

УДК 616.36-002.2

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-27-35

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Л.М. Киселева, Л.В. Ильмухина, Я.Е. Саранская

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Гепатит С является глобальной медико-социальной проблемой здравоохранения во всем мире наряду с такими заболеваниями, как ВИЧ-инфекция, туберкулез, гепатит В и ряд других инфекционных болезней. Согласно последним оценкам ВОЗ число больных хроническим гепатитом С (ХГС) в мире в 2015 г. составило 71 млн чел. (1 % населения Земли), из них 5 млн проживает в России. Наибольшее число лиц, состоящих на учете с диагнозом ХГС в РФ, зарегистрировано и проживает в Приволжском федеральном округе – 23,3 % (143 477 чел.). Заболеваемость в г. Ульяновске очень высока, составляет 81,7 на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к неуклонному росту.*

*Цель работы – определение эффективности 3D-терапии в реальной клинической практике.*

*Материалы и методы. Проанализированы истории болезни 151 пациента с диагнозом «гепатит С». Все больные прошли курсы терапии 3D и 3D+рибавирин (3 чел.) в режиме 8 и 12 нед. Изучены биохимический, вирусологический ответы, после проведенного курса терапии определена плотность печеночной ткани на аппарате FibriScanCompact 530 (Echosens, Франция).*

*Результаты. Доказана 100 % частота устойчивого вирусологического ответа на 8- и 12-недельные курсы 3D-терапии у сложных групп пациентов (с внепеченочными проявлениями, с тяжелой коморбидной патологией, у пациентов, ранее не отвечавших на терапию).*

*Выбор трехкомпонентной терапии препаратом «Викейра Пак» обоснован возможностью снижения потребности в повторных курсах терапии. Оценка лекарственных взаимодействий препаратов прямого противовирусного действия схемы 3D в сочетании с рибавирином и без него производилась с наиболее часто назначаемыми препаратами в когорте наблюдаемых нами пациентов. Схема 3D-терапии имеет хороший профиль безопасности, ни один из пациентов не прекратил лечение в связи с нежелательными явлениями.*

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, 3D-терапия, омбитасфир+паритапре-вир+ритонавир, устойчивый вирусологический ответ, генотип 1.

**Введение.** Гепатит С является глобальной медико-социальной проблемой здравоохранения во всем мире наряду с такими заболеваниями, как ВИЧ-инфекция, туберкулез, гепатит В и ряд других инфекционных болезней. Согласно оценкам ВОЗ, в 2015 г. число больных хроническим гепатитом С (ХГС) в мире составило 71 млн чел. (1 % населения Земли), из них 5 млн проживает в России [1]. По данным Роспотребнадзора, в 2018 г. на территории страны было зарегистрировано 61 900 новых случаев гепатита С хронической формы и 1620 случаев острого течения (из них 4,1 % у детей) [2]. При этом спонтанный клиренс наблюдается только у 15–30 % лиц, в то время как у 70–85 % инфицированных острая инфекция переходит в стадию хронического гепатита С [3–5]. Из всех зараженных только 7 %

получали лечение [1]. Показатели заболеваемости ежегодно растут, так как многие инфицированные, не зная, что больны, продолжают заражать других.

В 15–20 % случаев хронический вирусный гепатит С приводит к циррозу печени, от которого каждый год в мире умирает более 1,5 млн чел. [4, 6].

В России ХГС входит в перечень социально значимых заболеваний. В настоящее время очевидны серьезные проблемы, связанные с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, манифестация заболевания на продвинутых стадиях (цирроз печени с частой декомпенсацией), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы. По прогнозу международных исследователей, при отсутствии эффек-

тивных программ по выявлению и своевременному лечению больных ХГС количество инфицированных вирусом С будет неуклонно расти и к 2030 г. заболеваемость составит 90,0 на 100 тыс. населения [7].

Наибольшее число лиц, состоящих на учете с диагнозом ХГС в РФ, зарегистрировано и проживает в Приволжском федеральном округе – 143 477 чел. (23,3 %) [8]. В Ульяновской области на диспансерном учете состоят 11 997 пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, из них ХГС страдают 6723 чел. [9]. В связи с социальной и экономической значимостью хронического гепатита С в области ставится задача расширения доступа пациентов к лечению препаратами прямого противовирусного действия. Поскольку доступность терапии нередко определяется стоимостью лечения, важно оценить затраты на противовирусную терапию хронического гепатита С 1-го генотипа [3, 10]. На современном этапе во многих регионах РФ, в т.ч. и в Ульяновской области, подчеркивается необходимость внедрения новых схем лечения ХГС как с точки зрения затрат бюджетов разного уровня, так и с точки зрения гуманитарных и общественных подходов к данной проблеме.

**Цель исследования.** Определение эффективности 3D-терапии в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни 151 пациента с диагнозом «гепатит С». Все больные прошли курсы терапии 3D и 3D+рибавирин (3 чел.) в режиме 8 и 12 нед. Изучены биохимический и вирусологический ответы. После проведенного курса терапии определена плотность печеночной ткани на аппарате FibriScanCompact 530 (Echosens, Франция).

В соответствии с распоряжением Министерства здравоохранения и социального благополучия Ульяновской области от 01.02.2018 «О мероприятиях, направленных на совершенствование оказания специализированной медицинской помощи больным хроническим гепатитом С» (уровень 2) в настоящее время в регионе терапия ХГС осуществляется препаратами прямого противовирусного действия за счет средств ОМС.

В программу терапии были включены пациенты с 1a и 1b генотипами вируса гепатита С (для проведения безинтерфероновой терапии); продвинутой стадией фиброза по результатам фибросканирования печени; длительностью заболевания не менее 5 лет; отсутствием эффекта от предыдущих курсов противовирусной терапии с применением интерферонов и нуклеозидных аналогов; внепеченочными проявлениями ХГС, полиморфизмом гена IL-28 со сниженным ответом на терапию интерфероном и рибавирином [1]. Критериями исключения из программы были: декомпенсация цирроза печени с невозможностью медикаментозной коррекции состояния пациента; для пациентов с ВИЧ-инфекцией – низкий уровень CD4-клеток (менее 500) и высокая вирусная нагрузка ВИЧ. В рамках данной программы в период с 2018 по 2019 г. за счет средств ОМС был пролечен 151 чел. с использованием лекарственного препарата «Викейра Пак» (омбитасфир 12,5 мг + паритапревир 75 мг + ритонавир 50 мг); 3 пациента с генотипом вируса 1a получали данный препарат в сочетании с рибавирином. Длительность терапии у пациентов с низкой стадией фиброза (F0–F1, F2) по шкале METAVIR, ранее не получавших противовирусную терапию, составляла 8 нед., у больных с продвинутой стадией фиброза (F3, F4), получавших терапию, а также у тех, кто не ответил на предшествующие курсы противовирусной терапии интерферонами в сочетании с рибавирином (количество «неответчиков» – 18 чел., 50 % женщин и 50 % мужчин), – 12 нед. Критерии включения пациентов в программу терапии соответствовали утвержденным стандартам и рекомендациями МЗ России [1, 11].

**Результаты и обсуждение.** Распределение пациентов по гендерному признаку было следующим: 52,32 % мужчин и 47,68 % женщин. Преобладали лица трудоспособного возраста: 88,6 % мужчин, 77,78 % женщин. Наибольшее число мужчин входило в возрастную категорию 40–49 лет (34,18 %), женщин – 50–59 лет (31,94 %).

Преобладали пациенты с нормальной массой тела: ИМТ от 18 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> имели 40,28 % женщин и 35,44 % мужчин. ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела) уста-

новлен у 31,94 % женщин и 31,65 % мужчины. Ожирение III степени выявлено у 4,17 % женщин (табл. 1).

Длительность заболевания у большей части пациентов (35,44 % мужчин и 43,05 % женщин) составляла от 10 до 20 лет. Данный показатель определялся с момента подтверждения диагноза, при этом не учитывалась давность возможного фактора риска, приведшего к инфицированию.

Отсутствие противовирусного ответа на ранее применяемые схемы противовирусной терапии отмечалось практически в равном соотношении среди мужчин и женщин: 10,13 и

11,11 % соответственно. Преобладали группы с умеренной и минимальной степенями активности процесса (табл. 2).

Перед началом противовирусной терапии у всех пациентов была определена стадия фиброза методом транзистентной эластографии (метод оценки плотности печеночной ткани с использованием ультразвуковых волн низкой частоты) [12–14]. Пациенты с продвинутой стадией фиброза (F3 и F4 по шкале METAVIR) составили 47,02 %. Среди женщин преобладали пациентки со стадией фиброза F3 (30,56 %), среди мужчин – F2 (26,58 %) (табл. 3).

Таблица 1  
Table 1

**ИМТ у пациентов с хроническим гепатитом С (генотип вируса 1)**  
**BMI in patients with chronic hepatitis C (virus genotype 1)**

Характеристика массы тела Body weight	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	Женщины, % Women, %	Мужчины, % Men, %
Нормальная Normal body weight	18–24,9	40,28	35,44
Избыточная Overweight	25–29,9	31,94	31,65
Ожирение I степени Class 1 obesity	30–34,9	18,06	30,38
Ожирение II степени Class 2 obesity	35–39	5,56	2,53
Ожирение III степени Class 3 obesity	Более 40	4,17	-

Таблица 2  
Table 2

**Распределение пациентов с хроническим гепатитом С (генотип вируса 1)**  
**по степени активности процесса**  
**Disposition of patients with chronic hepatitis C (virus genotype 1)**  
**by the degree of process activity**

Активность процесса Process activity	Женщины, % Women, %	Мужчины, % Men, %
Минимальная Minimal	47,22	44,30
Умеренная Moderate	41,67	45,56
Высокая High	11,11	10,14

Таблица 3

Table 3

**Распределение пациентов с хроническим гепатитом С (генотип вируса 1)  
по стадиям фиброза по шкале METAVIR перед началом противовирусной терапии**

**Disposition of patients with chronic hepatitis C (virus genotype 1)  
by fibrosis degree according to the METAVIR scoring system before antiviral therapy**

Стадия фиброза Degree of fibrosis	Женщины, % Women	Мужчины, % Men
0	4,17	3,79
1	20,83	25,32
2	25	26,58
3	30,56	25,32
4	19,44	18,99

Как у мужчин, так и у женщин преобладали жалобы диспепсического (100 и 100 % соответственно) и астеновегетативного характера (77,21 и 95,83 %). Жалобы на тяжесть в правом подреберье предъявляли 67 % мужчин и 66,67 % женщин, на общую слабость – 49,37 и 61 %. Из сопутствующей патологии в равных пропорциях преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы – у 43,04 % мужчин и 47,22 % женщин, ведущей патологией стала гипертоническая болезнь – 17,72 и 33 % соответственно. Коинфекция ВИЧ наблюдалась у 7,96 % мужчин и 5,56 % женщин. Вне-

печеночные проявления были зафиксированы у 2,53 % мужчин и 9,7 % женщин.

После проведенного лечения было отмечено увеличение количества тромбоцитов: у женщин – с  $238,42 \times 10^9/\text{л}$  (до начала 3D-терапии) до  $261,91 \times 10^9/\text{л}$  (на момент окончания лечения), у мужчин – с  $239,71 \times 10^9/\text{л}$  до  $256,60 \times 10^9/\text{л}$ . С высокой степенью доказательности был получен биохимический ответ у всей когорты пациентов: снижение уровня аминотрасфераз и прирост протромбина начиная с 4-й нед. лечения (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

**Биохимический ответ у мужчин и женщин, прошедших курс противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия**

**Biochemical response in men and women after direct-acting antiviral drug therapy**

Показатель Parameter	Старт терапии Start of the therapy		4-я нед. 4 <sup>th</sup> week of the therapy		Завершение терапии Completion of the therapy	
	Женщины Women	Мужчины Men	Женщины Women	Мужчины Men	Женщины Women	Мужчины Men
АЛТ, ед./л ALT, units/l	75,847	78,031	22,036	22,419	16,863	20,024
АСТ, ед./л AST, units/l	61,152	59,385	21,613	22,041	19,356	22,149
Протромбин, % Prothrombin, %	92,968	83,327	92,859	88,686	98,768	93,192

Вирусологический ответ был следующим. На 4-й нед. у мужчин в 1,27 % случаев определялась вирусная нагрузка ниже 150 копий/мл с полной эрадикацией вируса после завершения лечения, у женщин – в 1,39 % ниже 750 копий/мл с полной эрадикацией вируса после завершения лечения. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа в различных исследованиях, проведенных в разных странах мира, достигает 97 % [15–18]. При этом данных о динамике фиброзных изменений печеночной ткани после проведения курса противовирусной терапии имеется мало [19–21]. Регресс фиброза печеночной ткани в нашем исследовании составил от 1,6 до 11,7 кПа у мужчин (с 21,0 до 9,3 кПа) и от 1,7 до 6,2 кПа у женщин (с 25,5 до 19,3 кПа). Данным пациентам в течение года после завершения терапии была повторно произведена оценка стадии фиброза печени неинвазивным методом – вибрационно-контролируемой транзиентной эластометрией на аппарате FibroScan® 530 Compact с ультразвуковым датчиком (M+ и XL+) (Echosens, Франция) [12].

Выбор лекарственного средства «Викейра Пак» для лечения хронического гепатита С обоснован возможностью снижения потребности в повторных курсах лечения. Оценка лекарственных взаимодействий препаратов прямого противовирусного действия схемы 3D в сочетании с рибавирином и без него тщательно производилась с наиболее часто назначаемыми препаратами в когорте наблюдаемых нами пациентов. Схема 3D-терапии имеет хороший профиль безопасности, ни

один из пациентов не прекратил лечение в связи с нежелательными явлениями.

**Заключение.** Выбор трехкомпонентной терапии препаратом «Викейра Пак» для нашей когорты пациентов обоснован результатами предшествующих клинических исследований высокого уровня доказательности, подтвержденными в реальной клинической практике. Частота устойчивого вирусологического ответа в наших наблюдениях составила 100 %, в т.ч. у пациентов, ранее не отвечавших на терапию. Подтверждена эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у сложных групп пациентов (с внепеченочными проявлениями, тяжелой коморбидной патологией, пациентов, ранее не отвечавших на терапию), доказано уменьшение степени фибротизации печеночной ткани после завершения терапии и полной эрадикации вируса.

Внедрение новых безинтерфероновых схем должно позволить оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам с хроническим гепатитом С, что в реальной жизни будет приводить к эрадикации инфекции. Современные подходы к лечению хронических вирусных гепатитов являются рациональными и эффективными с точки зрения фармакоэкономики: увеличение затрат на этиотропную противовирусную терапию приводит к снижению затрат на оказание медицинской помощи пациентам, которые без этой терапии могут достичь поздних стадий фиброза с трансформацией в цирроз печени, с риском развития гепатоклеточного рака и стать кандидатами на трансплантацию печени.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Global hepatitis report, 2017 [Geneva, Switzerland]: World Health Organization; 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en> (дата обращения: 15.04.2020).
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 г. Статистические материалы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 08.03.2020).
3. Никитин И., Попович Л.Д., Потапчик Е.Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; 6: 9–13.
4. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Терапевтический архив. 2015; 11: 5–10.
5. Юцук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 368.

6. Pawlotsky J.M., Aghemo A., Back D., Dusheiko G., Forns X., Negro F., Puoti M., Sarrazin C. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 European Association for the Study of the Liver. Elsevier Inc. 2016 J. Hepatol. 2015; 63 (6): 1535–1536. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.09.004.
7. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021 гг. На пути к ликвидации вирусного гепатита. Женева: ВОЗ; 2016. 52.
8. Эсауленко Е.В., Лялина Л.В., Семенов А.В., Трифонова Г.Ф., Бушманова А.Д., Скворода В.В., Иванова Н.В., Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Комарова С.В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: аналитический обзор. 11 выпуск. СПб.; 2018. 112.
9. В Ульяновской области снижается уровень заболеваемости некоторыми формами гепатита. URL: <https://media73.ru/2018/v-ulyanovskoy-oblasti-snizhaetsya-uroven-zabolevaemosti-nekotorymi-formami-gepatita> (дата обращения: 16.01.2020).
10. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Белый П.А., Жданов И.В. Медицинская технология определения фармакоэкономически оправданно тактики лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с учетом «портрета пациента». Фармакоэкономический калькулятор: методические рекомендации. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2017.
11. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред. Инфекционные болезни: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2019. 1104.
12. FibroScan&FibroMeter Clinical Handbook Main publications by etiologies & applications. 2017. URL: [www.echosens.com](http://www.echosens.com) (дата обращения: 16.01.2020).
13. Liusina E.O., Pavlov C.S., Ivashkin V.T. Liver and spleen stiffness measurement for predicting varices bleeding and prognosis in Russian patients with HCV and alcohol related cirrhosis. J. Hepatol. 2015; 62 (Suppl. 2): 863.
14. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 168.
15. Teti E., Ricciardi A., Antinori A., Galli M., Rizzardini G., Di Biagio A., Angarano G., Bruno R., Mussini C., De Luca A., Cattelan A., Lazzarin A., Taliani G., D’Arminio Monforte A., Mastroianni C.M., Di Perri G., Maggiolo F., Puoti M., Castelli F., Gori A., Boffa N., Cacopardo B., Giacometti A., Parruti G., Vullo V., Chirianni A., Pennica A., Pasquazzi C., Sighinolfi L., Gentilotti E., Sarmati L., Andreoni M. Dasabuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Ribavirin in Patients with HIV-HCV Coinfection: Real Life Interim Analysis of an Italian Multicentre Compassionate Use Program. J. Hepatol. 2016; 64 (2): 763.
16. Aghemo A., Clogni G., Maggiolo F., Pasulo L., Rizzardini G., Magni C., Quirino T., Minoli L., Filice G., Zuin M., Colli A., Rumi M.G., Puoti M., Fagioli S., Colombo M. Safety and Efficacy of Directly Acting Antivirals in 2432 HCV Patients with Advanced Fibrosis: An Interim Analysis of the Lombardia Regional Network for Viral Hepatitis. J. Hepatol. 2016; 64 (2): 213.
17. Christensen S., Ingiliz P., Schewe K., Rockstroh J., Hueppe D., Baumgarten A., Lutz T., Schmutz G., Simon K.G., Busch H., Kimhofer T., Mauss S. Relapse and Treatment-Emergent RAVS with DAA-Based Regimens in Hepatitis C Virus (HCV) Mono- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Co-Infected Patients – a Real Concern in Clinical Practice? Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO). J. Hepatol. 2016; 64 (2): 821.
18. Hunyady B., Abonyi M., Gerlei Z., Gervain J., Horvath G., Jancsik V., Lengyel G., Makkai E., Par A., Peter Z., Pustay M., Ribiczey P., Rokusz L., Sarrazin C., Schneider F., Susser S., Szalay F., Tornai I., Tusnadi A., Ujhelyi E., Werling K., Makara M. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin (3D + RBV) Treatment of Hepatitis C (HCV) Genotype 1 (GT1) Infected Patients (pts) after Failure to Previous First Generation Protease-Inhibitor (PI) Therapy Interim Analysis. J. Hepatol. 2016; 64 (2): 750.
19. Akhtar E., Manne V., Saab S. Regression of fibrosis in HCV patients treated with direct acting antivirals (DAAs). Liver International. 2015; 35 (1): 30–36.
20. Forns X., Welzel T.M., Cohen E., Jacobson I.M., Davis M., Reindollar R., Hu Y.B., Dylla D.E., Enejosa J.V., Trinh R., Sulkowski M.S. Sustained Virologic Response Predicts Fibrosis Regression Measured by Fibrotest in HCV-Infected Patients. J. Hepatol. 2016; 64 (2): 829–830.
21. Shiffman M.L., Kowdley K.V., Poordad F., Zeuzem S., Mutimer D., Bourlière M., Berg T., Lee S.S., Lovell S., Canizaro L., Trinh R., Neff G., Kwo P. TURQUOISE-II: Trends in Liver Fibrosis Testing, Hepatic Synthetic Function, and Platelet Counts at Baseline and 12 Weeks After Treatment With ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With Ribavirin in HCV Genotype 1-Infected Patients With Cirrhosis. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Publ. Boston; 2014.

**Авторский коллектив**

**Киселева Любовь Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>.

**Ильмухина Лариса Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ilmuhin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-2550>.

**Саранская Яна Евгеньевна** – ассистент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ms.saranskaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>.

**Образец цитирования**

*Киселева Л.М., Ильмухина Л.В., Саранская Я.Е.* Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 27–35. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-27-35.

**EFFECTIVENESS OF DIRECT-ACTING ANTIVIRAL DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C**

**L.M. Kiseleva, L.V. Il'mukhina, Ya.E. Saranskaya**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*All over the world hepatitis C is a global medical and social health problem, along with HIV infection, tuberculosis, hepatitis B, etc. According to the latest WHO estimates, the overall number of patients with chronic hepatitis C (CHC) in 2015 amounted to 71 million people (1 % of the world's population). In Russia there are 5 million such patients. The largest number of people registered with CHC diagnosed in the Russian Federation is registered and lives in the Volga Federal District – 23.3 % (143,477 people). The incidence in the city of Ulyanovsk is very high (81.7 per 100 thousand of the population), and tends to grow steadily.*

*The aim of this paper is to determine the effectiveness of 3D therapy in real clinical practice.*

*Materials and Methods. Clinical charts of 151 patients with hepatitis C who underwent 8- and 12-week 3D and 3D+ ribavirin therapy (3 people) were analyzed. After therapy, the biochemical and virological responses were studied. The density of the liver tissue was determined on the FibriScanCompact 530 (Echosens, France).*

*Results. There was a 100 % rate of sustained virological response to 8- and 12-week 3D therapy in complex groups of patients (extrahepatic manifestations, severe comorbid pathology, patients without previous response to therapy).*

*Triple therapy (Vikeira Pak) reduced the need for retreatment. Evaluation of interactions of direct antiviral drugs (3D scheme) in combination with ribavirin and without it was carried out with the most frequently prescribed drugs in the cohort of our patients. The 3D therapy regimen had a good safety profile: none of the patients cancelled treatment due to adverse events.*

**Key words:** chronic viral hepatitis C, 3D therapy, ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, sustained virological response, genotype 1.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**References**

1. *Global hepatitis report, 2017* (Geneva, Switzerland): World Health Organization; 2017. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en> (accessed: April 15, 2020).
2. *Инфекционная заболеваемость в Rossiyskoy Federatsii za yanvar'-dekabr' 2018 g. Statisticheskie materialy Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka* [Infectious morbidity in the Russian Federation, January-December 2018. Statistical data of the Federal

- Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare]. Available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru> (accessed: March 08, 2020) (in Russian).
3. Nikitin I., Popovich L.D., Potapchik E.G. Ekonomicheskoe bremya khronicheskogo gepatita S v Rossii. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni [Economic burden of chronic hepatitis C in Russia]. *Aktual'nye voprosy*. 2015; 6: 9–13 (in Russian).
  4. Chulanov V.P., Pimenov N.N., Mamonova N.A., Sagalova O.I., Shestakova I.V., Pokrovskiy V.I. Khronicheskii gepatit S kak problema zdravookhraneniya Rossii segodnya i zavtra [Chronic hepatitis C as a health problem in Russia today and tomorrow]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 11: 5–10 (in Russian).
  5. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Maev I.V. *Virusnye gepatity. Klinika, diagnostika, lechenie* [Viral hepatitis. Clinical findings, diagnostics, treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 368 (in Russian).
  6. Pawlotsky J.M., Aghemo A., Back D., Dusheiko G., Forns X., Negro F., Puoti M., Sarrazin C. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol*. 2015; 63 (6): 1535–1536. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.09.004.
  7. *Global'naya strategiya sektora zdravookhraneniya po virusnomu gepatitu 2016–2021 gg. Na puti k likvidatsii virusnogo gepatita* [Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards the elimination of viral hepatitis. Geneva: WHO]. Zheneva: VOZ; 2016. 52 (in Russian).
  8. Esaulenko E.V., Lyalina L.V., Semenov A.V., Trifonova G.F., Bushmanova A.D., Skvoroda V.V., Ivanova N.V., Chulanov V.P., Pimenov N.N., Komarova S.V. *Virusnye gepatity v Rossiyskoy Federatsii: analiticheskiy obzor* [Viral hepatitis in the Russian Federation: Analytical review]. 11 vypusk. St Petersburg.; 2018. 112 (in Russian).
  9. *V Ul'yanovskoy oblasti snizhaetsya uroven' zaboлеваemosti nekotorymi formami gepatita* [Decrease of morbidity rate of some forms of hepatitis in the Ulyanovsk region]. Available at: <https://media73.ru/2018/v-ulyanovskoy-oblasti-snizhaetsya-uroven-zabolevaemosti-nekotorymi-formami-hepatita> (accessed: January 16, 2020) (in Russian).
  10. Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Dudina K.R., Belyy P.A., Zhdanov I.V. *Meditinskaya tekhnologiya opredeleniya farmakoekonomicheskoi opravdannoy taktiki lecheniya bol'nykh KhGS, infitsirovannykh genotipom 1 VGS, s uchetom «portreta patsienta»*. *Farmakoekonomicheskiy kal'kulyator: metodicheskie rekomendatsii* [Medical technology for determining pharmaco-economically justified tactics of treating CHC patients infected with HCV genotype 1, taking into account the "patient's portrait". Pharmacoeconomic calculator: Guidelines]. Moscow: GEOTAR – Media; 2017 (in Russian).
  11. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya., red. *Infeksionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo* [Infectious Diseases: National Guidelines]. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR – Media; 2019. 1104 (in Russian).
  12. *FibroScan&FibroMeter Clinical Handbook Main publications by etiologies & applications*. 2017. Available at: [www.echosens.com](http://www.echosens.com) (accessed: January 16, 2020).
  13. Liusina E.O., Pavlov C.S., Ivashkin V.T. Liver and spleen stiffness measurement for predicting varices bleeding and prognosis in Russian patients with HCV and alcohol related cirrhosis. *J. Hepatol*. 2015; 62 (Suppl. 2): 863.
  14. Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. *Fibroz pecheni* [Liver fibrosis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 168 (in Russian).
  15. Teti E., Ricciardi A., Antinori A., Galli M., Rizzardini G., Di Biagio A., Angarano G., Bruno R., Mussini C., De Luca A., Cattelan A., Lazzarin A., Taliani G., D'Arminio Monforte A., Mastroianni C.M., Di Perri G., Maggiolo F., Puoti M., Castelli F., Gori A., Boffa N., Cacopardo B., Giacometti A., Parruti G., Vullo V., Chirianni A., Pennica A., Pasquazzi C., Sighinolgi L., Gentilotti E., Sarmati L., Andreoni M. Dasabuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Ribavirin in Patients with HIV-HCV Coinfection: Real Life Interim Analysis of an Italian Multicentre Compassionate Use Program. *J. Hepatol*. 2016; 64 (2): 763.
  16. Aghemo A., Cologni G., Maggiolo F., Pasulo L., Rizzardini G., Magni C., Quirino T., Minoli L., Filice G., Zuin M., Colli A., Rumi M.G., Puoti M., Fagioli S., Colombo M. Safety and Efficacy of Directly Acting Antivirals in 2432 HCV Patients with Advanced Fibrosis: An Interim Analysis of the Lombardia Regional Network for Viral Hepatitis. *J. Hepatol*. 2016; 64 (2): 213.
  17. Christensen S., Ingiliz P., Schewe K., Rockstroh J., Hueppe D., Baumgarten A., Lutz T., Schmutz G., Simon K.G., Busch H., Kimhofer T., Mauss S. Relapse and Treatment-Emergent RAVS with DAA-Based Regimens in Hepatitis C Virus (HCV) Mono- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Co-In-



- ected Patients – a Real Concern in Clinical Practice? Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO). *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 821.
18. Hunyady B., Abonyi M., Gerlei Z., Gervain J., Horvath G., Jancsik V., Lengyel G., Makkai E., Par A., Peter Z., Pusztay M., Ribiczey P., Rokusz L., Sarrazin C., Schneider F., Susser S., Szalay F., Tornai I., Tusnadi A., Ujhelyi E., Werling K., Makara M. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin (3D + RBV) Treatment of Hepatitis C (HCV) Genotype 1 (GT1) Infected Patients (pts) after Failure to Previous First Generation Protease-Inhibitor (PI) Therapy Interim Analysis. *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 750.
  19. Akhtar E., Manne V., Saab S. Regression of fibrosis in HCV patients treated with direct acting antivirals (DAAs). *Liver International.* 2015; 35 (1): 30–36.
  20. Forns X., Welzel T.M., Cohen E., Jacobson I.M., Davis M., Reindollar R., Hu Y.B., Dylla D.E., Enejosa J.V., Trinh R., Sulkowski M.S. Sustained Virologic Response Predicts Fibrosis Regression Measured by Fibrotest in HCV-Infected Patients. *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 829–830.
  21. Shiffman M.L., Kowdley K.V., Poordad F., Zeuzem S., Mutimer D., Bourlière M., Berg T., Lee S.S., Lovell S., Canizaro L., Trinh R., Neff G., Kwo P. *TURQUOISE-II: Trends in Liver Fibrosis Testing, Hepatic Synthetic Function, and Platelet Counts at Baseline and 12 Weeks After Treatment With ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With Ribavirin in HCV Genotype 1-Infected Patients With Cirrhosis. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases.* Publ. Boston; 2014.

Received November 19, 2020; accepted June 21, 2021.

#### Information about the authors

**Kiseleva Lyubov' Mikhaylovna**, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>.

**Il'mukhina Larisa Vladimirovna**, Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ilmuhin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-2550>.

**Saranskaya Yana Evgenievna**, Teaching Assistant, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ms.saranskaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>.

#### For citation

Kiseleva L.M., Il'mukhina L.V., Saranskaya Ya.E. Effektivnost' terapii preparatami pryamogo protivovirusnogo deystviya u patsientov s khronicheskim virusnym gepatitom S [Effectiveness of direct-acting antiviral drug therapy in patients with chronic viral hepatitis C]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2021; 3: 27–35. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-27-35 (in Russian).