

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Заведующий кафедрой:

д.м.н., профессор Гринштейн Юрий Исаевич

Реферат на тему:

«Вопросы противовирусной терапии в лечении гепатита С»

Выполнила:

ординатор 1 года 110 группы

кафедры Терапия ИПО

Червякова Алена Викторовна

Проверил:

Профессор терапии ИПО

д.м.н., профессор

Грищенко Елена Георгиевна

Красноярск 2022

Оглавление

Введение	3
Актуальность.....	3
Этиопатогенез гепатита С.....	4
Подходы к терапии гепатита С.....	4
В настоящий момент к используемым препаратам прямого противовирусного действия (ПППД) относятся:	6
Упрощенный алгоритм лечения гепатита С для лечения взрослых пациентов без цирроза. (AASLD и IDSA)	6
Упрощенный алгоритм лечения ВГС для лечения наивных взрослых с компенсированным циррозом печени (AASLD и IDSA).....	6
Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени (EASL-2018).....	7
Заключение.....	7
Список литературы.....	9

Введение

Вирус гепатита С (Hepatitis C virus, HCV) является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Результаты продолжительного воздействия HCV могут варьироваться от минимальных изменений до выраженного фиброза и цирроза с или без гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Количество хронически инфицированных лиц в мире составляет около 160 миллионов. Большинство из них даже не подозревает о своей болезни. Внедрение расширенных критериев для скрининга HCV, таких как целевые возрастные группы, является предметом крупных дебатов между различными заинтересованными сторонами. За последние два десятилетия существенно продвинулась вперед лечебная работа с пациентами, страдающими заболеваниями печени, ассоциированными с HCV.

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.

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.

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.

Этиопатогенез гепатита С

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – хроническое заболевание печени, продолжающаяся более 6 месяцев, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита С и манифестирующее морфологически некротическими, воспалительными и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Ведущим патогенетическим механизмом при ХВГС служит нарушение взаимодействия иммунных клеток с содержащими вирус гепатоцитами. При этом отмечается дефицит Т-системы, депрессия макрофагов, ослабление системы интерферогенеза, отсутствие специфического антителогенеза в отношении антигенов вирусов, что в конечном итоге нарушает адекватное распознавание и элиминацию иммунной системой антигенов вирусов на поверхности гепатоцитов. Излечение не приводит к формированию защитного иммунитета, возможна реинфекция. Важнейшим механизмом персистенции ВГС-инфекции является мультивариантная, непрерывно продолжающаяся изменчивость вируса, которая позволяет избегать гуморального и клеточного иммунного ответа.

За последнее десятилетие, начиная с 2008 года, заболеваемость ХВГС снизилась на 11,4 % и составила в 2017 году 34,63 на 100 тыс. населения. Число зарегистрированных случаев и заболеваемость ХВГС на территории РФ составило в 2016г. – 52909 и в 2017г. – 50791. Таким образом, кумулятивное число случаев ежегодно увеличивается, составив в 2017г. 614195.

Подходы к терапии гепатита С

Каковы же принципы противовирусной терапии гепатита С?

Прежде всего, раннее начало противовирусной терапии, которое повышает эффективность и сокращает продолжительность терапии.

Перед началом лечения ВГС должна быть определена причинно-следственная связь между инфицированием вирусом гепатита С и поражением печени. Выявление такой связи позволяет исключить возможность поражения печени, обусловленное сопутствующей патологией (метаболический синдром, хронический алкоголизм, аутоиммунные и другие заболевания).

До начала лечения необходимо оценить тяжесть поражения печени, то есть необходимо установить, есть или нет у пациента цирроз печени. Его наличие может изменить тактику проведения противовирусной терапии.

Обязательным условием осуществления терапии является оценка функции почек с определением креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации, а также обнаружение внепеченочных проявлений ВГС.

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.

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 ненуклеозидные 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.

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

В настоящее время внедрение новых схем безинтерфероновой терапии с использованием противовирусных препаратов прямого действия в РФ затруднено из-за слишком высокой стоимости этих препаратов. Поэтому в условиях ограниченного экономического ресурса применение схем комбинированной терапии ВГС при помощи препаратов интерферона в сочетании с рибавирином сохраняет свою актуальность.

В настоящий момент к используемым препаратам прямого противовирусного действия (ПППД) относятся:

- ингибиторы NS3/4A (постфикс- "превир"): bocoprevir (первое поколение ПППД), telaprevir (первое поколение ПППД), glecaprevir, paritaprevir, simeprevir, и voxilaprevir;

- ингибиторы 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).

Упрощенный алгоритм лечения гепатита С для лечения взрослых пациентов без цирроза. (AASLD и IDSA)

Упрощенный алгоритм лечения ВГС для взрослых без цирроза применяется к лицам в возрасте ≥ 18 лет, которые ранее не получали лечения ХГС и не имеют признаков цирроза, определяемых неинвазивными параметрами. Несколько хорошо спланированных и надежных клинических испытаний продемонстрировали безопасности и высокую лечебную эффективность схемы **глекапревир/пибрентасвир** и комбинации **софосбувир/велпатасвир** среди наивных лиц без цирроза, независимо от генотипа ВГС. Эти данные были подтверждены в реальных когортных исследованиях. На основании этих данных 8 нед. назначения схемы **глекапревир/пибрентасвир** (3 табл/сут) или 12 нед. комбинации **софосбувир/велпатасвир** (1 табл/сут) рекомендуются для лечения взрослых лиц с ХГС по упрощенному алгоритму.

Для оценки ответа на лечение рекомендуется тестирование на РНК ВГС и определение печеночных аминотрансфераз через 12 или более недель после завершения лечения ПППД. Неопределяемая РНК ВГС представляет собой устойчивый вирусологический ответ (УВО) и указывает на вирусологическое излечение.

Упрощенный алгоритм лечения ВГС для лечения наивных взрослых с компенсированным циррозом печени (AASLD и IDSA)

Применяется к лицам в возрасте ≥ 18 лет, которые ранее не получали лечения и имеют признаки компенсированного цирроза (т. е. класс по Чайлд - Пью А), но не декомпенсированный цирроз печени (класс В или С по Чайлд – Пью).

Примечательно, что согласно рекомендациям AASLD и IDSA предварительное тестирование генотипа рекомендуется, если планируется терапия схемой **софосбувир/велпатасвир**. Однако европейские рекомендации по упрощенному подходу к терапии ХГС в качестве необходимых тестов до начала терапии указывают только на подтверждение репликации ВГС и оценку наличия тяжести цирроза без необходимости генотипирования при выборе того или иного режима.

Рекомендуемые режимы лечения

При генотипах 1–6: **глекапревир (300 мг)/пибрентасвир (120 мг)** 3 табл/сут в течение 8 нед.

При генотипах 1, 2, 4, 5 или 6: возможно назначение комбинации **софосбувир (400 мг)/велпатасвир (100 мг)** 1 табл/сут на срок 12 нед.

Пациентам с генотипом 3 требуется базовый тест на заместительную резистентность к NS5A (RAS). Тех, у кого нет Y93H, можно лечить с помощью назначения в течение 12 нед. комбинации **софосбувир/велпатасвир**.

Несколько отличаются в этом случае европейские рекомендации EASL 2018 г. Согласно EASL при упрощенном подходе к терапии ХГС, ранее получавшие и не получавшие терапию пациенты (без определения генотипа) без цирроза и с компенсированным циррозом печени могут получать фиксированную комбинацию **софосбувир/велпатасвир** в течение 12 нед. и фиксированную комбинацию **глекапревир/пибрентасвир** в течение 8 нед. при отсутствии цирроза либо 12 нед. При наличии цирроза.

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени (EASL-2018)

Общие принципы лечения при декомпенсированном циррозе печени: безинтерфероновые схемы на основеПППД являются наиболее подходящими вариантами для пациентов с декомпенсированным (класс В или С по Чайлд - Пью) циррозом печени с показаниями или без показаний к трансплантации печени и у пациентов после трансплантации печени из-за их вирусологической эффективности, простоты использования, безопасности и переносимости.

Пациентов следует лечить комбинацией **софосбувир/ледипасвир** (генотипы 1, 4, 5 и 6) или **софосбувир/велпатасвир** (все генотипы) в сочетании с ежедневным приемом **рибавирина** (1000 или 1200 мг при массе тела < 75 или ≥ 75 кг соответственно) в течение 12 нед. При этом рибавирин можно начинать в дозе 600 мг в день, а затем корректировать его дозу в зависимости от переносимости.

При наличии противопоказаний или плохой переносимости рибавирина вышеуказанные схемы софосбувир/ледипасвир и софосбувир/велпатасвир (в зависимости от генотипов) в фиксированной дозировке назначаются без рибавирина в течение 24 нед.

Заключение

Следует еще раз подчеркнуть, что в последние годы достигнут рывок в лечении хронического вирусного гепатита С, который действительно стал поистине революционным. Принципиально важным достижением консенсуса AASLD/IDSA и EASL являются рекомендации применять для лечения больных хроническим вирусным гепатитом

С без фиброза печени и с компенсированным циррозом печени пангенотипные схемы, которые позволяют добиться ответа на терапию у 95–100% пациентов. Несмотря на некоторые критические замечания, это обуславливает важность и ценность современных международных рекомендаций по ведению этой патологии.

Список литературы

1. Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Цуканов В.В. Современные международные рекомендации по ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Медицинский Совет. 2020;(15):72-77.
2. Клинические рекомендации МЗ РФ от 2018г. «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых»
3. Убеева Е.А., Ботоева Е.А., Убеева И.П., Николаев С.М. «Современная противовирусная терапия гепатита С: новые возможности и задачи.» Вестник Бурятского государственного университета медицина и фармация 2018. Вып. 3-4.
4. Кузнецов Н.И., Романова Е.С., Старцева Г.Ю. «Современные принципы противовирусной терапии гепатита С» журнал Российский семейный врач, 2018
5. Лиезнов Д.А., Дунаева Н.В., Чунг Н.Х., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Хронический гепатит С: современное состояние проблемы. Нефрология. 2019;23(4):36-46.