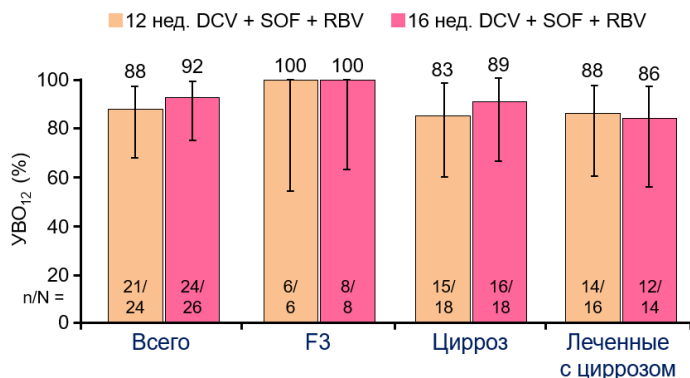


Научно-практическая конференция

«Прикладные вопросы профилактики, клинико-лабораторной диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, СПИД - ассоциируемых заболеваний, вирусных гепатитов»

15 июня 2016г., г. Хабаровск

Современные возможности противовирусной терапии хронического гепатита С



Бацких Сергей Николаевич

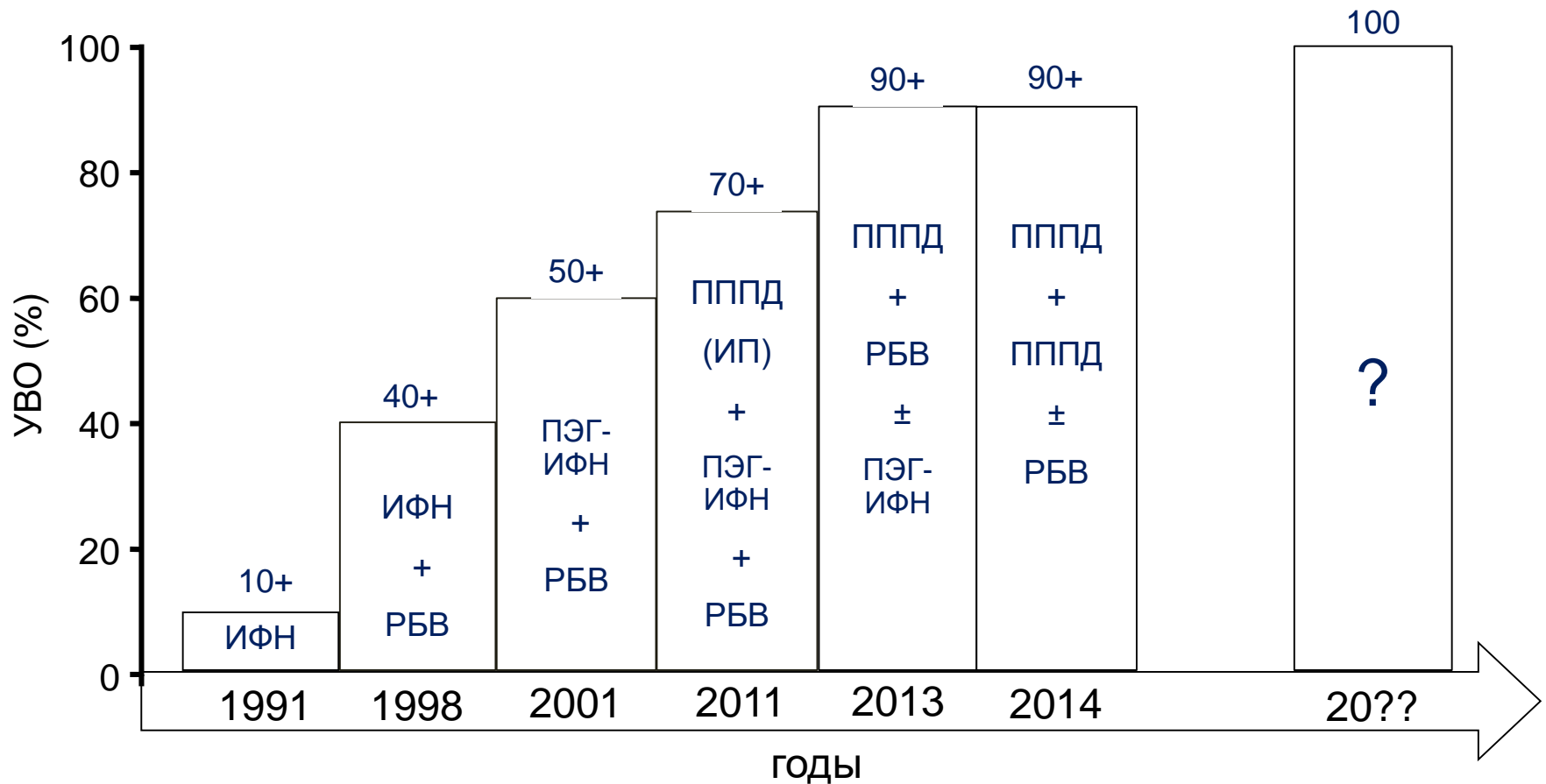
научный сотрудник, кандидат мед.наук

ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии

Роспотребнадзора

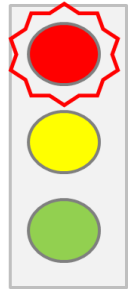
г.Москва

Эволюция противовирусной терапии хронического гепатита С

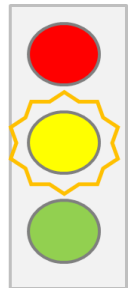


Безинтерфероновые варианты лечения хронического гепатита С

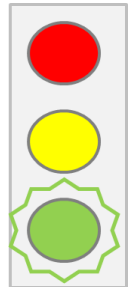
- Sofosbuvir/ ledipasvir ± ribavirin
 - Sofosbuvir/ velpatasvir
 - Grazoprevir/ elbasvir
-



- Sofosbuvir + ribavirin
 - Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin
 - Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin
-



- Daclatasvir + asunaprevir
- Paritaprevir/RTV/ ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin

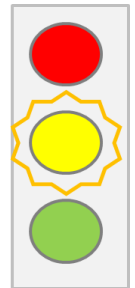


Безинтерфероновые варианты лечения хронического гепатита С (генотип 1 HCV)

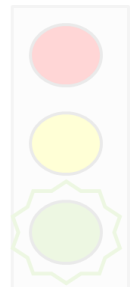
- Sofosbuvir/ ledipasvir ± ribavirin
 - Sofosbuvir/ velpatasvir
 - Grazoprevir/ elbasvir
-



- Sofosbuvir + ribavirin
 - Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin
 - Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin
-



- Daclatasvir + asunaprevir
- Paritaprevir/RTV/ ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin



Эффективность терапии Sofosbuvir + RBV у не леченных ранее больных ХГС с HCV GT1 (исследование QUANTUM)

SVR12 by Subgroup With SOF + RBV

Subgroup, n (%)	SOF + RBV 12 weeks n=25	SOF + RBV 24 weeks n=25	Re-treatment SOF + RBV 24 weeks n=132	Total n=182
Age <50 y	8/10 (80)	5/8 (63)	33/45 (73)	46/63 (73)
Age ≥50 y	6/15 (40)	8/17 (47)	59/87 (68)	73/119 (61)
Black race	2/6 (33)	1/3 (33)	7/13 (54)	10/22 (45)
Nonblack race	12/19 (62)	12/22 (55)	85/119 (71)	109/160 (68)
Hispanic	2/2 (100)	1/2 (50)	6/13 (46)	9/17 (53)
Non-Hispanic	12/23 (52)	12/23 (52)	86/119 (72)	110/165 (67)
GT 1a	8/15 (53)	7/15 (47)	57/80 (71)	72/110 (65)
GT 1b	2/4 (50)	2/4 (50)	12/25 (48)	16/33 (48)
Other GT	4/6 (67)	4/6 (67)	23/27 (85)	31/39 (79)
Cirrhosis	0/1 (0)	0/2 (0)	8/13 (62)	8/16 (50)
No cirrhosis	14/24 (58)	13/23 (56)	84/119 (71)	111/166 (67)
IL28B CC	6/6 (100)	4/6 (67)	36/43 (84)	46/55 (84)
IL28B non-CC	8/19 (42)	9/19 (47)	56/89 (63)	73/127 (57)

Эффективность противовирусной терапии Sofosbuvir + RBV у не леченных ранее больных ХГС с HCV GT1 (исследование SPARE)

Table 2. Participants With Hepatitis C Virus RNA Lower Than the Level of Quantification (Part 2)^a

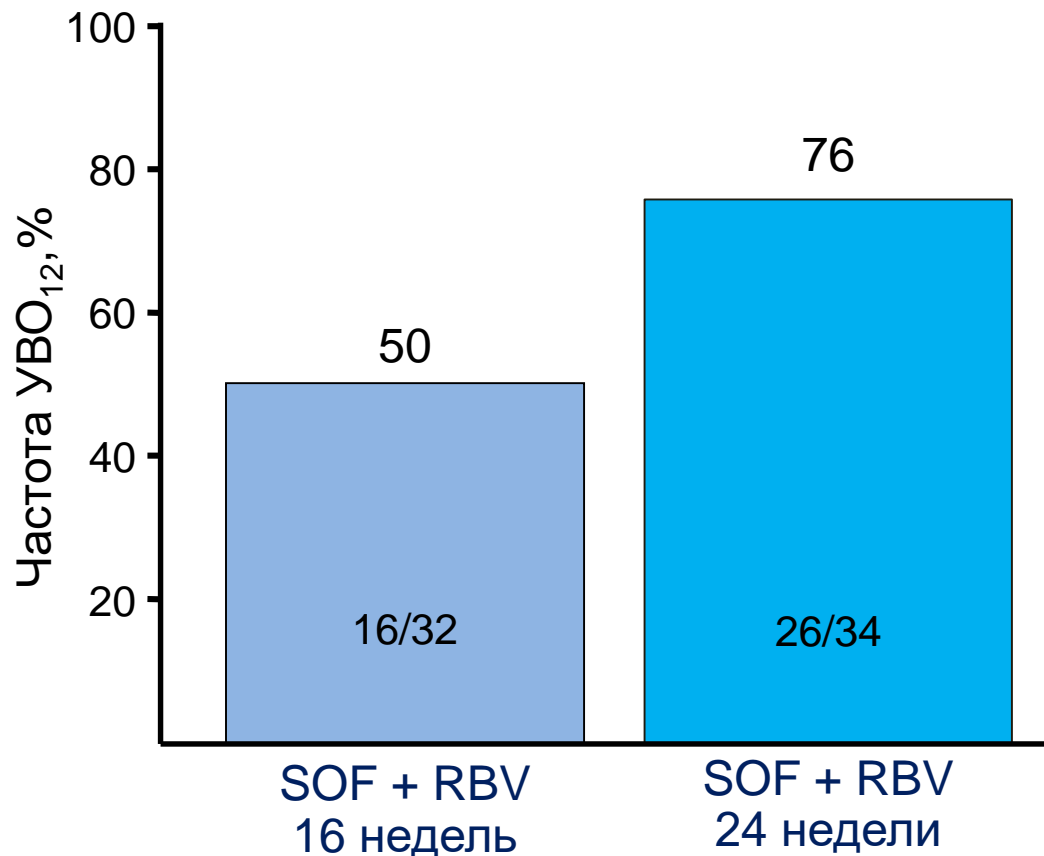
Week of Treatment	Sofosbuvir+Weight-Based Ribavirin (n = 25)				Sofosbuvir+Low-Dose Ribavirin (n = 25)			
	ITT Analysis		Per-Protocol Analysis		ITT Analysis		Per-Protocol Analysis	
	No. (%) of Participants	Percentage (95% CI)	No. (%) of Participants	Percentage (95% CI)	No. (%) of Participants	Percentage (95% CI)	No. (%) of Participants	Percentage (95% CI)
24-wk Treatment								
4	24 (25)	96 (80-100)	24 (25)	96 (80-100)	24 (25)	96 (80-100)	24 (25)	96 (80-100)
8	24 (25)	96 (80-100)	24 (24)	100 (86-100)	22 (25)	88 (69-97)	22 (22)	100 (85-100)
12	24 (25)	96 (80-100)	24 (24)	100 (86-100)	22 (25)	88 (69-97)	22 (22)	100 (85-100)
24	24 (25)	96 (80-100)	24 (24)	100 (86-100)	22 (25)	88 (69-97)	22 (22)	100 (85-100)
Posttreatment								
2	21 (25)	84 (64-95)	21 (24)	88 (68-97)	15 (25)	60 (9-79)	15 (22)	68 (45-85)
4	18 (25)	72 (51-88)	18 (24)	75 (53-90)	14 (25)	56 (35-76)	14 (22)	64 (41-83)
8	17 (25)	68 (46-85)	17 (24)	71(49-87)	13 (25)	51 (31-72)	13 (22)	59 (36-79)
12	17 (25)	68 (46-85)	17 (24)	71(49-87)	12 (25)	48 (28-69)	12 (22)	55(32-76)
24	17 (25)	68 (46-85)	17 (24)	71(49-87)	12 (25)	48 (28-69)	12 (22)	55(32-76)

^a Treatment response in all participants were included in the intention-to-treat (ITT) analysis, and those who completed at least 8 weeks of treatment were included in the per-protocol analysis. The per-protocol analysis excludes all participants who stopped study medication for nonadherence to protocol

requirements (1 patient in the weight-based group at week 3, 3 patients in on low-dose group by week 8). The Roche assay was used for these time points. Weight-based ribavirin doses ranged from 1000 to 1200 mg/d and the low-dose ribavirin was 600 mg/d.

Эффективность терапии Sofosbuvir + RBV у не леченных ранее российских пациентов с HCV GT1

Не леченные ранее пациенты с HCV GT1 (n = 66)
Sofosbuvir (400 мг/сут.) + Ribavirin (1000-1200 мг/сут.) * 16-24 недели

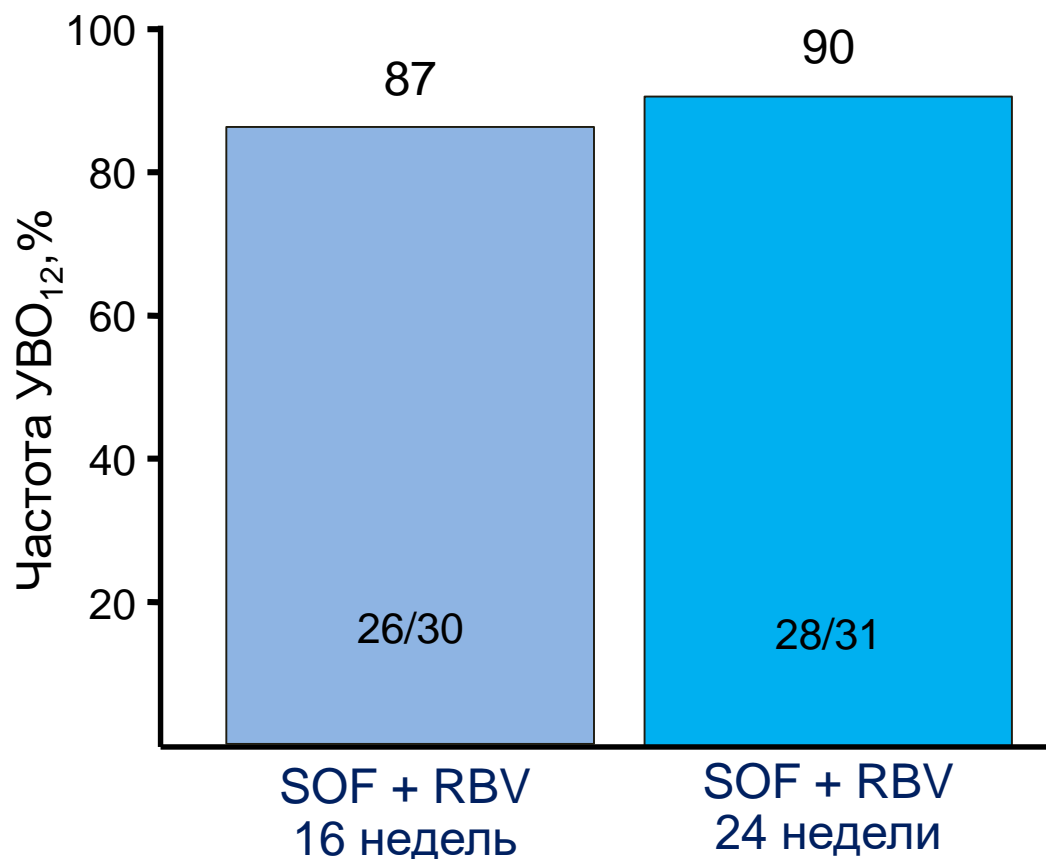


Эффективность противовирусной терапии Sofosbuvir + RBV у больных ХГС с HCV GT2 и 3 (данные исследований III фазы)

Генотип вируса	Популяция пациентов	Исследование	Продолжительность (недели)	N	УВО ₁₂ , %
2	не леченные	FISSION	12	73	95
3				183	56
2	с непереносимостью IFN	POSITRON	12	109	93
3				98	61
2	безуспешно леченные ранее	FUSION	12	74	82
			16		89
3			12	127	30
			16		62
2	не леченные и безуспешно леченные	VALENCE	12	73	93
3			24	250	84

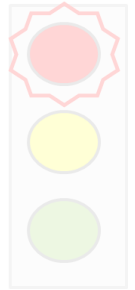
Эффективность терапии Sofosbuvir + RBV у не леченных ранее российских пациентов с HCV GT3

Не леченные ранее пациенты с HCV GT 3a (n = 61)
Sofosbuvir (400 мг/сут.) + Ribavirin (1000-1200 мг/сут.) * 16-24 недели

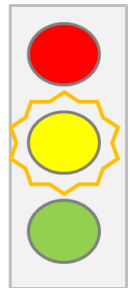


Безинтерфероновые варианты лечения хронического гепатита С (генотип 1 HCV)

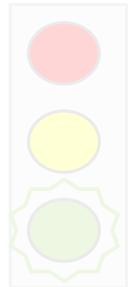
- Sofosbuvir/ ledipasvir ± ribavirin
- Sofosbuvir/ velpatasvir
- Grazoprevir/ elbasvir



-
- Sofosbuvir + ribavirin
 - Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin
 - Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin



-
- Daclatasvir + asunaprevir
 - Paritaprevir/RTV/ ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin



Эффективность противовирусной терапии Simeprevir + Sofosbuvir ± RBV у пациентов с HCV GT1 (исследование COSMOS)

Когорта 1: пациенты с нулевым ответом на PEG/RBV и F0-F2 по METAVIR (n=80);

Когорта 2: не леченные ранее и пациенты с нулевым ответом, F3-F4 по METAVIR (n=87)

		неделя 12	неделя 24	УВО ₁₂ (%) когорта 1	УВО ₁₂ (%) когорта 2
		↓	↓		
SMV + SOF + RBV			Наблюдение	79	93
SMV + SOF			Наблюдение	93	100
SMV + SOF + RBV	Наблюдение			96	93
SMV + SOF	Наблюдение			93	93

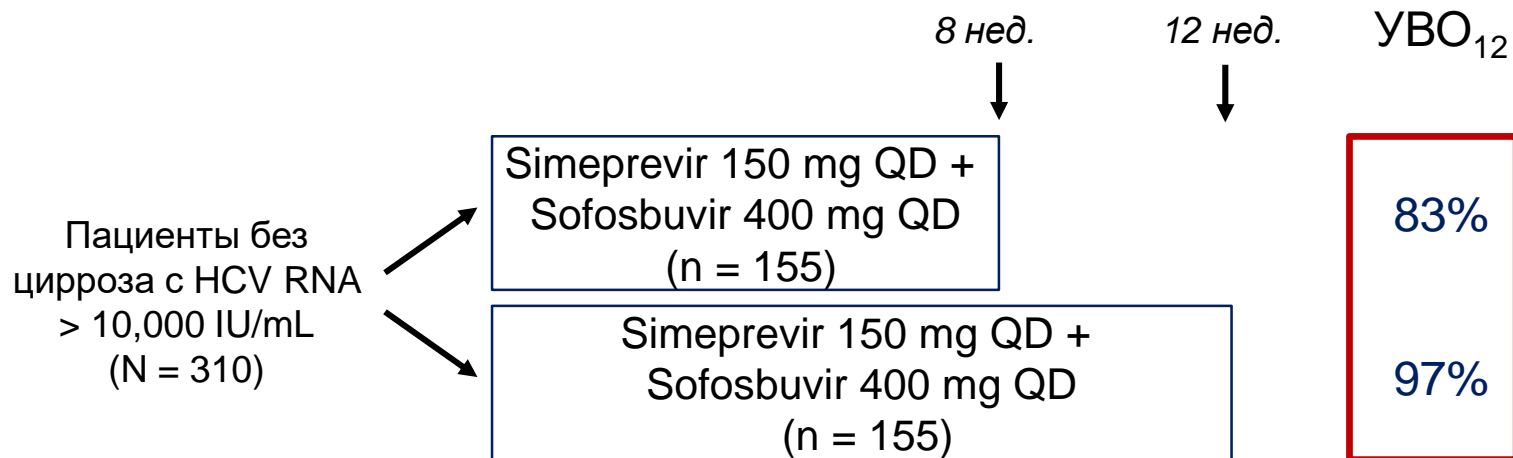
Simeprevir 150 mg QD; sofosbuvir 400 mg QD; weight-based RBV 1000-1200 mg/day.

1. Jacobson IM, et al. AASLD 2013. Hepatology. 58(4):1379A.
2. Sulkowski M, et al. EASL 2014. Abstract O7.
3. Lawitz E, et al. EASL 2014. Abstract O165 [late breaker oral presentation].

Эффективность терапии Simeprevir + Sofosbuvir (8 и 12 недель) у пациентов с HCV GT1 без цирроза

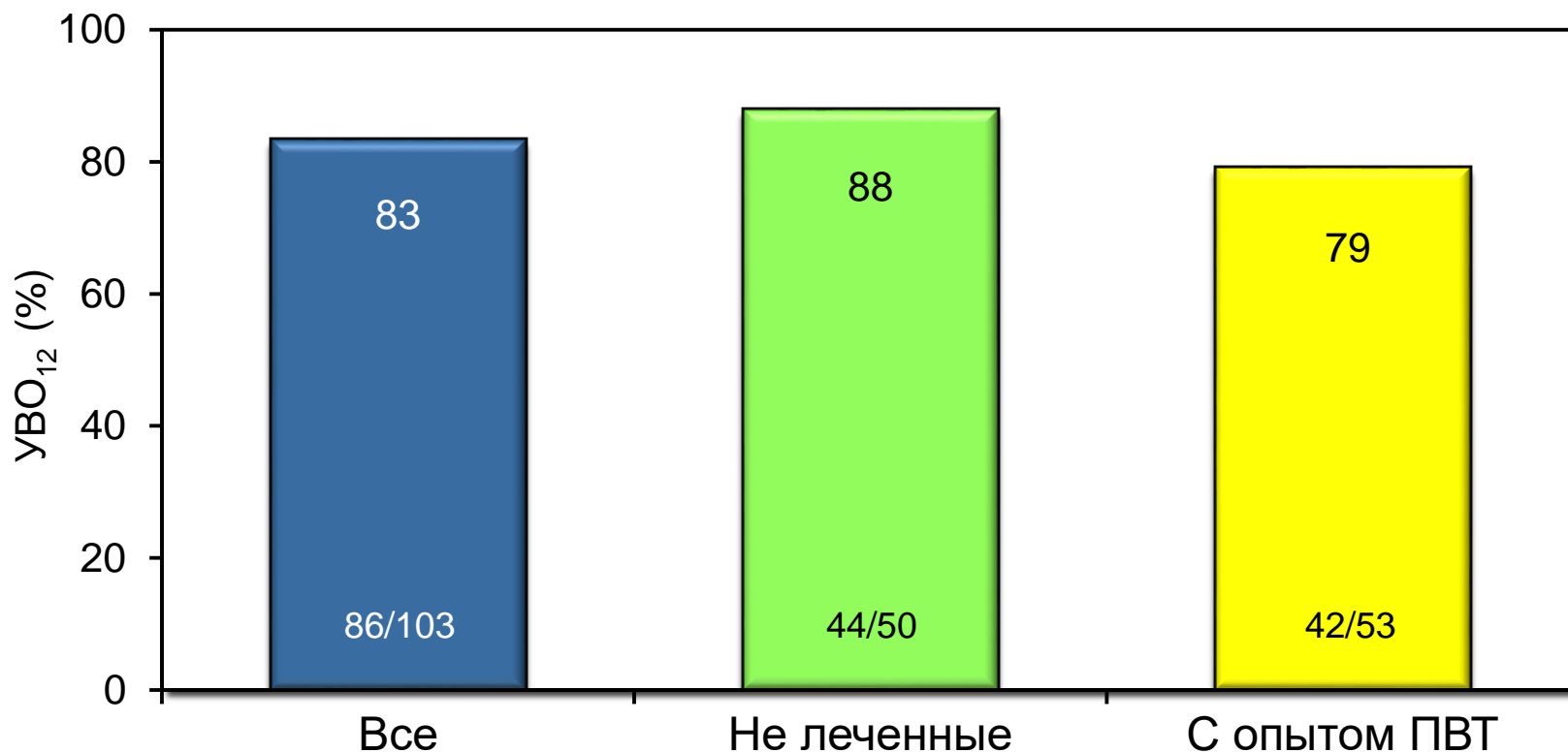
Исследование OPTIMIST-1: не леченные и безуспешно леченные ранее пациенты без цирроза с HCV генотипа 1

- 75% GT1a (41% с Q80K), 73% *IL28B* non-CC, 18% black, 15% Hispanic, 30% treatment experienced, median HCV RNA: 6.83-6.85 log₁₀ IU/mL)



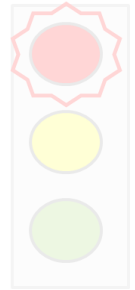
Эффективность терапии Simeprevir + Sofosbuvir (12 недель) у пациентов с HCV GT1 и циррозом печени

Исследование OPTIMIST-2: не леченные и безуспешно леченные ранее пациенты с циррозом печени и HCV генотипа 1

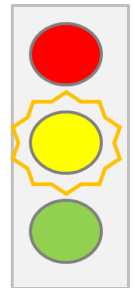


Безинтерфероновые варианты лечения хронического гепатита С (генотип 1 HCV)

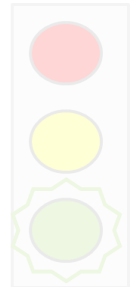
- Sofosbuvir/ ledipasvir ± ribavirin
 - Sofosbuvir/ velpatasvir
 - Grazoprevir/ elbasvir
-



- Sofosbuvir + ribavirin
 - Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin
 - Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin
-

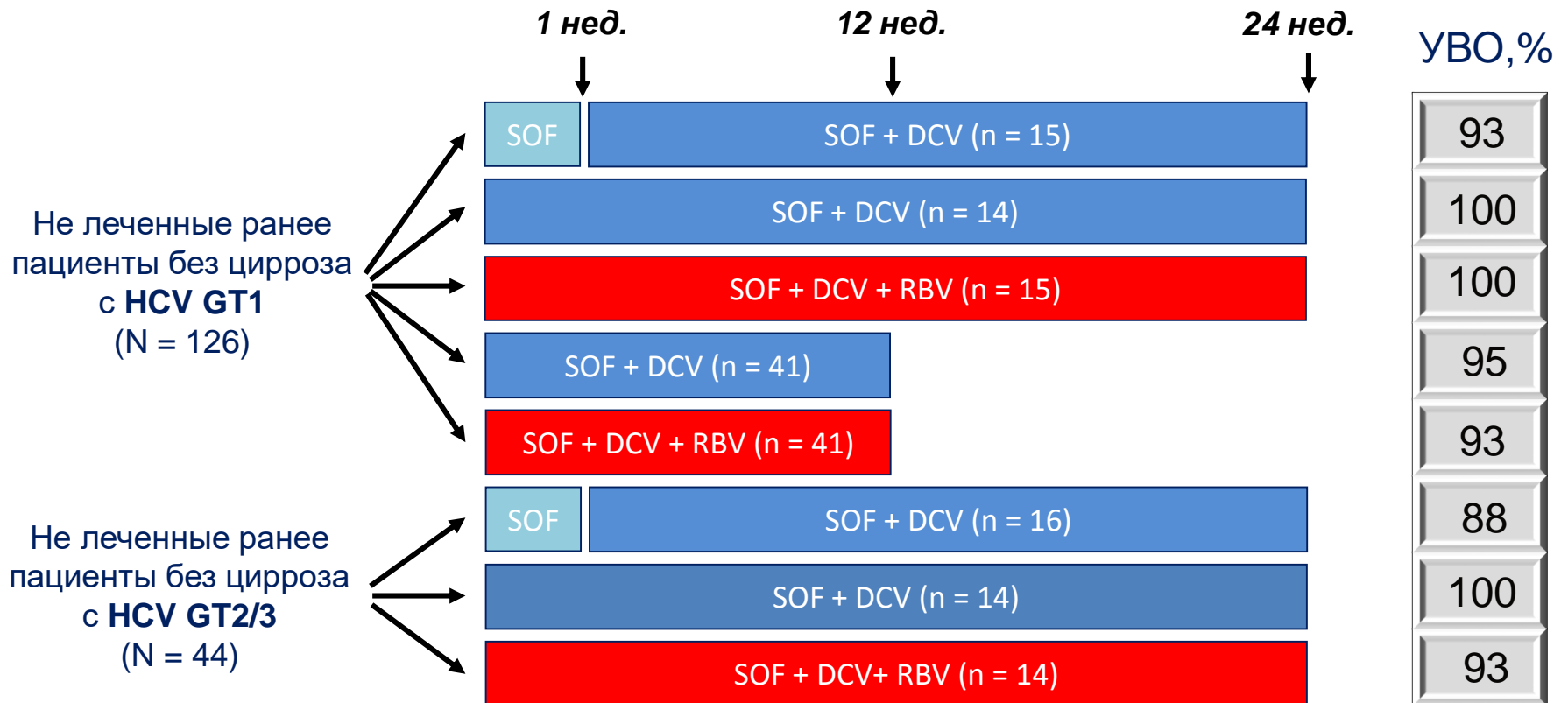


- Daclatasvir + asunaprevir
- Paritaprevir/RTV/ ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin



Эффективность противовирусной терапии (Daclatasvir + Sofosbuvir ± RBV) у пациентов с HCV GT1-3

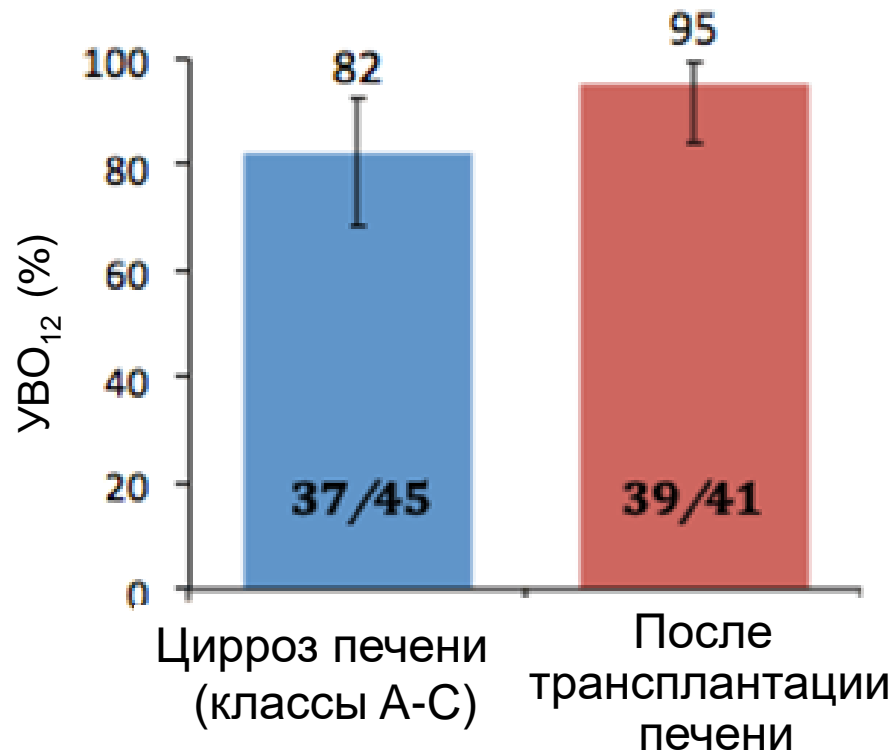
- AI444-040: рандомизированное открытое исследование IIa фазы



Эффективность противовирусной терапии Daclatasvir + Sofosbuvir + RBV у пациентов с HCV GT1 и циррозом печени

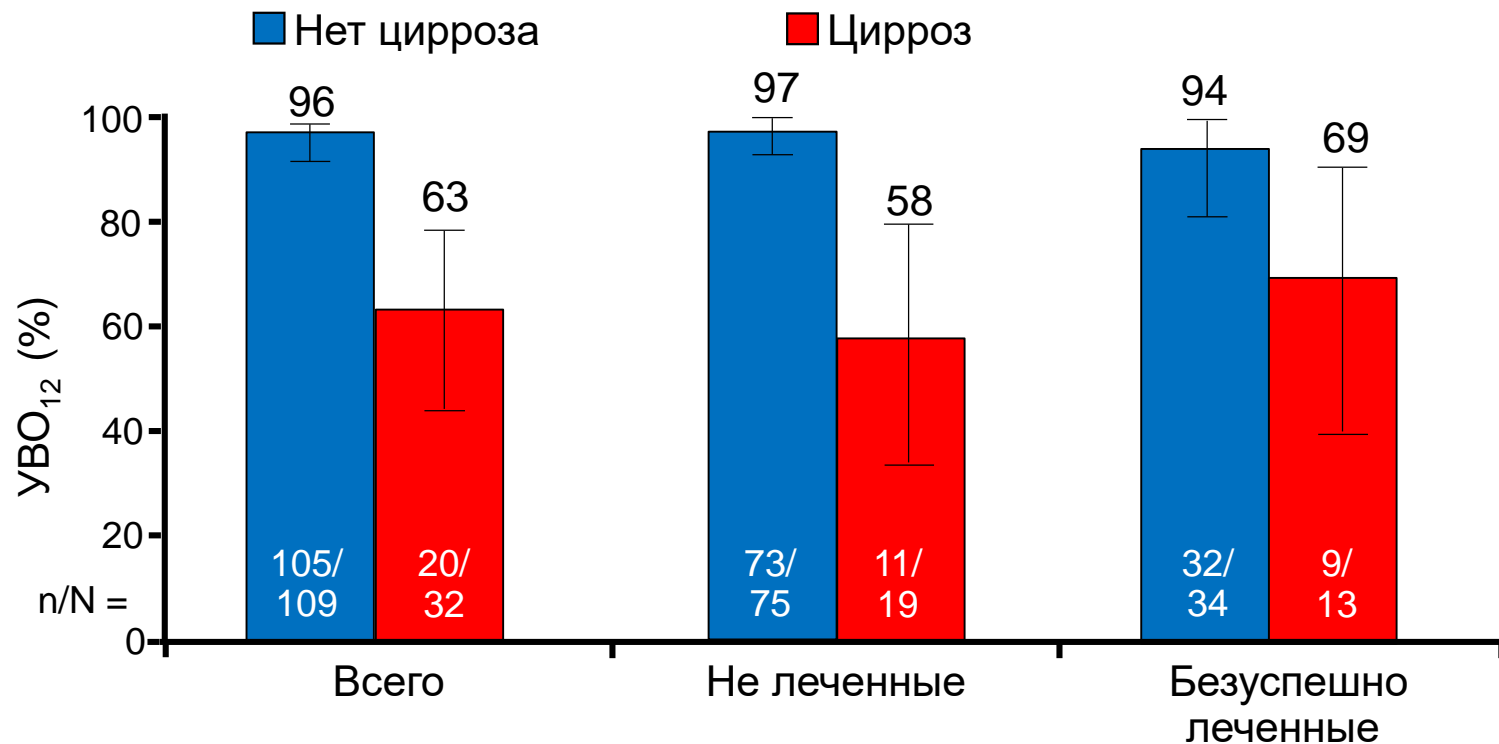
ALLY-1: открытое многоцентровое исследование III фазы

Daclatasvir 60 мг/сут + Sofosbuvir 400 мг/сут + RBV (600 – 1000 мг/сут.) * 12 недель



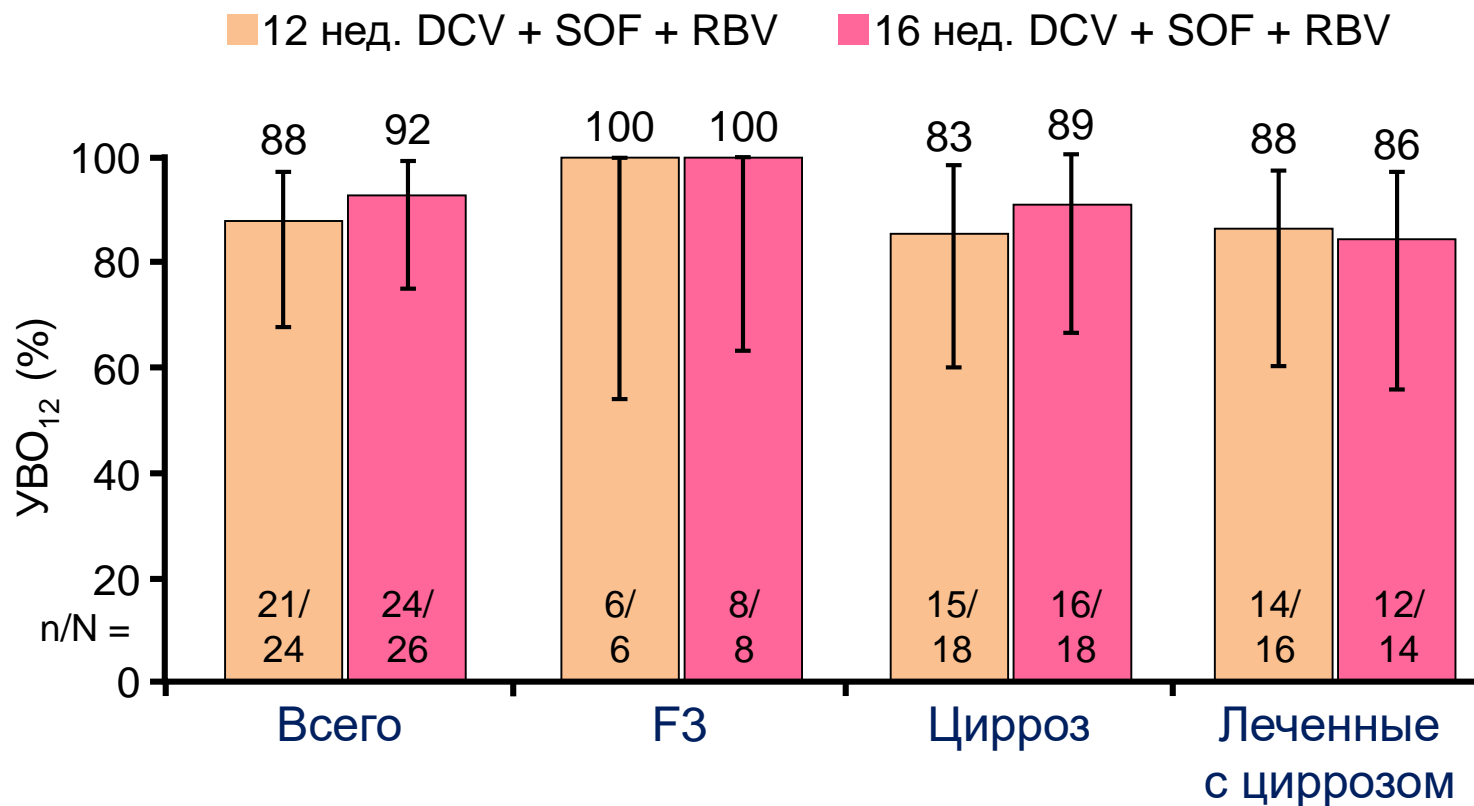
Эффективность терапии Daclatasvir + Sofosbuvir у пациентов с HCV GT3

Исследование ALLY-3: не леченные и безуспешно леченные ранее пациенты с HCV генотипа 3 и компенсированным циррозом; SOF + DCV - 12 недель



- Из 16 пациентов с рецидивом 11 имели цирроз печени

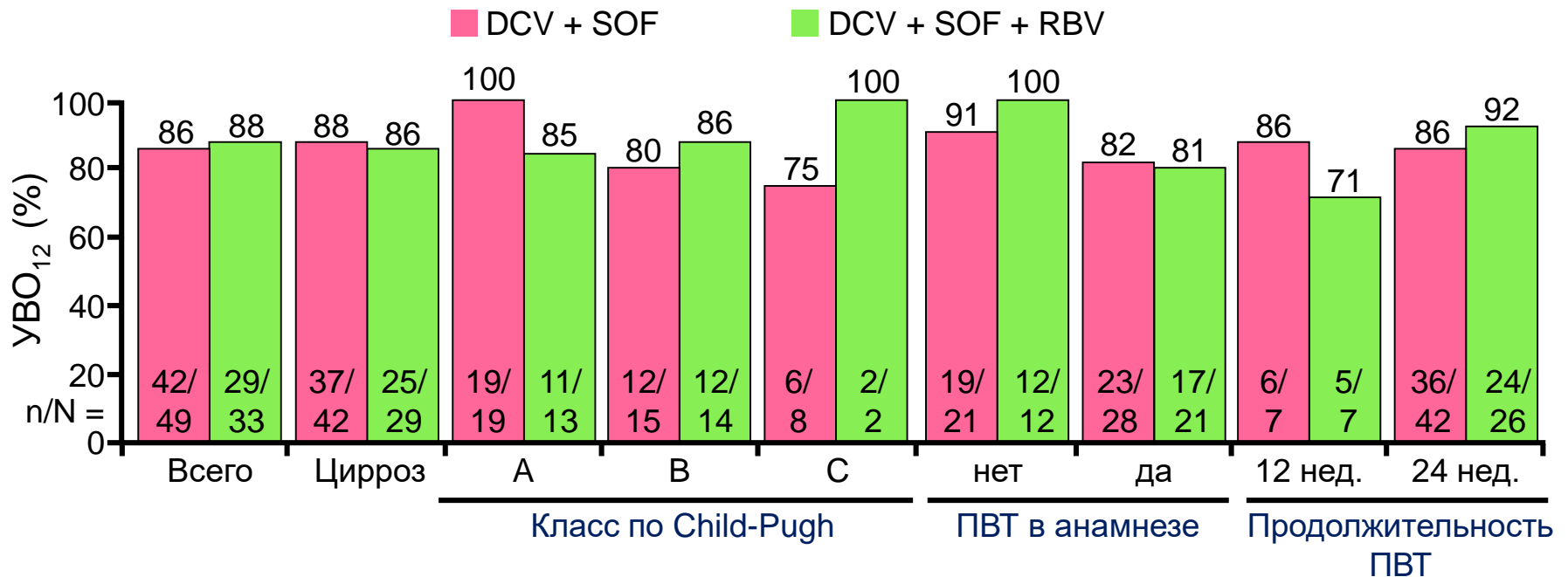
Эффективность терапии Daclatasvir + Sofosbuvir + RBV у пациентов с HCV GT3 и продвинутым фиброзом печени по данным исследования ALLY-3+



Эффективность противовирусной терапии Daclatasvir + Sofosbuvir ± RBV у пациентов с HCV GT3

Европейская программа раннего доступа, промежуточный анализ

- DCV 60 mg/сут. + SOF 400 mg/сут. - 24 нед.
- Добавление RBV или сокращение продолжительности ПВТ до 12 нед. проводилось по усмотрению врача



Рекомендации EASL 2015г. для не леченных и безуспешно леченных (PegIFN/RBV) пациентов с HCV GT1 без цирроза*

Схема терапии	Продолжительность	
	Генотип 1a	Генотип 1b
SOF + PegIFN/RBV	12 нед.	
SMV + PegIFN/RBV	12 нед. (для не леченных или с рецидивом) 24 нед. (с частичным или нулевым ответом)	
LDV/SOF	8-12 нед. [†]	
SOF + SMV	12 нед.	
SOF + DCV	12 нед.	
OBV/PTV/RTV + DSV	12 нед.+ RBV	12 нед.

* Для HCV-моноинфицированных и HCV/HIV-коинфицированных пациентов.

† 8-нед. режим может применяться с осторожностью у не леченных ранее пациентов с F0-F2 при исходной вирусной нагрузке HCV RNA < 6 million IU/mL.

Рекомендации EASL 2015г. для не леченных и безуспешно леченных (PegIFN/RBV) пациентов с компенсированным циррозом (HCV GT1)*

Схема терапии	Продолжительность	
	Генотип 1a	Генотип 1b
SOF + PegIFN/RBV	12 нед.	
SMV + PegIFN/RBV	12 нед. (для не леченных или с рецидивом) 24 нед. (с частичным или нулевым ответом)	
LDV/SOF	12 нед.+ RBV или 24 нед., 24 нед.+ RBV – при негативных предикторах	
SOF + SMV	12 нед.+ RBV или 24 нед.	
SOF + DCV	12 нед.+ RBV или 24 нед.	
OBV/PTV/RTV + DSV	24 нед.+ RBV	12 нед.+ RBV

* Для HCV-моноинфицированных и HCV/HIV-коинфицированных пациентов.

Рекомендации EASL 2015г. для не леченных и безуспешно леченных (PegIFN/RBV) пациентов с HCV GT 2 и 3*

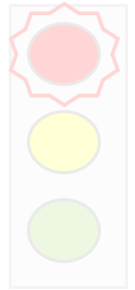
Схема терапии	Нет цирроза		Цирроз (Child-Pugh A)	
	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 2	Генотип 3
SOF + PegIFN/RBV	12 нед.	12 нед.	12 нед.	12 нед.
SOF + RBV [†]	12 нед.	24 нед.	16-20 нед.	Не рекомендуется
SOF + DCV	12 нед.	12 нед.	12 нед.	24 нед.+ RBV

* Для HCV-моноинфицированных и HCV/HIV-коинфицированных пациентов.

† Лучший вариант терапии первой линии для генотипа 2. У пациентов с вирусом генотипа 2, не ответивших на терапию sofosbuvir + ribavirin, могут использоваться другие схемы. Не оптимальный вариант для генотипа 3, особенно для пациентов с циррозом и не ответивших на терапию PegIFN/RBV.

Безинтерфероновые варианты лечения хронического гепатита С (генотип 1 HCV)

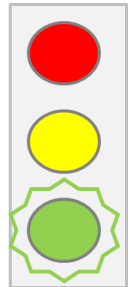
- Sofosbuvir/ ledipasvir ± ribavirin
- Sofosbuvir/ velpatasvir
- Grazoprevir/ elbasvir



-
- Sofosbuvir + ribavirin
 - Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin
 - Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin



-
- Daclatasvir + asunaprevir
 - Paritaprevir/RTV/ ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin



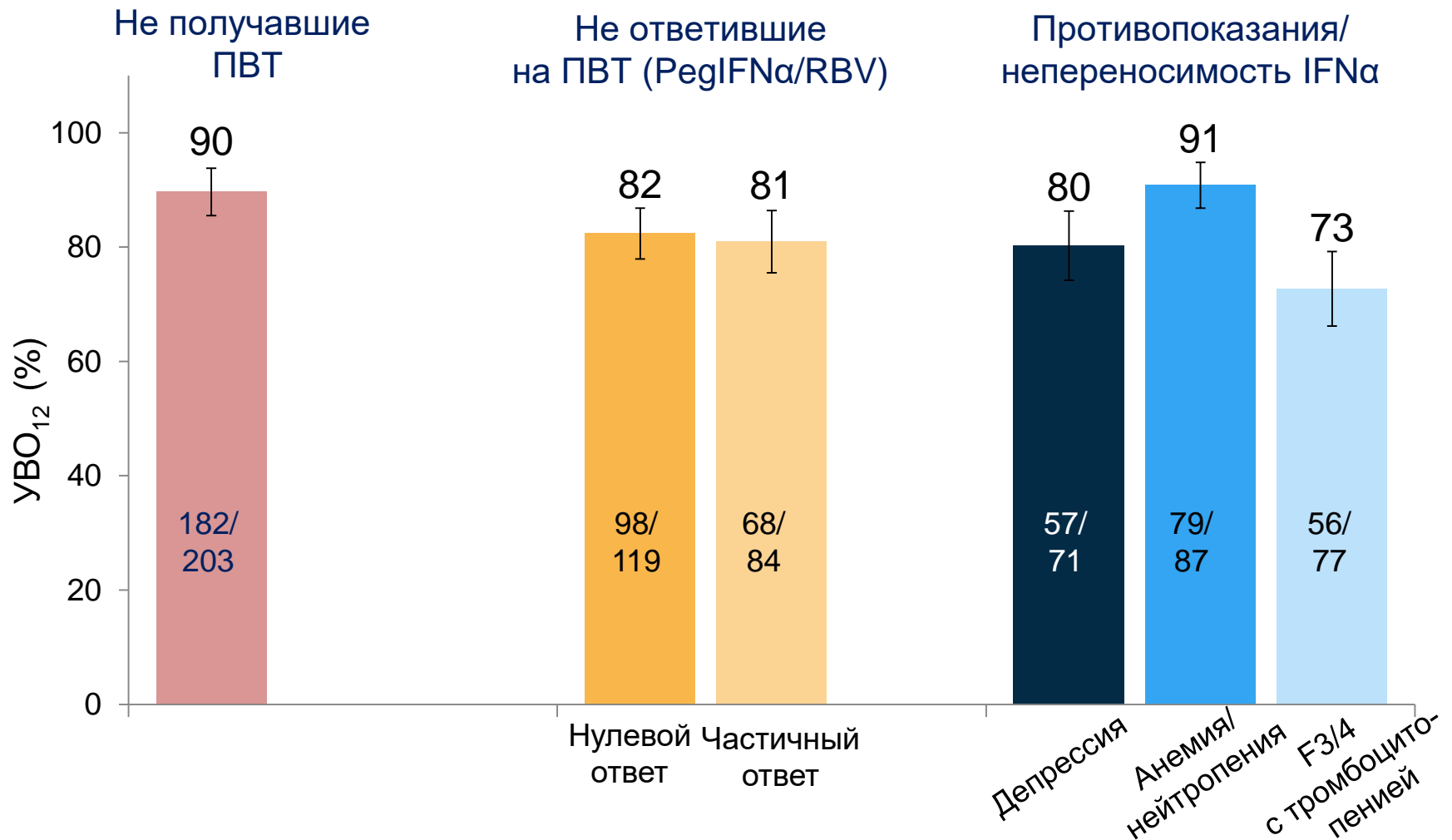
Безинтерфероновые схемы противовирусной терапии ХГС, зарегистрированные в РФ для не леченных ранее и безуспешно леченных (с IFN-α) пациентов (GT1 HCV)

1. Daclatasvir + Asunaprevir
2. Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir

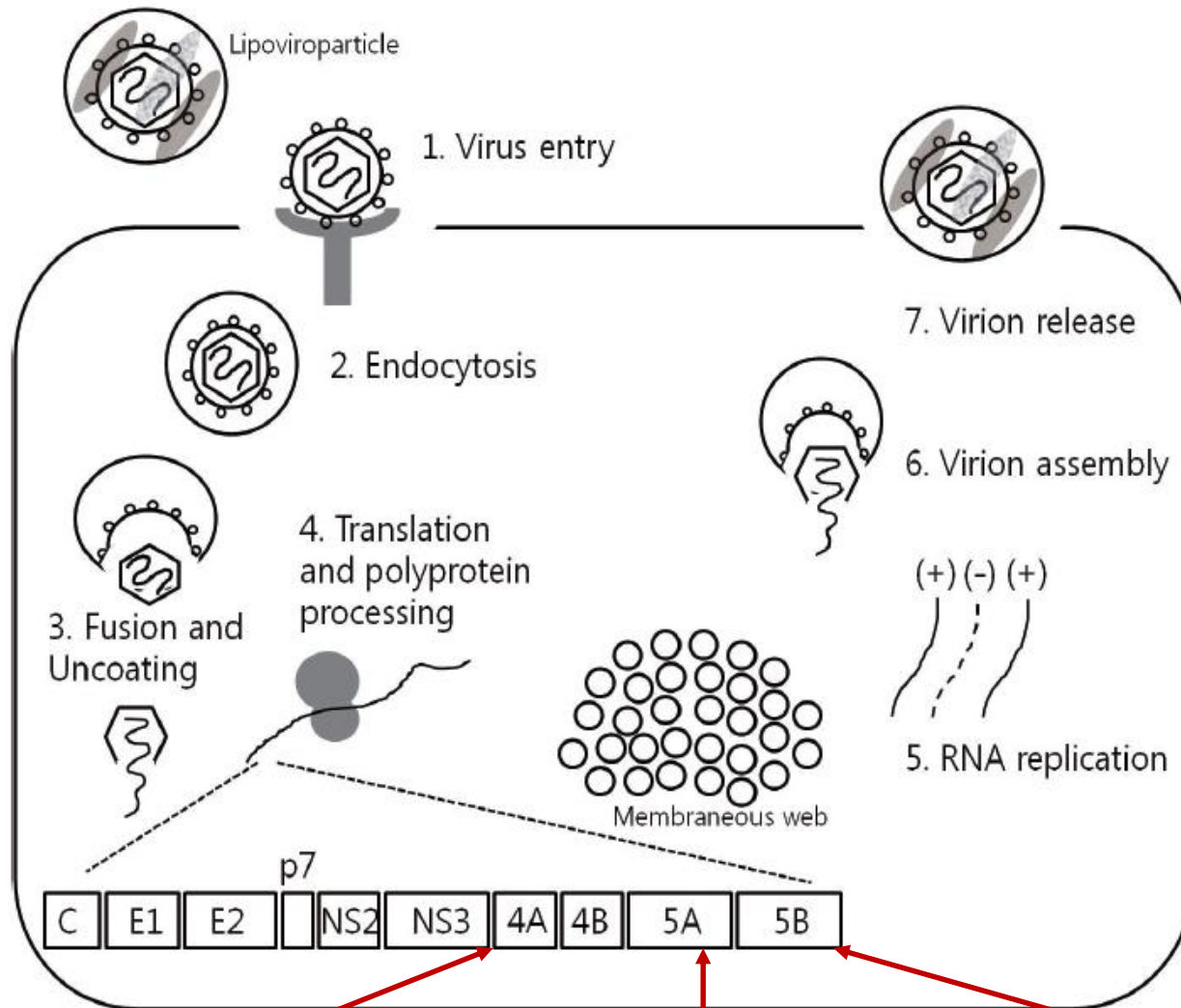
Схема терапии	Продолжительность	
	Генотип 1a	Генотип 1b
Без цирроза		
DCV + ASV	Не рекомендуется	24 нед.
OBV/PTV/RTV + DSV	12 нед.+ RBV	12 нед.
С компенсированным циррозом		
DCV + ASV	Не рекомендуется	24 нед.
OBV/PTV/RTV + DSV	24 нед.+ RBV	12 нед.+ RBV

Эффективность терапии Daclatasvir + Asunaprevir у пациентов с HCV GT1b (исследование HALLMARK-DUAL)

Daclatasvir 60 mg * 1 раз в день; Asunaprevir 100 mg * 2 раза в день - 24 недели



Жизненный цикл ВГС и точки приложения для противовирусных препаратов прямого действия



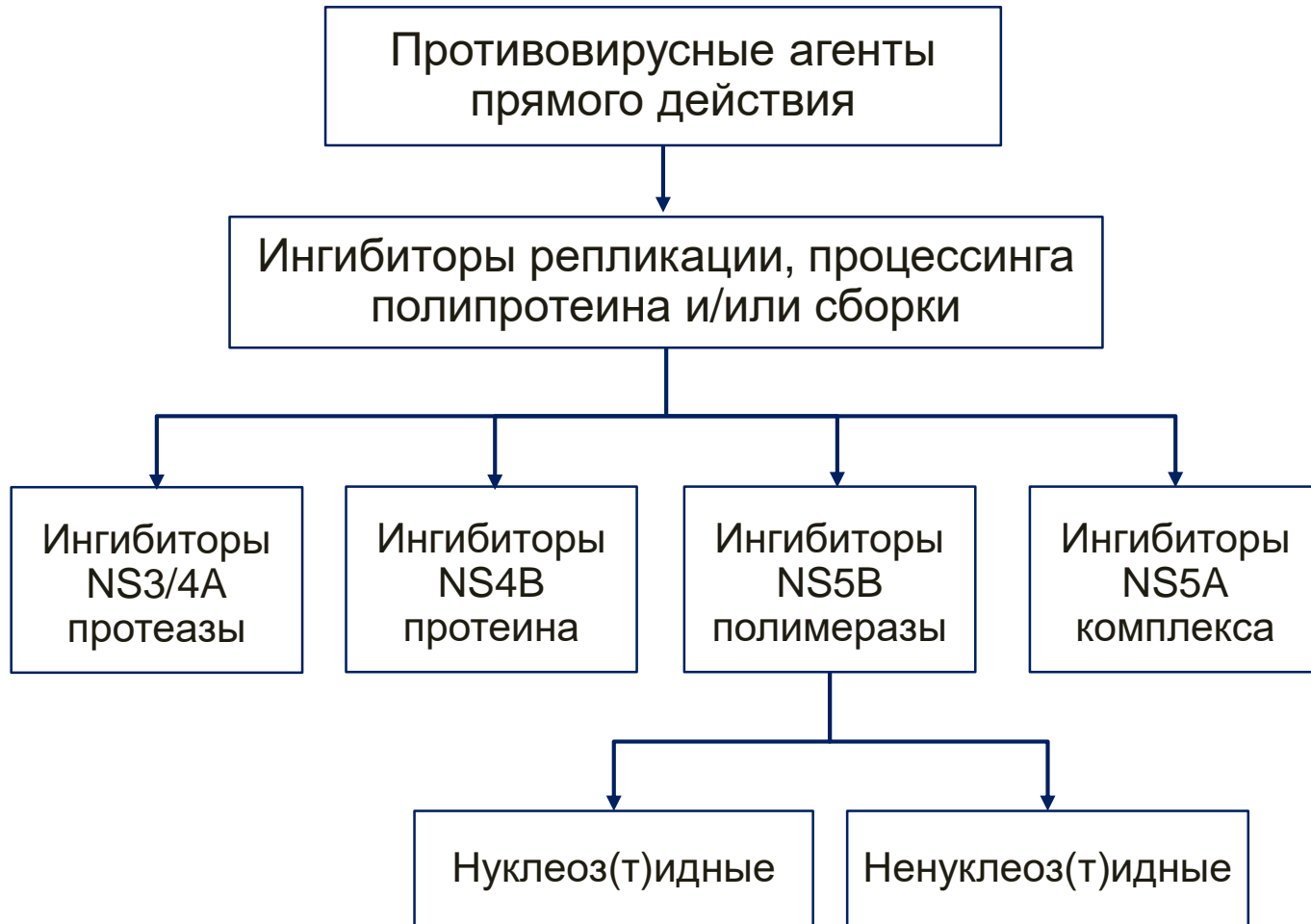
Ингибиторы
NS3/4A-протеазы

Ингибиторы
NS5A-комплекса

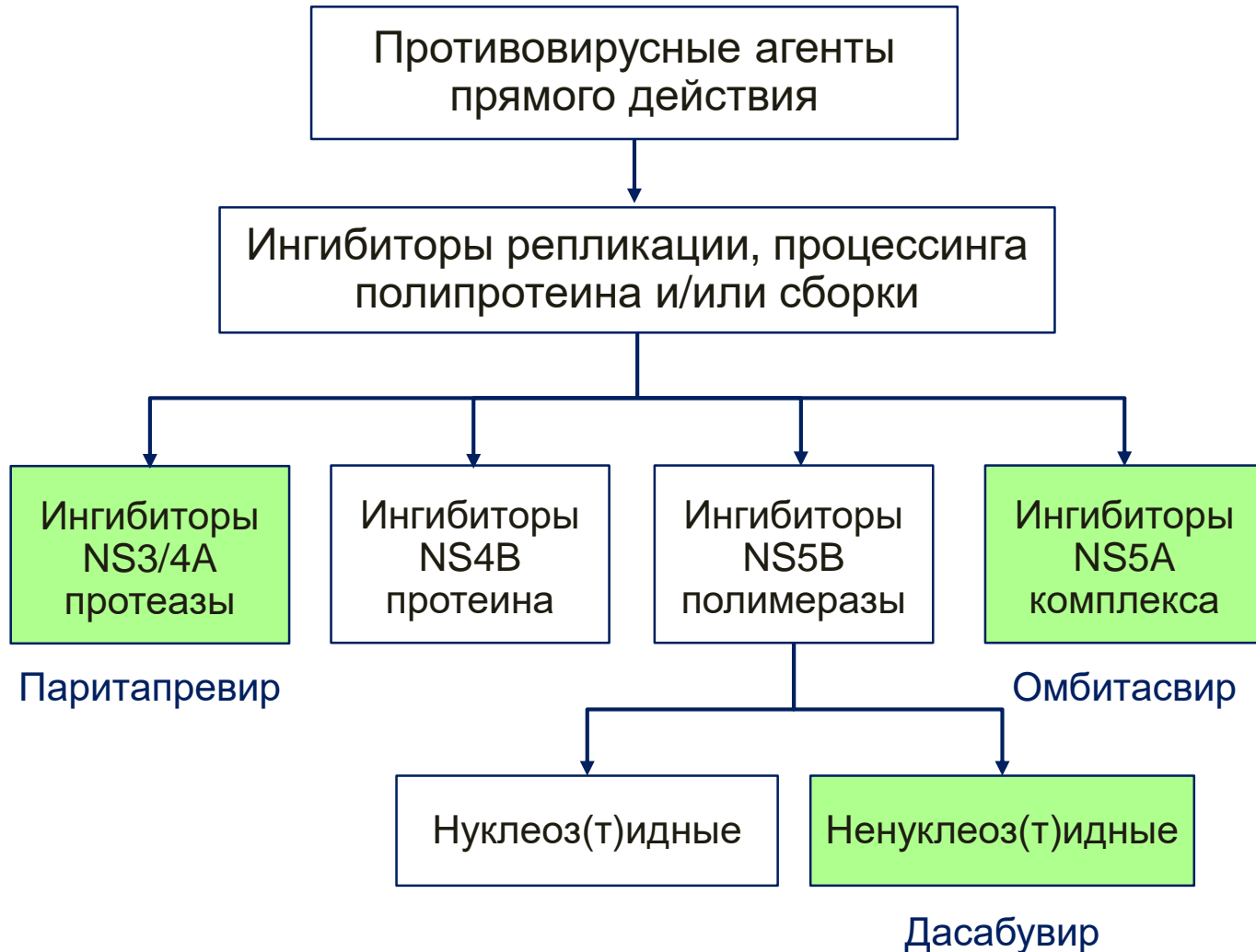
Ингибиторы
NS5B-полимеразы



Классификация препаратов прямого противовирусного действия



Классификация препаратов прямого противовирусного действия

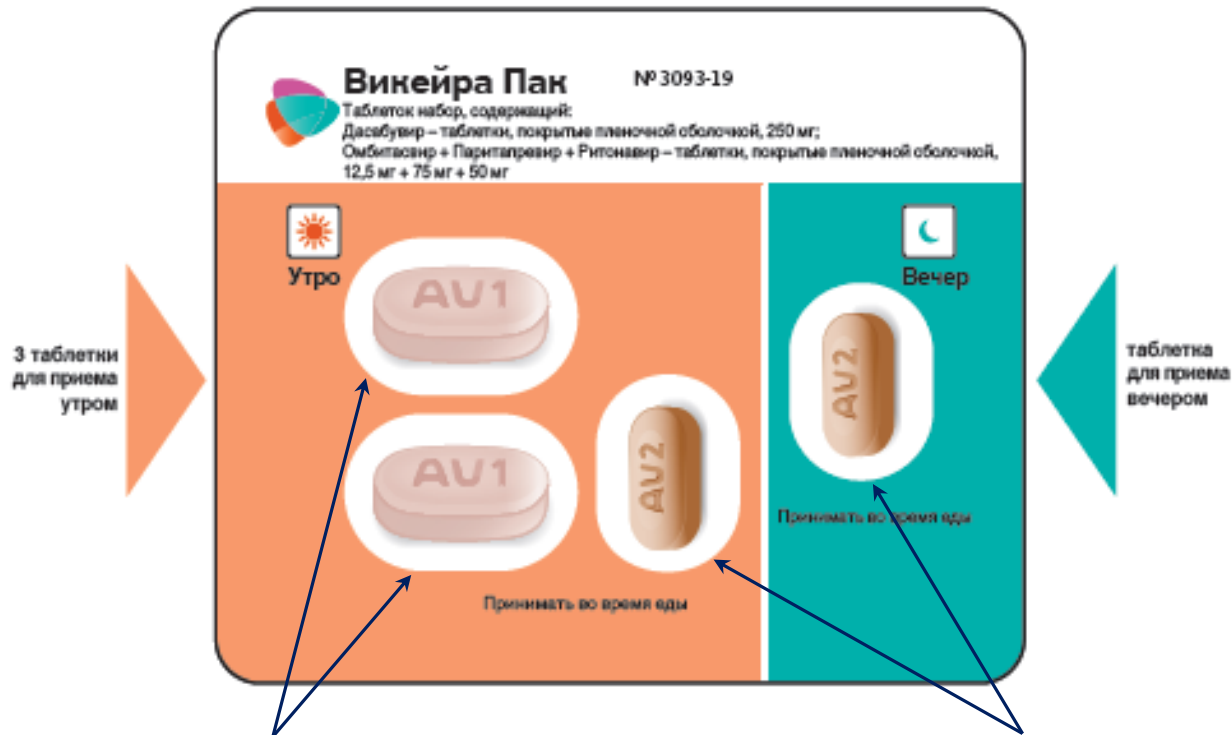


Direct-acting antiviral = DAA

3 DAA » 3D

21.04.2015г.

одобрен к применению в России у больных ХГС с HCV GT1
(включая пациентов с компенсированным циррозом)



Paritaprevir (75 mg)/Ritonavir (50 mg) +
+ Ombitasvir (12.5 mg)
2 таблетки * 1 раз в сутки

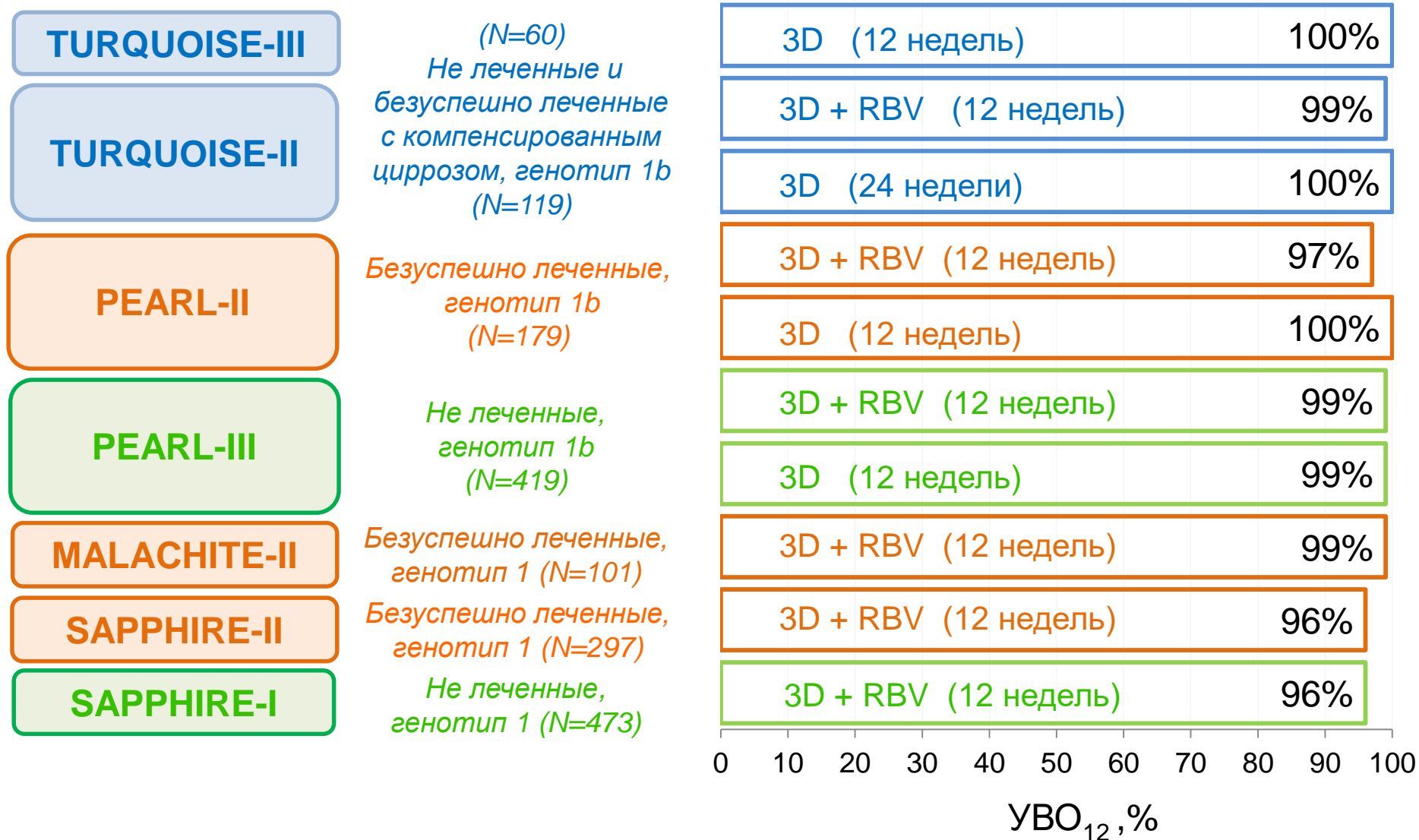
Dasabuvir (250 mg)
1 таблетка * 2 раза в сутки

Безинтерфероновые схемы противовирусной терапии ХГС, зарегистрированные в РФ для не леченных ранее и безуспешно леченных (с IFN-α) пациентов (GT1 HCV)

1. Daclatasvir + Asunaprevir
2. Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir

Схема терапии	Продолжительность	
	Генотип 1a	Генотип 1b
Без цирроза		
DCV + ASV	Не рекомендуется	24 нед.
OBV/PTV/RTV + DSV	12 нед.+ RBV	12 нед.
С компенсированным циррозом		
DCV + ASV	Не рекомендуется	24 нед.
OBV/PTV/RTV + DSV	24 нед.+ RBV	12 нед.+ RBV

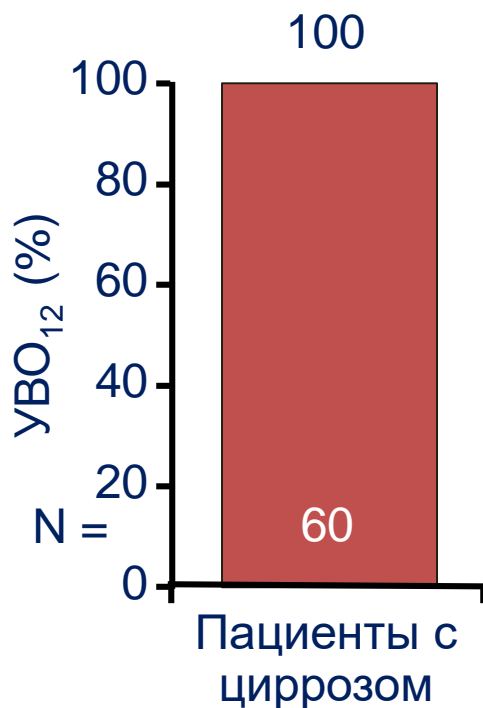
Эффективность 3D-схем противовирусной терапии по данным клинических исследований III фазы



1. Пресс-релизы по результатам исследований III фазы ABT-450, ABT-267, ABT-333; февраль 2014.
2. Инструкции по применению препаратов Viekirax и Exviera, EMA, 2015. 3. Dore GJ, et al. EASL 2015. Abstract P0847
3. Jordan J Feld et al, 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015

Эффективность 3D-терапии у больных с циррозом по данным исследования TURQUOISE III

- Открытое исследование: не леченные и безуспешно леченные ранее пациенты с HCV генотипа 1b и компенсированным циррозом;
- OMV/PTV/RTV + DSV - 12 недель (без RBV)



Безинтерфероновые варианты терапии для не леченных и безуспешно ранее леченных больных ХГС с HCV GT1b (непрямое сравнение)

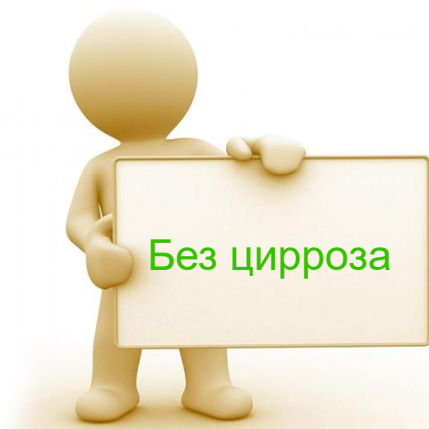


Схема ПВТ	Продолжит-ть (недели)	Частота УВО (%)
3D	12	99-100
Daclatasvir + asunaprevir	24	81-90
Sofosbuvir + simeprevir	12	95-97
Sofosbuvir + daclatasvir	12	95

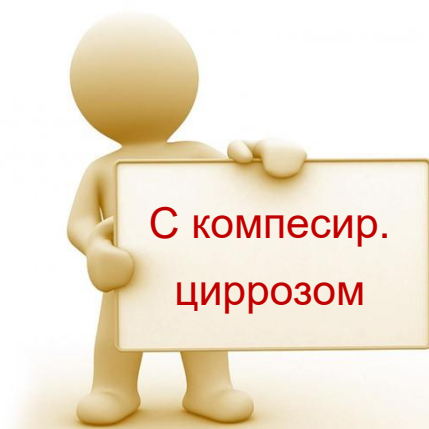


Схема ПВТ	Продолжит-ть (недели)	Частота УВО (%)
3D ± ribavirin	12	99-100
Daclatasvir + asunaprevir	24	73
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	12-24	79-88
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	12-24	82-??

«Жизнь сложнее всяких схем»

Викентий Викентьевич Вересаев

повесть «Поветрие», 1897 г.

Клинический пример

- Пол / возраст / рост / вес: мужчина / 41 год / 183 см / 105 кг
- ХГС диагностирован: в 2010 г.
- ПВТ в анамнезе: 2010г. P/R – НО, 2013г. P/R/TVR – прорыв на 48 нед.
- Алкоголь: не злоупотребляет.
- Генотип вируса / Вирусная нагрузка: 1b / 1.700.000 МЕ/мл
- IL-28В: СТ
- Тромбоциты: 36.000 /мкл
- АСТ / АЛТ = 86 / 54 МЕ/л ; Билирубин (общий / прямой): 24,5 / 10 мкмоль/л
- Альбумин = 39 г/л, креатинин = 64 мкмоль/л, МНО = 1,1
- Стадия фиброза: 2011г. Биопсия - F3; Fibroscan = 26 kPa (F4 по METAVIR)
- Сопутствующие заболевания / осложнения: ВРВП 2 ст., спленомегалия. В 2012г. – с-м Бадда-Киари, в 2015г. – кишечное кровотечение. В 2013 – 2015 г.г. 4 раза выполнено эндоскопическое лигирование вен пищевода.
- Child-Pugh: A5, MELD: 8 баллов
- Сопутствующая терапия: метопролол 25 мг/сут.



- *Чем перелечивать больного?*

Рекомендации EASL по перелечиванию HCV-моноинфицированных или HCV/HIV-коинфицированных пациентов с ХГС

Failed treatment	Genotype	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
PegIFN- α , RBV and either telaprevir or boceprevir	Genotype 1	12 wk with RBV	No	No	No	12 wk with RBV

Currently, there is limited data to firmly support these retreatment recommendations, which are based on indirect evidence and consideration of HCV genotype, known resistance profiles of the previously administered drugs, number of drugs used, use of ribavirin, treatment duration. Thus, these recommendations are subject to change when more data become available.

Близок локоток,



да не укусишь!

Рекомендации EASL по перелечиванию HCV-моноинфицированных или HCV/HIV-коинфицированных пациентов с ХГС

Failed treatment	Genotype	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
PegIFN- α , RBV and either telaprevir or boceprevir	Genotype 1	12 wk with RBV	No	No	No	12 wk with RBV

Currently, there is limited data to firmly support these retreatment recommendations, which are based on indirect evidence and consideration of HCV genotype, known resistance profiles of the previously administered drugs, number of drugs used, use of ribavirin, treatment duration. Thus, these recommendations are subject to change when more data become available.

Рекомендации EASL по перелечиванию HCV-моноинфицированных или HCV/HIV-коинфицированных пациентов с ХГС

Failed treatment	Genotype	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
PegIFN- α , RBV and either telaprevir or boceprevir	Genotype 1	12 wk with RBV	No	No	No	12 wk with RBV

Currently, there is limited data to firmly support these retreatment recommendations, which are based on indirect evidence and consideration of HCV genotype, known resistance profiles of the previously administered drugs, number of drugs used, use of ribavirin, treatment duration. Thus, these recommendations are subject to change when more data become available.



○ *Чем перелечивать больного?*

- ? *Ключевые факторы успешности при различных вариантах противовирусной терапии*
- ? *Основные причины неудач предшествующих курсов терапии у данного пациента*

Факторы организма, ассоциированные с эффективностью противовирусной терапии (PegIFN α + RBV)

- *Полиморфизм гена IL-28B (IFN- λ 3)*
- *Стадия фиброза*
- *Наличие ожирения и/или инсулинорезистентности*
- *Пол*
- *Возраст*
- *Раса*
- *Ответ на предыдущий курс терапии с интерфероном- α*

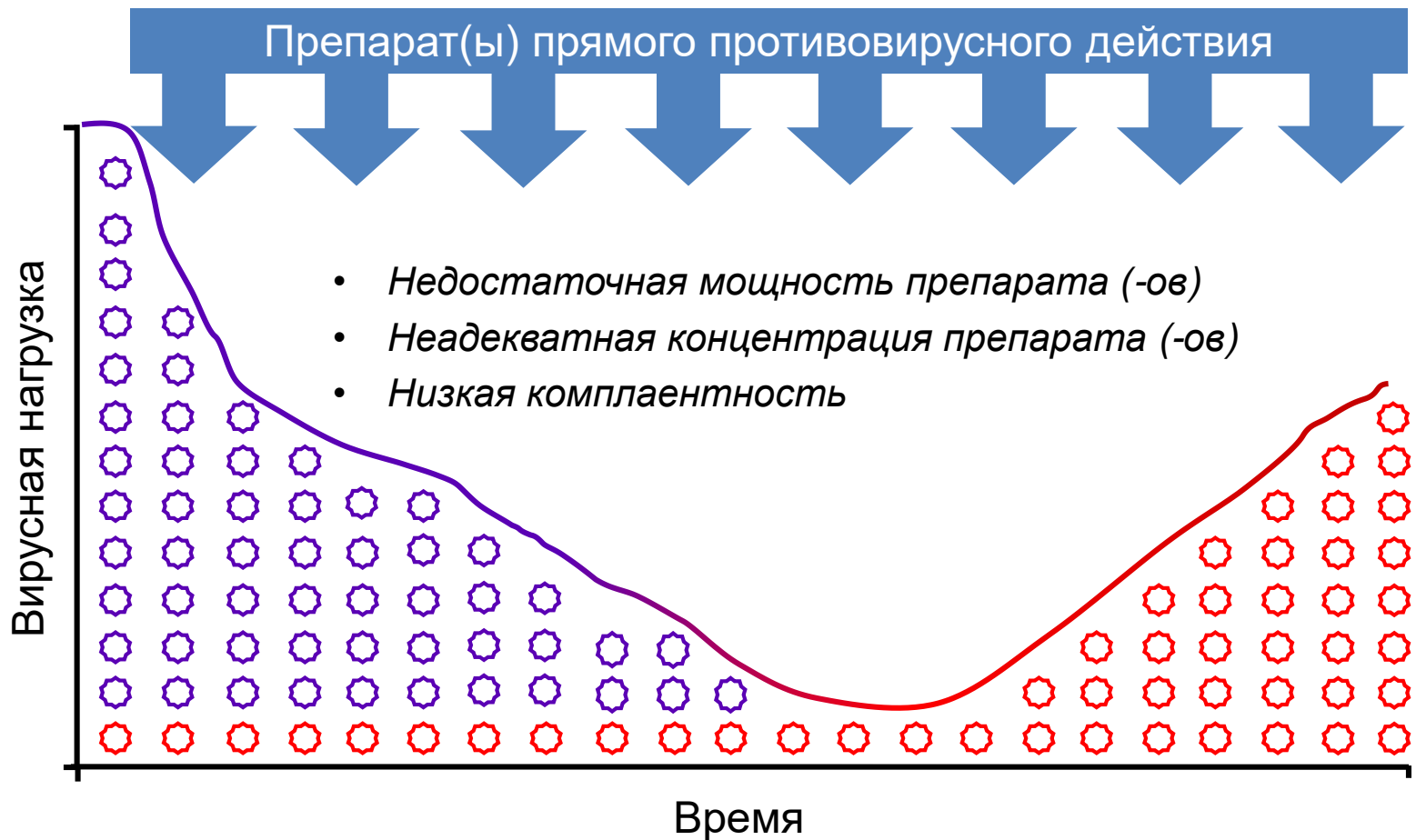
Факторы организма, ассоциированные с эффективностью противовирусной терапии (PegIFN α + RBV)

- *Полиморфизм гена IL-28B (IFN- λ 3)*
- *Стадия фиброза*
- *Наличие ожирения и/или инсулинорезистентности*
- *Пол*
- *Возраст*
- *Раса*
- *Ответ на предыдущий курс терапии с интерфероном- α*

Терапия с препаратами прямого действия и вирусная резистентность

⊗ Чувствительные варианты вируса

⊗ Резистентные варианты вируса



Клинический пример

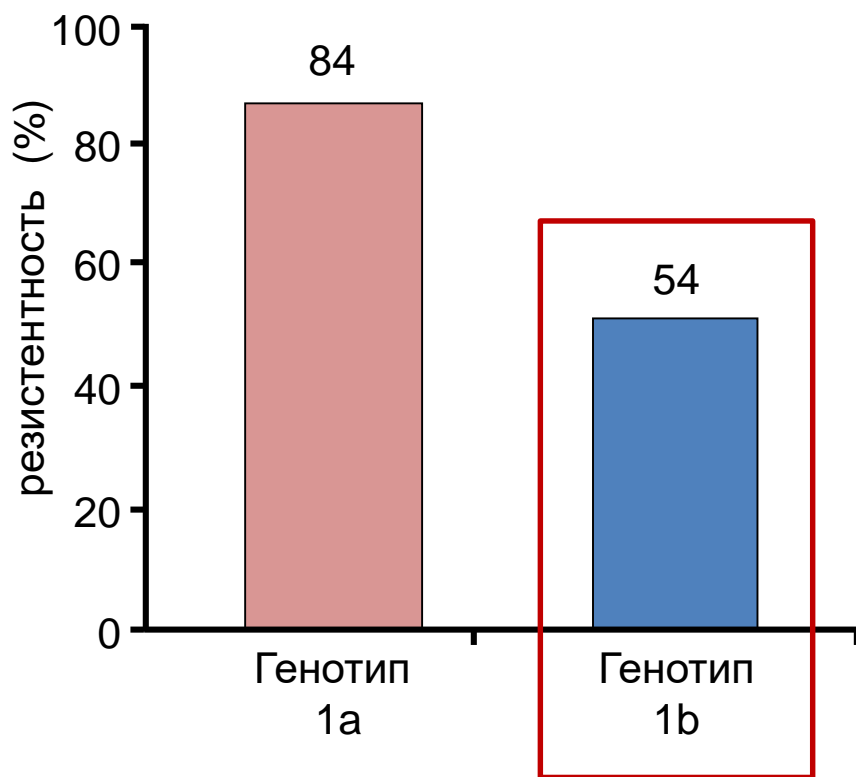
- Пол / возраст / рост / вес: мужчина / 41 год / 183 см / 105 кг
- ХГС диагностирован: в 2010 г.
- ПВТ в анамнезе: 2010г. P/R – НО, **2013г. P/R/TVR – прорыв на 48 нед.**
- Алкоголь: не злоупотребляет.
- Генотип вируса / Вирусная нагрузка: 1b / 1.700.000 МЕ/мл
- IL-28B: СТ
- Тромбоциты: 36.000 /мкл
- АСТ / АЛТ = 86 / 54 МЕ/л ; Билирубин (общий / прямой): 24,5 / 10 мкмоль/л
- Альбумин = 39 г/л, креатинин = 64 мкмоль/л, МНО = 1,1
- Стадия фиброза: 2011г. Биопсия - F3; Fibroscan = 26 kPa (F4 по METAVIR)
- Сопутствующие заболевания / осложнения: ВРВП 2 ст., спленомегалия. В 2012г. – с-м Бадда-Киари, в 2015г. – кишечное кровотечение. В 2013 – 2015 г.г. 4 раза выполнено эндоскопическое лигирование вен пищевода.
- Child-Pugh: A5, MELD: 8 баллов
- Сопутствующая терапия: метопролол 25 мг/сут.

Характеристики ингибиторов NS3/4A-протеазы HCV

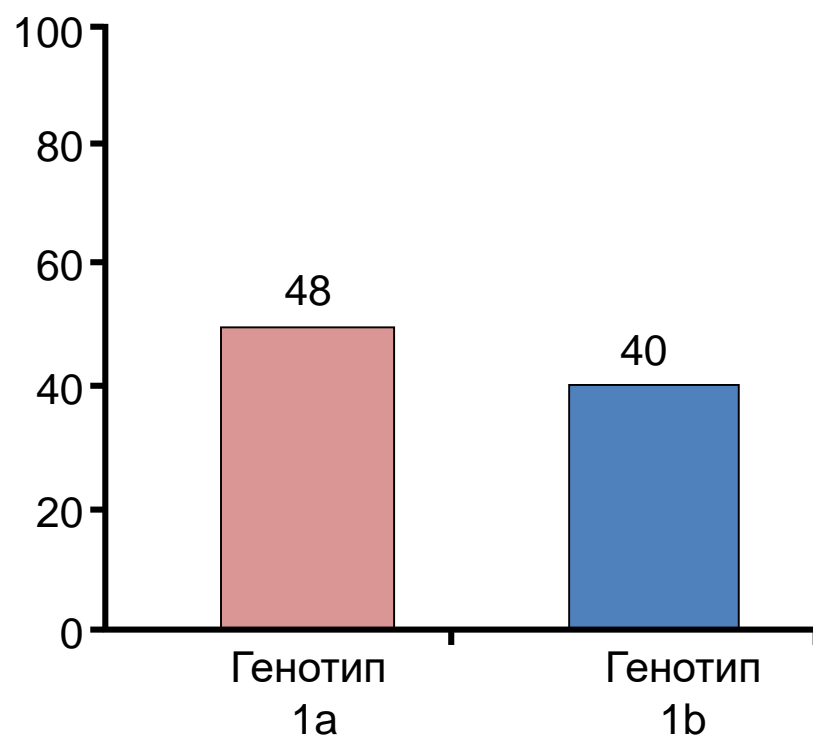
	1-е поколение	2-е поколение
Препараты	Боцепревир Телапревир	Симепревир
Механизм действия	Ковалентное ингибирование	Нековалентное ингибирование
Возможные комбинации	PegIFN/RBV	PegIFN/RBV, другие DAA
Генотипическая активность	GT1 (GT 1b > GT1a)	Все GT (кроме GT3)
Генетический барьер	Низкий (GT 1b > GT1a)	Низкий (GT 1b > GT1a)

Частота обнаружения вирусной резистентности к ИП у больных с HCV GT1, не достигших УВО

TVR + PegIFN + RBV



BOC + PegIFN + RBV

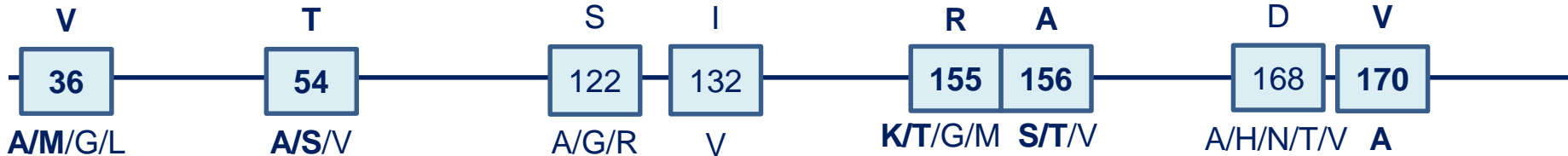


Варианты мутаций в гене NS3/4A-протеазы вируса, ассоциированные с резистентностью к ИП

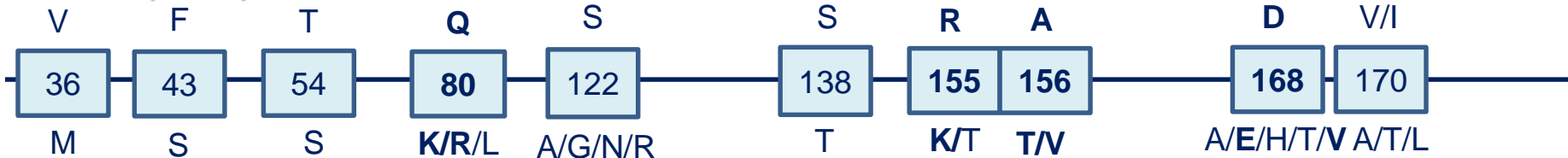
Боцепревир



Телапревир

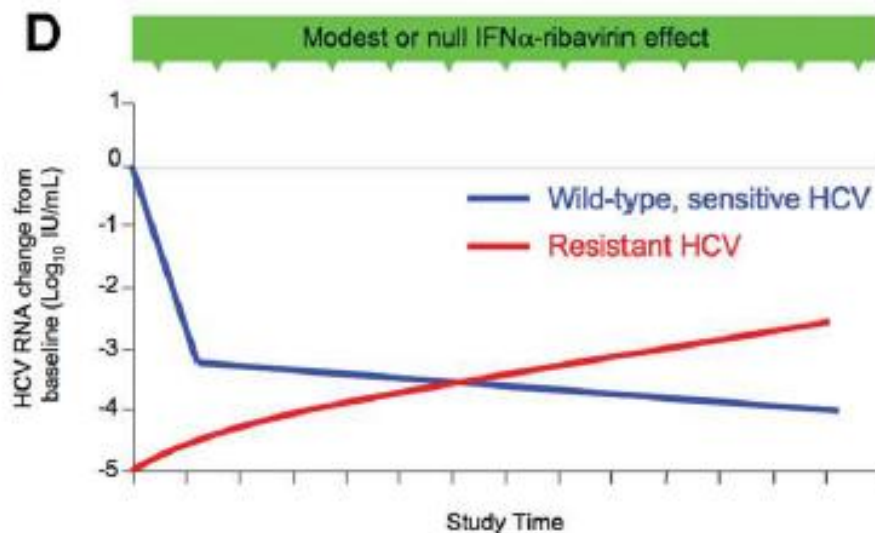
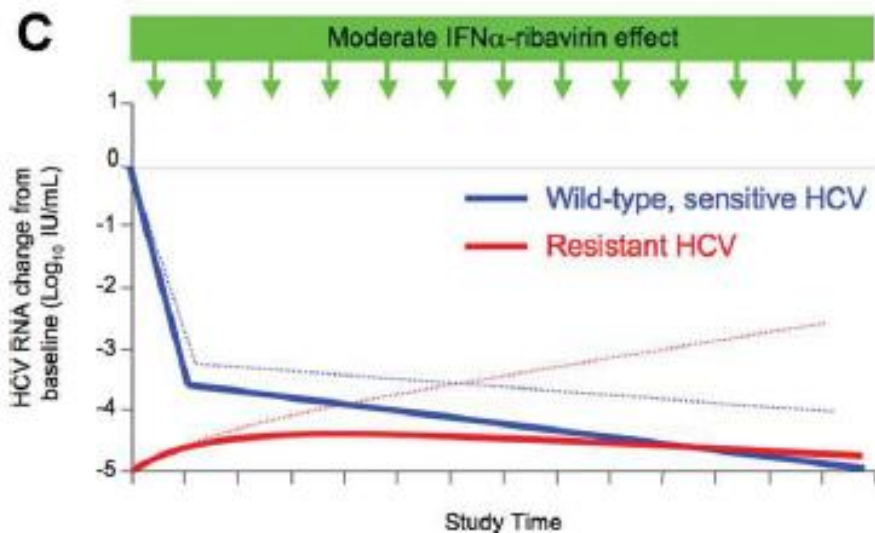
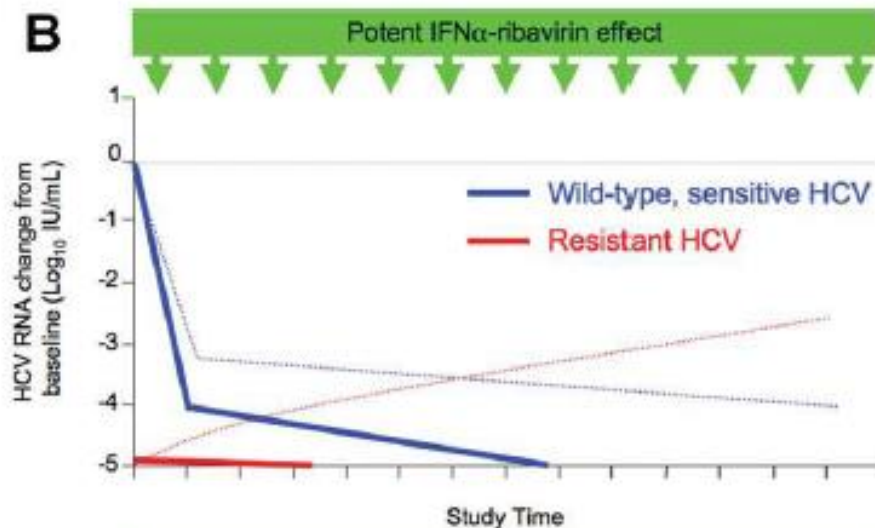
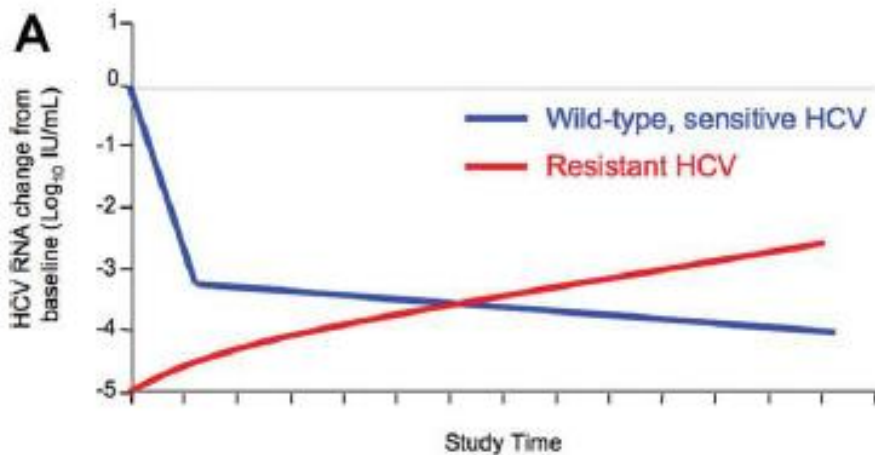


Симепревир



1. Halfon P, et al. J Hepatol. 2011;55:192-206.
2. Poveda E, et al. Future Virology. 2012;3:309-321.
3. Wyles D. Drug Resistance in HCV. 2012;4:139-145.

Вирусная кинетика на фоне терапии, включающей ПППД (с низким генетическим барьером)

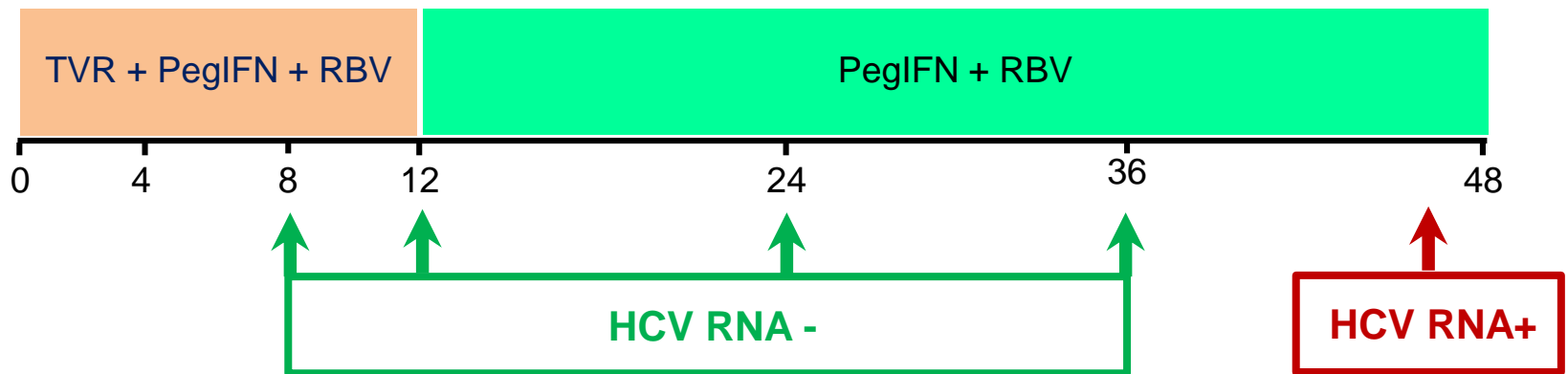


Клинический пример

В сроке до полугода после окончания ПВТ исследовано наличие у пациента мутаций в регионе NS3/4A-протеазы вируса гепатита С:

- Выявлена мутация S122T
- Мутаций, значимо снижающих чувствительность к действию ингибиторов NS3/4A-протеазы, **не обнаружено**

Ответ на повторный курс ПВТ (P/R/TVR) от 2013г.



Рекомендации EASL по перелечиванию HCV-моноинфицированных или HCV/HIV-коинфицированных пациентов с ХГС

Failed treatment	Genotype	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
PegIFN- α , RBV and either telaprevir or boceprevir	Genotype 1	12 wk with RBV	No	No	No	12 wk with RBV

Currently, there is limited data to firmly support these retreatment recommendations, which are based on indirect evidence and consideration of HCV genotype, known resistance profiles of the previously administered drugs, number of drugs used, use of ribavirin, treatment duration. Thus, these recommendations are subject to change when more data become available.

Безинтерфероновые схемы противовирусной терапии ХГС, зарегистрированные в РФ для не леченных ранее и безуспешно леченных (с IFN-α) пациентов (GT1 HCV)

1. Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir
2. Daclatasvir + Asunaprevir

Схема терапии	Продолжительность	
	Генотип 1a	Генотип 1b
Без цирроза		
DCV + ASV	Не рекомендуется	24 нед.
OBV/PTV/RTV + DSV	12 нед.+ RBV	12 нед.
С компенсированным циррозом		
DCV + ASV	Не рекомендуется	24 нед.
OBV/PTV/RTV + DSV	24 нед.+ RBV	12 нед.+ RBV

В ноябре 2015 г. пациенту начато проведение ПВТ:

OBV/PTV/RTV (12,5/75/50 мг/сут.) + DSV (500 мг/сут.) + RBV (1200 мг/сут.)

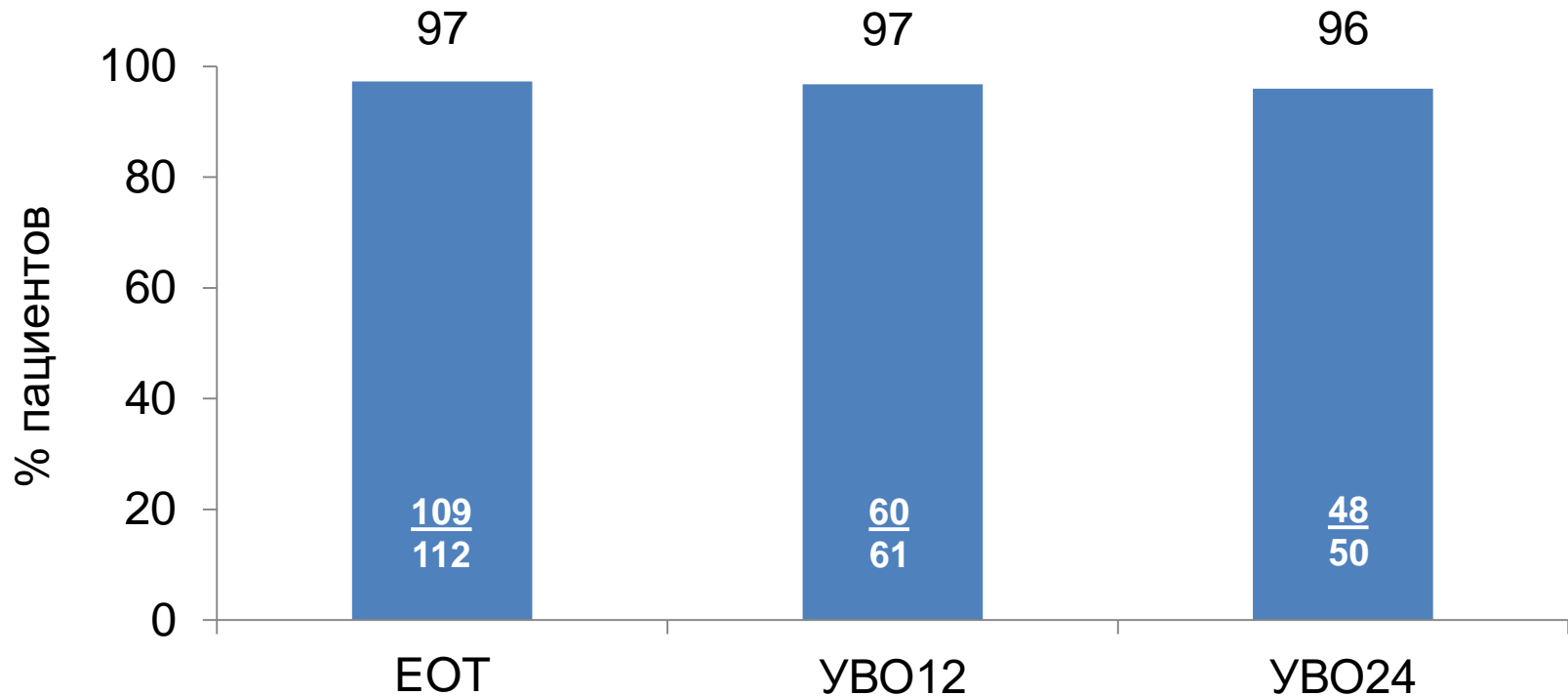
Клинический пример (динамика основных лабораторных показателей)

	День 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12 (окончание ПВТ)	Неделя 4 (после окончания ПВТ)	Неделя 12 (после окончания ПВТ)
РНК ВГ С, МЕ/мл	1,7 *10 ⁶	< 300	< 100	< 10	< 10	< 10	< 10
Билирубин (общий), мкмоль/л	24,5	15	26	22	18	8	24
АСТ / АЛТ, МЕ/л	86 / 54	41 / 27	48 / 32	55 / 49	42 / 32	45 / 36	37 / 26
Тромбоциты ед/мкл	36.000	52.000	51.000	58.000	62.000	49.000	52.000

Эффективность перелечивания схемой 3D после безуспешной терапии PegIFN/RBV + ВОС или TVR (промежуточный анализ)

- В исследование были включены пациенты:
- Gt1b (n=99), Gt1a (n=4), Gt1a+b (n=2), Gt1 неизвестного субтипа (n=2)

Вирусологический ответ



Заключение:

Индивидуальный подход к каждому больному
хроническим гепатитом С
является ключевым фактором
обеспечения максимальной эффективности
противовирусной терапии

