

УДК 615.32 : 616.36.- 008.6

СОВРЕМЕННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТИТА С: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ЗАДАЧИ

© **Убеева Елена Александровна**

аспирант кафедры фармакологии
Бурятский государственный университет
Россия, 670002, Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36 а
E-mail: ubeeva.ip@mail.ru

© **Богоева Елена Аполлоновна**

кандидат медицинских наук, доцент
Бурятский государственный университет
Россия, 670002, Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
E-mail: elenabotoeva@list.ru

© **Убеева Ираида Поликарповна**

доктор медицинских наук, профессор
профессор ИГМАПО РМАНПО Минздрава России
Бурятский государственный университет
Россия, 670002, Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36 а,
E-mail: ubeeva.ip@mail.ru

© **Николаев Сергей Матвеевич**

доктор медицинских наук, профессор
Бурятский государственный университет
Улан-Удэ, 670002, ул. Октябрьская, 36 а
ведущий научный сотрудник ИОЭБ СО РАН
профессор ИГМАПО РМАНПО Минздрава России
E-mail: tatur75@mail.ru

Появление и возможность широкого применения препаратов прямого противовирусного действия, обладающих высокой эффективностью, лучшей переносимостью, доступностью в лечении вирусного гепатита С, позволяют решать важную социально значимую задачу. Достижения в изучении патогенеза, профилактике, диагностике и лечении заболевания трансформировали отношение к хроническому вирусному гепатиту С, позволили рассматривать теперь его как заболевание, контролируемое лечением с помощью препаратов прямого противовирусного действия. Однако несмотря на значительные успехи в фармакологии и появление нового рынка лекарственных средств актуальными остаются вопросы эффективности, безопасности, доступности противовирусной терапии, биоэквивалентности препаратов-дженериков и приверженности.

Ключевые слова: противовирусная терапия, гепатит С, препараты прямого противовирусного действия, glecaprevir, pibrentasvir, sofosbuvir, пангенотипическое лечение, резистентность.

Актуальность

Поиск новых эффективных препаратов для лечения вирусного гепатита С обусловлен высокой заболеваемостью, частым развитием затяжных и хронических форм, тяжелыми последствиями. Высокая мутационная изменчивость генома вируса гепатита С, постоянно меняющаяся антигенная структура позволяют

вирусу длительно персистировать в организме человека, формировать хронический процесс с развитием фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 7, 14].

Инфицирование вирусом HCV лежит в основе развития различных форм поражения печени, проявление которых может значительно варьировать от минимальных гистологических изменений до обширной фибротической трансформации органа и развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2, 3]. Внедрение в современную практику инфекционистов и гастроэнтерологов препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) улучшило переносимость терапии, позволило расширить показания к проведению противовирусной терапии (ПВТ) и достигать авиремии со значительно большей степенью вероятности [9, 11, 15].

В настоящее время основной целью терапии хронического гепатита С является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) на 12 и 24 неделях после завершения курса ПВТ, что соответствует излечению от ХВГС, поскольку вероятность отдалённых рецидивов на данный момент оценивается как крайне низкая. Достижение УВО коррелирует со снижением уровня АСТ и АЛТ и интенсивности воспалительных процессов на гистологическом уровне у пациентов без цирроза печени. В некоторых случаях с помощью достижения УВО пациентами с продвинутым фиброзом печени (F3 по шкале METAVIR) или циррозом печени (F4) возможно снизить риск таких угрожающих жизни осложнений, как портальная гипертензия и печёночная недостаточность [9].

Новейшие данные демонстрируют, что риск развития ГЦК и печёночная летальность могут быть значительно снижены, но не исключены полностью для пациентов с УВО по сравнению с пациентами, не получавшими ПВТ или не достигшими УВО. Вирус гепатита С также ответствен и за развитие внепечёночных поражений. [2, 3]. В связи с этим фактом достижение УВО способствует снижению общей смертности среди пациентов с успешно проведённой ПВТ [4, 5].

Препараты прямого противовирусного действия, используемые в современных схемах ПВТ хронического гепатита С, представляют собой сочетание следующих противовирусных агентов: ингибиторы протеазы NS3/4A, ингибиторы NS5A протеина и ингибиторы РНК-зависимой полимеразы NS5B. Продолжительность ПВТ при использовании новейших препаратов составляет от 8 до 24 недель [2, 3, 4, 5].

Изучение этапов жизненного цикла вируса гепатита С, его репликона [7] и составление кристаллографической картины основных его протеинов открыли точки приложения новых противовирусных препаратов [8, 16]. Первой основной целью ПВТ была выбрана протеаза NS3/4A, поскольку её блокирование отключает жизненный цикл вируса при размножении внутри клетки за счет ингибирования синтеза вирусного полипептида.

Репликация вируса гепатита С представляет собой сложный процесс, который может быть прерван также напрямую благодаря ингибиторам NS5B. Эта группа препаратов включает пролекарства — нуклеотидные аналоги, фрагменты которых после двухэтапного фосфорилирования служат кодонами-терминаторами репликации, а также нуклеозидные ингибиторы NS5B, действующие на аллостерические центры фермента, нарушая его функцию.

Ингибиторы NS5A, в свою очередь, также способны прерывать репликацию, но помимо этого действуют и на сборку и высвобождение вирионов [10, 12, 13].

Дополнительно к существующим точкам приложения ПВТ для преодоления резистентности вируса обладают препараты, эффект которых основан на цикло-

порине. При этом целью является ингибирование циклофилина аналогами циклоспорина А (не имеющими иммуносупрессивного действия), однако эта группа препаратов не достигла рынка в связи с опасностью нежелательных эффектов (не связанных с ингибированием циклофилина), которые сейчас активно изучаются. Также исследуются ингибиторы микро-РНК (miR), но в настоящее время возможности их применения также ограничены из-за побочных явлений [9].

В настоящий момент к используемым ПППД относятся ингибиторы NS3/4A (постфикс- "превир"): bocoprevir (первое поколение ПППД), telaprevir (первое поколение ПППД), glecaprevir, paritaprevir, simeprevir, и voxilaprevir; в группе ингибиторов NS5A (постфикс "-асвир"): daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, pibrentasvir, velpatasvir; к ингибиторам полимеразы NS5B (постфикс "-бувир") относятся софосбувир и дасабувир (используемый только в сочетании с омбитасвиром, паритапревиром и ритонавиром) [8, 13, 15, 16].

Резистентность к ПВТ является важной проблемой изучения новых противовирусных агентов. Многие ПППД первой генерации обладают низким барьером к формированию возможной резистентности, которая может возникнуть при единичной замене в аминокислотной последовательности целевого протеина. Резистентность к ПВТ может быть связана как с вариантами вируса, персистирующими до начала ПВТ, так и с возникающими в течение лечения изменениями в генетической структуре. Исходя из этого варианты безуспешной ПВТ будут включать случаи изначального отсутствия ответа на лечение, вирусологического прорыва во время лечения, частичного успеха ПВТ в виде снижения вирусной нагрузки с дальнейшим риском позднего рецидива [5, 12].

К условиям развития резистентности к ПВТ будут относиться:

- 1) неправильный выбор схемы, доз препаратов или продолжительности ПВТ;
- 2) ненадлежащее качество препарата (к примеру, несоответствие дженерика оригинальному препарату);
- 3) наличие факторов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ПППД;
- 4) особенности мутаций вируса;
- 5) возникновение побочных явлений, требующих отмены ПВТ;
- 6) низкая приверженность к лечению и, как следствие, нарушение условий приема препаратов [5, 12].

В некоторых случаях при значительном эпидемиологическом распространении конкретных вариантов резистентности протеинов вируса встаёт вопрос о необходимости проведения скрининговых исследований на наличие значимых мутаций вируса. Также немаловажное значение имеет правильная частота исследования вирусной нагрузки во время ПВТ для своевременного обнаружения роста вирусии во время курса терапии и вариантов неполного ответа на ПВТ [10, 16].

Повышение доступности современного безопасного и эффективного лечения в значительной степени зависит и от стоимости препарата, возможности включения его в объёмы помощи, оказываемой за счёт бюджетных средств. За последний год перечень ЖНВЛП пополнился такими препаратами, как даклатасвир, дасабувир в сочетании с омбитасвиром, паритапревиром и ритонавиром. Для повышения доступности ПВТ в настоящее время рассматривается возможность включения софосбувира «Совальди» в перечень ЖНВЛП в 2019 г. Мини-

стерство здравоохранения РФ предполагает обсуждать с Gilead Sciences вопрос о предоставлении лицензий на выпуск аналогов «Совальди» [6].

Перспективы для лечения вирусного гепатита С при исследовании новых ПППД в дополнение к стандартной для любых новых ЛС требуют не только процедуры установления эффективности и безопасности, но и параллельного выявления возможных вариантов резистентности при изучении *in vitro* и *in vivo* [12, 13].

Помимо продолжающегося поиска новых потенциальных противовирусных агентов проводится поиск вариантов расширения круга лиц, которым возможно проведение курсов ПВТ. Так, исследование NCT03067129, проводимое в настоящее время компанией AbbVie, направлено на изучение безопасности и эффективности ПВТ по схеме glecaprevir + pibrentasvir у детей от 3 до 17 лет. Также проводится ряд открытых рандомизированных исследований с участием получивших трансплантаты печени, почек пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [4, 15]. Проводятся исследования курсов ПППД и ожидают публикации результаты изучения эффективности второй генерации у пациентов с вирусологическим прорывом после лечения ПППД первого поколения при вирусном гепатите С [10, 16].

Таким образом, следует отметить актуальность использования эффективных пангенотипических схем ПВТ, позволяющих проводить курсовое лечение при вирусном гепатите С в клинической практике. Необходимы исследования и обсуждение возможных вариантов упрощенного лабораторного контроля, призванного также повысить доступность лечения [14, 17, 18] с учетом формирования возможной резистентности, развития побочных реакций и осложнений.

Литература

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1040 с. (Серия «Национальные руководства»).
2. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2204–2212.
3. Cacoub P., Commarmond C., Sadoun D., Desbois A. C. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of direct-acting antiviral agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43:123–132.
4. Chung R.T. et al. Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03623568>.
5. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:325–336.
6. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/perechen-zhiznenno-neobhodimyh-i-vazhneyshih-lekarstvennyh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-na-2018-god>
7. Lohmann V. et al. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 285, 110–113 (1999).
8. Manns M. P. & Cornberg, M. Sofosbuvir: the final nail in the coffin for hepatitis C, *Lancet Infect. Dis.* 13, 378–379 (2013).
9. Manns MP, Buti M, Gane E. et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17006.
10. Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03092375>.

11. Negro F., Forton D., Craxi A., Sulkowski MS., Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345–1360.
12. Owens, C. M., Brasher B. B., Polemeropoulos A. et al. Preclinical and Clinical Resistance Profile of EDP-239, a Novel Hepatitis C Virus NS5A Inhibitor. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(10), 6216-26. doi:10.1128.
13. Owens C. M., Brasher B. B., Polemeropoulos A. et al. Preclinical Profile and Clinical Efficacy of a Novel Hepatitis C Virus NS5A Inhibitor, EDP-239. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(10). 6207-15. doi:10.1128.
14. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–176.
15. Reau N., Kwo P. Y., Rhee S., Brown, R. S. Jr. et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2018. Oct; 68(4):1298-1307 doi: 10.1002/hep.30046. Epub 2018 Jul 25.
16. Wilson E. et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience (RESOLVE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745535>.
17. World Health Organization: Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021 <http://www.who.int>
18. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021. 2016 Jun.

ANTIVIRAL TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C: ADVANCES AND NEW CHALLENGES

Elena A. Ubeeva

Post-Graduate Student,
Medical Institute, Buryat State University
36a, Oktyabrskaya st., Ulan-Ude, Russia
Tel. +73012448255
E-mail: ubeeva.ip@mail.ru

Elena A. Botoeva

Candidate of Medical Sciences,
Head of Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Pediatrics
Medical Institute, Buryat State University
36a, Oktyabrskaya st., Ulan-Ude, Russia
E-mail: botoeva.ea@mail.ru

Iraida P. Ubeeva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Medical Institute, Buryat State University
36a, Oktyabrskaya st., Ulan-Ude, Russia

Professor at Chair of Clinical Pharmacology,
Irkutsky State Institute for Postgraduate Education,
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
100, Yubileyny, Irkutsk, 664079 Russia
E-mail: ubeeva.ip@mail.ru

Sergey M. Nikolaev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Medical Institute, Buryat State University
36a, Oktyabrskaya st., Ulan-Ude, Russia

Professor at Chair of Clinical Pharmacology,
Irkutsky State Institute for Postgraduate Education,
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
100, Yubileyny, Irkutsk, 664079 Russia
E-mail: tatur75@mail.ru

HCV infection is a major cause of chronic liver disease of chronically infected individuals. Today chronic hepatitis C is viewed as a treatable condition due to significant changes in understanding of HCV pathogenesis and viral life cycle, advances in diagnosis and treatment. Use of direct-acting antiviral drugs (DAA) allows use of shortened treatment regimens with better safety profile and very few contraindications to treatment. However, despite prominent success of DAA questions of efficiency, safety, availability and drug resistance are still acute.

Keywords: antiviral, DAA, glecaprevir, pibrentasvir, sofosbuvir, pangenotypic DAA, drug resistance