

Л. О. Кондратюк, О. В. Безродна

ПОВТОРНА ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С – ОГЛЯД СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ТА ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Представлений клінічний випадок успішного лікування рецидиву хронічного гепатиту С (ХГС) у пацієнта з цирозом печінки, використовуючи сучасну схему противірусного лікування на основі обстеження на RAS-мутації. Важливо пам'ятати, що хоча частота невдач після ПВТ є нечастим явищем, проте доступ до лікування ХГС у світі зростає і, відповідно, зростає кількість пацієнтів із рецидивом, які потребують повторної противірусної терапії. На сьогодні в Україні доступні сучасні схеми для повторного лікування ХГС як для пацієнтів без цирозу, так і з декомпенсованим цирозом печінки. Динамічне спостереження за хворими з цирозом печінки після етіотропної противірусної терапії (ПВТ) необхідно продовжити навіть після досягнення ними стійкої вірусологічної відповіді через 12 тиж (СВВ12) та 24 тиж лікування (СВВ24). У разі підвищення активності трансаміназ їм слід призначити дослідження на ПЛР до вірусу гепатиту С (ВГС) з метою виключення/підтвердження рецидиву або повторного інфікування ВГС.

Ключові слова: хронічний гепатит С, резистентність, противірусні препарати прямої дії, повторна противірусна терапія, невдала противірусна терапія.

Сучасні схеми лікування хронічного гепатиту С показали добру переносність та високі показники досягнення стійкої вірусологічної відповіді >95 % [1, 2]. Основними причинами невдачі лікування є відсутність комплайенсу, непереносність і побічні дії препаратів, а також взаємодія між ліками, що приймаються супутньо на постійній основі. Це може призвести до недостатньої концентрації діючих речовин для пригнічення розмноження вірусу. Порушення клітинного поглинання ліків, наприклад через цироз печінки та генетичні варіації в імунній відповіді хазяїна, наприклад, поліморфізм гена IFNL3 також зменшують концентрацію діючих речовин. Однією з причин неприхильності до лікування є психосоціальні (вживання психоактивних речовин) або психіатричні причини, які можуть перешкодити пацієнту за-

вершити повний курс лікування, або робити перерви в прийомі ліків. Ще однією подією, яка може розцінюватися, як невдача лікування – це реінфекція, коли особа, яка досягла ерадикації, повторно заражається вірусом гепатиту С. Кожен сценарій вимагає ретельної оцінки, щоб допомогти визначити, які фактори сприяли невдачі противірусної терапії [3-6].

Противірусні препарати прямої дії (ПППД) рекомендовані як початкові пангенотипові схеми для лікування хворих на ХГС, а саме софосбувір/велпатасвір (СОФ/ВЕЛ) – оригінальні препарати та генерики, доступні в понад 100 країнах світу, у тому числі в Україні [7, 8]. Пацієнтам, у яких початкове лікування не принесло результатів, слід повторно призначити терапію другої лінії. Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір (СОФ/ВЕЛ/ВОК) — доказовий варіант повторного лікування, рекомендований ВООЗ на основі досліджень, які показали 96-98 % СВВ12, тобто виліковування у пацієнтів, які раніше отримували іншу схему на основі ПППД [9]. Однак схема СОФ/ВЕЛ/ВОК не є широко доступною у країнах із низьким і середнім рівнем доходу [7]. В Україні ця комбінація не зареєстрована для лікування пацієнтів із ХГС [8].

Демонструємо клінічний випадок власного досвіду успішного лікування рецидиву ХГС у пацієнта з цирозом печінки.

Пацієнт К. звернувся на кафедру інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця на консультацію з метою постановки на облік для лікування ХГС згідно з Державною програмою у листопаді 2018 р. з діагнозом «хронічний гепатит С, 1b генотип. А3F4S0 (METAVIR). Цироз печінки, група А за Чайлд-П'ю. Помірна портальна гіпертензія (варикоз вен стравоходу та шлунка 2 ст., помірні портокавальні анастомози, реканалізація v. umbilicalis) без асцити. Гіперспленізм, тромбоцитопенія».

Пацієнту за Державною програмою лікування хронічних вірусних гепатитів було призначено лікування

СОФ 400 мг + ледіпасвір (ЛДВ) 90 мг + рибавірин (РБВ) (перші 2 тижні 600 мг/добу, далі – по 1000-1200 мг/добу) впродовж 12 тиж. Отримана СВВ12. Через 48 тиж після закінчення лікування під час чергового обстеження виявлено підвищення активності трансаміназ, у зв'язку з чим пацієнт був скерований на ПЛР РНК ВГС у крові. Отриманий позитивний результат. Додаткове обстеження на генотип вірусу показав 1b генотип, що дозволило розцінити результат як рецидив. Таким чином, після отримання СВВ12 у пацієнта відбувся рецидив ХГС через 48 тиж після завершення проти-вірусної терапії.

Враховуючи наявність цирозу (що є одним із прогностично несприятливих факторів, що обумовлюють резистентність до ПВТ), було вирішено здійснити генетичне дослідження щодо виявлення замін, пов'язаних із резистентністю (RAS-мутації) вірусу з метою вибору схеми для повторного лікування. Результати аналізу по кожній ділянці ВГС представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати аналізу на RAS-мутації ВГС (від 16.10.2020 р.)

Мутація стійкості	Результат	Референтні значення
1	2	3
До інгібіторів білка NS5B		
L159F	не виявлено	не виявлено
S282T	не виявлено	не виявлено
V321A	не виявлено	не виявлено
C316N/Y/W	не виявлено	не виявлено
S368T	не виявлено	не виявлено
N4111S	не виявлено	не виявлено
M4141T/V	не виявлено	не виявлено
C445F/Y	не виявлено	не виявлено
Y448C/H	не виявлено	не виявлено
A553V	не виявлено	не виявлено
G554S	не виявлено	не виявлено
S556G	не виявлено	не виявлено
G558R	не виявлено	не виявлено
D559G/N	не виявлено	не виявлено
До інгібіторів білка NS3-4A		
V36A/C/G/L/M	не виявлено	не виявлено
Q41K/R	не виявлено	не виявлено
F43I/S/V	не виявлено	не виявлено
T54A/C/G/S	не виявлено	не виявлено

Продовження таблиці 1

1	2	3
V55A	не виявлено	не виявлено
Y56F/H	не виявлено	не виявлено
Q80H/K/L/R	не виявлено	не виявлено
S122D/R	не виявлено	не виявлено
R155G/I/K/L/M/Q/S/T/W	не виявлено	не виявлено
A156E/F/G/N/S/T/V	не виявлено	не виявлено
V158I	не виявлено	не виявлено
D168A/C/E/G/H/I/K/N/Q/T/V/Y	не виявлено	не виявлено
V158/I	не виявлено	не виявлено
S174F	не виявлено	не виявлено
M175L	не виявлено	не виявлено
До інгібіторів білка NS5A		
Q24K	не виявлено	не виявлено
L28A/M/T	не виявлено	не виявлено
De129	не виявлено	не виявлено
R30H/Q/S	не виявлено	не виявлено
L31F/I/M/V	не виявлено	не виявлено
P32L/S	не виявлено	не виявлено
De132	не виявлено	не виявлено
A92K	не виявлено	не виявлено
Y93C/N/H/S/T	виявлено Y93H	не виявлено

Враховуючи виявлену мутацію, визначено стійкість вірусу до даклтасвіру (ДАК), ледіпасвіру (ЛДВ), омбітасвіру (ОМБ) та елбасвіру (ЕЛБ), чутливість до пібрентасвіру (ПІБ) та можливе виникнення резистентності до велпатасвіру (результат представлений у таблиці 2).

Таблиця 2

Результати аналізу на стійкість ВГС до інгібіторів білка NS5A (від 16.10.2020 р.)

Назва ПППД	Результат	Референтні значення
Велпатасвір	I	S
Даклатасвір	R	S
Ледіпасвір	R	S
Омбітасвір	R	S
Пібрентасвір	S	S
Елбасвір	R	S

Примітки: I – можливе виникнення резистентності, R – резистентний, S – чутливий.

Таким чином, оцінивши профіль резистентності, наявні RAS-мутації, а також наявність цирозу печінки, було вирішено обрати схему глекапревір (ГЛЕ) 300 мг/пібрентасвір (ПІБ) 120 мг + СОФ 400 мг + РБВ (перші 2 тиж 600 мг/добу, далі – 2 тиж 800 мг, 2 тиж по 1000 мг та 1200 мг/добу до закінчення курсу) впродовж 16 тиж. Пацієнт досяг СВВ12, 24, 48. На сьогодні РНК ВГС у крові не виявляється, прогресування цирозу печінки не спостерігається, пацієнт кожні 6 міс. здійснює УЗД-скринінг на гепатоцелюлярну карциному та поставлений у чергу на трансплантацію печінки.

Заміни, пов'язані з резистентністю (RAS), асоційовані з резистентністю вірусні варіанти (RAV) і як наслідок розвиток стійкості до ПППД, є основними факторами з боку вірусу, які можуть призвести до істинної невдачі ПВТ ХГС. Поширеність RAS-мутацій, що трапляються в природі, різна для різних генотипів і підтипів HCV і варіює географічно [10]. Популяційне секвенування виявляє варіанти з частотою 15-20 % RAS-мутацій ВГС, тоді як глибоке секвенування може виявити клінічно значимі RAS-мутації в 1 % випадків [6]. Клінічно значуща мутація інгібітора полімерази NS5B (СОФ) – Q80K є у 40 % пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1a та може зберігатися протягом тривалого часу. RAS-мутації, що виникають при застосуванні NS3/4A інгібіторів протеаз (паритапревір (ПТВ), ГЛЕ, гразопревір (ГРА) та NS5B інгібітора (СОФ), зникають відносно швидко (протягом тижнів або місяців) і залежать від генотипу ВГС [6, 10].

Клінічно значимі мутації інгібітора полімерази NS5A (ледіпасвір, даклатасвір, омбітасвір, елбасвір, велпатасвір, пібрентасвір) виявляються з частотою 5-15 % в основних генотипах ВГС (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d) [6, 10]. RAS-мутації, які виникають під час лікування інгібіторами NS5A, можуть зберігатися більше 2 років у >80 % пацієнтів. Під час тривалого спостереження (до 4 років) повідомлялося про зниження кількох NS5A RAS-мутацій залежно від інгібітора NS5A та генотипу ВГС. Лише при інфікуванні 3 генотипом ВГС стійкість до NS5A полімераз (Y93H RAS-мутація) призводить до нижчих показників вірусологічної відповіді, тому це можуть бути єдині пацієнти-претенденти на тестування до визначення RAS-мутацій після попередніх невдалих курсів ПВТ [6, 10-12].

Згідно з оновленими рекомендаціями Європейської та Американської Асоціацій з вивчення захворювань печінки (EASL та AASLD), на вибір схеми повторної ПВТ ХГС впливають: наявність цирозу печінки та ступінь його компенсації, генотип ВГС, коморбідні стани (а отже, супутній прийом ліків), попередній досвід лікування. Якщо попереднє лікування здійснювалося інтерферон-вмісними схемами, в такому разі повторну ПВТ слід проводити відповідно генотипу ВГС згідно із загальними рекомендаціями [11, 12].

Пацієнтів, які зазнали невдачі лікування ПППД, для повторного лікування слід розділити на дві основні групи: особи без цирозу (або з компенсованим цирозом печінки) та пацієнти із суб- або декомпенсованим цирозом.

Отже, якщо пацієнт належить до першої групи, AASLD 2023 рекомендує ПВТ комбінацією СОФ/ВЕЛ/ВОК (проте ця комбінація не зареєстрована та недоступна в Україні) протягом 12 тиж. Винятком є пацієнти з 3 генотипом ВГС і/або з компенсованим цирозом печінки, для яких рекомендоване додавання до схеми лікування РБВ (за відсутності протипоказань) в дозуванні залежно від маси тіла. ГЛЕ/ПІБ протягом 16 тижнів можна використовувати як альтернативний режим повторного лікування [11, 12]. Однак, цей режим лікування не оцінювався у пацієнтів із 3 генотипом ВГС і попереднім досвідом лікуванням NS5A+NS3/4A інгібітор протеаз (наприклад ЕЛБ+ГРА) [11].

Пацієнтам із попередньою невдачею лікування ГЛЕ/ПІБ слід повторно призначити ГЛЕ/ПІБ+СОФ+РБВ 16 тиж [13], або СОФ/ВЕЛ/ВОК протягом 12 тиж із додаванням РБВ для пацієнтів із компенсованим цирозом печінки [14].

Рецидив після ПВТ СОФ/ВЕЛ/ВОК рекомендовано лікувати комбінацією ГЛЕ/ПІБ+СОФ+РБВ 16 тиж із можливим продовженням терапії до 24 тиж або довше для пацієнтів із факторами, які можуть зменшити ймовірність досягнення СВВ (3 генотип ВГС, кілька невдалих курсів лікування ПППД, наявність цирозу печінки) [15]. 24-тижневий курс СОФ/ВЕЛ/ВОК із рибавирином також рекомендований пацієнтам, які раніше мали кілька невдалих курсів лікування ПППД [16]. Рекомендація продовжити тривалість терапії до 24 тиж у поєднанні з рибавирином при повторному лікуванні тим самим режимом ПППД (наприклад, СОФ/ВЕЛ/ВОК) переважно базується на екстраполяції попередніх досліджень, які продемонстрували переваги цієї стратегії в різних групах [17].

Щодо повторного лікування другої групи пацієнтів – із суб- або декомпенсованим цирозом печінки. На жаль, воно обмежується неможливістю використання інгібітора протеази NS3/4A (наприклад, ГЛЕ, ГРА, ВОК) через протипоказання для цієї категорії пацієнтів. Тому єдиною пангенотиповою схемою терапії є 24-тижневий курс СОФ/ВЕЛ з додаванням РБВ (за відсутності протипоказань) у дозуванні залежно від маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або >75 кг, відповідно) [11, 12]. Звертаємо увагу, що для цієї категорії пацієнтів початкова доза РБВ становить 600 мг та при задовільній переносності її слід збільшувати на 200 мг щотижня до досягнення рекомендованої дози.

У міру того, як доступ до лікування ВГС зростає і більше людей отримують лікування, кількість пацієнтів,

які потребуватимуть терапії другої лінії, відповідно зростатиме. Для цих пацієнтів необхідне своєчасне та ефективне повторне лікування з метою запобігання прогресуванню захворювання печінки та вторинної передачі ВГС. За відсутності рекомендованих схем для повторного лікування клініцисти в країнах із низьким і середнім рівнем доходу використовували альтернативні терапевтичні схеми, як правило, на основі СОФ у поєднанні з інгібіторами NS5A – ЛДВ або дасабувіром протягом 12–24 тиж з/без додавання РБВ, проте такі дослідження є нечисленними [7].

Таким чином, представлений клінічний випадок успішного лікування рецидиву ХГС у пацієнта з цирозом печінки, використовуючи сучасну схему противірусного

лікування на основі обстеження на RAS-мутації. Важливо пам'ятати, що хоча частота невдач після ПВТ є нечастим явищем, проте доступ до лікування ХГС у світі зростає і, відповідно, зростатиме кількість пацієнтів із рецидивом, які потребуватимуть повторної противірусної терапії. На сьогодні в Україні доступні сучасні схеми для повторного лікування ХГС як для пацієнтів без цирозу, так і з декомпенсованим цирозом печінки. Динамічне спостереження за хворими з цирозом печінки після специфічної ПВТ необхідно продовжити навіть після досягнення ними СВВ12 та СВВ24. У разі підвищення активності трансаминаз їм слід призначити дослідження на ПЛР до ВГС з метою виключення/підтвердження рецидиву або повторного інфікування ВГС.

Література

- Wei, L., Lim, S. G., Xie, Q., Vän, K. N., Piratvisuth, T., Huang, Y., ... & Jia, J. (2019). Sofosbuvir–velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(2), 127-134. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30343-1.
- Hezode, C., Reau, N., Svarovskaia, E. S., Doehle, B. P., Shanmugam, R., Dvory-Sobol, H., ... & Zeuzem, S. (2018). Resistance analysis in patients with genotype 1–6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. *Journal of hepatology*, 68(5), 895-903. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.032.
- Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., ... & Wedemeyer, H. (2018). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *Journal of hepatology*, 69(2), 461-511. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.026
- Sarrazin, C. (2021). Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *Journal of Hepatology*, 74(6), 1472-1482. DOI:10.1016/j.jhep.2021.03.004.
- Pawlotsky, J. M. (2016). Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology*, 151(1), 70-86. DOI:10.1053/j.gastro.2016.04.003.
- Sarrazin, C. (2016). The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of hepatology*, 64(2), 486-504. DOI:10.1016/j.jhep.2015.09.011.
- Boeke, C. E., Hiebert, L., Waked, I., Tsertsvadze, T., Sharvadze, L., Butsashvili, M., ... & Ramers, C. B. (2022). Retreatment of chronic hepatitis C infection: real-world regimens and outcomes from national treatment programs in three low-and middle-income countries. *Clinical Infectious Diseases*, 74(3), 513-516. DOI:10.1093/cid/ciab461.
- Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 12.07.2024).
- Bourlière, M., Gordon, S. C., Flamm, S. L., Cooper, C. L., Ramji, A., Tong, M., ... & Zeuzem, S. (2017). Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *New England Journal of Medicine*, 376(22), 2134-2146. DOI:10.1056/NEJMoa1613512.
- Welzel, T. M., Bhardwaj, N., Hedskog, C., Chodavarapu, K., Camus, G., McNally, J., ... & Agarwal, K. (2017). Global epidemiology of HCV subtypes and resistance-associated substitutions evaluated by sequencing-based subtype analyses. *Journal of hepatology*, 67(2), 224-236. DOI:10.1016/j.jhep.2017.03.014.
- Bhattacharya, D., Aronsohn, A., & Price, J. (2023). Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciad319-ciad319. DOI: 10.1093/cid/ciad319.
- Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., ... & European Association for the Study of the Liver. (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *Journal of hepatology*, 73(5), 1170-1218. DOI:10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- Wyles, D., Weiland, O., Yao, B., Weilert, F., Dufour, J. F., Gordon, S. C., ... & Poordad, F. (2019). Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*, 70(5), 1019-1023. DOI:10.1016/j.jhep.2019.01.031.
- Pearlman, B., Perrys, M., & Hinds, A. (2019). Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for previous treatment failures with glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C infection. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*, 114(9), 1550-1552. DOI:10.14309/ajg.0000000000000248.
- Bernhard, B., & Stickel, F. (2020). Successful fourth line treatment of a relapse patient with chronic hepatitis C virus infection genotype 3a using sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, and ribavirin: a case report. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 58(05), 451-455. DOI:10.1055/a-1131-8058.
- Dietz, J., Di Maio, V. C., de Salazar, A., Merino, D., Vermehren, J., Paolucci, S., ... & Schmidt, W. (2021). Failure on voxilaprevir, velpatasvir, sofosbuvir and efficacy of rescue therapy. *Journal of Hepatology*, 74(4), 801-810. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.017.
- Gane, E. J., Shiffman, M. L., Etzkorn, K., Morelli, G., Stedman, C. A., Davis, M. N., ... & GS-US-342-1553 Investigators. (2017). Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology*, 66(4), 1083-1089. DOI:10.1002/hep.29256.

RETREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C INFECTION – REVIEW OF CURRENT RECOMMENDATIONS AND CLINICAL CASE

L. O. Kondratiuk, O. V. Bezrodna
Bogomolets National Medical University

SUMMARY. *The paper presents a clinical case of successful treatment of chronic hepatitis C (CHC) relapse in a patient with liver cirrhosis. RAS mutation testing was performed for this patient and its results were taken into account for retreatment decision. Although the failure rate after antiviral treatment of CHC is uncommon, but access to HCV treatment is increasing worldwide and, accordingly, the number of relapsed patients who will require retreatment will also increase. Modern regimens for re-treatment of CHC are available in Ukraine both for patients without cirrhosis and for patients with decompensated cirrhosis. Long lasting monitoring of patients with liver cirrhosis should be continued even after reaching SVR12 and SVR24. In case of increased activity of transaminases, they should be assigned an HCV PCR test to rule out/confirm relapse or re-infection with HCV.*

Key words: *chronic hepatitis C; resistance; direct action antivirals; retreatment; treatment failure.*

Відомості про авторів:

Кондратюк Людмила Олександрівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; e-mail: lkondratiuk19@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8855-5523

Безродна Олександра Вікторівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; e-mail: dr.bezrodna@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0280-3152

Information about the authors:

Kondratiuk L. O. – PhD, Associate professor at Infectious Diseases Department at Bogomolets National Medical University; e-mail: lkondratiuk19@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8855-5523

Bezrodna O. V. – PhD, Associate professor at Infectious Diseases Department at Bogomolets National Medical University; e-mail: dr.bezrodna@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0280-3152

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 5.08.2024 р.