

СЕБИВО ОТКРЫВАЕТ НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

27 июня 2008 года в гостиничном комплексе «Пуца Лесная» состоялась заседание экспертной комиссии по проблемам хронического вирусного гепатита В в Украине. Это мероприятие было приурочено к выведению на украинский фармацевтический рынок нового препарата компании «Новартис» — Себиво (телбивудин), что стало новой вехой в терапии данного заболевания и во многом изменило подходы и мировоззрение врачей относительно лечебной стратегии.

Развитие данного направления — лечения вирусных гепатитов — компания «Новартис» рассматривает как одно из приоритетных, имеющих огромное социальное значение как в Украине, так и во всем мире. Подтверждением этому являются данные мировой статистики, свидетельствующие о том, что сегодня каждый 12-й человек страдает вирусным гепатитом В или С, а это более 0,5 млрд пациентов, которым необходимо находиться под постоянным наблюдением врача и получать полноценное лечение. Хорошо известно, что, согласно официальным статистическим данным, в Украине количество пациентов с диагностированным вирусным гепатитом В составляет 7,5 тыс. человек (1 человек на 10 тыс. населения). С одной стороны, такие цифры должны радовать, но радуют ли они нас на самом деле?

Поэтому перед данным экспертным советом стояли и такие задачи: обсуждение проблем, касающихся правильной диагностики вирусного гепатита В в Украине на поликлиническом уровне и направления в специализированные медицинские учреждения, а также привлечение внимания общественности и организаторов здравоохранения к обозначенным проблемам.

Компания «Новартис» является пионером в создании и продвижении препаратов для лечения хронического вирусного гепатита В, в перспективе планируется создание препарата для лечения вирусного гепатита С. Компания определяет для себя эти направления как наиболее значимые еще и потому, что рост заболеваемости вирусными гепатитами В и С намного опережает аналогичный показатель таких грозных состояний, как рак и ВИЧ/СПИД.

Экспертное заседание было разделено на две части. Первая часть была посвящена обсуждению проблемы вирусного гепатита В, ее модератором выступил **Вадим Петрович Шипулин, заслуженный врач Украины, к.м.н., доцент кафедры терапии Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика**. Во второй части были рассмотрены перспективы лечения данного состояния и изменения, которые могут произойти при выведении на украинский фармацевтический рынок препарата Себиво. Модератором данной части выступил **Игорь Анатольевич Зайцев, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ДонНМУ им. М. Горького**.

Критерии диагностики и лечения вирусного гепатита В в Украине и мире прошли красной нитью в обсуждениях в первой части заседания экспертного

совета и стали темой доклада **В.П. Шипулина**. В своем докладе он рассмотрел современные подходы к лечению хронического вирусного гепатита В с точки зрения AASLD Practice Guidelines 2007 года. Основной вывод для нашей страны на основании данных диагностических критериев вирусного гепатита В заключается в том, что первичное определение вирусной нагрузки является важным критерием для установления диагноза хронического вирусного гепатита В. В то же время, согласно этому консенсусу, все носители австралийского антигена не считаются больными хроническим вирусным гепатитом В. Однако по сей день как в Украине, так и далеко за ее пределами разграничение носительства HBsAg и неактивного хронического вирусного гепатита В остается головной болью врачей, занимающихся данной проблемой. Следующий не менее важный вопрос: какие пациенты с хроническим вирусным гепатитом В подлежат терапии с точки зрения Североамериканских рекомендаций 2007 года? Прежде всего те, у которых значительно повышена активность АлАТ (превышает нормальные показатели в 2 и более раза). Этот показатель проверен временем, поскольку в Парижском консенсусе по лечению вирусного гепатита С 1999 года он также отнесен к числу основных. Следующий критерий — титр вирусной ДНК свыше 20 тыс. МЕ/мл. И наконец, третий основной критерий — данные биопсии печени свидетельствуют о незначительных или умеренных признаках воспаления. В современных рекомендациях для лечения вирусного гепатита В предлагается 6 препаратов, 4 из которых зарегистрированы в Украине, а опыт длительного применения имеется только у 3 препаратов. Стартовой терапией считается интерферонотерапия или терапия пегилированными интерферонами. Пациенты, у которых не удалось достигнуть достаточно раннего вирусологического ответа, то есть снижения концентрации вирусной ДНК, должны быть переведены на альтернативную терапию аналогами нуклеозидов или нуклеотидов, в частности препаратом телбивудин, как гласит Североамериканский консенсус. В европейских странах телбивудин уже сегодня рекомендуется в качестве первой линии лечения хронического вирусного гепатита В, он включен во все рекомендации по комплексному лечению данного заболевания.

Говоря об эффективности терапии, мы всегда обращаемся к результатам рандомизированных клинических исследований. Ряд исследований, свидетельствующих об эффективности препарата Себиво, был приведен в докладе профессора **И.А. Зайцева**. При HBeAg-позитивном гепатите доказана высокая эффективность телбивудина, меньшую эффективность демонстрируют пегилированные интерфероны. При HBeAg-негативном гепатите результаты лечения в целом лучше и для пегилированных интерферонов, и для нуклеозидных аналогов. Но при лечении таких пациентов необходимо оценивать не только его результаты, но и возможные последствия после отмены терапии. Так, к концу лечения пегилированные интерфероны оказываются эффективными только у 40 % больных, в то время как ламивудин — у 74 %, а уже через год после окончания терапии эффективность интерферона сохраняется примерно на том же уровне, в то время как эффективность нуклеозидных аналогов снижается. То есть после прекращения терапии нуклеозидными аналогами у большинства больных развивается рецидив болезни, в то время как небольшое количество больных, ответивших на лечение интерфероном, сохраняют ответ на лечение и после его прекращения. Поэтому больным требуется фактически пожизненное лечение нуклеозидными аналогами. Это повлекло появление при хроническом вирусном гепатите В нового термина — «ответ, поддерживаемый нуклеозидными аналогами на фоне терапии». Что же касается целесообразности назначения пациентам комбинированной терапии пегилированным интерфероном и нуклеозидными аналогами, то в клинических рандомизированных исследованиях не продемонстрированы преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией.

Еще одним весьма существенным недостатком нуклеозидных аналогов с точки зрения длительной терапии является высокая частота развития резистентности, которая приводит к клиническому рецидиву болезни, чего не наблюдается у пегилированных интерферонов. Поэтому нужен препарат, который действует быстро, вызывая наиболее глубокое угнетение репликативной активности вируса. Такой эффект обеспечивает препарат Себиво (телбивудин). Это незаменимый модифицированный нуклеозидный аналог тимидина, ингибитор обратной транскриптазы HBV, который действует исключительно на вирус, не встраивается в человеческую ДНК и поэтому имеет очень хороший профиль безопасности. Его основной целью является синтез плюс-цепи ядерной частицы вируса (более точный синтез ДНК из ДНК), что существенно снижает частоту образования мутантных штаммов вируса и развития резистентности.

В III фазе глобального исследования GLOBE, продолжавшегося 2 года, с участием 1367 пациентов с HBeAg-позитивным (n = 921) и

HBeAg-негативным (n = 446) гепатитом оценивалась эффективность лечения хронического вирусного гепатита В двумя препаратами — телбивудином в дозе 600 мг/сут. и ламивудином (препарат сравнения) в дозе 100 мг/сут. Результаты этого исследования послужили обоснованием регистрации телбивудина для лечения хронического вирусного гепатита В во всем мире, поскольку он продемонстрировал мощную и быструю супрессию вируса: у 45 % больных с HBeAg-позитивным гепатитом вирус, по данным ПЦР, исчезал уже к концу 24-й недели лечения, тогда как в группе ламивудина этот показатель составил всего лишь 32 %. У HBeAg-негативных больных на 24-й неделе терапии отрицательные результаты ПЦР были получены у 80 % пациентов, принимавших телбивудин, по сравнению с 71 % пациентов, принимавших ламивудин. Из этого следует, что телбивудин имеет предсказуемую эффективность, потому что у пациентов, у которых на фоне терапии этим препаратом развился ранний ответ, вероятность рецидива была минимальной и составила 4 % за период 104 недели. Развитие раннего ответа на фоне приема телбивудина позволяет рассчитывать на долговременный успех именно при применении данного препарата.

При лечении хронического вирусного гепатита важен не только вирусологический, но и биохимический ответ на лечение. В исследовании GLOBE продемонстрирована достоверно более выраженная нормализация АлАТ на фоне лечения телбивудином. Терапия препаратом Себиво привела к улучшению гистологической картины биоптатов печени без прогрессирования фиброза, что особенно важно для больных с выраженным фиброзом и циррозом печени. Отсутствие прогрессирования фиброза печени на фоне применения телбивудина зарегистрировано у 39 % HBeAg-позитивных и 34 % HBeAg-негативных пациентов, улучшение гистологической картины — у 41 и 48 % соответственно, что суммарно составляет 80 и 82 %. Таким образом, препарат Себиво обладает выраженной антифибротической активностью.

К преимуществам препарата также следует отнести безопасность, высокую переносимость и удобство применения. Он, единственный из нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, продемонстрировал отсутствие гепатотоксичности in vivo и in vitro, а также отсутствие канцерогенности на этапе доклинических испытаний. Такой высокий профиль безопасности препарата послужил основанием для разрешения его назначения женщинам в период беременности (класс препаратов В).

Итогом заседания экспертной комиссии по проблеме хронического вирусного гепатита В в Украине стало создание и подписание согласительного документа, содержащего мнения и рекомендации экспертов для дальнейшего обсуждения и представления в МЗ Украины.

Подготовила Галина БУТ □



И.А. ЗАЙЦЕВ



В.П. ШИПУЛИН

№ 12(248) • ИЮНЬ 2008