

Дифференцированной терапии хронического гепатита с преобладанием холестатического синдрома

Нурбаев Ф.Э¹.

Резюме:

По данным Информационного бюллетеня ВОЗ (Июль 2016 г.) во всем мире хронической инфекцией гепатита С страдают 130-150 миллионов человек, а заражено им около 3% населения земного шара. Особенностью этого заболевания является высокая частота хронизации, составляющая от 50 до 85% острой формы гепатита С. В последующем от 20 до 30% случаев хронического гепатита С (ХГС) заканчивается циррозом печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы, от которых ежегодно умирает примерно 700000 человек [1,2]. Кроме того, отсутствие серьезных противоэпидемических мер, таких как вакцинация, против гепатита С, а также в большинстве случаев бессимптомное течение заболевания приводит к ежегодному росту количества инфицированных во всем мире.

Ключевые слова: вирус, анти-HCV, - HBsAg, противовирусных и гепатотропных препаратов

Узбекистан относится к гиперэндемичным регионам по распространенности этой вирусной инфекции с различным уровнем циркуляции в регионах, что, по-видимому, связано с медико-социальными условиями (особенностями по численному составу семей, возрастной структуре) и этническим укладом жизни коренного населения. Из проведенных рядом авторов скрининговых исследований выявлено, что среди обследованного здорового населения нашей страны 5,6% имели анти-HCV и 8,3% - HBsAg [3,4].

В Узбекистане, как и других странах постсоветского пространства, выявляется противоречие между необходимостью следовать современному уровню терапии, предполагающему использование новых, как правило, дорогостоящих методик и препаратов, и постоянной нехваткой финансирования здравоохранения. Поэтому в сложившихся условиях весьма актуальным является проведение анализа экономической целесообразности применения противовирусных и гепатотропных препаратов из различных клинико-фармакологических групп, с учетом широты их распространенности в условиях реальной клинической практики, а также их терапевтической эффективности и безопасности, что и послужило целью нашего исследования.

Материал и методы

Исследование предпринято на 120 больных хроническим гепатитом С, получавших стационарное лечение в Бухарской многопрофильной больнице в 2020-2023 гг и затем обследованных в течение последующих 3 лет в процессе проведения амбулаторного лечения.

Всем больным при поступлении, затем регулярно через 10 дней, проводили общепринятые биохимические исследования крови. В комплексное обследование больных включали

¹ БухГосМИ



определение индикаторов цитолитического, гепатодепрессивного, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов.

Этиологический диагноз устанавливали на основании результатов иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве тест-систем использовались диагностические наборы «ДС» (Нижний Новгород, Россия) для выявления антител к HCV в сыворотке крови и выявления HBsAg.

Для установления факта эрадикации выполняли молекулярно-генетические исследования с помощью ПЦР анализа. Экстракцию ДНК из цельной крови проводили с помощью тест-системы «ДНК-Сорб» (Интерлабсервис, Россия). Для проведения ПЦР тестирования использовали RotorGene 6000 (CorbettResearch, Australia) и наборы реагентов (Синтол, Россия).

Результаты и обсуждение

Как известно, фармакотерапия любого заболевания подразделяется по степени важности на этиотропную, патогенетическую и симптоматическую. Поэтому до проведения лечения важно выявить этиологические причины заболевания. Относительно хронических заболеваний печени, они подразделяются на вирусные и невирусные. Первые в основном вызываются вирусами гепатита В и С. Этиология невирусных гепатитов, по данным литературы, может быть алкогольной, токсической, лекарственной, аутоиммунной и неизвестной. При этом последние две встречаются довольно редко с одинаковой распространенностью во всех популяциях, не превышающей 5-6% из числа невирусных гепатитов, а остальные имеют токсическую природу[5,6].

В таком плане этиотропная терапия хронических гепатитов заключается для вирусной этиологии – в назначении противовирусных препаратов, а для токсической – в прекращении воздействия соответствующих химических веществ[7,6]. Тогда как, патогенетическая терапия не зависит от этиологического фактора и в основном осуществляется гепатопротекторами.

Выбор других лекарственных препаратов, кроме антивирусной терапии, в комплексном лечении пациентов с хроническими вирусными гепатитами подбирается индивидуально в каждом случае с учетом течения заболеваний и осложнений и должен соответствовать критериям, соответствующим высокому уровню доказательности с целью предупреждения необоснованного нерационального применения препаратов.

По данным литературы эффективность действия гепатопротекторов неодинакова при различных патологических синдромах наблюдающихся при хронических гепатитах (ХГ) и циррозах печени(ЦП) [5,8,9]. Как видно из таблицы 1, при цитолитическом синдроме, сопровождающимся повышением ферментов АСТ и АЛТ наиболее эффективны эссенциале и карсил, при холестатическом синдроме – УДХК, а синтетической недостаточности - лив-52 и гептрал. Однако эссенциале и УДХК оказались с более широким спектром действия и проявляли свое положительное влияние при синтетической и печеночно-клеточной недостаточности.

В зависимости от этиологических причин ХГ эти синдромы встречаются в различной степени. Согласно нашим данным, при обострении вирусных ХГ преобладающим клиническим синдромом является цитолитический, причем для гепатита В более выражено – свыше половины случаев. Причем последний часто проявляется как изолировано, так и в комбинации с холестатическим синдромом, тогда как ХГС почти в половине случаев протекает без проявления лабораторно-значимых синдромов.



Таблица 1.

Влияние различных гепатопротекторов на некоторые патологические синдромы при заболеваниях печени

№	Препарат	Цитолитический (АСТ, АЛТ)	Холестатический (билирубин, ЩФ, ГГТ)	Синтетическая недостаточность (снижение альбумина, протромбина, фибриногена)	Печеночно-клеточная недостаточность
1	Эссенциале	++	0	+	+
2	Урсодоксихолевая кислота	±	++	+	+
3	Гептрал	±	±	++	0
4	Лив.52	±	0	++	0
5	Легалон, карсил	++	0	+	±

При анализе соотношения различных групп лекарственных препаратов, используемых для лечения вирусных ХГ, в наших предварительных исследованиях, в Бухарской области выявлено отсутствие использования противовирусных препаратов из-за их высокой стоимости, тогда как наиболее часто назначаемой группой оказались инфузионные растворы, имеющие детоксицирующий эффект, гепатопротекторы и метаболиты. При этом в качестве гепатопротекторов в более половины случаев назначались препараты, содержащих эссенциальные фосфолипиды, в четверти случаев – УДХК (урсосан), остальную часть составили карсил, лиф-52, апкасул и гептрал.

По рекомендации некоторых авторов [10], наличие выраженного стеатоза печени при вирусном гепатите С обуславливает применение эссенциальных фосфолипидов до разрешения процесса. На фоне умеренной активности цитолитического процесса без холестаза лечение начинают с парентерального применения эссенциальных фосфолипидов или адеметионина, но в дальнейшем для длительного лечения рекомендуют урсосан 10 мг/кг/сут или эссенциальные фосфолипиды (окончание курса терапии через 1 мес после нормализации показателей цитолитического синдрома) [11,12]. Основным показанием для урсосана считается наличие холестаза, однако этот препарат необходим даже при сочетании холестаза с цитолитическим синдромом. Вместе с тем, по мнению ряда ведущих российских гепатологов, при вирусных поражениях печени, когда проведение противовирусной терапии невозможно, оптимальным препаратом благодаря выраженному противовоспалительному и иммуномодулирующему эффекту является урсосан в дозе 10 мг/кг/сут в течение ≥ 6 мес [10,12,13]. В целом, многообразие патогенетических эффектов препарата урсосан делает его практически незаменимым при хронических заболеваниях печени, особенно если учесть его антифибротические свойства [13-15].

В предварительных исследованиях нам удалось разработать схему дифференцированной терапии хронического гепатита с преобладанием холестатического синдрома на основе соблюдения зависимости суточной дозировки урсосана от результатов ряда лабораторных



показателей, отражающих степень холестаза[16]. При этом удалось снизить общую курсовую дозу урсосана при легкой, средней и тяжелой степени холестатического синдрома, соответственно на 73,4%, 52,6% и 39,7% относительно традиционной схемы, т.е. эффективность курсового назначения препарата имела обратно пропорциональную зависимость от тяжести холестатического синдрома. В целом, дифференцированная терапия больных с хроническим гепатитом с холестатическим синдромом, способствовала уменьшению объема расхода препарата на курс лечения и фактическому сокращению сроков лечения почти на 3 месяца.

Однако при выше перечисленных схемах лечения излечения все же не наступает и терапию хронического гепатита, а также его осложнений необходимо продолжать длительное время, возможно всю оставшуюся жизнь. Причиной этому может служить отсутствие противовирусных препаратов в используемых схемах лечения хронического вирусного гепатита «С», которые указаны в стандартах лечения, но на практике не всегда осуществляется вследствие их дороговизны и малодоступности.

Соответственно рекомендациям [17,18] в настоящее время в нашей стране продолжают использовать методы лечения гепатита С не всегда эффективными лекарственными препаратами — Рибавирин и Интерферон. При этом продолжительность курса лечения варьирует от 6 до 12 месяцев, в зависимости от генотипа вируса, с использованием инъекционного пути введения. Препараты имеют ряд побочных действий, а пройденный курс лечения не гарантирует выздоровление из-за частых рецидивов заболевания.

Отчасти возможно, что это обусловлено варьированием генотипавируса гепатита С в зависимости от стран и областей этнического происхождения. Хронизация заболевания, ответ на противовирусное лечение и прогрессирование цирроза печени различаются в зависимости от генотипов, что вынуждает врача индивидуализировать лечение и выявлять степень риска, связанный с заболеванием. Схема лечения гепатита С обычно разрабатывается в зависимости от генотипа вируса и состояния печени с учетом опыта прошлой терапии и результатов анализов[1,19,20].

Первым противовирусным препаратом запатентованным для лечения гепатита С был Софосбувир (SOF), когда в 2013 году его зарегистрировали на территории США и Европы под торговым названием Sovaldi. Этот препарат уникален тем, что обладает прямым действием на вирусы, не оказывая влияния на клетки человеческого организма и не уменьшая уровень естественной защиты — иммунитета. Длительность лечения данными препаратами составляет в среднем 12 недель[2, 21].

Применение такого препарата в 90% случаев гарантирует полное излечение от гепатита С. До некоторого времени его широкое применение ограничивала очень высокая стоимость. Однако проблема была решена разработкой технологии Гилеад для изготовления более дешевых аналогов — дженериков, поскольку время действия его патентовой защиты закончилось.

При этом США предоставила право на изготовление лицензированных средств 11 предприятиям Индии с гарантией качества индийских аналогов и контролем владельца лицензии ценовой политики на индийские дженерики. Софосбувир стал производится в Индии под названием Нерсвиг и Нерсинат. Список стран, которым сейчас разрешен экспорт этого лекарства, ограничен США 91 страной с высоким показателем заболеваемости гепатитом С, куда не попала даже Россия. Поэтому больные из других стран вынуждены приобретать данное средство заказывая через интернет-магазины или покупать в аптеках Индии в рамках лекарственного туризма[19].

Второе новейшее и мощное лекарственное средство – Даклатасвир (DCV), вызывающее ингибцию белка вируса гепатита С, был запатентован под названием Даклинза. Препарат



активен против 1, 2 и 3 и 4 генотипов вируса и предотвращает распространение в крови. В 2015 году Европейская комиссия по лекарственным препаратам проверила и одобрила этот препарат для выпуска на международный рынок, а в Индии запустили процесс производства аналогов Даклатасвира — Даклабир и Натдак, клинические испытания которых показали 90–98% излечение.

Лечение гепатита с индийскими дженериками имеет ряд преимуществ:

- возможность применения дженериков даже после рецидива заболевания, при безуспешной терапии Рибаверином (RBV);
- значительное сокращение курса лечения;
- лекарственное средство принимается в виде таблеток 1 раз в день;
- низкая возможность развития побочных эффектов;
- огромная вероятность полного выздоровления.

Естественно у индийских дженериков, как и у всех лекарственных средств, есть и ряд противопоказаний:

- возраст пациента младше 18 лет (не проводились клинические испытания в этом возрастном диапазоне);
- индивидуальная непереносимость отдельных компонентов;
- последние стадии цирроза;
- беременность;
- период лактации;
- трансплантация печени.

Тем не менее, высокая эффективность новых противовирусных препаратов, приближающаяся к 100%, а также условность представленных противопоказаний, обусловленных лишь отсутствием полной информации и недообследованностью этих препаратов в настоящее время, соответственно последним публикациям, вселяют надежду на полную эрадикацию вируса гепатита С из человеческой популяции, а также планированию ВОЗ на порядок снизить к 2030 году заболеваемость гепатитом С и почти в 3 раза смертности от его последствий во всем мире [20,22,23].

В настоящее время для достижения более высокой эффективности терапии используют не один, а комбинацию противовирусных препаратов. Для выбора наиболее оптимальной схемы препаратов принято проводить фармакоэкономический анализ с расчетом эффективности лечения и его соответствующей стоимости.

Так, по данным ряда авторов [24], по причине отсутствия однозначных результатов об эффективности лечения гепатита С схемой PegIFN- α + RBV у больных, которые ранее получали ПВТ, этот сценарий был остановлен на этапе анализа фармакоэкономической эффективности. По их же данным было установлено, что схемы терапии DCV) + SOF и DCV + SOF + RBV считаются доминантными с точки зрения анализа «затраты-эффективность» по сравнению с SOF + RBV в группах больных ХГС соответственно без цирроза и с циррозом. При этом анализ «влияния на бюджет» показал, что переход к использованию DCV + SOF и DCV + SOF + RBV вместо SOF + RBV не только не потребует дополнительных затрат на противовирусную терапию, но и приведет к снижению затрат на медпомощь больным.

По данным Jietal.[25] комбинация противовирусных препаратов софосбувир + даклатасвир обеспечивает высокую частоту (95 %) эрадикации вируса у пациентов с HCV генотипа 1. По полученным данным, наиболее оптимальная длительность лечения по схеме софосбувир + даклатасвир без рибавирина составляет 12 нед. у пациентов без цирроза и 24 нед. — с циррозом.



Следовательно, к настоящему времени на медицинский рынок стали поступать новые высокоэффективные противовирусные препараты, способные довольно успешно достигать полной эрадикации вируса гепатита С. При этом, поскольку они являются дженериками, по цене они становятся все более и более доступными широким слоям населения.

Учитывая эти сведения, мы решили предпринять проведение фармакоэкономического исследования по лечению больных с хроническим вирусным гепатитом «С» с оценкой эффективности и стоимости курса лечения. Известно, что для результативной терапии требуется комбинирование дженериков с гепатопротекторами и иммуномодуляторами. В целях рационального подбора последних препаратов, в качестве наиболее оптимального было предложено использование препарата Урсодеоксихолевой кислоты – урсосана, сочетающего как гепатопротекторные, так и иммуномодулирующие свойства. Кроме того, основным свойством урсосана является антихолестатический, синдром которого наиболее часто выявлялся среди обследованных нами больных, а их лечение было начато в период обострения заболевания с преобладанием того или иного синдрома.

Как показано в таблице 2, применение при хроническом вирусном гепатите «С» с проявлениями холестатического синдрома стандартного курса лечения на основе эссенциале обходится на одного больного почти в один миллион сум. При этом, если в среднем за три года происходит 3 случая обострений и в 12% гепатит переходит в цирроз, то тогда даже без учета лечения цирроза расходы за три года будут составлять 2,6 млн. сум. Применение в аналогичном случае урсосана в стандартной дозировке несколько снижает частоту госпитализаций и более чем в 2 раза уменьшает развитие цирроза печени, что совокупности может составить более низкую трёхлетнюю стоимость лечения, т.е. за проведение 2-х курсов лечения за 3 года.

Применение дифференцированной дозировки урсосана в этих случаях может обойтись всего лишь 280 000 сум на одного больного при почти той же эффективности лечения. При проведении такого варианта лечения за три года в среднем происходит 2 случая обострений и до 5% гепатита переходит в цирроз, поэтому даже без учета лечения цирроза за три года расходы могут составлять всего 560 000 сум.

Таблица 2.

Фармакоэкономическая оценка стоимости лечения хронического гепатита С существующими и предлагаемыми схемами

Схемы лечения	Число госпитализаций в год	Переход в цирроз за 3-х летний период	Стоимость курса лечения (в сум) за первый год	Стоимость курса лечения (в сум) за три года
Гепатопротекторы (эссенциале) (6 мес)	1,1	12%	864000	2592000
Урсосан в стандартной дозировке (6 мес)	0,7	4,5%	770000	1540000
Урсосан в индивидуализированной дозировке (3 мес)	0,7	5%	280000	560000
Урсосан в предлагаемой дозировке + п/вирусные препараты софосбувир\ даклатасвир (3 мес)	0	0	280000+ 1040000 = 1320000	1320000

Использование схемы лечения, включающее трех месячный курс перорального приема противовирусных препаратов (софосбувир/даклатасвир) стоимостью 1040000 сум с добавлением курса лечения урсосаном в дифференцированной дозировке при выявлении холестатического синдрома обходится в расчете на одного больного в 1320000 сум. В результате проведения такого



курса лечения ни у одного больного в конце 3-х месячного срока не выявлялся вирус гепатита С на основании проведенного ПЦР анализа. Более того, этого не наблюдалось и в течении последующих 3-х лет наблюдения. Ни один пролеченный больной за данный период не обращался и не был госпитализирован по поводу обострений заболевания, не наблюдалось также клиники перехода хронического гепатита в цирроз печени.

Следовательно, в целом стоимость одного курса лечения комплексом противовирусных препаратов урсосана в размере 1320000 сум остается в качестве затрат за 3 года наблюдения и это является более дешевым вариантом терапии относительно использования эссенциале или урсосана в стандартной дозировке и к тому же с более благоприятным результатом.

Приведенные выше аргументы являются свидетельством экономической выгоды выполнения противовирусной терапии ХГС комбинированием дженериков с гепатопротекторами, в частности, урсосана с комбинацией софосбувир\даклатасвир. При этом затраты на противовирусные препараты полностью окупаются экономией суммарных потерь на лечение ХГ другими препаратами, например гепатопротекторами типа эссенциальных фосфолипидов. Поскольку в настоящее время лечение ХГС с помощью эссенциале или урсосаном в стандартной дозировке является вполне доступным для больных широкого круга населения, то стоимость проведения комплексного лечения имеющая близкое значение считается также хорошо доступным.

Выводы

- Дифференцированное назначение урсосана с различными вариантами стартовых доз и постепенным их снижением в процессе лечения у больных хроническим гепатитом С при выявлении холестатического синдрома привело к сокращению сроков лечения почти на 3 месяца.
- Проведение больным с хроническим гепатитом С совместного курса лечения противовирусными препаратами: даклатасвир+софосбувир и дифференцированным назначением урсосана привело к полной стабилизации клинической картины с отсутствием обострений и случаев перехода в цирроз печени в последующий 3-х летний период.
- Стоимость лечения ХГС комплексом противовирусных препаратов и урсосана за 3 года наблюдения является наиболее дешевым вариантом терапии относительно использования эссенциале или урсосана в стандартной дозировке.

Список литературы

1. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB et al. American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011 Oct;54(4):1433-44.
2. [Mücke MM](#), [Mücke VT](#), [Lange CM](#), [Zeuzem S](#). [Managing hepatitis C in patients with the complications of cirrhosis](#). *LiverInt*. 2018 Feb;38Suppl 1:14-20. doi: 10.1111/liv.13636.
3. Хикматуллаева А.С., Мусабаев Э.И., Абдукадырова М.А., Асилова М.У., Шарапов С.М. Оценка масштабов распространения HCV инфекции в республике Узбекистан. *Журнал теоретической и клинической медицины*, 2016. - №4. – С.119-122.
4. Хикматуллаева А.С. Оценка экономического бремени, обусловленного вирусными циррозами печени в Узбекистане. *Журнал теоретической и клинической медицины*, 2017. – №3. – С.110-112.
5. [Muriel P](#), [Rivera-Espinoza Y](#). Beneficial drugs for liver diseases. *J Appl Toxicol*. 2008 Mar;28(2):93-103.
6. 6.БабакО.Я., ФадеенкоГ.Д., ИгнатоваВ.А. ПерспективынаправлениялеченияхроническихгепатитовВиС //Сучаснагастроентерол.—2001.— № 2.— С. 39—42.



7. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottis Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006 Dec. 49 p. (SIGN publication; no. 92).
8. Guntermann K.-J., Kuenker A., Kuntz E., Dro-Yotkiz M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Review, Pharmacological reports, 2011,63, 643-659.
9. Dhiman R.K., Chawla Y.K. Herbal medicines for liver diseases. Dig. Dis. Sci. 2005; 50: 1807—1812.
10. Яковенко Э.П. Современные подходы к выбору гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени //Укр. мед. часопис.— 2008.— № 6.— С. 16-19.
11. Харченко Н.В. Урсодезоксихолевая кислота и препараты липосомальных форм эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с оверлен синдромами // Журнал практичного лікаря.— 2001.— № 4.— С. 25—27.
12. Козько В.Н., Анцыферова Н.В., Соломенник А.О. и др. Клиническая эффективность урсодезоксихолевой кислоты у больных хроническим гепатитом С\Научные ведомости I | Серия Медицина. Фармация. -2013.- № 11.- Выпуск 22.-С.123-127.
13. Makino I. Tanaka H. От холеритического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты\ЛікиУкраїни.- 2009.- №6.- С.102-105.
14. Дроговоз С.М. Особенности фармакотерапии урсодезоксихолевой кислоты // Провизор.— 2008.— № 9.— С.17—19.
15. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты // Сучаснагастроентерол.— 2004.— № 3.— С. 60—61.
16. Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Оценка способа эффективной терапии урсосаном при ХЗП; Терапевтичний вестник Узбекистана .Тошкент -2014.- №4.-С. 26-29.
17. Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике хронических гепатитов В и С в первичном звене здравоохранения \Под рук. Асадова Д.А. Т. 2013. 47с.
18. «О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в республике» Приказ №5 от 5.01.2012 Минздрав РУз.
19. [Kutala BK, Mouri F, Castelnau C et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapies in patients with advanced liver disease in a real-life cohort. Hepat Med. 2017 Dec 18;9:67-73. doi: 10.2147/HMER.S149578.](#)
20. [Suda G, Ogawa K, Morikawa K, Sakamoto N. Treatment of hepatitis C in special populations. J Gastroenterol. 2018 Jan 3. doi: 10.1007/s00535-017-1427-x.](#)
21. [Aspinall AI, Shaheen AA, Kochaksaraei GS et al. Real-world treatment of hepatitis C with second-generation direct-acting antivirals: initial results from a multicentre Canadian retrospective cohort of diverse patients. CMAJ Open. 2018 Jan 5;6\(1\):E12-E18. doi: 10.9778/cmajo.20170059.](#)
22. [Hézode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. Liver Int. 2018 Feb;38Suppl 1:21-27. doi: 10.1111/liv.13638.](#)
23. [Calvaruso V, Petta S, Craxi A. Is global elimination of HCV realistic? Liver Int. 2018 Feb;38Suppl 1:40-46. doi: 10.1111/liv.13668.](#)
24. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:W97–W528.
25. [Ji F, Wei B, Yeo YH et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jan 12. doi: 10.1111/apt.14507.](#)

