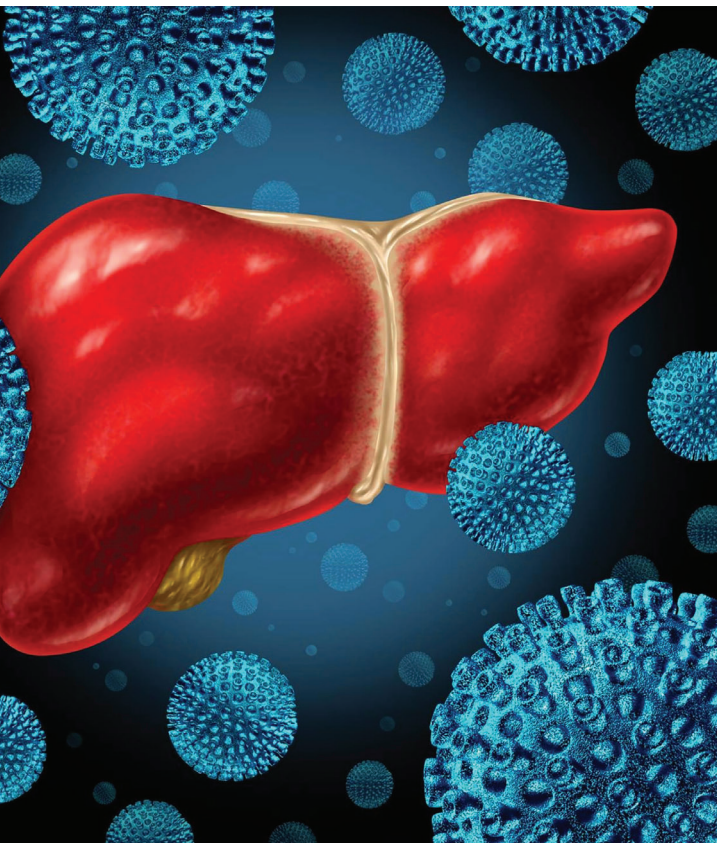


# ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН ХЕПАТИТ С

## МИНАЛО, НАСТОЯЩЕ И БЪДЕЩЕ



**ХРОНИЧНИЯТ ХЕПАТИТ С Е БОЛЕСТ СЪС СОЦИАЛНА ЗНАЧИМОСТ.** Хроничната С инфекция засяга почти 300 млн. хора по света. Тя е една от основните причини за хронична чернодробна болест и е често срещана индикация за чернодробна трансплантация. Честотата на хепатит С в българската популация е около 1.5%. Всяка година приблизително 350 000 умират вследствие на усложнения от хроничната С вирусна инфекция. Оставена без лечение, инфекцията с хроничен хепатит С води до чернодробна цироза в 15-30% в рамките на 20 г. и риск от развитието на първичен чернодробен рак (НСС) от около 2-4% годишно. Успешното лечение на хроничния вирусен хепатит С е истинско предизвикателство за съвременната гастроентерология и хепатология. Десетилетия наред основна цел при лечението на хроничния хепатит С е трайното елиминиране на вируса, което се счита за постигнато при оставаща негативна HCV RNA 24 седмици след спиране на терапията (SVR). Най-значимото предимство на успешното лечение на хроничната С инфекция е намаляването на честотата на HCV-свързания първичен чернодробен рак и общата смъртност. Съвременното лечение с ДДАС осигурява бърза и трайна елиминация на вируса за кратък период от време (между 8 и 24 седмици) според терапевтичния курс с медикамента и степента на увреждане на черния дроб.



г-р Надежда  
Желева, гм

УМБАЛ „Св. Иван  
Рилски“, гр. София

### Ключови думи:

хепатит С,  
съвременно  
лечение, ДДАС

**Х**роничният хепатит С е болест със социална значимост. Хроничната С инфекция засяга почти 300 млн. хора по света. Тя е една от основните причини за хронична чернодробна болест и е често срещана индикация за чернодробна трансплантация. Честотата на хепатит С в българската популация е около 1.5%. Всяка година приблизи-

телно 350 000 умират вследствие на усложнения от хроничната С вирусна инфекция. 0.4-1.6% от здравите донори са anti-HCV позитивни. Налице са географски различия в честотата на хепатит С. В някои страни, като Египет например, честотата достига до 22% (WHO 2011). В Африка и Западния пасифик тя е сигнификантно по-висока откол-

кото в Северна Америка и Европа (RKI2004). Известно е, че между 2-5 млн. в Европа са anti-HCV позитивни. В САЩ, както и в Европа, хепатит С е най-често срещаното хронично чернодробно заболяване.

Оставена без лечение инфекцията с хроничен хепатит С води до чернодробна цироза в 15-30% в рамките на 20 г. и риск от развитието на първи-

чен чернодробен рак (HCC) от около 2-4% годишно. Трудно е да се определи честотата на новите случаи с хроничен хепатит С, тъй като повечето остри случаи не са проявени клинично и са трудни за разпознаване и диагностициране. Благодарение на хроничния характер на инфекцията обаче, изчисленията показват, че здравната тежест на заболяването ще се увеличи драстично.

Единствен гостоприемник на вируса на хепатит С е човекът. Вирусът има бърза репликация – 10 на 12 вируса дневно. Има шест различни генотипа, като всеки генотип има няколко субгенотипа. Налице са множество варианти на вируса в рамките на субгенотипа, а някои варианти могат да станат причина за възобновяване на инфекцията – резистентни варианти. Начините за заразяване с хепатит С са кръвен и по-рядко полов. Ето защо рисковите групи, сред които може да се открие хепатит С, са лица, инжектиращи вещества (63%), лица на хемодиализа (43%), лица с хемофилия (78%), пациенти с порфирия (52%), пациенти след изгаряния (38%), здравни професионалисти (2%).

Успешното лечение на хроничния вирусен хепатит С е истинско предизвикателство за съвременната гастроентерология и хепатология. Десетилетия наред основна цел при лечението на хроничния хепатит С е трайното елиминиране на вируса, което се счита за постигнато при оставаща негативна HCV RNA 24 седмици след спиране на терапията (SVR). Най-значимото предимство на успешното лечение на хроничната С инфекция е намаляването на честотата на HCV свързания първичен чернодробен рак и общата смъртност.

таблица 1

**КЪМ ДНЕСНА ДАТА ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА (ДДАС), ОДОБРЕНИ В ЕВРОПА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНАТА С ИНФЕКЦИЯ**

Продукт	Съдържание	Дозирание
Sofosbuvir	Таблетки, съдържащи 400 mg sofosbuvir	1 таблетка еднократно дневно
Sofosbuvir/Velpatasvir	Таблетки, съдържащи 400 mg sofosbuvir и 100 mg velpatasvir	1 таблетка еднократно дневно
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Таблетки, съдържащи 400 mg sofosbuvir, 100 mg, velpatasvir и 100 mg voxilaprevir	1 таблетка еднократно дневно с храна
Glecaprevir/Pibrentasvir	Таблетки, съдържащи 100 mg glecaprevir и 40 mg pibrentasvir	3 таблетки еднократно дневно с храна
Grazoprevir/Elbasvir	Таблетки, съдържащи 100 mg grazoprevir и 50 mg elbasvir	1 таблетка еднократно дневно

Интерферон-рибавирин базираната терапия даваше шанс за излекуване на около 50% от пациентите. Въведената по-късно през 2011 г. тройна терапия с протеазен инхибитор първа генерация (Bosoniprevir или Telaprevir) значително увеличи шанса за излекуване на до около 70%. Истинска революция в лечението на хроничната С инфекция беше въвеждането на безинтерфероновы терапии с директно действащи агенти, което доведе до почти 100% излекуване на пациентите.

За първи път в литературата понятието интерферон се появява през 1957 г., като освен антивирусни свойства интерферонът притежава и цитостатичен ефект и е видово специфичен. През 1991 г. на пазара се появява Intron A (Shering), а през 1996 г. – Roferon (Genetech-Roche). Става ясно, че самостоятелното лечение нито с интерферон, нито с рибавирин носи очакваната успеваемост и за първи път през 1998 г. към лечението с интерферон се прибавя рибавирин (Intron A + RBV). През 2001 г. старти-

ра лечението с PegIntron и Rebetol, а през 2002 г. с Pegasys и Coregus.

Траен вирусологичен отговор (SVR) се определя, когато е налице не-откриваема HCV RNA в серума 24 седмици след завършване на анти-вирусната терапия при използване на анализ с чувствителност от най-малко 50 IU/ml. Определянето на SVR остава златен стандарт за успех на лечението и постигането на такъв е равно на излекуване на пациента.

Интерферон-рибавирин базираната терапия продължаваше една година за пациентите с генотип 1 и шест месеца за пациентите с генотип 3. Освен незадоволителната успеваемост тази терапия имаше странични ефекти при голям процент от пациентите. Най-честите бяха: неутропения, анемия, грипоподобни симптоми, повишена активност на щитовидната жлеза, косопад, обриви и сърбежи по цялото тяло, умора, чести гингивити и стоматити.

таблица 2

СХЕМА НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА С ИНФЕКЦИЯ БЕЗ ИЛИ СЪС ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА, ЛЕКУВАНИ ИЛИ НЕЛЕКУВАНИ ПРЕДИ, НО НЕ И С ДДАС РЕЖИМИ

HCV генотип	Цироза	Предхождащо лечение	GLE/PIB	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR
Всички генотипове	не	нелекувани	8 сегм.	12 сегм.	Не	Не
		лекувани	8 сегм.			
	да	нелекувани	8 сегм.			
		лекувани	12 сегм.			
Генотип 1a, 2,4,5,6	не	нелекувани	8 сегм.	12 сегм.	Не	12 сегм. (само за 1b)
		лекувани	8 сегм.			
	да	нелекувани	8 сегм.			
		лекувани	12 сегм.			
Генотип 3	не	нелекувани	8 сегм.	12 сегм.	Не	Не
		лекувани	12 сегм.			Не
	да	нелекувани	8-12 сегм.	12 сегм. + RBV (спрямо кз)	12 сегм.	Не
		лекувани	16 сегм.			Не

В голяма част от случаите редуцията в дозата на пегелирания интерферон и рибавирин намаляваше тежестта на страничните ефекти. В хода на лечението толерантността към медикаментите от страна на пациентите се увеличаваше. Едва при малък брой пациенти се налагаше спиране на терапията поради странични ефекти. Липсата на ефект от терапията, което се отчиташе с изследване на HCV RNA на седмица 12 и 24 от началото на терапията (за пациентите с генотип 1) и на седмица 12 (за пациентите с генотип 3) беше по-честа причина за прекратяване на терапията.

Проблем остават обаче пациентите, които не са отговорили на терапията с PEG INF и RBV или при които е налице реактивация на болестта. От друга страна, при нелекуваните пациенти с хронична С инфекция се целъ търсене на нови стратегии за

повишаване на вероятността за успеваемост от терапията.

Така към края на 90-те години се публикува и идеята за разработването на нови антивирусни средства и се стига до разработването на протеазни инхибитори за лечение на хроничен хепатит С с цел повишаване на трайния вирусологичен отговор.

Основно предизвикателство беше синтезирането на молекула, която ефективно да инхибира NS3/4A протеазата.

Така бяха създадени две молекули с демонстрирана ефективност и приемлив профил на безопасност, които инхибират HCV протеазата (PI) – Bosceprevir (Victrelis, Merck) и Telaprevir (Incivo, Johnson&Johnson). Те се наложиха като допълнително средство към утвърдената като стандарт комбинация от пегелиран интерферон и рибавирин както за

нелекувани, така и за неотговорили пациенти при предходна стандартна двойна терапия за пациенти с хроничен хепатит С, генотип 1. При лечение с тези два протеазни инхибитора първа генерация SVR се повиши до 75% за научни пациенти (Jacobson 2011b, Poordad 2011b) и от 29-88% за неотговорили пациенти при предишна двойна терапия (Wason 2011, Zeusem 2011). И двата PI изискват комбинация с PEG INF и RBV, защото монотерапията води до бърза поява на лекарствена резистентност. Могат да се комбинират както с PEG INF alfa-2b, така и с PEG INF alfa-2a.

Добавянето на NS3/NS4 протеазните инхибитори bosceprevir (Victrelis) и telaprevir (Incivo) към Peg-IFN cu RBV драматично увеличи вирусната ерадикация до 70-80% при пациентите, инфектирани с HCV генотип 1. Това бяха първите два протеазни инхиби-

тори първо поколение (PI), одобрени от американската Food and Drug Administration (FDA) и европейската European Medicines Agency (EMA) за лечение на пациенти, инфектирани с генотип 1 на хепатитния С вирус (HCV). Протеазните инхибитори boceprevir и telaprevir са ефективни и при пациенти без траен вирусологичен отговор (SVR) от предишно лечение с PEG-IFN и ribavirin.

Истинската революцията в лечението на хроничната С инфекция реално е през 2014 г., когато се въведе безинтерфероновите терапии, базирани на DAA и HTAs- агенти. След почти 25 години на допълнителни подобрения на INF базираната терапия, огромни проучвания, основаващи се на усилия за развитие се продуцираха много нови антивирусни лекарства, включващи директно действащи антивирусни (DAA) и такива, насочени срещу хазяина (HTAs).

През 2014 г. започна разработването на нови молекули за лечение на хроничната С вирусна инфекция, чийто брой е впечатляващ. Стратегиите са ясни и непрекъснато развиващи се напред. Все пак обаче нерешени проблеми остават (Jean-Michel Pawlotsky, New Hepatitis C Therapies & The Toolbox, Strategies, and Challenges).

Нуклеозидните/нуклеотидни аналози осигуряват здрава основа на HCV терапия. Sofosbuvir е нуклеозиден/нуклеотиден инхибитор на синтезираната от NS5B РНК полимеразата. Около 20% от лекуваните със sofosbuvir пациенти са били с цироза, което показва ефективността на молекулата и при пациенти с по-напреднала чернодробна болест.

Комбинации, включващи NS5A инхибитори, вече се използват при труг-

ни за лечение пациенти, като тези с чернодробна цироза или след трансплантация. Инхибиторите на NS5A са част от много терапевтични режими без интерферон-алфа.

Многочислените и комплексни междулекарствени взаимодействия са възможни при лечението с ДДА за хроничния хепатит С. Поради това е необходима оценка на риска от лекарствени взаимодействия преди да се започне лечението и преди стартирането на други лекарства по време на това лечение при всички пациенти, подложени на терапия с ДДАС (основен интернет източник [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).

Междулекарствените взаимодействия са ключово обстоятелство за лечението на HCV и HIV коинфектирани пациенти, където голямо внимание трябва да бъде обърнато на антиретровирусните лекарства, които са противопоказани, не препоръчителни или изискват промяна в дозировката при използването на различни ДДАС режими.

Пациентите трябва да бъдат образовани за важността на придържането им към лечението, в спазването на предписаната доза и да докладват за използването на други предписани им лекарства.

Лечебната ефикасност от лечението с ДДАС се оценява чрез изследване на HCV RNA 12 седм. (SVR12) или на 24 седм. (SVR24) след лечението, за да се оцени дали лечението е било успешно. Поради високия процент на SVR, очакван при лечение с пангенотипните ДДАС режими, проверката на SVR не е задължителна, с изключение при пациенти с високорисково поведение и при пациенти в риск от реинфекция. ■