

Исраилова Д.К.

АЗЫРКЫ УЧУРДАГЫ КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДАГЫ ВИРУСТУК ГЕПАТИТ МЕНЕН ООРУГАН ООРУЛУУЛАРДЫ ДАРЫ КАРАЖАТТАРЫ МЕНЕН КАМСЫЗДОО

Исраилова Д.К.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

D.K. Israilova

MEDICINAL PROVISION FOR PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS IN THE KYRGYZ REPUBLIC AT THE PRESENT STAGE

УДК: 616.36-002 (575.2)(04)

Кыргыз Республикасында 2019-жылы вирустук гепатиттин жаңы аныкталган 10580 учуру 2018-жылы 10373 учурга катталган, б.а. өнөкөт вирустук гепатитке чалдыгуу ошол эле деңгээлде калууда. Өнөкөт вирустук гепатитти дарылоо кымбатка турат, бул жеке пациентке дагы, жалпы эле өлкөнүн саламаттыкты сактоо тутумуна дагы чоң жүк түшүрөт. Макалада өнөкөт вирустук гепатитти дарылоодо колдонулган дары-дармектердин салыштырмалуу натыйжалуулугунун жеткиликтүүлүгүн жана анализин изилдөөнүн натыйжалары келтирилген. Анализдин жыйынтыгында, учурда Кыргыз Республикасында ушул топтогу вируска каршы дары-дармектердин 35 аталышына медициналык колдонууга уруксат берилгендиги аныкталды, бул өнөкөт вирустук гепатитти дарылоо үчүн дары-дармектердин физикалык жактан жеткиликтүүлүгүн көрсөтөт. Ошол эле учурда, ушул топтогу дары-дармектер Кыргызстандын калкынын көпчүлүгү үчүн экономикалык жактан жеткиликсиз бойдон калууда жана учурда мамлекет тарабынан ооруну дарылоого кеткен чыгымдарды азайтуу боюнча программалар каралган эмес.

Негизги сөздөр: өнөкөт вирустук гепатит, вируска каршы дары-дармектер, Софосбувир, Ледипасвир, Тенофовир, Долутегравир, Ламивудин, дарылоонун мүмкүнчүлүгү.

В Кыргызской Республики за 2019 год зарегистрировано 10580 случаев впервые выявленных вирусных гепатитов против 10373 случаев в 2018 г., т.е. заболеваемость хроническим вирусным гепатитом остается на одинаковом уровне. Лечение хронического вирусного гепатита остается высокочастотным, что ложится большим бременем на отдельного пациента, так и на систему здравоохранения страны в целом. В статье представлены результаты изучения доступности и анализа сравнительной эффективности лекарственных препаратов, применяемых при лечении хронического вирусного

гепатита. В результате проведенного анализа установлено, что в настоящее время в Кыргызской Республике разрешены к медицинскому применению 35 наименований противовирусных лекарственных препаратов этой группы, что показывает наличие физической доступности препаратов для лечения хронического вирусного гепатита. При этом препараты этой группы остаются экономически недоступными для большинства населения Кыргызстана, а со стороны государства на сегодняшний день не предусмотрены программы для снижения стоимости лечения болезни.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, противовирусные препараты, Софосбувир, Ледипасвир, Тенофовир, Долутегравир, Ламивудин, доступность лечения.

In 2019, 10,580 cases of newly diagnosed viral hepatitis were registered in the Kyrgyz Republic against 10,373 cases in 2018, i.e. the incidence of chronic viral hepatitis remains at the same level. Treatment of chronic viral hepatitis remains costly, placing a great burden on both the individual patient and the country's health system as a whole. The article presents the results of studying the availability and analysis of the comparative effectiveness of drugs used in the treatment of chronic viral hepatitis. As a result of the analysis, it was established that currently 35 names of antiviral drugs of this group are allowed for medical use in the Kyrgyz Republic, which shows the availability of physical availability of drugs for the treatment of chronic viral hepatitis. At the same time, drugs in this group remain economically inaccessible for the majority of the population of Kyrgyzstan, and the state currently does not provide programs to reduce the cost of treating the disease.

Key words. chronic viral hepatitis, antiviral drugs, Sofosbuvir, Ledipasvir, Tenofovir, Dolutegravir, Lamivudine, treatment availability.

Введение. Гепатит - есть и остается одной из актуальных проблем современного здравоохранения и представляет угрозу для здоровья населения земного шара. Как известно, существует 5 основных вирусов гепатита, называемых типами А (ВГА), В (ВГВ), С (ВГС), D (ВГД) и E (ВГЕ). Вирусные гепатиты - это огромная проблема в связи с бременем болезни и смерти, с их потенциальными возможностями вызывать вспышки болезни, которые приводят к эпидемическому распространению. В частности, типы В и С способствуют развитию хронической болезни у сотен миллионов людей и, в общей сложности, являются самой распространенной причиной цирроза и рака печени [1, 2].

По статистическим данным ВОЗ на 2019 год вирусным гепатитом В и С болеют 325 млн человек, а умирают ежегодно от него 1,4 млн человек, что по уровню смертности занимает второе место после туберкулеза. При этом при гепатите В 4,5 млн. человек получают надлежащее лечение, а при гепатите С, диагностированном у каждого пятого человека, лечение получают 2 млн. человек. По оценкам экспертов ВОЗ для лечения этих видов вирусных гепатитов необходимо 6 млрд американских долларов ежегодно [3, 4, 5].

В июле 2020 г. ВОЗ опубликовала рекомендации «Профилактика передачи вируса гепатита В от матери ребенку: руководство по противовирусной профилактической терапии во время беременности». Теперь в дополнение к курсу вакцинации грудных детей против гепатита В (включая введение ребенку первой дозы вакцины в течение 24 часов после рождения) ВОЗ рекомендует назначать беременным, у которых концентрация ДНК ВГВ равна или превышает 200 000 МЕ/мл, профилактический курс лечения тенофовиром; курс профилактической терапии следует проводить начиная с 28-й недели беременности и по меньшей мере до родов [6].

В 2016 году Всемирной Ассамблеей Здравоохранения была утверждена первая Глобальная стратегия по вирусным гепатитам до 2030 года. Данная стратегия направлена на борьбу со всеми пятью вирусами гепатита (А, В, С, D и E) и прежде всего с вирусами гепатита В и С, учитывая их высокую значимость для общественного здравоохранения. Для стран, подписавших Стратегию, это означает принятие целей по элиминации вирусных гепатитов В и С, которые включают в том числе 90% диагностированных случаев хронического вирусного гепатита С и 80% людей, охваченных лечением вирусного гепатита С [7].

Цель настоящего исследования: изучить современное состояние лекарственного обеспечения пациентов с вирусными гепатитами в КР.

По данным статистического комитета Кыргызской Республики, за 2019 год зарегистрировано 10580 случаев впервые выявленных вирусных гепатитов против 10373 случаев в 2018 г., т.е. заболеваемость остается на одинаковом уровне. Из зарегистрированных 10580 случаев ВГА-10060 случаев, ВГВ-254 случаев, ВГС-53, ВГД-2 случаев и неуточненных гепатитов 211 случаев.

В 2017 году с учетом рекомендации экспертов ВОЗ по диагностике и лечению парентеральных вирусных гепатитов был разработан и утвержден приказом Министерства Здравоохранения КР №4 2 от 18 января 2017 г. «Клинический протокол по диагностике, лечению и профилактике гепатита В, С и D для всех уровней организации здравоохранения КР» [8].

В конце 2018 года была утверждена Программа Правительства Кыргызской Республики по охране здоровья населения и развитию системы здравоохранения на 2019-2030 годы «Здоровый человек – процветающая страна», где впервые выражается озабоченность ростом распространенности вирусных гепатитов, и в Матрице индикаторов Программы, опирающейся на Цели устойчивого развития, предусмотрено снижение числа новых случаев заражения гепатитом В и С с 5,9 случаев на 100 000 населения в 2015 году до 5 случаев в 2030 году. Это дает основания для последующей разработки и реализации мероприятий на национальном уровне, направленных на расширение доступности лечения вирусных гепатитов [9].

В клинической практике в мире для лечения хронического гепатита В применяется семь основных противовирусных препаратов, из них шесть аналогов нуклеозидов и нуклеотидов: Ламивудин, Адефовир, Энтекавир, Телбивудин, Тенофовир, Эмтрицитабин, ИФН (стандартный и две формы пег-ИФН), а клинический протокол по диагностике, лечению и профилактике гепатита В, С и D для всех уровней организации здравоохранения КР включены: ламивудин, энтекавир, тенофовир и ИФН.

В качестве препаратов I линии рекомендуется: энтекавир, тенофовир и терапии II линии используется: Телбивудин, Пегилированный интерферон-альфа-2а, Пегилированный интерферон-альфа-2b.

Для лечения вирусного гепатита С используются препараты интерферона или интерферона с комбинациями с рибавирином (виразолом), это комбинированные препараты Даклатасвир 60 мг /Софосбувир 400 мг, Ледипасвир 90 мг/Софосбувир 400 мг,

ИЗВЕСТИЯ ВУЗОВ КЫРГЫЗСТАНА, № 6, 2020

Софосбувир 400 мг / Рибавирин включен в клинический протокол для всех уровней организаций здравоохранения КР. Двойная противовирусная терапия препаратами интерферона и рибавирина за последние годы показала свою эффективность.

ВОЗ рекомендует использовать пангенотипные комбинацииПППД для лечения лиц с хронической ВГС-инфекцией в возрасте 18 лет и старше.

Для лечения подростков в возрасте 12–17 лет или с массой тела не менее 35 кг с хронической ВГС-инфекцией ВОЗ рекомендует:

- софосбувир в течение 12 недель для генотипов 1, 4, 5, 6
- софосбувир/ледипасвир в течение 12 недель для генотипа 2
- софосбувир/рибавирин в течение 24 недель для генотипа 3 [10].

Несмотря на наличие указанных стандартов терапии, далеко не все пациенты могут получить

лечение, так как имеется проблема по финансовой недоступности лекарственной терапии в связи с высокими ценами на новые противовирусные препараты прямого действия для лечения хронических вирусных гепатитов В и С. Так, например, средняя цена противовогепатитного препарата Лисоф составляет в КР 11500 сом, а софосбувира 100-150\$. Согласно данным статистического комитета Кыргызской Республики в 2020 году прожиточный минимум одного человека составлял 5840 сом [11], что показывает экономическую недоступность лекарств этой группы для населения страны, а со стороны государства на сегодняшний день не предусмотрены программы для снижения стоимости лечения болезни.

На сегодняшний день по данным Департамента лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения и социального развития в Кыргызской Республики зарегистрированы:

Торговое наименование ЛС	МНН	Лекарственная форма
Лисоф	Софосбувир+Ледипасвир	Таблетки
Валдис плюс	Софосбувир+Ледипасвир	Таблетки
Валдис	Софосбувир	Таблетки
Ледвир	Софосбувир+Ледипасвир	Таблетки
МайХэп™	Софосбувир	Таблетки
Харвони	Софосбувир+Ледипасвир	Таблетки
Гепцинат	Софосбувир+Ледипасвир	Таблетки
Эпкуласис	Софосбувир + Велпатасвир	Таблетки
Софосбин	Софосбувир	Таблетки
Велпанат	Софосбувир + Велпатасвир	Таблетки
Софостон	Софосбувир	Таблетки
Вирсо	Софосбувир	Таблетки
Зикар	Софосбувир	Таблетки
Зикар Плюс	Софосбувир+Ледипасвир	Таблетки
Вирпас	Софосбувир+Ледипасвир	Таблетки
Софу-Лед™	Софосбувир+Ледипасвир	Таблетки
Тафнат	Тенофовира алафенамид	Таблетки
Вемлиди	Тенофовира алафенамид	Таблетки
Телди	Долутегравир + Ламивудин + Тенофовир	Таблетки
Телди	Долутегравир + Ламивудин + Тенофовир	Таблетки
Телди	Долутегравир + Ламивудин + Тенофовир	Таблетки
Телди	Долутегравир + Ламивудин + Тенофовир	Таблетки
Телди	Долутегравир + Ламивудин + Тенофовир	Таблетки
Эмтритен	Эмтрицитабин+Тенофовир	Таблетки
Эмтритен	Эмтрицитабин+Тенофовир	Таблетки
Эмтритен	Эмтрицитабин+Тенофовир	Таблетки
Теноф	Тенофовир	Таблетки
Теноф	Тенофовир	Таблетки
Тафнект-ЕМ	Эмтрицитабин+Тенофовир	Таблетки

Виронил	Тенофовир	Таблетки
Тенолам	Ламивудин + Тенофовир	Таблетки
Эфавиренз, Эмтрицитабин и Тенофовир	эфавиренз+эмтрицитабин+тенофовир	Таблетки
Виркил	Тенофовира дизопроксила фумарат	Таблетки
Эмтрицитабин+Тенофовир дизопроксила фумарат	эфавиренз+эмтрицитабин+тенофовир	Таблетки
Тенмефа	Эмтрицитабин + Тенофовир дизопроксил + Эфавиренц	Таблетки

Клинические данные по эффективности препаратов, применяемых при лечении вирусного гепатита.

Группа исследователей из Центра лечения печени (Liver Centre, Китай) совместно с американскими коллегами разработала новый быстрый способ лечения гепатита С. Джордж Лау (George Lau) и его коллеги предложили использовать для борьбы с вирусом комбинацию из нескольких препаратов, каждый из которых по отдельности уже используется для лечения заболевания. Группа Лау протестировала три сочетания из трех препаратов, каждый из которых влияет на различные вирусные белки, важные для репликации вируса. Авторы комбинировали софосбувир, подавляющий работу вирусной РНК-полимеразы, с ледипасвиром или даклатасвиром, влияющим на белок NS5a, сочетая их с симепревином или асунапревином, являющимися ингибиторами вирусной протеазы. Эта терапия была успешно протестирована на 18 добровольцах, страдающих гепатитом С. Все они принимали препараты в течение трех недель. Уже через 12 недель после начала лечения в их организме отсутствовали малейшие следы присутствия вируса. В клинической практике курс лечения гепатита С занимает не менее 8 месяцев, при этом препараты нередко оказываются неэффективными, а их прием сопровождается серьезными побочными эффектами. Авторы отмечают, что одновременный прием сразу трех противовирусных средств не вызывал осложнений либо приводил к незначительным побочным эффектам [12].

С целью оценки эффективности терапии препаратами софосбувир в комбинации с ледипасвиром или даклатасвиром были проанализированы исходы лечения 299 пациентов с хроническим гепатитом С, включая 128 ранее неудачно пролеченных интерферонами и рибавирином, а также имеющих прогностический неблагоприятный генотип вируса. У 57 пациентов был диагностирован цирроз печени, 128 пациентов были ранее неудачно пролечены интерферонами и рибавирином. У 80,9% (242) был первый генотип вируса, у 5% (15) –

второй, у 13,7% (41) – третий, у 0,4% (1) – четвертый. В результате исследования было отмечено, что все 299 пациентов, которые придерживались рекомендаций European Association for the Study of the Liver 2015, 2016 и American Association for the Study of the Liver Disease 2017, достигли устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после окончания терапии [13].

Софосбувир является противовирусным препаратом прямого действия для лечения вирусного гепатита С (ВГС), и в комбинации с другими препаратами входит в число большинства современных схем терапии ВГС в соответствии с рекомендациями ВОЗ, Европейской и Американской ассоциаций по изучению болезней печени. Международная коалиция по готовности к лечению приводит данные по стоимости лечения схемой софосбувир + даклатасвир в виде отдельных оригинальных препаратов в России: 377 850 рублей за 12 недель (примерно \$ 5126, курс доллара – 73,7194 рубля за 1 \$). Если сравнивать с Индией, то там стоимость комбинации дженериков софосбувир+даклатасвир (в одной таблетке) в среднем варьируется от 190 до 230\$ за курс 12 недель [14].

В крупном китайском исследовании (1768 пациентов, не получавших ранее аналоги нуклеоз(т)идов, из 50 центров), проведен анализ 3-летнего лечения энтекавиром. Авиремия (ДНК HBV <50 МЕ/мл) наблюдалась у 78 и 93% больных соответственно с позитивным и негативным по HBeAg гепатитом В. В исследовании в Гонконге 222 пациента, не получавших ранее аналоги нуклеозидов, принимали энтекавир в дозе 0,5 мг/сут на протяжении 4 лет. Кумулятивная частота авиремии и сероконверсии HBeAg к 4-му году составила 90 и 53% соответственно. В ретроспективном анализе терапии энтекавиром 474 больных ХГВ, проведенном в Японии, кумулятивная частота авиремии к 4-му году лечения составила 96%, сероконверсия HBeAg отмечена в 42% случаев. У 5 пациентов отмечен вирусологический рецидив в ходе лечения, в том числе у 2 – развитие резистентности к энтекавиру. Обзор исследований по оценке эффективности и безопасности энтекавира в клинической

практике в различных регионах мира продемонстрировал, что после 3-летней терапии у первичных больных в среднем частота авиремии составляет более 90% и сероконверсии HBeAg около 30-40% (10-15% ежегодно). Риск развития резистентности к энтекавиру составил менее 1%. [15].

Заключение. На основании вышеизложенного можно заключить, что в настоящее время в КР практически обеспечена физическая доступность ЛП для лечения ХВГ. При этом препараты этой группы остаются экономически недоступными для большинства населения КР, а со стороны государства на сегодняшний день не предусмотрены программы для снижения стоимости лечения болезни.

Литература:

1. Всемирной организации здравоохранения: Что такое гепатит? [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/features/qa/76/ru/> (Дата обращения: 30.12.2020).
2. Исследование: нозология «Гепатит» [Электронный ресурс]. URL: <https://expertnw.com/naglyadno/otchvet-pobnosp-nozologii-gepatit/> (Дата обращения: 30.12.2020).
3. Электронный научный журнал Социальные аспекты здоровья населения / Social aspects of Population Health 2019; 65(4) (Дата обращения: 30.12.2020).
4. Европейский региональный бюро ВОЗ: [Электронный ресурс]. URL: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0010/382960/IBC-HealthCommon-Position-Paper-Ru.pdf. (Дата обращения: 30.12.2020).
5. Всемирной организации здравоохранения: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/campaigns/world-hepatitis-day/2019>.
6. Всемирной организации здравоохранения: Гепатит В. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-heets/detail/hepatitis>.
7. Гепатиты В и С в странах Восточной Европы и Центральной Азии: эпидемия и ответные меры. [Электронный ресурс]. URL: <http://fileserv.idpc.net/library/Hepatitis-B-and-C-in-Eastern-Europe-and-Central-Asia-an-epidemic-and-a-response.pdf>
8. Миссия ВОЗ по оценке мер борьбы с вирусными гепатитами в Кыргызской Республике. [Электронный ресурс]. URL: https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0003/343263/Final-KGZ-Hepatitis-Mission-Report-06.07.2017-RUS.pdf
9. Новая терапия излечивает гепатит С в три раза быстрее. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.astrametall.ru/about/news/1534-novaya-terapiya-izlechiyaet-gepatit-s-v-tri-raza-bystree.html>
10. ВОЗ: Руководство по оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (2019 г.) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2019/guidelines-for-the-care-and-treatment-of-persons-diagnosed-with-chronic-hepatitis-c-virus-infection-2018>
11. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.stat.kg/ru/>
12. В России запущены первые клинические исследования комбинации софосбувир + даклатасвир [Электронный ресурс]. URL: <https://gxpnews.net/2020/04/v-rossii-zapushheny-pervye-klinicheskie-issledovaniya-niya-kombinacii-sofosbuvir-daklatacivir/>
13. Европейский региональный бюро ВОЗ: Целевая программа «Стратегия борьбы с вирусными гепатитами в Кыргызской Республике на 2017-2022 гг» [Электронный ресурс]. URL: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0010/382960/IBC-HealthCommon-Position-Paper-Ru.pdf
14. Результаты использования софосбувира в комбинации с ледипасвиром или даклатасвиром для лечения хронического гепатита С в Республике Беларусь. [Электронный ресурс]. URL: https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/760?locale=ru_RU
15. Абдурахманов Д.Т., Отрашевская А.В. Энтекавир в лечении хронического гепатита В: многоцентровые рандомизированные исследования и реальная клиническая практика. Терапевтический архив. 2014;86(11):100-104.