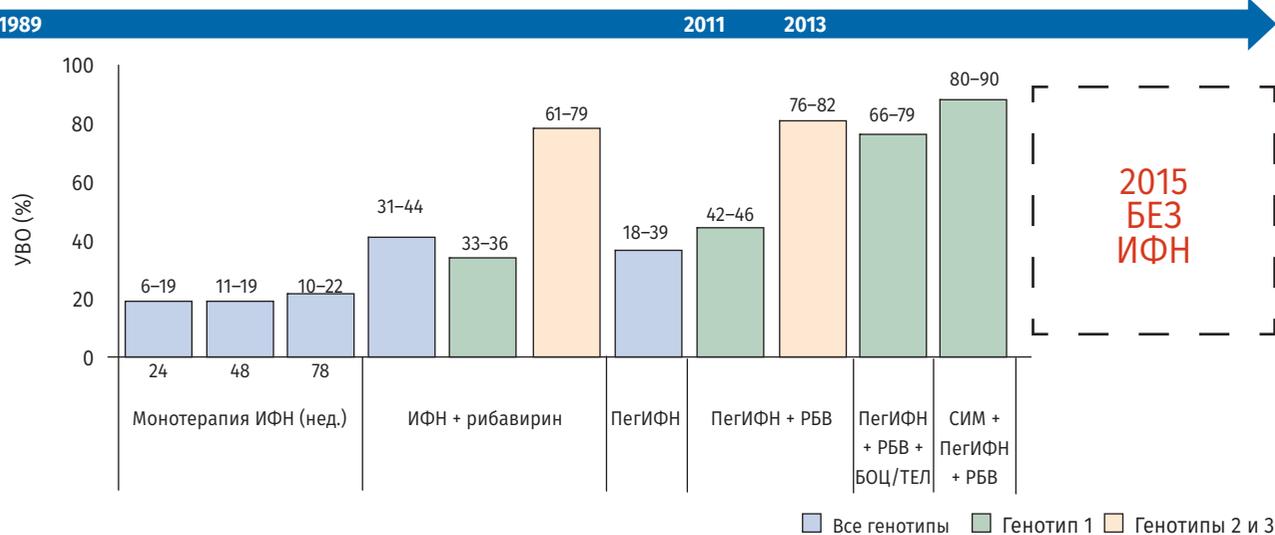
вирусного гепатита С, с основными из них участников конференции ознакомил ведущий гепатолог Великобритании д-р **Эшли Браун**. По его словам, интерфероновая терапия, а также использование рибавирина более не рекомендуются в лечении гепатита С. Кроме того, следует применять неинвазивные методы для оценки состояния печени. «Я считаю, что оба изменения имеют большое значение по ряду причин, прежде всего, для элиминации вируса гепатита С, которая вполне реальна, – сообщил он. – Нам важно лечить как можно больше пациентов и по возможности быстрее». Как отметил ученый, чтобы вылечить всех пациентов, важно не только выделить бюджетные средства на терапию, но и убедить пациентов в необходимости лечения. Эшли Браун обратил особое внимание на то, что инвазивная диагностика и сложное длительное лечение зачастую не удовлетворяют пациентов. «Самое важное в терапии гепатита С – это возможность врача лечить большое количество пациентов, максимальное упрощение лечебного процесса, которое достигается применением безинтерфероновых препаратов в таблетированной форме и минимизацией количества исследований, – подчеркнул он. – Это реальный путь к элиминации гепатита С» [5].

### **ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ РЕАЛИИ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

Все этапы эволюции терапия ХГС прошла и в России, начиная с монотерапии интерфероном (рис. 2).

Сегодня среди методов терапии ХГС, которые официально применяются в России, можно выделить схемы с использованием интерферона и без него. Вопреки рекомендациям EASL и несмотря на сравнительно невысокую эффективность, низкую приверженность пациентов и сложность ведения больных (требуется больше анализов до и во время терапии), интерфероновые схемы широко применяются в российской клинической практике. Такая тенденция объясняется стремлением

РИСУНОК 2 Распространенность ХГС в России



Davis GL, et al. N Engl J Med 1989; 321:1501–1506; Poynard T, et al. N Engl J Med 1995; 332:1457–1462; McHutchison JG, et al. N Engl J Med 1998; 339:1485–1492; Poynard T, et al. Lancet 1998; 352:1426–1432; Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2000; 343:1666–1672; Linsay KL, et al. Hepatology 2001; 34:395–403; Pockros PJ, et al. Am J Gastroenterol 2004; 99:1298–1305; Manns MP, et al. Lancet 2001; 358:958–965; Fried MW, et al. N Engl J Med 2002; 347:975–982; Poordad F, et al. N Engl J Med 2011; 364:1195–1206; Jacobson IM, et al. N Engl J Med 2011; 364:2405–2416; Simeprevir prescribing information, November 2013; Lawitz E, et al. N Engl J Med 2013; 368:1878–1887; Zeuzem S, et al. Hepatology 2013; 58(Suppl 1):733A; AbbVie press release 2014 [Accessed 25-02-14]; Gilead press release 2013 [Accessed 25-02-14]; Sulkowski MS, et al. N Engl J Med 2014; 370:211–221.

максимально снизить стоимость терапии, при том что, по данным фармакоэкономических исследований, стоимость случая излечения ниже при использовании, некоторых безинтерфероновых схем.

В 2015 г. в России появилась первая безинтерфероновая 3D-схема терапии ХГС – препарат Викайра Пак, которая кардинально изменила возможности и прогноз лечения. Терапия ХГС 1 GT стала высокоэффективной, сравнительно безопасной и относительно быстрой. Данный метод постоянно совершенствовался: сначала из схемы терапии исключили рибавирин, затем сократили срок лечения до 8 нед. у ранее не получавших лечения пациентов с ХГС генотипа 1b без выраженного фиброза (F3 по Metavir) и цирроза печени (F4 по Metavir) [15]. Предложенная схема решила многие проблемы у больных ХГС с GT1, включая сложные популяции (пациенты с хронической болезнью почек, ко-инфекцией и т. п.).

Однако возможности лечения больных с распространенными в России ВГС GT2 и GT3 оставались ограниченными. Эта группа пациентов получала интерфероновую терапию. И даже

после появления в РФ софосбувира эффективность лечения пациентов с GT3 и циррозом печени не превышала 58–69% [16, 17].

### МАВИРЕТ – ВЕРШИНА ЭВОЛЮЦИИ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

«10 лет назад, когда мы впервые организовали конференцию «Белые ночи гепатологии», у нас было всего 100 участников и единственная терапевтическая опция для лечения гепатита С – двойная терапия с пегилированными интерферонами и рибавирином с довольно низкой эффективностью, – заметил Василий Исаков. – 10 лет спустя мы имеем возможность представить врачам пангенотипную схему терапии, которая может вылечить с почти 100% эффективностью пациентов с любым генотипом. У нас есть различные схемы терапии, которые позволяют лечить пациентов с фиброзом печени от F0 до F4, а также декомпенсированным циррозом. Я считаю, что это впечатляющая эволюция».

С появлением препарата Мавирет началась новая эра терапии гепатита С, которую отличает короткий курс: 8 недель для ранее не леченных пациентов без цирроза печени с ХГС всех

генотипов и 12 недель для всех ранее не леченных пациентов с ХГС всех генотипов с циррозом печени.

Эшли Браун представил на конференции данные по эффективности нефиксированной комбинации софосбувир + даклатасвир и безинтерфероновых схем 2-го поколения: глекапревир/пибрентасвир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксилепревир. Он подчеркнул, что из них в России зарегистрирован только глекапревир/пибрентасвир.

При высокой эффективности у пациентов с 1GT и 3GT без цирроза схема, включающая софосбувир + даклатасвир, имеет и ряд ограничений. Среди них – субоптимальная эффективность у пациентов с GT3 и циррозом; необходимость добавления рибавирина у некоторых категорий пациентов; минимальная длительность терапии – 12 недель.

Этих недостатков нет у пангенотипных ППД последнего поколения.

«Мы достигли финальной стадии эволюции терапии гепатита С: у нас в арсенале несколько великолепных вариантов лечения, – сообщил Эшли Браун. – Их главные преимущества – способность излечить большинство



и то, что у нас появилась возможность излечить гепатит и у большинства пациентов с циррозом, включая ГТЗ». Безусловным достоинством препарата Мавирет, по словам ученого, является то, что он не метаболизируется в почках, что важно для пациентов с хронической болезнью почек 4-й и 5-й стадий. Для него также характерны: высокий барьер к развитию резистентности; высокая частота УВО – более 97% во всех группах пациентов независимо от исходных характеристик; низкая частота НЯ и случаев отмены терапии по причине НЯ; упрощение обследования до начала лечения и мониторинга во время терапии; малое число межлекарственных взаимодействий. Эшли Браун также осветил рекомендации EASL по перелечиванию ХГС, в которых предлагается использовать комбинацию софосбувир + глекапревир/пибрентасвир в течение 12 нед. у пациентов, не достигших УВО при терапии безинтерфероновыми схемами. По его словам, сегодня продолжают исследования, касающиеся возможности перелечивания после применения безинтерфероновых комбинаций.

Данные реальной клинической практики в Европе подтвердили высокий уровень эффективности и благоприятный профиль безопасности препарата Мавирет, продемонстрированные в КИ. Об этом, в частности, заявил **Кристоф Саррацин**, профессор медицины госпиталя Университета Гете департамента гастроэнтерологии и гепатологии, руководитель гепатологического отделения и отделения трансплантологии, руководитель Комитета по разработке рекомендаций лечения гепатита С в Германии. Он поделился доступными данными использования Мавирета в различных немецких клиниках, отметив, что этот новый пангенотипный препарат позволяет эффективно и высокоступеночно лечить большинство пациентов с ХГС, «закрывая» нерешенные проблемы в терапии данного заболевания. Ученый сообщил, что сегодня в Германии зарегистрировано 205 тыс. пациентов с ХГС. Среди них наиболее высокая доля больных с ГТ1b, ГТ3 и ГТ1a. По словам Кристофа Саррацина,

сбор данных о результатах инновационного лечения проводился в 104 центрах Германии с 28 июля 2017 г. по 9 февраля 2018 г. Пациенты получали глекапревир/пибрентасвир в течение 8, 12 или 16 нед. в соответствии с локальной инструкцией по применению. В целом при оценке эффективности частота УВО12 регистрировалась у 97% пациентов в популяции. Терапия Мавиретом была безопасной и хорошо переносилась пациентами. Прекращение лечения в связи с НЯ происходило редко, не превысив 1%.

Профессор **Рафаэль Эстебан**, руководитель кафедр внутренних болезней и гепатологии в университетской клинике «Hospital Universitario Val d'Hebron» Барселоны, отметил, что Мавирет показал очень хорошие результаты у пациентов после трансплантации печени со сниженными ее функциями. Это особенно важно, учитывая, что такие больные с большим трудом отвечают на терапию ХГС.

«Революцией в терапии» назвал появление Мавирета **Тарик Асселах**, профессор медицины, руководитель отделения гепатологии INSERM UMR 1149 клиники Beaujon в Виши (Франция). Он также обратил внимание на большое количество терапевтических

возможностей препарата, в частности, на его применение у пациентов с хроническими заболеваниями почек, и хорошую переносимость. «Эффективность данной терапии достигает 98%», – подчеркнул ученый. «Нам необходима простая терапия, которая подходит практически всем пациентам с ХГС почти без ограничений в плане взаимодействия с другими лекарственными препаратами, допустимости приема при сопутствующих заболеваниях, – отметил Кристоф Саррацин. – И это должна быть эффективная терапия с УВО выше 96%. Еще недавно у нас не было такой возможности. Используемая в клинической практике пангенотипная схема «велпатасвир/софосбувир» имеет определенные ограничения при лечении вируса гепатита С 3 генотипа, ее длительность составляет 12 недель. Схема на основе глекапревира и пибрентасвира решила эту проблему, обеспечив эффективное лечение пациентов с ВГС генотипа 3 при длительности терапии 8 недель у ранее не получавших терапию пациентов без цирроза печени, которых большинство. Это шаг вперед на пути к достижению нашей главной цели – элиминации гепатита С во всем мире [5].

#### ИСТОЧНИКИ

1. Отчет ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора от 28.10.2016 на основании сведений формы №61 федерального государственного статистического наблюдения.
2. Никитин И.Г., Чуланов В.П., Андреева К.В., Мурашко М.М. Актуальные вопросы организации оказания медицинской помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2016, 1.
3. Информационный бюллетень ВОЗ, октябрь 2017, <http://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c>.
4. Sacoub P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*, 2016 Feb, 3 (1): 3–14.
5. X юбилейная международная конференция «Белые ночи гепатологии в Санкт-Петербурге», май-июнь 2018.
6. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С, Москва, 2017.
7. Гейвандова Н.И., Липов А.В. и др. Опыт лечения больных хроническим вирусным гепатитом с неблагоприятными предикторами ответа. Медицинский совет, 2016, 14.
8. Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 2009, 361: 580–93.
9. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 2015, 61 (1): 77–87.
10. Понжева Ж.Б., Семенова И.В. Лечащий врач, 2017, 2.
11. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2011, 364: 2405–16.
12. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1195–206.
13. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, 2011, 364: 2417–28.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1207–17.
15. Инструкция по применению препарата Викайра Пак AbbVie.
16. Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus SOfosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370: 211–221.
17. Инструкция по применению препарата Мавирет (глекапревир/пибрентасвир). Российская Федерация. 2018 AbbVie.
18. Maviret® tablets (glecaprevir/pibrentasvir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd.

