

И. А. Карпов, Д. Е. Данилов

ЛЕЧЕНИЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЧАСТИЯ В 25-Й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ АЗИАТСКО-ТИХООКЕАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Сотрудники кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»: заведующий кафедрой, профессор, доктор медицинских наук И. А. Карпов и доцент, кандидат медицинских наук Д. Е. Данилов приняли участие в 25-й Международной Конференции Азиатско-Тихоокеанской Ассоциации по изучению заболеваний печени (APASL 2016), которая состоялась 20–24 февраля 2016 года в городе Токио (Япония). Поездка была организована при содействии в спонсорской помощи ОО «Белорусская ассоциация врачей» (отдельное спасибо председателю БАВ Дмитрию Евгеньевичу Шевцову), членами которой являются не только делегаты данной Конференции, но и практически все сотрудники кафедры инфекционных болезней.

Во время поездки сотрудники кафедры при поддержке Посольства Республики Беларусь в Японии (отдельное спасибо Послу Республики Беларусь в Японии Сергею Кимовичу Рахманову) совершили ознакомительное посещение одной из клиник города Токио (Токуо Takanawa Hospital), где местные врачи показали принцип действия клиники, организацию первичной и стационарной медицинской помощи, а также оборудование для проведения инструментальных и клинично-лабораторных обследований. Несмотря на небольшой размер японской больницы, в штате имеется 5 специалистов по инфекционным болезням, которые работают не только с широким спектром инфекционной патологии, но и оказывают консультативную помощь в рациональной антибиотикотерапии и лечении сепсиса.

В рамках Конференции сотрудниками были опубликованы тезисы научного исследования, а также представлен стендовый доклад «Comparative Study of Efficacy of Lamivudine and Tenofovir in Treatment for Chronic

Hepatitis B» (Danilau D., Karpov I., Litvinchuk D., Eremin V.) [1], проведено выступление в виде устной презентации и ответов на вопросы ученых из разных стран.

По результатам прошедшей 25-й Международной Конференции Азиатско-Тихоокеанской Ассоциации по изучению заболеваний печени (APASL 2016), доклад доцента Дмитрия Евгеньевича Данилова, в котором были представлены материалы его будущей диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук был отмечен в числе победителей одной из номинаций лучших докладов Конференции.

В процессе Конференции сотрудники кафедры ознакомились с последними мировыми данными в области инфекционной гепатологии. В первую очередь, в связи с появлением целого ряда новых лекарственных средств интерес представляют схемы лечения хронического вирусного гепатита С (ХВГС).

Лечение вирусного гепатита С в целом не отличается от европейского протокола [2].

Все пациенты без этиотропной терапии или с терапией в анамнезе с компенсированным или декомпенсированным хроническим заболеванием печени, обусловленным ВГС, должны рассматриваться для терапии.

Лечение должно быть приоритетным для пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени (METAVIR уровень F3-F4).

Пациентов с декомпенсированным циррозом печени (Child-Pugh В и С) следует срочно лечить с применением безинтерфероновых режимов.

С учетом того, что в Азиатско-Тихоокеанский регион входят различные страны, в том числе с низким уровнем доходов населения, а также в связи с отсутствием регистрации ЛСПД в некоторых странах региона интер-

ферон по-прежнему играет важную роль в лечении ХВГС. Было отмечено, что интерферон может с успехом использоваться у пациентов 2–3 генотипов в связи с достаточно высоким уровнем вирусологического ответа (УВО) у пациентов с данными генотипами. В то же время при 1 генотипе использование интерферона возможно только у пациентов с благоприятными предикторами УВО, в том числе генетическими. В качестве наиболее известного рассматривается полиморфизм ИЛ28В [3, 4]. Таким образом, на настоящий момент представляется достаточно важным выделение дополнительных предикторов ответа у пациентов с 1 генотипом, помимо ИЛ28В [5].

Лечение пациентов с 1 генотипом ВГС

Сочетание Софосбувир с Рибавирином в качестве двухкомпонентной терапии не должно использоваться у пациентов, инфицированных генотипом 1.

В условиях, когда ни одна из предложенных схем не доступна, двухкомпонентная комбинация ПегИФН-α с Рибавирином или трехкомпонентная комбинация ПегИФН-α, Рибавирин и, либо Телапревир, либо Боцепревир, остаются приемлемыми для отдельных пациентов, которые, вероятно, могут ответить на данную терапию, пока не появятся новые лекарственные средства прямого действия (ЛСПД) или не станут доступными по средствам.

Генотип 1, интерферон-содержащая схема.:

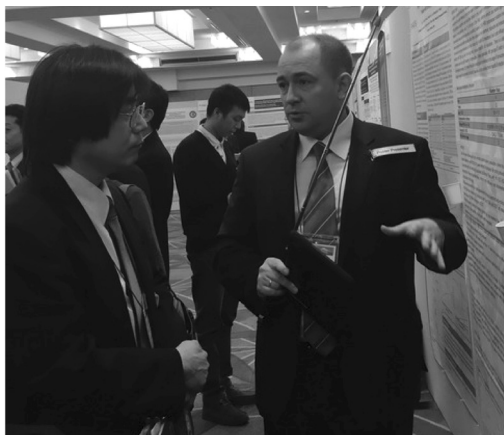
Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС, могут лечиться комбинацией еженедельного ПегИФН-α, ежедневного, в зависимости от массы тела, приема Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно), и ежедневного приема Софосбувира (400 мг) в течение 12 недель.

Генотип 1, безинтерфероновая схема 1:

Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС, могут лечиться безинтерфероновой комбинацией с фиксированной дозировкой: Софосбувир (400 мг) и Ледипасвир (90 мг) в одной таблетке один раз в день.

Пациенты без цирроза, в том числе без лечения в анамнезе, а также пациенты, которым уже проводилась терапия, должны лечиться этой комбинацией с фиксированной дозировкой в течение 12 недель без Рибавирина.

Пациенты с компенсированным циррозом, в том числе без лечения в анамнезе, а также пациенты, которым уже проводилась терапия, должны лечиться этой комбинацией с фиксированной дозировкой в течение 12 недель с ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно).



Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к использованию Рибавирина, или с плохой переносимостью Рибавирина в качестве лечения должны получать комбинацию с фиксированной дозировкой в виде сочетания Софосбувира и Ледипасвира в течение 24 недель без Рибавирина.

Лечение комбинацией с фиксированной дозировкой Софосбувир с Ледипасвиром и Рибавирином может быть продлено до 24 недель у пациентов, получавших терапию ранее, с компенсированным циррозом и негативными предикторами ответа, такими, как снижение количества тромбоцитов <math><75 \times 10^3 / \text{мкл}</math>.

Генотип 1, безинтерфероновая схема 2:

Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС, могут лечиться безинтерфероновым режимом, включающим комбинацию с фиксированной дозировкой: Омбитасвир (75 мг), Паритапревир (12,5 мг) и Ритонавир (50 мг) в одной таблетке (две таблетки один раз в день во время еды), а также Дасабувир (250 мг) (одна таблетка два раза в день).

Пациенты, инфицированные подтипом 1b, должны получить эту комбинацию в течение 12 недель без рибавирина.

Пациенты, инфицированные подтипом 1a, без цирроза должны получить эту комбинацию в течение 12 недель с ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно).

Пациенты, инфицированные подтипом 1a с циррозом должны получить эту комбинацию в течение 24 недель с ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно).

Эта схема, которая получила условное международное название «3D», представляет для нас наибольший интерес, поскольку данные лекарственные средства получили регистрацию у нас в стране и могут с успехом использоваться белорусским здравоохранением. С учетом преваляирования в Беларуси 1 генотипа (65–70%), а также выявления субтипа 1b у пациентов с 1 генотипом не менее, чем в 90% случаев, можно с уверенностью сказать, что с приходом данной схемы более половины наших пациентов имеют оптимальные шансы на полное выздоровление от ХВГС (достижение УВО), в том числе и пациенты с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС (свыше 95% у пациентов с генотипом 1b).

Первые результаты лечения, которые мы получили, используя данную схему, не могут не обнадеживать:

14 человек окончили терапию (5 пациентов достигли УВО24, все с циррозом А (Child-Pugh), 4 достигли УВО12, в том числе 1 пациентка с циррозом В (Child-Pugh), 4 пациента получили негативную ПЦР на окончании лечения – достигнут непосредственный вирусологический ответ (НВО), в том числе 1 пациент с циррозом А (Child-Pugh), 1 пациентка ожидает констатации НВО – ПЦР на момент написания статьи в работе);

1 женщина с генотипом 1a продолжает терапию: до 8 недели включительно имела вирусную нагрузку, было принято решение о продлении терапии до 24 недель (получены отрицательные ПЦР на 12 и 20 неделях);

3 человека находятся на различных стадиях лечения (в том числе женщина с генотипом 1a, у которой ПЦР стала негативной с 8 недели лечения);

6 человек только начали/начинают терапию;

1 человек с циррозом В-С (Child-Pugh) досрочно завершил терапию из-за развившихся явлений печеночной недостаточности на фоне бесконтрольного приема препарата.

Таким образом, предварительные результаты обнадеживают: пациенты с генотипом 1b прекрасно отвечают на терапию, в том числе и пациенты с циррозом печени. Что касается пациентов с субтипом 1a, терапия несколько сложнее, добавление рибавирина не всегда позволяет достичь оптимальных результатов, таким пациентам необходимо будет увеличивать длительность терапии до 24 недель. Необходим усиленный контроль за клинико-лабораторными показателями у пациентов с выраженными морфологическими изменениями в печени (цирроз В-С по Child-Pugh) с целью предупреждения развития печеночной недостаточности.

Генотип 1, безинтерфероновая схема 3:

Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС, могут лечиться безинтерфероновым режимом, включающим комбинацию ежедневного приема Софосбувира (400 мг) и ежедневного приема Симепревира (150 мг) в течение 12 недель.

На основе данных, полученных с другими безинтерфероновыми комбинациями, добавление ежедневного, в зависимости от массы тела, приема Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) рекомендуется у пациентов с циррозом печени.

У пациентов с циррозом печени и противопоказаниями к использованию рибавирина, должно быть рассмотрено увеличение продолжительности лечения до 24 недель.

Генотип 1, безинтерфероновая схема 4:

Пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС, могут лечиться безинтерфероновым режимом, включающим комбинацию ежедневного приема Софосбувира (400 мг) и ежедневного приема Даклатасвира (60 мг) в течение 12 недель.

На основе данных, полученных с другими безинтерфероновыми комбинациями, добавление ежедневного, в зависимости от массы тела, приема Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) рекомендуется у пациентов с циррозом печени.

У пациентов с циррозом печени и противопоказаниями к использованию рибавирина, должно быть рассмотрено увеличение продолжительности лечения до 24 недель.

Достаточно много информации было представлено о возможности лечения пациентов с 1 генотипом сочетанием Азунапревир с Даклатасвиром, однако в Европе данное сочетание в практическое руководство не вошло.

Вызывает большой интерес уже зарегистрированный в США режим Эльбасвир/Гразопревир, который появился позже остальных, но уже можно сказать о его перспективности, особенно у пациентов с циррозом, а также почечной недостаточностью.

Часть докладов были посвящены новому сочетанию Велпатасвир/Софосбувир, которое может применяться при всех генотипах вируса, регистрация препарата в США намечена на конец июня 2016 года.

Лечение пациентов с 2 генотипом ВГС

Лучшим вариантом лечения для пациентов, инфицированных 2 генотипом ВГС, является безинтерфероновое сочетание Софосбувира с Рибавирином.

Другие варианты могут быть полезны у малого количества пациентов, для которых данный режим не эффективен.

В случаях, когда оптимальные опции не доступны, сочетание ПегИФН-α с Рибавирином остается приемлемым.

Генотип 2, схема 1:

Пациенты, инфицированные 2 генотипом ВГС, должны получать лечение ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) и ежедневным приемом Софосбувира (400 мг) в течение 12 недель.

Терапия должна быть продлена до 16 или 20 недель у пациентов с циррозом печени, особенно если они имеют неэффективную терапию в анамнезе.

Генотип 2, схема 2:

Пациенты с циррозом печени и/или получавшие лечение ранее должны лечиться еженедельным введением ПегИФН-α, ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) и ежедневным приемом Софосбувира (400 мг) в течение 12 недель.

Генотип 2, схема 3:

Пациенты с циррозом печени и / или получавшие лечение ранее могут лечиться безинтерфероновым сочетанием ежедневного приема Софосбувира (400 мг) и ежедневного приема Даклатасвира (60 мг) в течение 12 недель.

Лечение пациентов с 3 генотипом ВГС

Три варианта лечения доступны для пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС.

Сочетание Софосбувир и Рибавирин не является оптимальным, в частности, у пациентов с циррозом, которые ранее не ответили на ПегИФН и Рибавирин.

На основании данных, полученных у пациентов с другими генотипами и результатов в небольшой группе пациентов инфицированных 3 генотипом тройная комбинация ПегИФН-α, Рибавирина и Софосбувира, кажется, может быть применимой.

Безинтерфероновая комбинация Софосбувира и Даклатасвира с или без Рибавирина, является еще одним привлекательным вариантом для пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС.

В случаях, когда оптимальные опции не доступны, сочетание ПегИФН-α с Рибавирином остается приемлемым.

Генотип 3, схема 1:

Пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС, можно лечить сочетанием еженедельного введения ПегИФН-α, ежедневного, в зависимости от массы тела, приема Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) и ежедневного приема Софосбувира (400 мг) в течение 12 недель.

Генотип 3, схема 2:

Пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС без цирроза можно лечить безинтерфероновой комбинацией ежедневного приема Софосбувира (400 мг) и ежедневного приема Даклатасвира (60 мг) в течение 12 недель.

Пациенты с циррозом печени и 3 генотипом ВГС без этиотропной терапии в анамнезе, а также получавшие лечение ранее, должны лечиться комбинацией с ежедневным, в зависимости от массы тела, приемом Рибавирина (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно) в течение 24 недель в ожидании дальнейших исследований сравнения 12 недель с Рибавирином и 24 недель с и без Рибавирина в этой группе пациентов.

Многочисленные и сложные лекарственные взаимодействия возможны с лекарственными средствами прямого действия, используемыми в лечении ХВГС, особенно, когда они используются в безинтерфероновых комбинациях. Таким образом, необходимо соблюдать строгие правила. Поскольку данные накапливаются, руководства по противопоказаниям и корректировкам дозирования необходимо постоянно отслеживать в специальных таблицах или на сайте www.hep-druginteractions.org, где они регулярно обновляются.

Что касается лечения хронического вирусного гепатита В (ХВГВ), то принципиально зарегистрированные опции не изменились. Ранее мы доказали, что Тенофовир, помимо лучшей устойчивости к развитию приобретенных мутаций резистентности, имеет преимущество над Ламивудином в вирусологической эффективности [6]. В настоящее время наиболее эффективными препаратами для лечения ХВГВ являются Тенофовир и Энтекавир, причем возможно комбинирование их приема с введением пегилированного интерферона альфа2а (ПЕГ ИФН α 2а), а с учетом отсутствия на белорусском фармацевтическом рынке Энтекавира, обращает на себя внимание схема сочетания Тенофовира с ПЕГ ИФН α 2а в течение 48 недель.

Целый ряд перспективных фармакологических субстанций в настоящее время находится на разных стадиях клинических исследований. Ближайшей перспективной молекулой является «Мирклудекс», который на стадии исследований показывает свою эффективность не только для пациентов с ХВГВ, но и в случаях коинфекции с вирусным гепатитом Дельта. По всей видимости, перспективные научные разработки в лечении ХВГВ пошли по пути исследования эффективных субстанций при ХВГС, когда в будущих схемах терапии будут присутствовать несколько (не менее 3) различных молекул, воздействующих на разные точки приложения репликации ВГВ в организме пациента.

В рамках Конференции было проведено обсуждение с зарубежными учеными возможностями и перспектив сотрудничества в научной области, участия в совместной Конференции, посвященной гепатологической тематике в рамках проведения II Международного Минского медицинского форума.

Многие безинтерфероновые схемы лечения ХВГС, которые доступны за рубежом, предлагаются по достаточно высокой цене. К сожалению, пользуясь отсутствием регистрации на белорусском фармацевтическом рынке некоторых схем, ряд препаратов реализуется контрафактным способом, без всякой возможности контроля качества.

Необходимо как можно быстрее внедрять в клиническую практику новые лекарственные препараты, появляющиеся за рубежом, что позволит улучшить результаты лечения пациентов с хроническими вирусными гепатитами «В» и «С», а также совершенствовать систему диагностики и диспансерного наблюдения таких пациентов, уменьшить риск лекарственной резистентности при терапии вирусных гепатитов, уменьшить вероятность развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, соответственно, уменьшить риск летальных исходов у инфицированных пациентов, а также снизить длительность лечения и стоимость терапии.

Появление и внедрение новых медицинских знаний невозможно без общения с научной прогрессивной общественностью, участие в знаковых Конференциях и Конгрессах по профильной тематике – необходимость для современной медицинской науки с целью оказания лечебной и диагностической помощи населению на самом современном уровне.

По результатам командировки в течение 2016 года планируется внедрить в учебный процесс и клиническую практику новые стратегии диагностики и лечения парентеральных вирусных гепатитов путем рассмотрения проблемы на практических занятиях со студентами УО «БГМУ», а также обсуждения с сотрудниками кафедры инфекционных болезней БГМУ, обучения врачей в процессе консультативных осмотров в больничных организациях здравоохранения г. Минска и во время проводимых семинаров и конференций.

Литература

1. Danilau, D. Karpov, I. & Litvinchuk, D. Comparative study of efficacy of lamivudine and tenofovir in treatment for chronic hepatitis B / D. Danilau, I. Karpov, D. Litvinchuk // *Hepatology International*. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 245–246.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 63, № 1. – P. 199–236.
3. Ge, D. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge et al. // *Nature*. – 2009. – Vol. 461, № 7262. – P. 399–401.
4. Данилов, Д. Е. et al. Влияние однонуклеотидного полиморфизма гена IL28B на эффективность терапии ПЕГ-ИФН/Рибавирином пациентов с 1 генотипом хронического вирусного гепатита С / Д. Е. Данилов et al. // *Медицинский журнал*. – 2015. – Vol. № 4, – P. 60–63.
5. Данилов, Д. Е. et al. Роль однонуклеотидных полиморфизмов в эффективности этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С 1-го генотипа препаратами интерферона и рибавирином / Д. Е. Данилов et al. // *Рецепт*. – 2015. – Vol. № 5, – P. 52–61.
6. Данилов, Д. Е. Сравнение эффективности ламивудина и тенофовира в лечении хронического вирусного гепатита В / Д. Е. Данилов // *Рецепт (Recipe)*. – 2014. – Vol. № 4, – P. 58–68.

Поступила 12.02.2016