

Современные аспекты противовирусной терапии хронического гепатита С

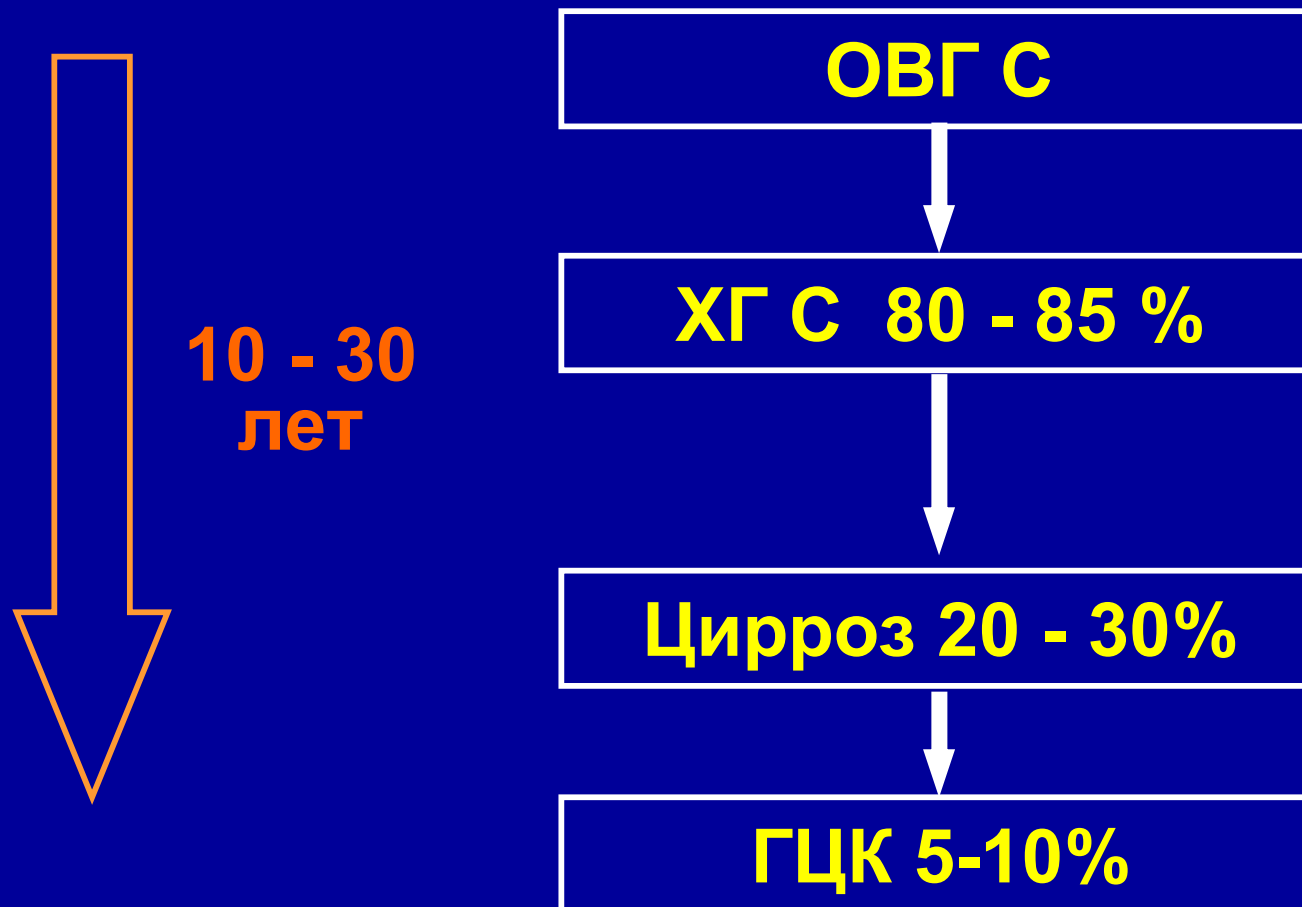


HCV

Давидович Г.М.

асс. кафедры инфекционных
болезней БГМУ

Эволюция HCV - инфекции



Alter M.J. et al. N.Engl.J.Med, 1992; 327: 1899-1905

Seeff L.B. Am. J. Med. 1999; 107: 10-15

Armstrong G.L. et al. Hepatology 2000; 31: 777-782

Почему лечение ХГС заканчивается неудачей?

Больной

- Раса
- Возраст
- Пол
- Фиброз
- Масса тела
- Инсулинорезистентность
- Алкогольная и наркотическая зависимость
- Сопутствующие заболевания
- IL28B!

Вирус

- Генотип
- ВН
- Мутации NS5

Причины неудачи терапии

Терапия

- Низкая приверженность к терапии
- Побочное действие
- Использование недостаточно эффективного режима

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Пег-ИФН-а-2а (пегасис) +рибавирин
- Пег-ИФН-а-2b (пегинтрон) + рибавирин

генотип 2/3

- Рег-IFN-а2а 180 мкг/нед + рибавирин 800 мг/с - 24 недели
- Рег-IFN-а2b 1,5 мкг/кг/нед +рибавирин 800 мг/кг/с - 24 недели

Management of Hepatitis C/ Hepatology 2002
Hadziyannis S.J. et al., 2004; Zeuzem S. et al., 2004.
Jacobson IM, et al., 2005.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ГЕНОТИП 1 / 4 / 6

- **Reg-IFN-a2a 180 мкг/нед+рибавирин
1000-1200 мг/с- 48 недель**
- **Reg-IFN-a2b 1,5 мкг/кг/нед +
рибавирин 13-15 мг/кг/с - 48 недель**

**Management of Hepatitis C/ Hepatology 2002
Hadziyannis S.J. et al., 2004; Zeuzem S. et al., 2004.
Jacobson IM, et al., 2005.**

Новые критерии типов вирусологического ответа

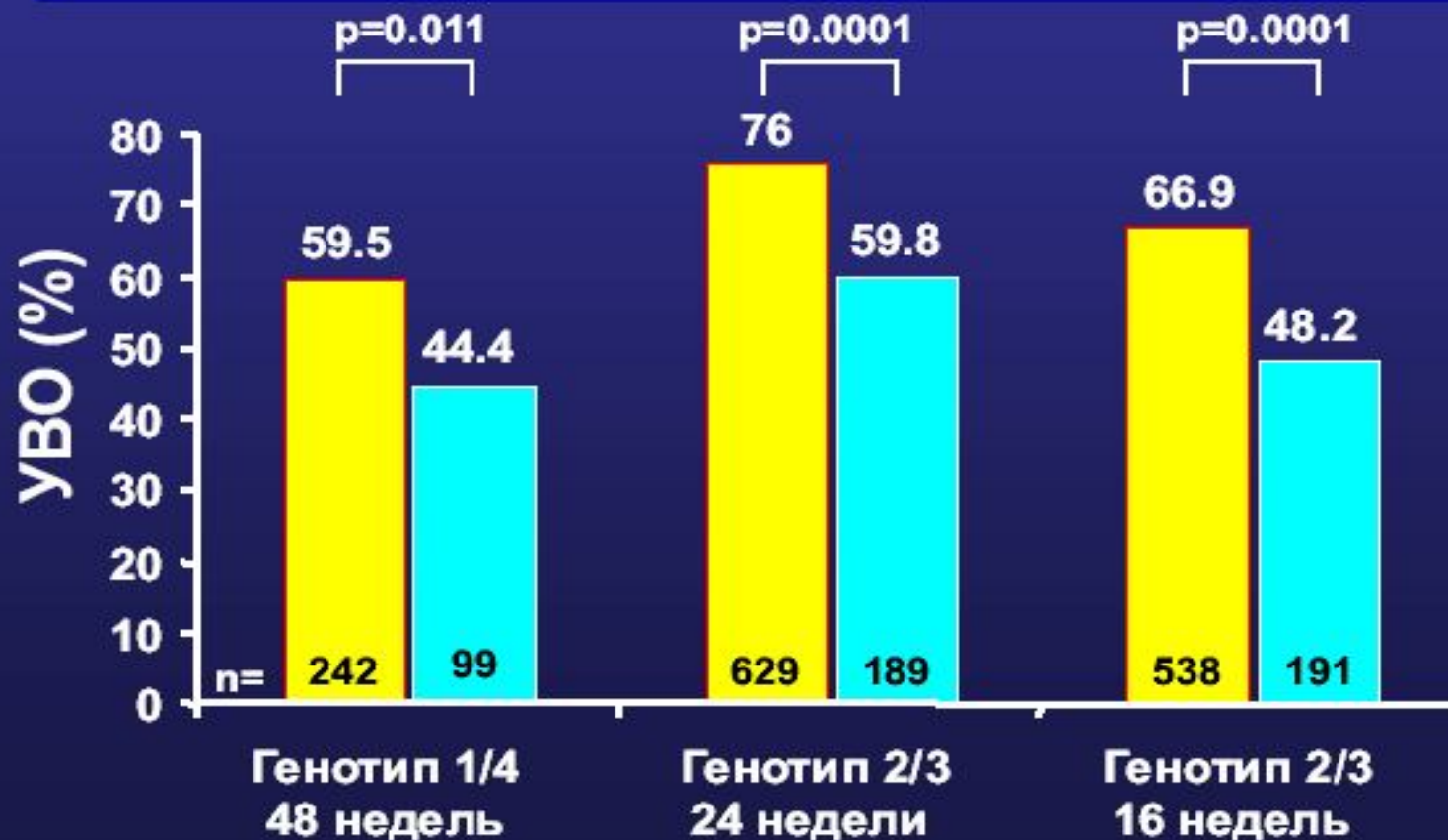
Ответ		Критерии
БВО*		НСV RNA не определяется (<50 МЕ/мл) через 4 недели
РВО**	Полный РВО	РНК ВС определяется через 4 нед, но не определяется через 12 нед
	Частичный РВО	РНК ВГС определяется через 4 и 12 нед, но снижается $\geq 2 \log_{10}$ через 12 недель
Нет РВО		Снижение $< 2 \log_{10}$ через 12 недель
ОВО		РНК ВГС не определяется через 24 недели

Терапия с учетом вирусологического ответа

- В предыдущих рекомендациях длительность лечения предлагалось выбирать с учетом генотипа
- Быстрый (4 недели) и ранний (12 недель) вирусологический ответ - это простые и надежные показатели, которые позволяют индивидуализировать длительность лечения
- Более короткий курс при наличии быстрого ответа
- Более длительный курс при медленном ответе

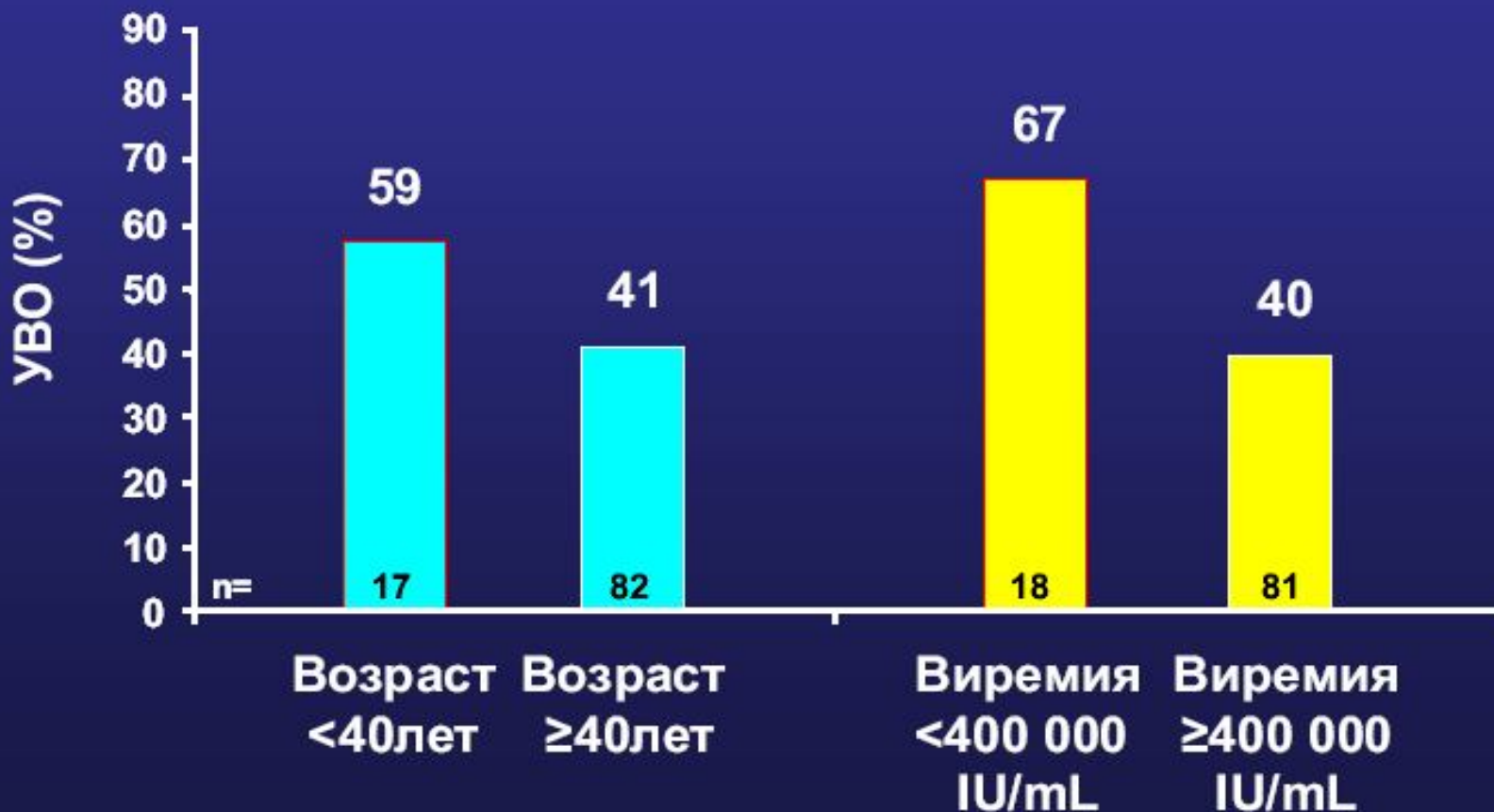
Частота УВО выше у пациентов без цирроза печени

- Пациенты без фиброза/цирроза
- Пациенты с мостовидным фиброзом/циррозом

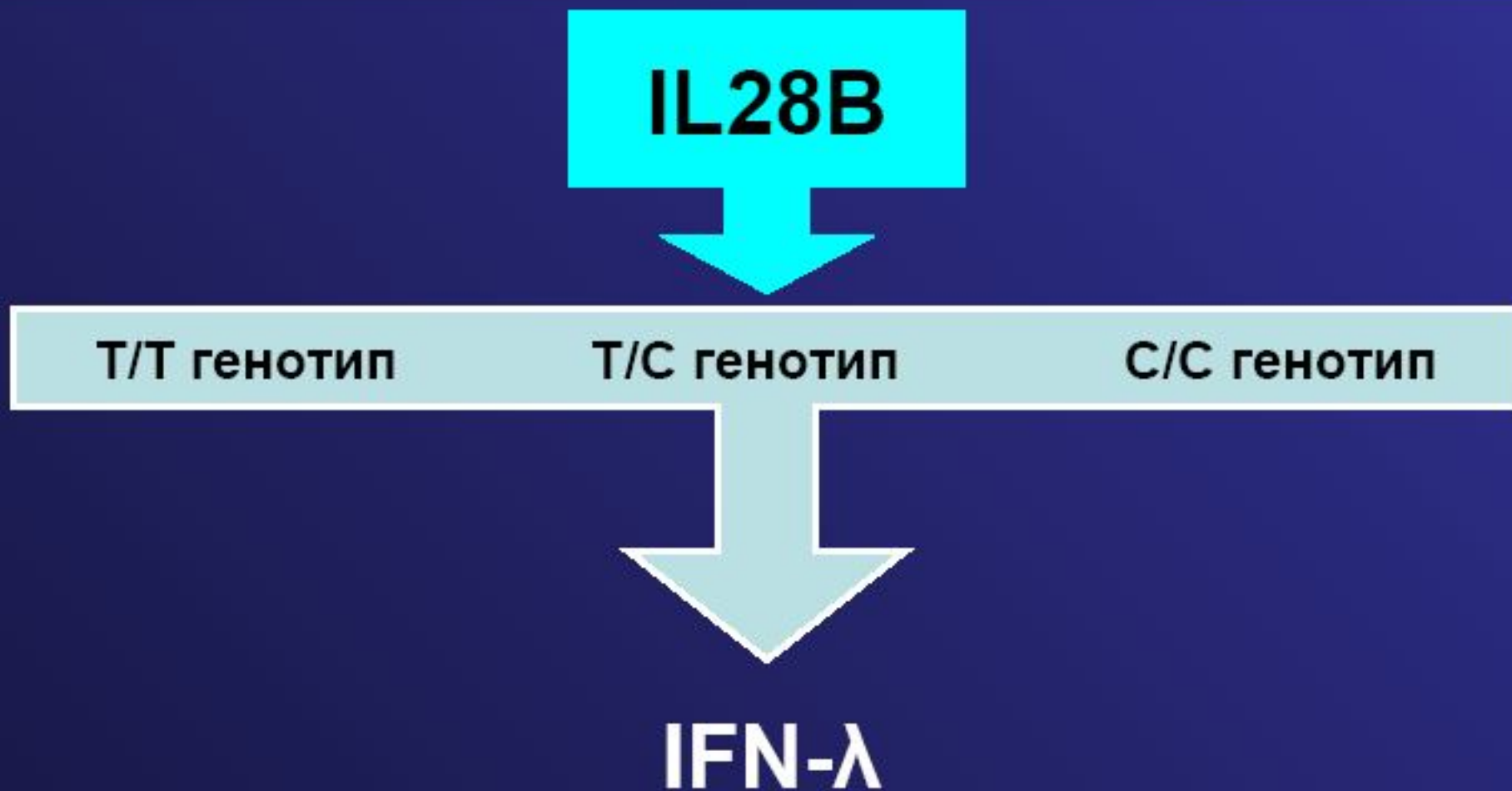


Более молодой возраст и низкая вирусемия – предикторы большей частоты УВО у пациентов без цирроза печени

Пациенты с мостовидным фиброзом/циррозом (генотип 1/4) лечились Peg-IFN α 2a 180 μ g/wk / ribavirin 1000/1200 mg/day 48 недель



Недавние генетические исследования помогают объяснить биологические причины отсутствия ответа на лечение ИФН



Эффективность терапии

УВО :

ГЕНОТИП 1 - 40-54% (терапия 48 нед)

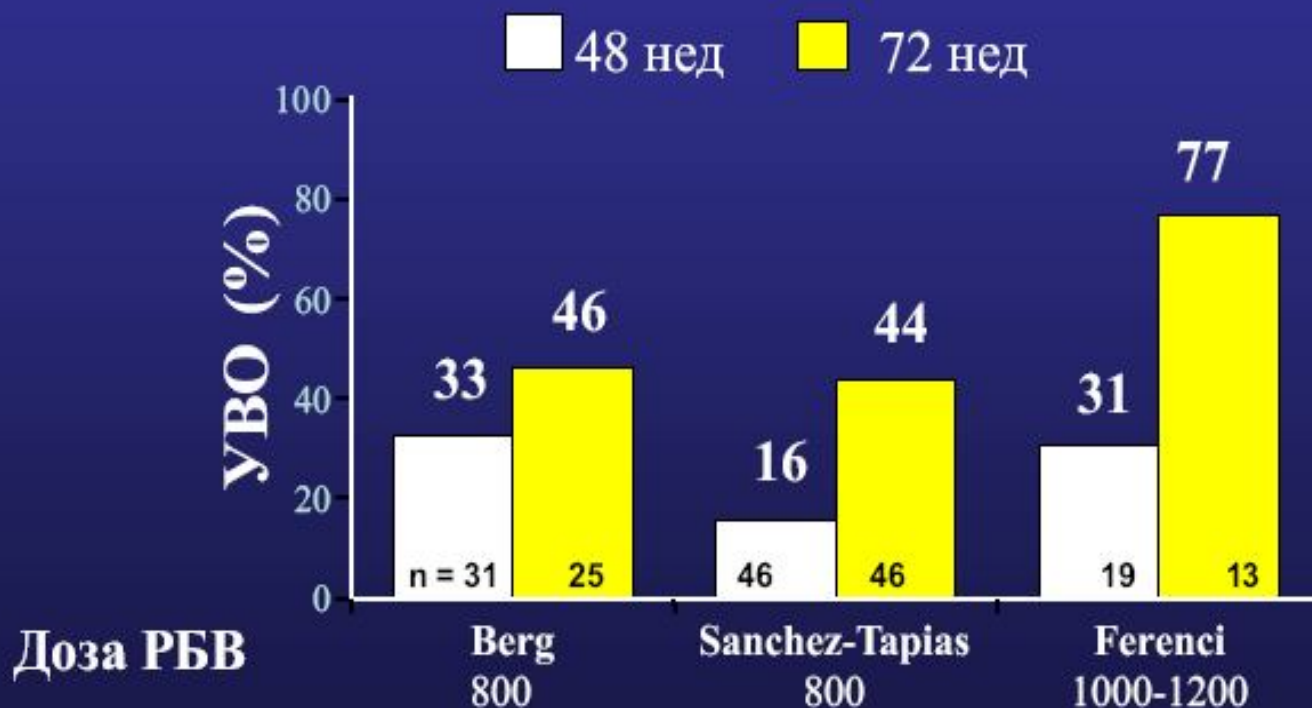
ГЕНОТИП 2 и 3 - 65-82% (терапия 24 нед)

Рекомендации EASL: Ведение пациентов с HCV-инфекцией» (2011)

(1) Длительность терапии должна зависеть от вирусологического ответа в процессе проведения ПВТ: на 4, 12 неделях, а в ряде случаев на 24 неделе.

Вероятность УВО прямо пропорциональна времени исчезновения HCV РНК в крови (В1).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (48 vs 72 нед) ПЕГ-ИФН- $\alpha 2a$ /РИБАВИРИНА ПРИ ОТСРОЧЕННОМ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ



Berg T, et al. Gastroenterology. 2006;130:1086-1097. Sanchez-Tapias JM, et al. Gastroenterology. 2006;131:451-460. Ferenci P, et al. AASLD 2006. Abstract 390.

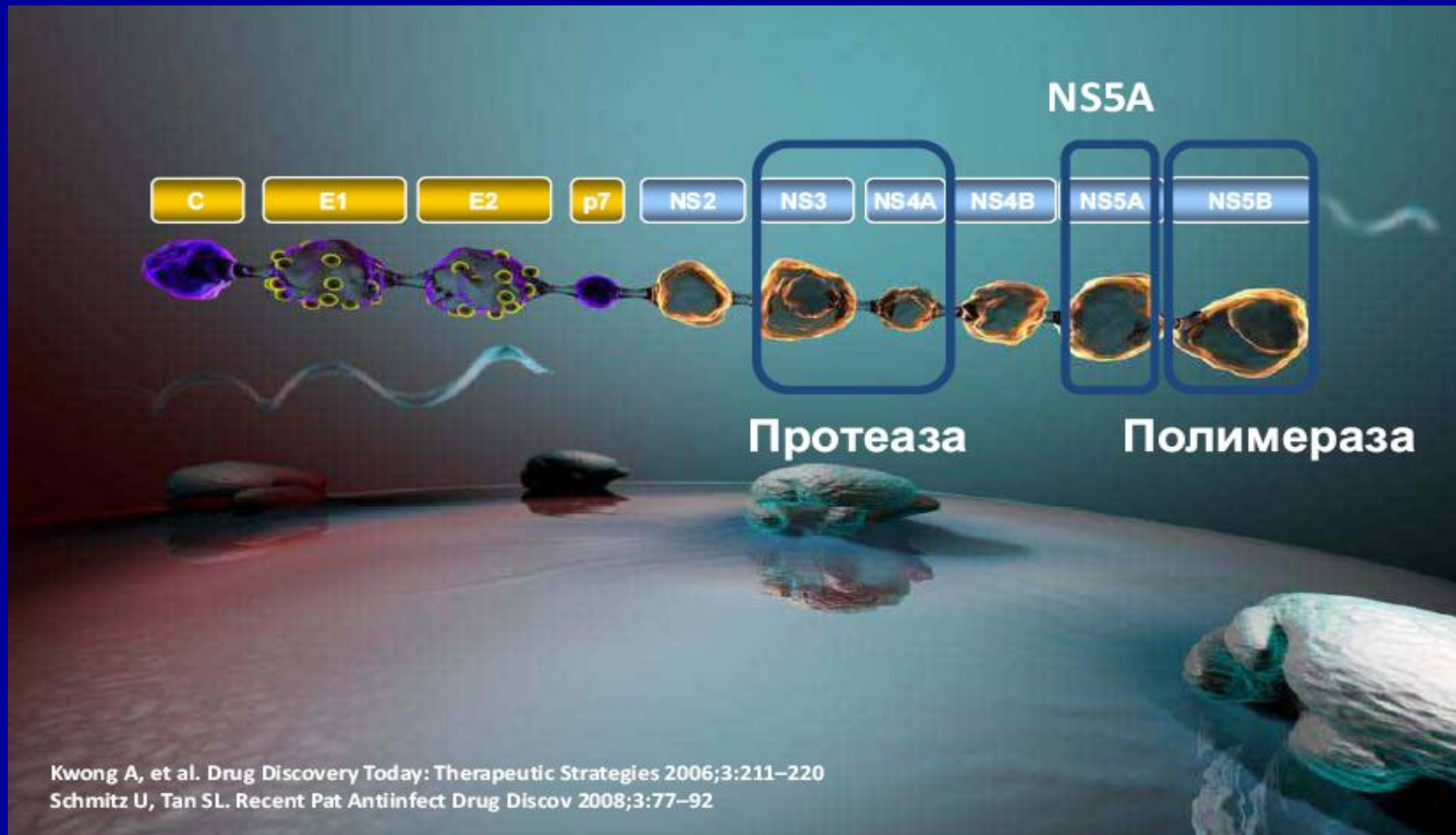
РЕЦИДИВЫ

- **Пег-ИФ-а : 15-25 %**
- **Стандартные ИФ – 32-53%**

НЕ ОТВЕТЧИКИ

- **Пациенты , у которых не удается снизить РНК ВГС на 2 log после 12 недель терапии**
- **ПЦР РНК ВГС не была отрицательной после 24 недель терапии**

Специфические мишени при лечении HCV



Kwong A, et al. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies 2006;3:211–220
Schmitz U, Tan SL. Recent Pat Antiinfect Drug Discov 2008;3:77–92

Тройная терапия у ранее леченных пациентов

- **Боцепривир 800 мг во время приема пищи x 3 раза в сутки в комбинации с Пег-ИФН- α и рибавирином – 24-44 недели**
- **Назначению боцепривира предшествует 4-недельный курс терапии Пег-ИФН- α и рибавирином**
- **У пациентов без признаков цирроза печени и отрицательной ПЦР РНК на 8 и 24 неделе терапии сроки лечения могут быть сокращены до 24 недель**
- **Отмена терапии показана при уровне РНК ВГС >100 МЕ/мл на 12 неделе терапии или РНК выявляется на 24 неделе лечения**

Тройная терапия у ранее леченных пациентов

- **Телапревир 750 мг х 3 раза в сутки с пищей, с достаточным содержанием жира в комбинации с Пег-ИФН-α и рибавирином в течение 12 недель с последующей 12-36 недельной терапией Пег-ИФН-α и рибавирином**
- **У пациентов без признаков цирроза печени и отрицательной ПЦР РНК на 4 и 12 неделе терапии сроки лечения могут быть сокращены до 24 недель**
- **Отмена терапии показана при уроне РНК ВГС >100 МЕ/мл на 4 или 12 неделе терапии или РНК выявляется на 24 неделе лечения**

Заключение

- Вероятность УВО прямо пропорциональна времени исчезновения РНК ВГС
- У пациентов с БВО и низкой вирусемией (<400000-800000 МЕ/мл) лечение при генотипах 1 и генотипах 2/3 составляет 24 и 12- 16 недель соответственно

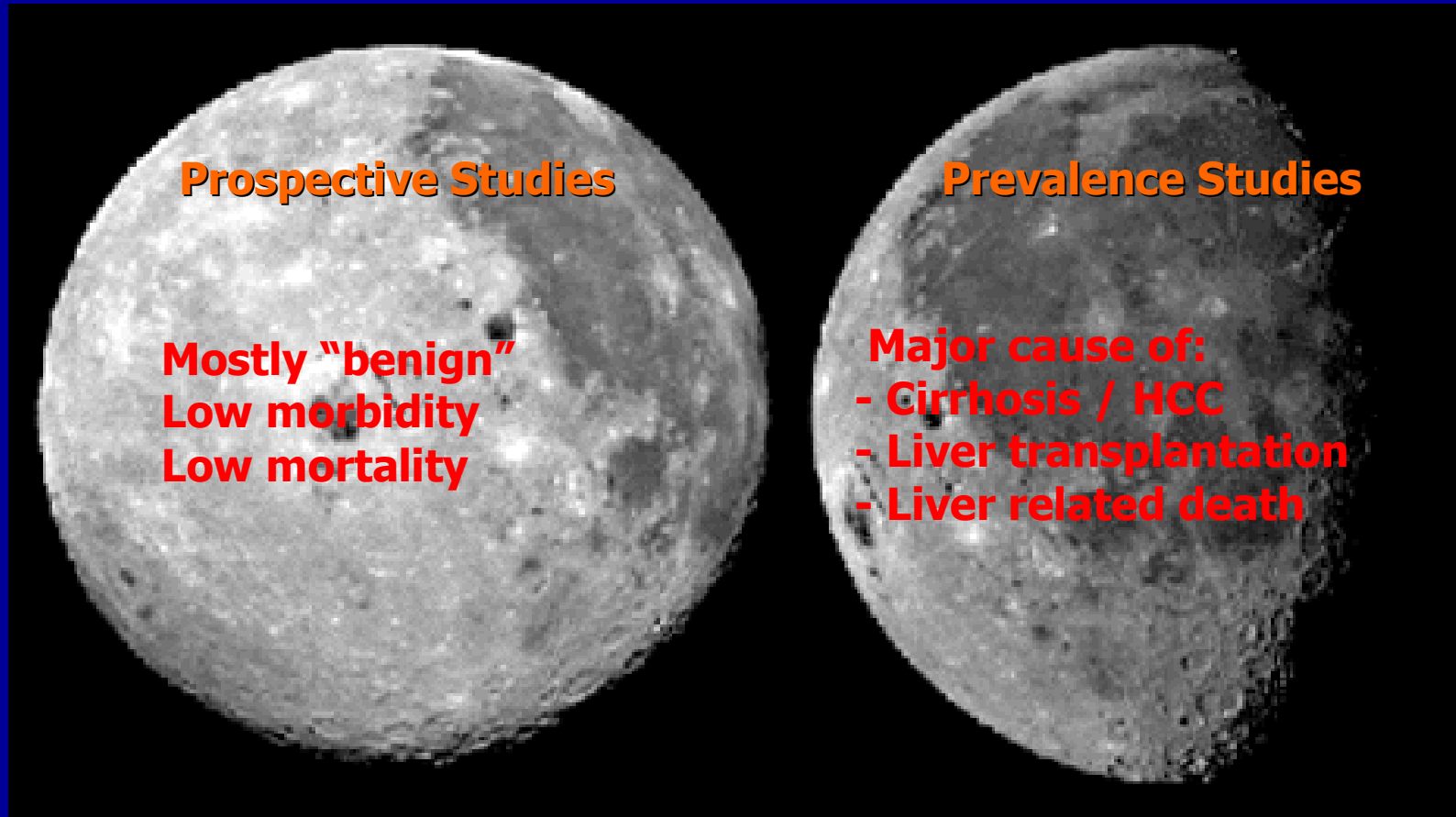
Заключение

- **Пациенты с РВО должны получать терапию в течение 48 недель независимо от генотипа ВГС или уровня вирусии до начала лечения**
- **Пациенты с ОВО могут лечиться 72 недели независимо от генотипа ВГС**
- **Неделя 12 и 24 могут служить точками для решения вопроса о прекращении терапии из-за неэффективности, независимо от генотипа ВГС**

заключение

- **телапревир и боцепревир в комбинации со стандартной противовирусной терапией, включающей пегилированные интерфероны альфа и рибавирин, позволяют повысить частоту достижения устойчивого вирусологического ответа**
- **ингибиторы протеазы вируса гепатита С при использовании их в качестве «третьего компонента» противовирусной терапии позволяют значительно сократить продолжительность лечения при сохранении высоких показателей частоты устойчивого вирусологического ответа**

Natural History of Hepatitis C



The two faces of the moon

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

