

doi: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-19-22

# Прорывные технологии в терапии гепатита С

Ирина Широкова, «Ремедиум», Надежда Калинина, «Эр Эм Аналитика»

В июле мир в 13-й раз отметил День борьбы с гепатитом – глобальной проблемой общественного здравоохранения, требующей самого пристального внимания. В ряду серьезных патологий особое место занимает гепатит С – опасное своими последствиями заболевание, для профилактики которого не разработано вакцин. В то же время отмечен существенный прогресс в его лечении, а также появление новых оптимальных решений, позволяющих значительно улучшить прогноз для пациентов.

**Ключевые слова:** гепатит С, генотипы, пангенотипные препараты прямого противовирусного действия, комбинированная терапия, софосбувир/велпатасвир, анализ рынка

## Hepatitis C treatment breakthroughs

Irina Shirokova, Remedium, Nadezhda Kalinina, RM Analytics Ltd

In July, World Hepatitis Day celebrated its 13 th year – a global public health problem that demands focused attention. Among these pathologies, hepatitis C holds a unique position as a disease with dangerous consequences. No vaccines have ever been developed for prevention against hepatitis C. At the same time, the treatment of this disease showed a meaningful progress, as well as new optimal solutions have been shown to significantly improve the prognosis in patients.

**Keywords:** hepatitis C, genotypes, pangentypic direct acting antivirals, combination therapy, sofosbuvir/velpatasvir, market analysis

### ПРОБЛЕМА МИРОВОГО ЗНАЧЕНИЯ

Согласно данным ВОЗ, гепатитом С инфицированы порядка 71 млн человек в мире. Заболевание встречается повсеместно, но наиболее высока его распространенность в регионе Восточного Средиземноморья (2,3%), а также в Европейском регионе – 1,5% [1].

Главная опасность гепатита С состоит в том, что болезнь, протекая бессимптомно, практически всегда переходит в хроническую форму и может привести к жизнеугрожающим последствиям – циррозу и раку печени.

В настоящее время примерно у 70% инфицированных развивается хроническая инфекция гепатита С. В этой группе больных риск развития цирроза печени – опасного осложнения, которое может привести к летальному исходу, в течение следующих 20 лет составляет от 15% до 30%. По оценке ВОЗ, в 2016 г. от гепатита С умерли приблизительно 399 000 человек, главным образом от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени) [1].

Как и во многих других странах мира, хронический гепатит С является серьезной проблемой

для российского здравоохранения. По словам **Владимира Чуланова**, профессора кафедры инфекционных болезней медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, доля людей с выявленным вирусом гепатита С колеблется от 2% до 4%. Более 3,5 млн россиян страдают хроническим гепатитом С. «Но выявлены не все заболевшие, многие люди живут, не зная, что они инфицированы», – считает эксперт. По его словам, пик заболеваемости приходится на возрастную группу 35–50 лет, причем с возрастом болезнь быстро прогрессирует [2].

Согласно имеющимся данным, в России от болезней, непосредственно связанных с хроническими вирусными гепатитами С и В, умирает порядка 27 тыс. человек в год. От цирроза печени в исходе хронического гепатита С ежегодно погибает около 14 тыс. россиян, от рака печени – около 1,6 тыс., что является довольно высокими показателями смертности [2].

По словам **Вадима Покровского**, академика РАН, советника директора Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, при гепатите С самостоятельно выздоравливает

только 20% заболевших. Оставшиеся 80% могут скрыто распространять этот вирус [3].

### ОТ ЛЕЧЕНИЯ К ИЗЛЕЧЕНИЮ

Отличительной особенностью вируса гепатита С (ВГС) является его генетическая неоднородность, обусловленная быстрой замещаемостью нуклеотидов. Для назначения курса лечения и прогнозирования течения заболевания важное значение имеет определение генотипа ВГС. На сегодняшний день ВОЗ выделяет шесть основных генотипов, распространенность которых варьируется в различных частях света. В целом известно о существовании 11 генотипов, поражающих людей в разных регионах [4].

По данным зарубежных авторов, генотип 1 составляет 60% случаев ВГС в странах с высоким и выше среднего уровнем доходов, генотип 3 (36%) чаще встречается в странах с уровнем дохода ниже среднего, а генотип 4 (45%) – в странах с низким уровнем дохода. Генотипы 1–3 широко распространены во всем мире, тогда как генотип 4 является эндемическим для Ближнего Востока и Африки [5]. Внутри каждого генотипа существуют субтипы (известно более 90),

которые различаются по чувствительности к интерферону, по концентрации вируса в крови, по географическому распространению вируса. Самым распространенным субтипом вируса гепатита С в России является 1в (более 70% от общего числа случаев). Этот субтип считается наиболее опасным и плохо поддающимся лечению интерфероном. Следующие по частоте выявления в России – субтипы 1а, 3а, 2а [6].

Следует вспомнить, что до недавнего времени лечение гепатита С включало инъекции интерферонов и рибавирин. Метод позволял вылечить около половины пациентов, но сопровождался частыми, а и иногда и опасными для жизни побочными реакциями. Необходимый годовой курс терапии мог выдержать только ограниченный круг пациентов. Введение в схемы лечения ингибиторов протеазы позволило увеличить процент излеченных до 70%, однако лечение по-прежнему сопровождалось побочными эффектами [4]. По словам Вадима Покровского, гепатит С – один из примеров инфекций, ранее считавшихся неизлечимыми. Методы лечения гепатита С, которые применялись еще 5–10 лет назад, тяжело переносились пациентами. Не все больные могли пройти курс терапии до конца. Но сейчас появились очень эффективные и нетоксичные препараты, а с ними и возможность излечения вирусной инфекции [3]. Прорыв в терапии гепатита С связан с разработкой препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). После их успешного испытания кардинально изменилась концепция медикаментозного лечения пациентов с гепатитом С [7].

«В последние пять – семь лет в мире произошла революция в отношении разработки новых ЛС, – отметил Владимир Чуланов. – Сейчас в арсенале врачей-инфекционистов появились препараты, позволяющие лечить большинство пациентов с эффективностью более 95%» [2].

Следует отметить, что руководство ВОЗ 2018 г. рекомендует проводить

терапию гепатита С пангенотипными препаратами прямого противовирусного действия (ПППД). К концу 2017 г. среди диагностированных носителей хронической инфекции гепатита С около 5 млн прошли курс лечения ПППД [1].

Одним из первых ПППД для лечения гепатита С стал препарат софосбувир, разработанный в 2013 г. компанией Gilead Sciences и выпущенный под торговым названием Sovaldi® (Совальди®).

Как известно, вирус гепатита С содержит одноцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК), протяженностью около 10 000 нуклеотидов. Действие софосбувира направлено на подавление репликации цепочки РНК на основании матричной РНК (самокопирование) за счет соединения с активным центром белка NS5B вируса, так называемой РНК-зависимой РНК-полимеразы, которая отвечает за передачу генетической информации вирусам в процессе репликации.

В 2016 г. препарат был зарегистрирован в России. Согласно российской инструкции софосбувир в комбинации с рибавирином может применяться при 1, 2 и 3 генотипах ВГС, а софосбувир с рибавирином и пегилированным интерфероном альфа (СОФ + ПегИФН-альфа + РБВ) – при генотипах 1 и 3 [7].

С тех пор на фармацевтическом рынке стали ежегодно появляться новые препараты прямого противовирусного действия. Выделяют 4 группы препаратов, различающихся в зависимости от мишени и механизма действия: ингибиторы вирусной протеазы NS3; ингибиторы белка NS5A, участвующего в формировании репликативного комплекса ВГС; нуклеотидные и нуклеотидные ингибиторы РНК-полимеразы NS5B и комбинированные препараты [8].

### НОВЫЙ ШАГ В ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

В лечении гепатита С, как правило, применяют комбинации препаратов прямого противовирусного дейст-

вия. Убедительным примером эффективной комбинации является инновационный препарат Эпклюза® (Eprclusa®), обладающий пангенотипной активностью [9].

Оценка эффективности и безопасности сочетания софосбувира и велпатасвира была проведена в различных популяциях пациентов с помощью серии клинических исследований (КИ) III фазы под общим названием ASTRAL (ASTRAL-1, 2, 3, 4 и 5). Исследования ASTRAL показали, что софосбувир/велпатасвир высокоэффективен при всех генотипах ВГС и на разных стадиях поражения печени и поэтому является пангенотипной и панфибротичной схемой лечения [9].

В исследованиях ASTRAL-1,2 и 3 приняли участие 1035 пациентов с генотипами 1, 2, 3, 4, 5 или 6 ВГС, которые получали режим лечения в одной таблетке Эпклюза® в течение 12 недель. В анализируемой когорте были пациенты с неудачным опытом предшествующей терапии и пациенты с циррозом печени. 98% участников КИ достигли излечения [11]. В частности, исследование ASTRAL-1 включало пациентов, инфицированных 1, 2, 4, 5 или 6 генотипом ВГС, имеющих компенсированный цирроз печени. В данной группе устойчивый вирусологический ответ (УВО) отмечен у 99% пациентов, которые получали софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель. Анализ, проведенный в группе участников исследования ASTRAL-1, показал, что у пациентов, получавших софосбувир/велпатасвир, наблюдалось значительное улучшение самочувствия во время лечения и после достижения УВО [9].

Сопоставимые результаты были продемонстрированы и в группе пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС (исследование ASTRAL-5). Прием режима софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель обеспечивал простое, хорошо переносимое и высокоэффективное лечение для больных данной

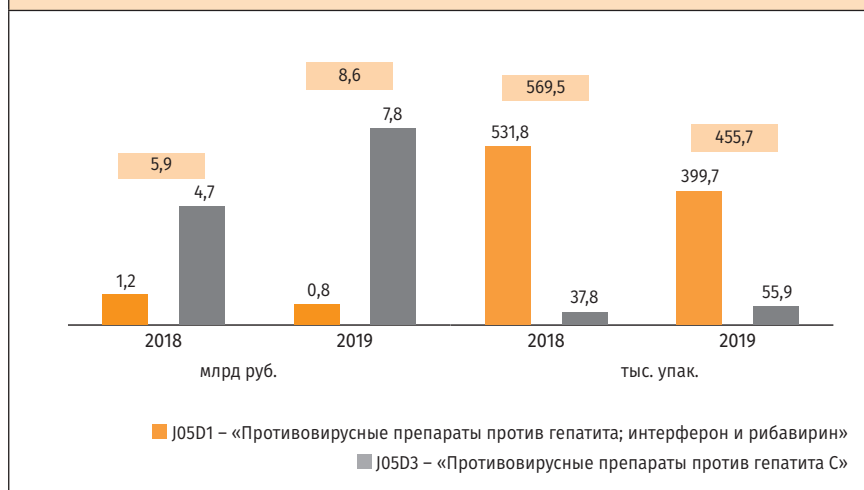
группы. Препарат продемонстрировал эффективность у широкого круга пациентов при большом диапазоне схем сопутствующей антиретровирусной терапии. Полученные данные позволяют использовать его у большинства пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, включая больных с предшествующим опытом лечения, а также компенсированным циррозом печени [11].

Кроме того, препарат Эпклюза® в режиме 12 недель и в комбинации с рибавирином подтвердил свою эффективность и у пациентов с декомпенсированным циррозом, для которых выбор терапевтических возможностей ограничен [12].

Данные КИ III фазы препарата Эпклюза® показали, что данная противовирусная комбинация может способствовать решению многих открытых медицинских проблем, ассоциированных с ХГС. Комбинация софосбувир/велпатасвир облегчает подбор терапии, поскольку один и тот же режим 12 недель подходит для всех генотипов и не зависит от стадии фиброза [9]. Но в случае перелечения пациентов с неудачной терапией режимом, включающим NS5A, требуется увеличение продолжительности приема режима софосбувир/велпатасвир до 24 недель и добавление в схему рибавирина [13].

Доказано, что наличие в составе софосбувира обеспечивает высокую эффективность и минимальный набор существенных межлекарственных взаимодействий (DDI), а его комбинация с велпатасвиром, мощным ингибитором NS5A последнего поколения, входит в стандарты терапии хронической инфекции гепатита С во всем мире. Однократный прием препарата (одна таблетка один раз в день) улучшает приверженность терапии, а отсутствие лактозы и глютен делает схему лечения подходящей для пациентов, страдающих непереносимостью или аллергией на эти вещества [9]. Режим софосбувир/велпатасвир обладает благоприятным профилем безопасности и эффективен на всех

**РИСУНОК 1.** Динамика объемов продаж препаратов<sup>1</sup> для лечения гепатита С в стоимостном и натуральном выражениях, 2018–2019 гг.



<sup>1</sup> Анализировались ЭрMRA группы 4-го уровня: J05D1 – «Противовирусные препараты против гепатита; интерферон и рибавирин» и J05D3 – «Противовирусные препараты против гепатита С».

Источник: IQVIA

стадиях заболевания печени, включая декомпенсированный цирроз, благодаря отсутствию в составе ингибиторов протеазы, применение которых ограничено у пациентов с продвинутым поражением печени [9]. Учитывая характеристики режима софосбувир/велпатасвир, данную комбинацию можно считать оптимальным решением на пути к элиминации вируса гепатита С [9].

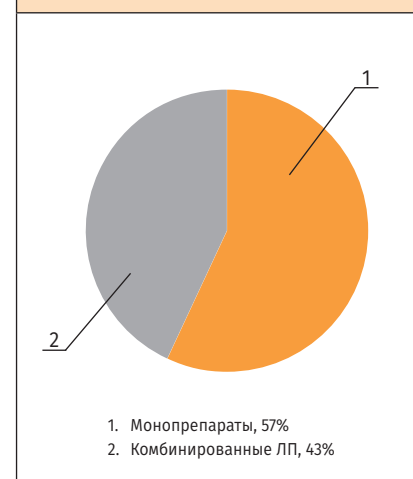
«Препарат Эпклюза® в КИ продемонстрировал высокую эффективность независимо от генотипа вируса гепатита С и стадии фиброза печени, что сегодня подтверждено обширной реальной клинической практикой во всем мире», – подчеркнул **Игорь Никитин**, директор Лечебно-реабилитационного центра Министерства здравоохранения РФ [14].

### С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ АНАЛИТИКИ

Согласно данным компании IQVIA, по итогам 2019 г. объем продаж препаратов для лечения гепатита С составил 8,6 млрд руб в ценах закупки, было реализовано порядка 455,7 тыс. упаковок (рис. 1). По сравнению с 2018 г. рынок вырос на 46% в стоимостном выражении, однако сократился на 20% в натуральном (рис. 1).

Как уже говорилось, на протяжении долгого времени стандартная терапия гепатита С была основана на применении комбинации монопрепаратов: интерферонов (направленных на подавление деления вируса и его развития) и рибавирина – сильного противовирусного средства, проникающего в инфицированные клетки и действующего на РНК и ДНК вирусов [15]. В последнее время

**РИСУНОК 2.** Долевое соотношение комбинированных средств и монопрепаратов на рынке средств для лечения гепатита С, % руб., 2019 г.



Источник: IQVIA

на фармацевтическом рынке появляется все больше комбинированных средств, представляющих собой сочетания несколько активных веществ в фиксированных комбинациях. По итогам 2019 г. на долю комбинированных препаратов пришлось порядка 43% объема продаж в стоимостном выражении (рис. 2), что выше на 126% по сравнению с 2018 г. В 2019 г. Минздрав РФ зарегистрировал, а с 2021 г. одобрил включение в список ЖНВЛП нового

комбинированного противовирусного препарата прямого действия Эпклюза® от компании Gilead, применяемого для лечения гепатита С всех генотипов. Коммерческая доступность препарата Эпклюза® на территории РФ обеспечивается с апреля 2020 г. «Такие современные противовирусные препараты прямого действия, как Эпклюза®, обладают рядом преимуществ по сравнению со стандартными схемами

лечения, – констатировал Игорь Никитин. – Важно отметить, что Эпклюза® предлагает универсальный режим в одной таблетке для однократного приема в день в течение 12 недель для большинства пациентов с гепатитом С. Появление этого препарата расширит возможности современной терапии для российских пациентов с хроническим гепатитом С, предоставив им качественное и эффективное терапевтическое решение» [14]. 

#### ИСТОЧНИКИ

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
2. <https://tass.ru/obschestvo/6709584>.
3. Передача «Телемедицина» от 27 февраля 2019 г. Режим доступа: <https://otr-online.ru/programmy/segodnya-v-rossii/vadim-pokrovskiy-35889.html>.
4. Быковченко И., Прожерина Ю., Денисова М. Гепатит ни А, ни В сегодня. *Ремедиум*. 2016;(9):37-43. doi: 10.21518/1561-5936-2016-9-37-43.
5. Syed-Mohammed Jafri, Stuart C. Gordon. Epidemiology of Hepatitis C. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018 Nov; 12(5): 140-142. doi: 10.1002/cld.783.
6. Литусов Н.В. *Вирус гепатита С. Иллюстрированное учебное пособие*. Екатеринбург; 2017.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Совальди®, МЗ РФ, 2019.
8. Кичатова В.С., Кюрегян К.К. Современный взгляд на резистентность к препаратам прямого противовирусного действия при лечении вирусного гепатита. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2019;8(2).
9. Zignego A.L., Monti M., Gragnani L. Sofosbuvir/Velpatasvir for the treatment of Hepatitis C Virus infection. *Acta Bio Med*. 2018;89(3):321-323. doi: 10.23750/abm.v89i3.7718.
10. Agarwal, EASL 2016, Poster SAT-195.
11. Wyles D., Bräu N., Kotttilil S. et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6-12. doi: 10.1093/cid/cix260.
12. Curry M.P., O'Leary J.G., Bzowej N. et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for XFC in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618-2628. doi:10.1056/NEJMoa1512614.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эпклюза®, МЗ РФ, 2019.
14. Gilead Sciences объявила о регистрации в России препарата Эпклюза® для лечения хронического гепатита С. Пресс-релиз от 19 августа 2019 г.
15. Инструкция по применению лекарственного препарата Рибавирин. ЛСР-002180/07-220419. Дата регистрации: 15.08.2007. Дата переоформления: 22.04.2019.



## кроме того...

### Чем отличается ускоренная регистрация вакцины в России и в США

FDA готова одобрить американские вакцины от коронавируса по ускоренной схеме, до завершения III фазы клинических испытаний. Это будет возможно при условии положительных промежуточных результатов КИ, если станет ясно, что «преимущества перевешивают риски» ее применения. Первая в мире вакцина от COVID-19 «Гам-Ковид-Вак» (ТН Спутник V) была зарегистрирована 11 августа в России по ускоренной схеме, после II

стадии КИ с участием 38 добровольцев. Ее разработал НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи при поддержке Российского фонда прямых инвестиций (РФПИ). 10 августа Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) выступила с открытым обращением, призывающим Минздрав РФ отложить государственную регистрацию вакцины «Гам-Ковид-Вак», пока она не пройдет успешно все стадии клинической разработки (I, II и III стадии КИ). Свою позицию в компании обосновали тем, что вакцина не завершила тестирование с необходимым количеством участников:

третья фаза КИ предполагает участие нескольких тысяч человек. По данным АОКИ, согласно государственному реестру клинических исследований, вакцина Центра Гамалеи против вируса MERS все еще находится в исследовании фазы I-II, завершить которое планируется только к 31 декабря 2020 г. (РКИ №506 и 507 от 09.09.2019 г.). Директор АОКИ Светлана Завидова пояснила Remedium, чем отличается ускоренная регистрация вакцины в США от нашей: «О какой вакцине они говорят, мы не знаем. Допустим, это Модерна (mRNA-1273). В I фазе КИ приняло участие 120 человек, во II

фазе – 600 человек. 27 июля Модерна начала III фазу, на 30000 человек. Вакцина, исследованная на 720 участниках, пока не зарегистрирована, а вакцина, исследованная на 38 добровольцах (Гамалеи), зарегистрирована. Ускоренная регистрация российской вакцины стала возможной благодаря ПП РФ №441 от 03.04.2020 г., действующему до 1 января 2021 г. Тогда же закончится и срок действия временного РУ на «Гам-Ковид-Вак». Пострегистрационные исследования планируется начать 4-5 сентября, для них требуется набрать 40 тыс. добровольцев.



**ЗАЛАГЕЛЬ® Интим**  
 Guinea Laboratorios S.L.U;  
 ООО «ЭГИС-РУС»



**СОСТАВ:** уникальная комбинация бактерицидных компонентов масла чайного дерева – терпинен-4-ол и 1,8-цинеол (эвкалиптол), бетаин.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** гель увлажняющий для интимной гигиены, фл. 200 мл

**ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ:** Для снижения проявления симптомов жжения и зуда вульвовагинальной области:

- при вагинальных инфекциях, вызванных грибами (*Candida spp.*) и другими инфекциями;
- при сухости слизистой, вызванной гормональными изменениями (менопауза, прием контрацептивов);
- при раздражении мочой при недержании мочи.

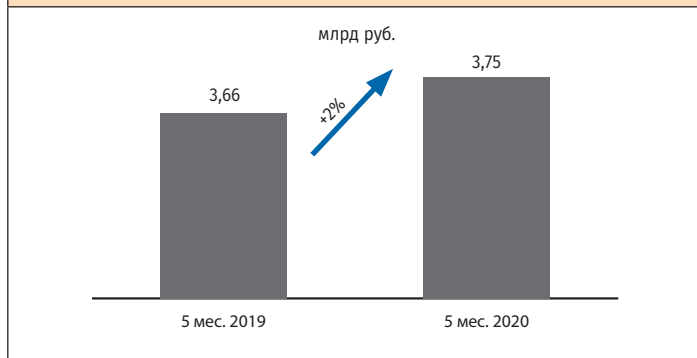
**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ:** интравагинально, однократно. Аджьювантное использование при ВВК: Залаин свечи + Залагель Интим

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

**Рынок препаратов для лечения вагинальных инфекций**

Во многих странах мира отмечаются высокие темпы роста распространенности вагинальных инфекций, которые занимают ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Согласно данным розничного аудита IQVIA, с января по май 2020 г. объем рынка препаратов для лечения гинекологических заболеваний составил 8,20 млн упаковок, или 3,75 млрд руб. в ценах конечного потребления, что выше на 2% аналогичного периода прошлого года [1].

**РИСУНОК.** Динамика препаратов для лечения гинекологических заболеваний в стоимостном показателе, 5 мес. 2019 – 5 мес. 2020 г.



Источник: розничный аудит IQVIA (АТС-группа 2-го уровня G01 - «Антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний»; интравагинальные ЛП)

Вульвовагинальный кандидоз вызывается грибами рода *Candida*. Типичные симптомы кандидоза включают: зуд, болезненность, диспареунию, дизурию и аномальные выделения из влагалища. В 2020 г. фармацевтическая компания «ЭГИС-РУС» расширила линейку гинекологического направления под брендом Залаин новым косметическим средством ЗАЛАГЕЛЬ® Интим. Это увлажняющий гель для интимной гигиены с уникальной комбинацией масла чайного дерева (обладает противогрибковой, антибактериальной, противовирусной, антипротозойной, противозудной, противовоспалительной и дезодорирующей активностью) и слабощелочным pH 8–9 [2]. ЗАЛАГЕЛЬ® Интим способствует защите от инфекций, которые могут появиться во время приема контрацептивов или антибиотиков, при менструации, беременности, после родов, при сухости влагалища, недержании мочи, цистите, а также после полового контакта. Кроме того, гель помогает предотвращать рецидивирующие инфекции. А при комплексном применении вместе с антимикотическими препаратами ЗАЛАГЕЛЬ® Интим позволяет повысить комфорт от проводимой терапии [2].

**Список литературы:**

1. Розничный аудит IQVIA.
2. Сайт компании «ЭГИС»: <https://ru.egis.health/a/zalagel-intim-novinka-dlya-ezhednevnogo-podderzhanija-zhenskogo-intimnogo-zdorovya>.