

# Современные подходы к диагностике и лечению вирусных гепатитов

*Д.А. Валишин*

**Вирусный гепатит В –  
незаслуженно забытая и  
возвращающаяся  
инфекция**

# **Глобальные последствия распространения ХГВ**

- ▣ 2 миллиарда жителей Земного шара имеют признаки HBV-инфекции**
- ▣ 300–400 млн. человек страдает хроническим гепатитом В**
- ▣ 25–40% - умирает от цирроза или рака печени**

# География распространения генотипов ВГВ (А до Н)







Хронический  
HBeAg-положительный  
гепатит

Хроническая HBeAg+ инфекция  
с нормальным уровнем  
АЛТ/АСТ

АЛТ > 2N

АЛТ - N

HBeAg+

## Варианты хронической HBV-инфекции

АЛТ > 2N

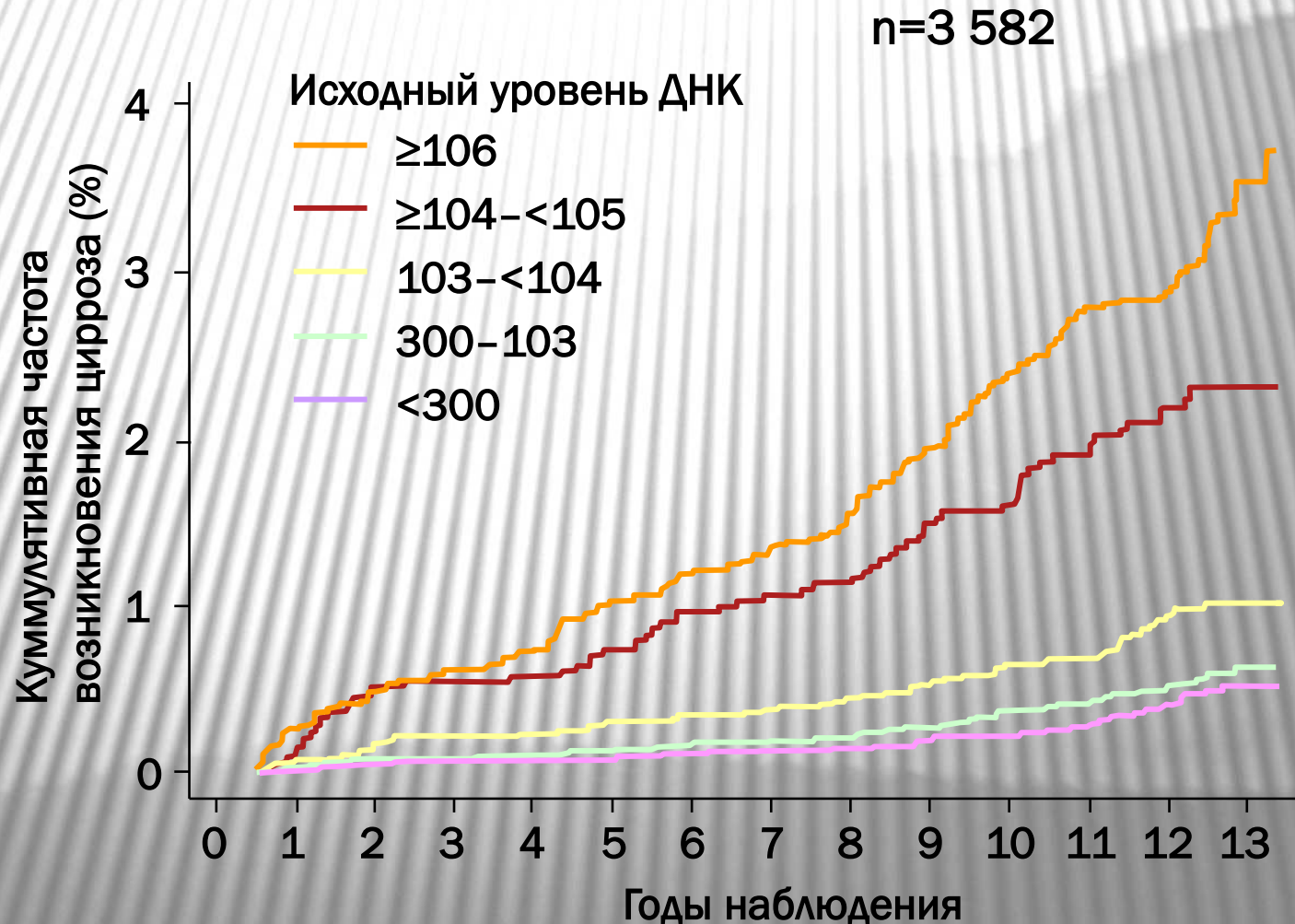
АЛТ - N

HBeAg-

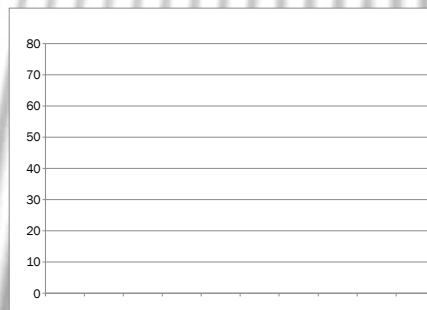
Хронический  
HBeAg-негативный  
гепатит

«Неактивное»  
носительство HBsAg

# Высокий уровень вирусной нагрузки связан с увеличением риска развития цирроза печени



# Динамика заболеваемости вирусным гепатитом В на 100 тыс. населения





# Факторы прогрессирования хронической HBV-инфекции

**П**ожилой возраст

**А**ктивная репликация вируса

**У**ровень виремии постоянно или периодически  $>10^5$  п/мл

**В**ыраженность фиброза и/или воспаления печени в момент установления диагноза

**С**опутствующие заболевания: HDV, HCV, HIV –инфекция, злоупотребление алкоголем, ожирение

# Показания для ПВТ при ХГВ

Рекомендации	HBsAg «+»	HBsAg «-»
AASLD (Lok 2009)	<p>- HBV DNA <math>&gt;2 \times 10^4</math> МЕ/мл + АЛТ <math>\geq</math> 2ВГН + гистологически: умеренная или высокая активность и значимый фиброз</p> <p>- HBV DNA <math>&gt;2 \times 10^4</math> МЕ/мл + АЛТ <math>&gt; 2</math>ВГН - наблюдение 3-6 мес., если нет спонтанной HBsAg сероконверсии, то начинать терапию</p>	<p>- HBV DNA <math>&gt;2 \times 10^4</math> МЕ/мл + АЛТ <math>&gt; 2</math>ВГН</p>
APASL (Liaw 2008)	<p>Все пациенты с выявленной HBV DNA и выраженным фиброзом / циррозом</p> <p>- HBV DNA <math>&gt;2 \times 10^4</math> МЕ/мл + АЛТ <math>&gt; 2</math>ВГН + угрожающая / явная декомпенсация</p>	<p>- HBV DNA <math>&gt;2 \times 10^3</math> МЕ/мл + АЛТ <math>&gt; 2</math>ВГН + угрожающая / явная декомпенсация</p>
EASL 2009	<p>- HBV DNA <math>&gt;2 \times 10^4</math> МЕ/мл + АЛТ <math>&gt; 2</math>ВГН + умеренная или выраженная некровоспалительная активность гепатита</p>	

# Цели противовирусной терапии

**Клиренс/сероконверсия HBsAg с образованием Ab HBs**

**Подавление репликации HBV DNA**

**Клиренс HBeAg / сероконверсия HBeAg  
с образованием Ab HBe**

**Улучшение гистологических параметров:  
снижение ИГА и ИФ**

**Профилактика развития ГЦК**

**Улучшение выживаемости пациентов**

# Доступные стратегии терапии

## Интерферон

Основная цель по окончании терапии – иммунный контроль и клиренс HBsAg

Надежный ответ достигается при помощи иммуномодулирующего эффекта

Терапия с определенными временными рамками

## Аналоги нуклеоз(т)идов

Основная цель в процессе терапии – супрессия вируса

Поддержание супрессии путем пролонгирования терапии

Неограниченно длительная терапия (потенциально может быть пожизненной)



# Предикторы УВО на фоне терапии ПЕГ-ИФН

- Низкая HBV DNA
- Высокий уровень АЛТ
- Молодой возраст
- Женский пол
- Генотип HBV (В и С)
- IL28b (rs12979860 и rs12980275) генотип СС и АА  
\*Lampertico P, Viganò M, Cherani C. Hepatology, 2012  
соответственно – повышение среднекумулятивной вероятности

**Снижение количества HBsAg и HBV DNA –  
высокозначимый предиктор достижения УВО на  
фоне терапии ПЕГ-ИФН у HBeAg “-” пациентов**

**Отсутствие снижения HBsAg и HBV DNA  
менее 2 lg МЕ/мл – прогностическая  
значимость отсутствия УВО – 100%**

**Единственный метод эффективной  
профилактики –**

**ВАКЦИНАЦИЯ**

# **Вакцины против гепатита В**

- **Комбиотех** (рекомбинантная) – Москва
- **Эбербиовак** (рекомбинантная) – «Микроген» Москва
- **Эбербиовак НВ** (рекомбинантная) - Куба
- **Энджерикс В** (дрожжевая) – Московская обл.
- **Регевак В** (рекомбинантная) - Москва
- **Энджерикс В** (дрожжевая) – Бельгия
- **Н-В-VAX II** (рекомбинантная) – VSD Нидерланды
- **Шанвак** (рекомбинантная) - Индия
- **Шанвак В** (дрожжевая) – Индия
- **I. P. Gene Vac-B** (рекомбинантная) – Индия
- **Биовак В** (рекомбинантная) – Индия
- **Эувакс В** (рекомбинантная) – Южная Корея



# **Схема вакцинации**

**0 – 1 – 6 месяцев.**

**0 – 3 – 6 месяцев.**

**Экстренная 0 – 1 – 2 – 12  
месяцев.**

**Ревакцинация через 5 лет только для  
групп риска.**

**Защитные антитела сохраняются 15-18  
лет**

# **ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С**

# Гепатиты В,С,Д

## ✗ По данным ВОЗ:

около 3% населения мира инфицированы HCV

(170 млн, 3-4 млн новых случаев в год)

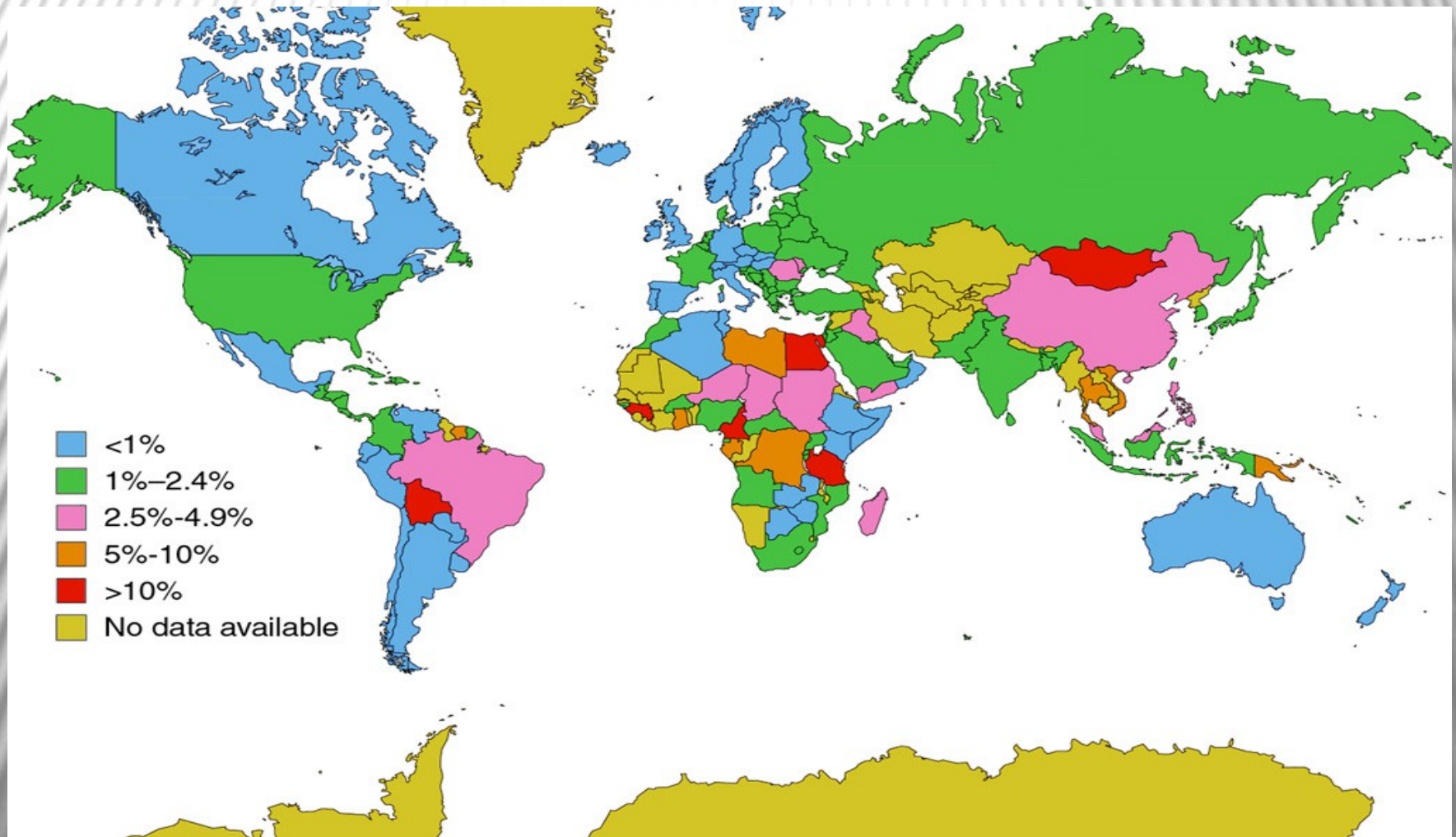
около 5% – HBV, в том числе 350 млн имеют хронический гепатит В, в год выявляется ок.

600 000 новых случаев

✗ Около 20 млн лиц инфицировано HDV



# Распространенность в мире Гепатита С

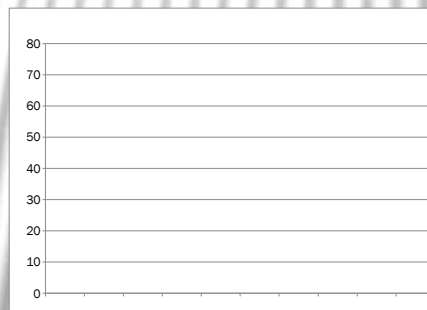




# Актуальность темы

- ✗ Риск перехода ОВГС в ХВГС – 75%
- ✗ Риск перехода ОВГС+ВИЧ в ХВГС – 90%
- ✗ Риск развития цирроза печени в 2 раза
- ✗ Риск развития печеночной недостаточности в 6 раз
- ✗ ВИЧ инфицированные умирают не от оппортунистических инфекций, а от осложнений HCV
- ✗ Цирроз ведущая причина смерти при ВИЧ+ВГС (развитие ОПЭ у 50% у пациентов, даже при CD4+ >200)

# Динамика заболеваемости вирусным гепатитом С на 100 тыс. населения



# Пути передачи гепатита С

## Естественные:

- ✗ Половой 2-15%
- ✗ Перинатальный 2-4%
- ✗ Контактно-бытовой 10-15%
- ✗ Спорадический 5%

## Искусственные:

- ✗ Заражение в медучреждениях 10%
- ✗ Переливание крови 2%
- ✗ Наркомания 80-90%
- ✗ Стоматология 2%
- ✗ Татуаж и др. 1-2%

# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ГЕПАТИТА С

## ФАКТОРЫ ВИРУСА

- генотип ?
- активность репликации ?
- объем инфицированного материала ?

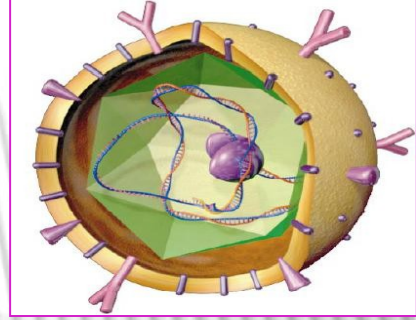
## ФАКТОРЫ ХОЗЯИНА

- возраст в момент инфицирования
- пол
- этническая принадлежность
- иммуногенетические факторы ?!

КОФАКТОРЫ

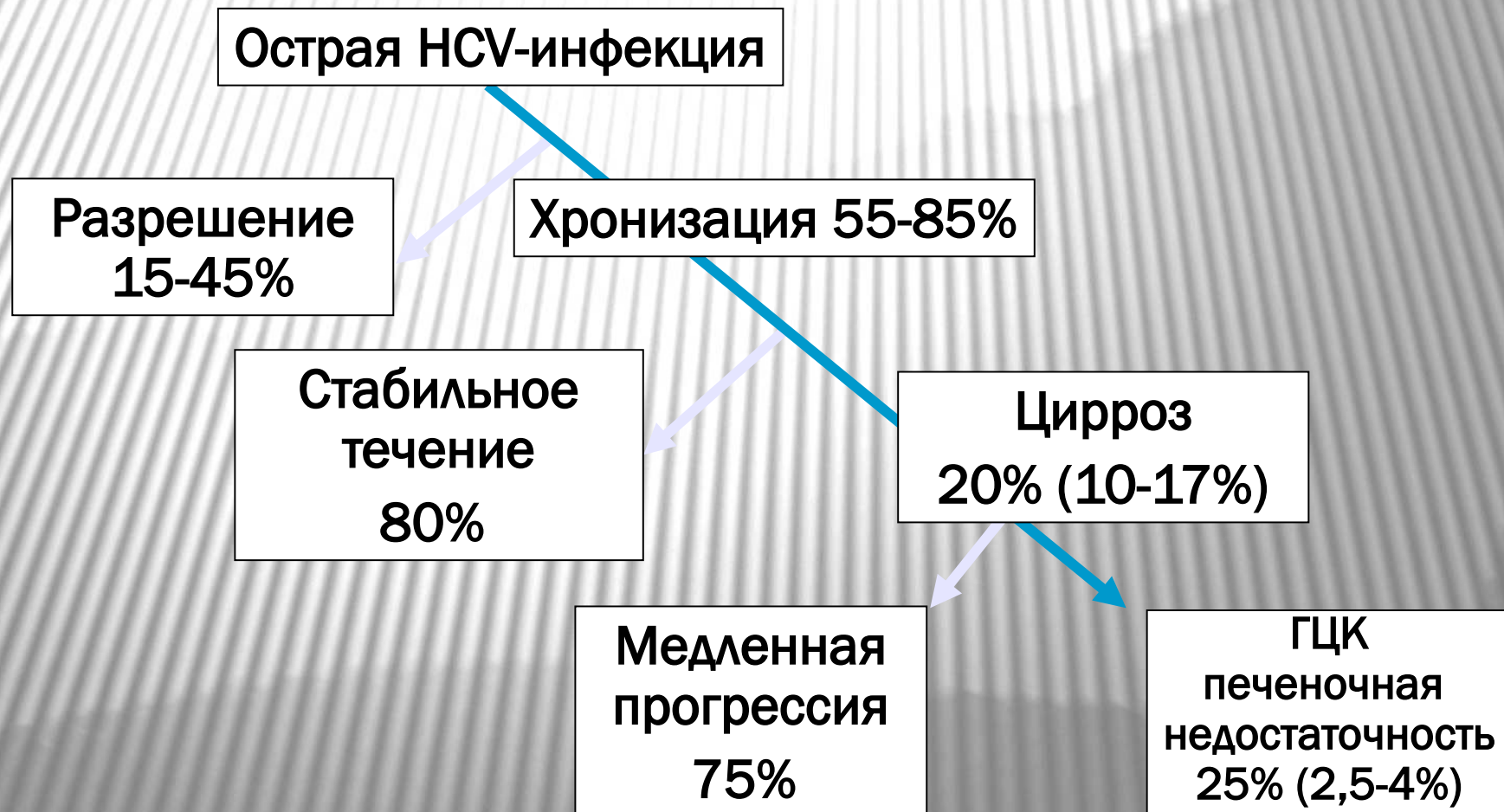


# Диагностика ВГС



- ✓ **Серологические методы** – определение специфических антител к HCV класса IgG или суммарных IgG и IgM. Используются скрининговые и подтверждающие тест-системы;
- ✓ **В подтверждающем тесте** проводится определение антител к индивидуальным белкам HCV – core, NS3, NS4, NS5 методом ИФА или иммуноблотинга;
- ✓ **Генно-молекулярные** – используются качественные тесты (выявление РНК ВГС), количественные тесты (вирусная нагрузка) и генотипирование вируса в ПЦР;
- ✓ При выявлении только одного из маркеров (РНК или АТ) необходимо повторное тестирование через 4-6 мес. Для подтверждения разрешения ОГС - РНК ВГС каждые 6 месяцев в течение 2 лет, ХГС – 5 лет.

# ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ HCV-ИНФЕКЦИИ



# Показания к лечению HCV-инфекции

- Острый гепатит С
- Хронический гепатит С
- Цирроз печени класса А по Чайлд-Пью

# Противопоказания для назначения ПВТ при ХГС

- ✓ Пациенты моложе 18 лет и старше 60 лет
- ✓ Больные с ЦП класса В и С по Чайлд-Пью
- ✓ Беременность и кормление грудью
- ✓ Аутоиммунные заболевания, особенно тиреоидит, ревматоидный артрит
- ✓ Депрессия, серьезные психические заболевания
- ✓ Тяжелая ретинопатия
- ✓ Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания



## **РЕАЛЬНО ЛИ ДОБИТЬСЯ ЭЛИМИНАЦИИ ВГС ?**

**Более реально, чем при ХГВ. Хотя сегодня отсутствуют признаки элиминации вируса из печени и внепеченочных регионов длительное наблюдение (7-8 лет) обнаружило отсутствие РНК ВГС более чем у 95% больных с устойчивым вирусологическим ответом (Lok A.S.F., 2003)**

## **КАКОВЫ КРИТЕРИИ ДЛЯ НАЧАЛА ТЕРАПИИ ХГС ?**

**Сегодня практически все больные (за исключением некоторых пациентов с нормальным уровнем АЛТ, слабо выраженными гистологическими изменениями, наличием противопоказаний) являются потенциальными кандидатами для назначения комбинированной терапии (пегилированный ИФН + рибавирин), которая соответствует «золотому стандарту» лечения (Hadziyannis S.J., 2003)**

# Прогностические факторы ответа на лечение

## Вирус

Вирусная нагрузка  
Генотип HCV  
Полиморфизм гена ИЛ  
28В (генотип СС  
rs12979860)

## Хозяин

Пол  
Возраст  
Масса тела  
Иммунный ответ  
Длительность  
инфицирования

## Другие

Алкоголь или лекарства  
Коинфекция HBV  
Коинфекция ВИЧ  
Стеатоз  
Содержание железа

# Критерии (3) для начала ПВТ HCV-инфекции

- ✓ *Степень фиброза:* соврем. рекомендации определяют лишь сроки начала ПВТ с учетом стадии фиброза печени. По Metavir 4 стадии фиброза: (F3-F4 – незамедлительно, F2-F3 – очень желательно; F1 - F2 – индивидуально).
- ✓ *Маркеры репликации :* RNA **HCV**, генотип, вирусная нагрузка;
- ✓ *Активность воспалительного процесса* в печени (уровень АЛТ, тимоловая проба, диспротеинемия).
- ✓ 2 препарата (**ИФН-α** и **рибавирин**)

# Разрешенные в России препараты ИФН

## ✓ Стандартный ИФН- $\alpha$ :

- ✗ Отечественные: Альтевир (ИФН-  $\alpha 2b$ ), Альфарон и др.
- ✗ Зарубежные: Роферон-А, Интрон-А

## ✓ Пегилированный ИФН - $\alpha$ :

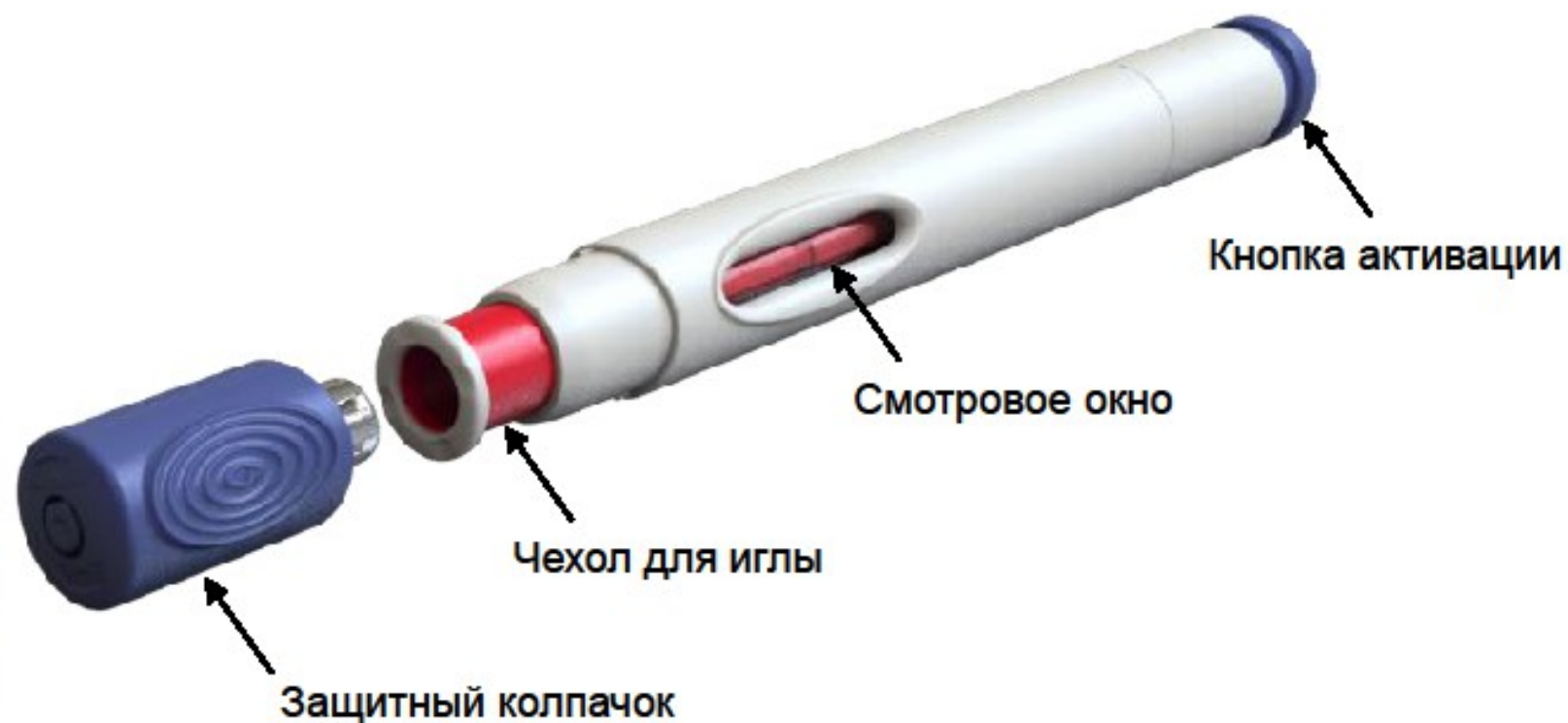
- ✗ Отечественные: Альгерон (ЦепэгИФН- $\alpha 2b$ )
- ✗ Зарубежные: Пегинтрон (пегИФН- $\alpha 2b$ ),  
Пегасис (пегИФН -  $\alpha 2a$ ) (проклик)



# Преимущества ПегИФН-α

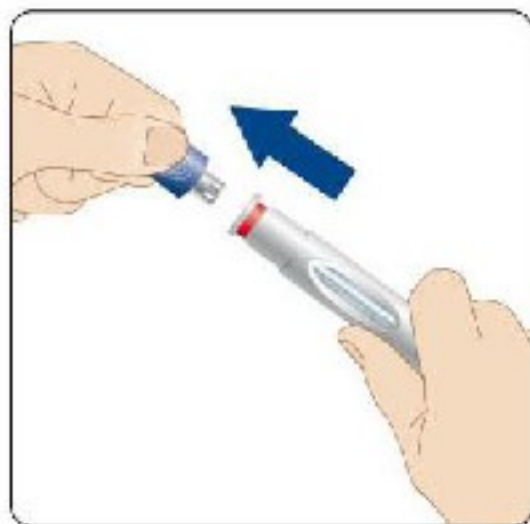
- ✓ Повышенная устойчивость к протеолизу, «водное облако» вокруг молекулы ИФН защищает его от разрушения;
- ✓ Замедленный почечный клиренс, увеличенный период полувыведения из организма, длительное сохранение эффективной концентрации и выраженное противовирусное действие (УВО ИФН-38-43%, ПэгИФН – 68,8%);
- ✓ Удобство применения;
- ✓ Снижение частоты побочных реакций в месте введения

# ПЕГАСИС ПроКлик™



# ПЕГСИС Проклик™:

## шаг 1 (СНЯТЬ)

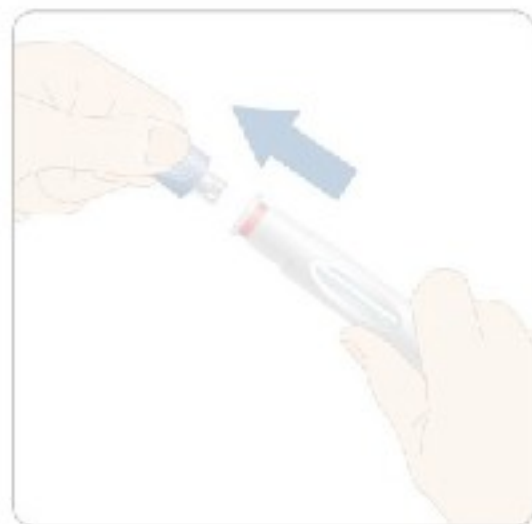


**Шаг 1: СНЯТЬ**

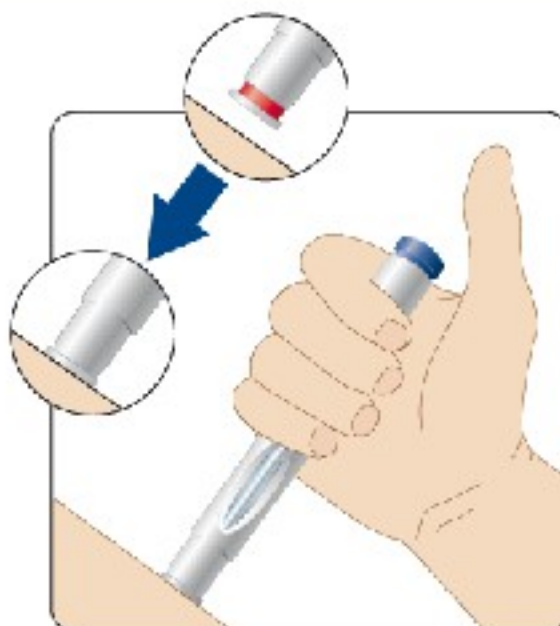
**Удалите защитный колпачок**

# ПЕГАСИС ПроКлик™:

## шаг 2 (ПРИЖАТЬ)

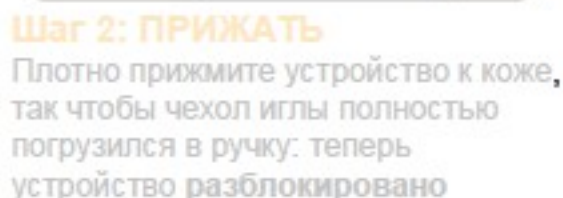
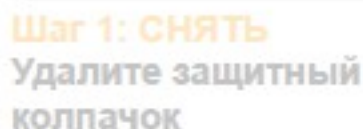


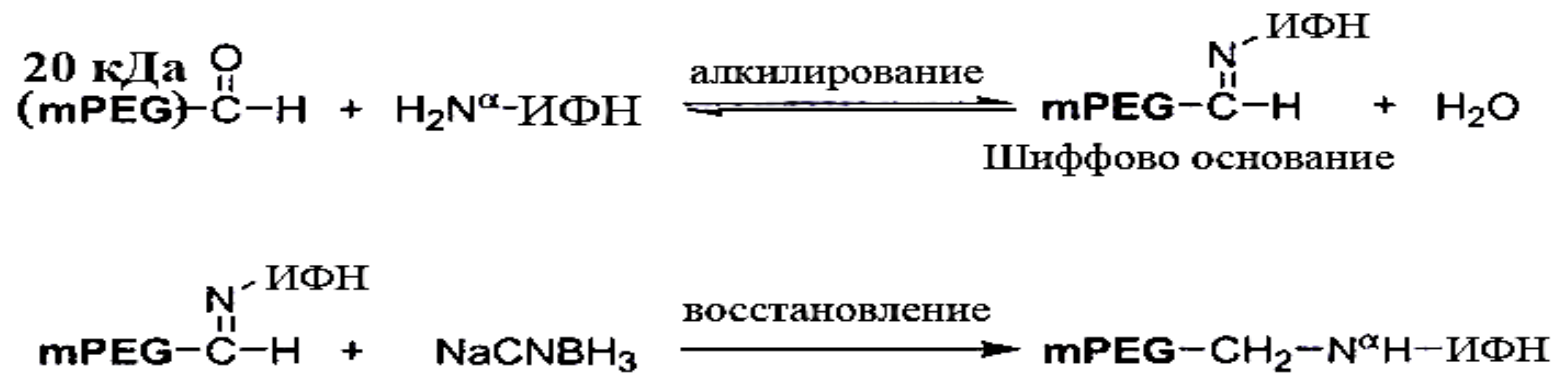
**Шаг 1: СНЯТЬ**  
Удалите защитный колпачок



**Шаг 2: ПРИЖАТЬ**  
Плотно прижмите устройство к коже, так чтобы чехол иглы полностью погрузился в ручку: теперь устройство **разблокировано**







- Оригинальная структура молекулы - Альгерон состоит из одного позиционного изомера, к которому присоединен полистиленгликоль с молекулярной массой 20 кДа.

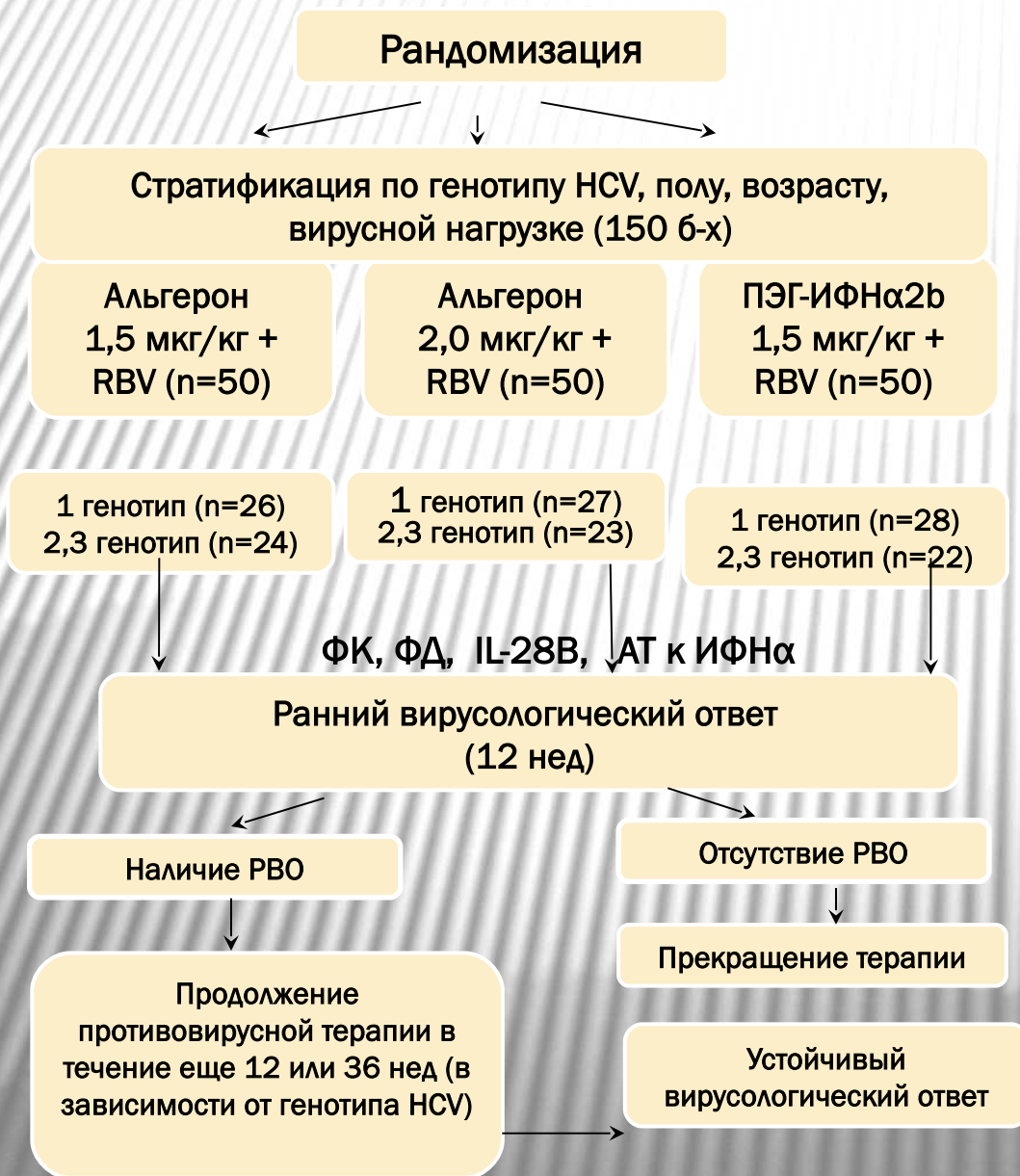
**АЛЬГЕРОН®**

### Схема получения

- Новое, международное, непатентованное наименование (цепэгинтерферон альфа-2b) в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ

# АЛЬГЕРОН®

## II-III ФАЗА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



### Дизайн:

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах

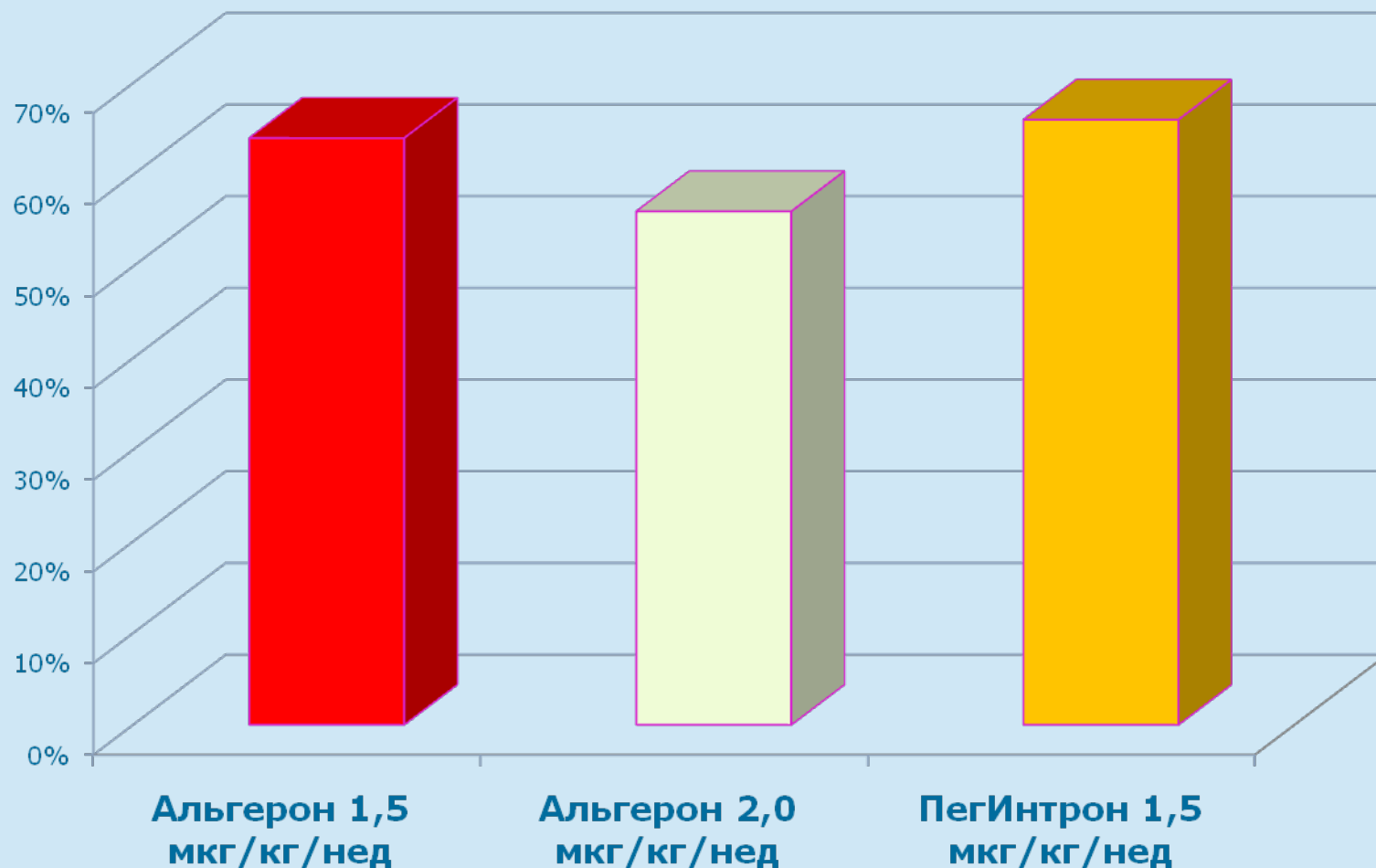
### Пациенты:

- Возраст от 18 до 70 лет
- 1, 2, 3 генотипы HCV
- Не получавшие прежде терапии ИФН или ПЭГ-ИФН
- С компенсированной функцией печени

### Оценка эффективности:

- Ранний вирусологический ответ
- Быстрый вирусологический ответ
- Биохимический ответ
- Ответ на момент окончания терапии

## ЧАСТОТА ДОСТИЖЕНИЯ БВО В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

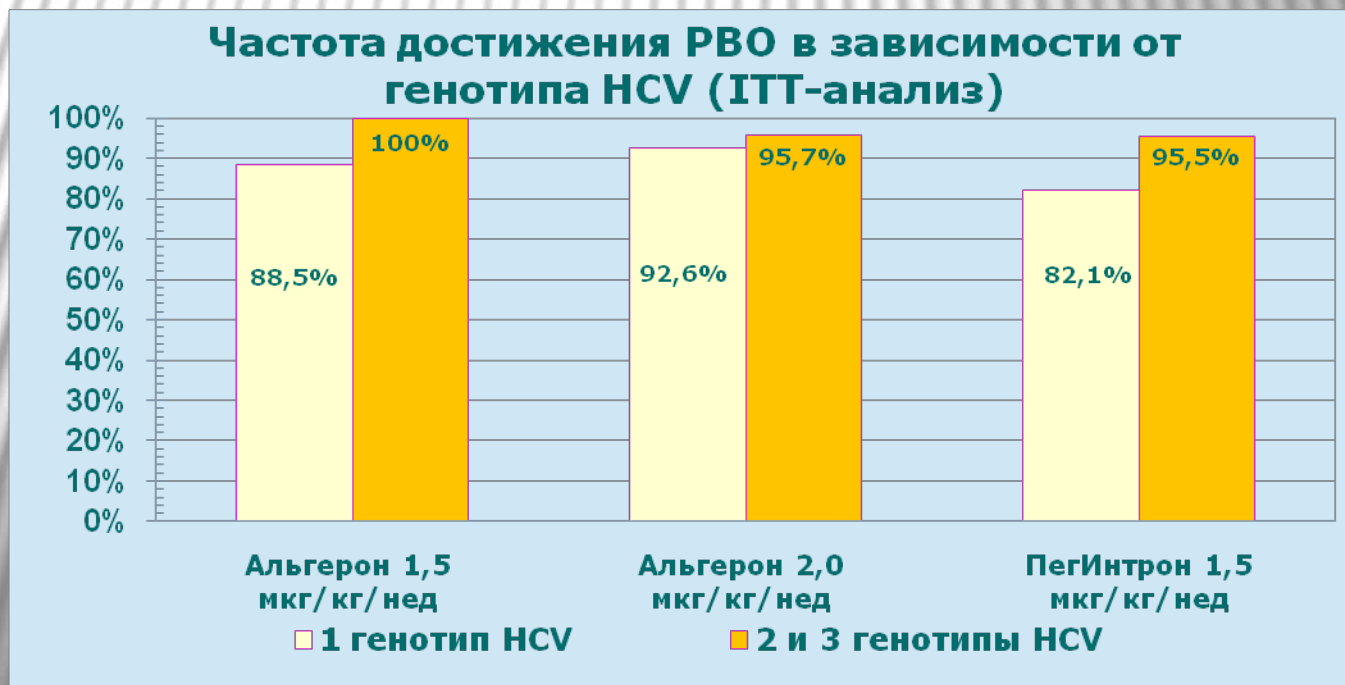


(порог чувствительности ПЦР <15 МЕ/мл)



# ЧАСТОТА ДОСТИЖЕНИЯ РВО В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Тип РВО	Альгерон® 1,5 мкг/кг/нед (n=50)	Альгерон® 2,0 мкг/кг/нед (n=50)	ПегИнtron ® 1,5 мкг/кг/нед (n=50)
Полный РВО (вирусная нагрузка ниже предела детекции 15 МЕ/мл)	88%	84%	84%
Частичный РВО (снижение исходной вирусной нагрузки >2log10)	6%	10%	4%
Общее количество пациентов, достигших РВО	94%	94%	88%



## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Нежелательное явление	Альгерон 1,5 мкг/кг, абс/%	Альгерон 2,0 мкг/кг, абс/%	ПегИнtron 1,5 мкг/кг, абс/%
Гриппоподобный синдром	41 / 82	47 / 94	49 / 98
Астения	14 / 28	18 / 36	15 / 30
Депрессия	5 / 10	5 / 10	4 / 8
Тошнота	8 / 16	8 / 16	7 / 14
Диарея	6 / 12	6 / 12	5 / 10
Алопеция	4 / 8	3 / 6	7 / 14
Кожный зуд	7 / 14	11 / 22	7 / 14
Миалгия	5 / 10	5 / 10	5 / 10
Артралгия	5 / 10	6 / 12	4 / 8

\*  $p < 0,05$

## Таким образом,

- ✓ Применение Альгерона в терапии ХГС характеризуется высокой эффективностью в достижении БВО, РВО, ВО, УВО, биохимического ответа, приемлемым профилем безопасности и по всем параметрам сопоставим с ПегИнтроном.
- ✓ Рекомендуемый режим применения Альгерона в терапии ранее не леченных пациентов с хроническим гепатитом С по схеме 1,5 мкг/кг/неделю + рибавирин 800-1400 мг

# Стратегия противовирусной терапии хронического гепатита С

## Инфицированные HCV 1, 4 генотипом:

✓ **Альгерон, Пегинтрон** - 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800-1400 мг/сут. - 48 нед.

✓ **Пегасис** - 180 мкг /нед + рибавирин 800-1400 мг/сут – 48 недель

## ✗ Инфицированные HCV 2, 3 генотипом:

✓ **Альгерон, Пегинтрон** - 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800-1400 мг/сут. - 24 нед.

✓ **Пегасис** - 180 мкг /нед + рибавирин 800-1400 мг/сут – 24 недели





## ДОЗИРОВКИ:

Альгерон 80 мкг / 0,4 мл

Альгерон 100 мкг / 0,5 мл

Альгерон 120 мкг / 0,6 мл

Альгерон 160 мкг / 0,8 мл

Альгерон 200 мкг / 1 мл

## ФАСОВКА: №1 и №4

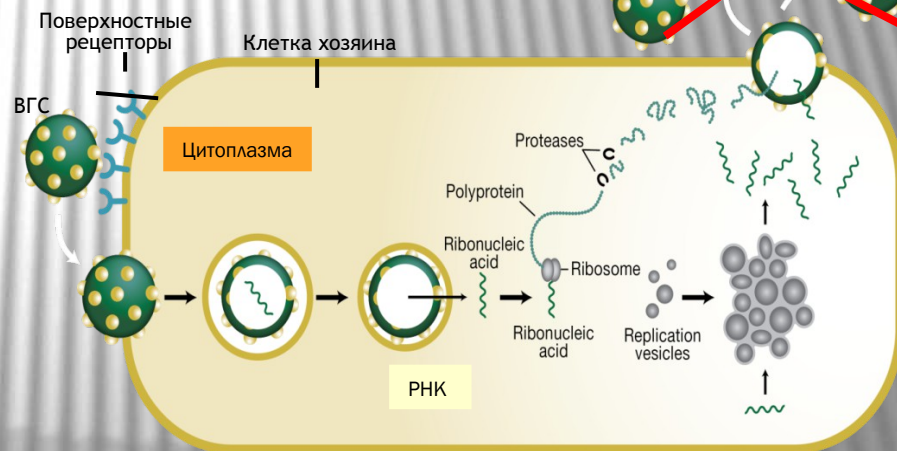



# Новые подходы к терапии ХВГ С (1)

- ✓ Больным с 1в генотипом ВГС, не леченных и неудачно пролеченных по двойной схеме, рекомендуется **«тройная» ПВТ** – Пег-ИФН-альфа, рибавирина и ингибиторы протеазы – **телапревир, боцепревир**
- ✓ Эффективность ПВТ: у не леченных – до 79%; с рецидивом – до 88%; с частичным ответом – 56 - 61%, с отсутствием – 29-33%.
- ✓ **Телапревир (инсиво)** по 750 мг 3 раза в день во время еды в первые 12 недель ПВТ, далее 2 препарата;
- ✓ **Боцепревир (виктрелис)** – по 800 мг 3 раза в день – 24 - 44 недели с 4-х недельного вводного периода двумя препаратами.

# ХВИКТРЕ ЛИС КОВАЛЕНТН О, НО

A colorful illustration of a cell membrane. The membrane is represented by a blue and white wavy line. Various proteins are embedded in the membrane, including a large yellow one with a blue top, a red one, a green one, and a blue one. A small orange sphere is also visible. Above the membrane, there is a cluster of grey spheres. The entire illustration is enclosed in a yellow rounded rectangle.



1. Bacon BR et al. *N Engl J Med*. 2011;364:1207–1217.

2. Инструкция по медицинскому применению Виктрелиса (боцепревира)



# ВИКТРЕЛИС® (боцепревир) показания<sup>1</sup>

- ✖ ВИКТРЕЛИС в комбинации с ПР показан для лечения хронического вирусного гепатита С генотипа 1
  - + У взрослых пациентов (≥18 лет) с компенсированными заболеваниями печени, включая цирроз, ранее не леченных или предыдущей неэффективной противовирусной терапией
- ✖ ВИКТРЕЛИС – дозировка 800 мг (четыре 200-мг капсулы) принимается перорально три раза в день с едой или легкой закуской
- ✖ ВИКТРЕЛИС должен приниматься в комбинации с ПР
- ✖ Снижение дозы ВИКТРЕЛИСа не рекомендуется.

G1 = генотип 1; ВГС = вирус гепатита С; ПР = ПегИнтерферон альфа и рибавирин; РНК = рибонуклеиновая кислота;

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Виктрелис (боцепревир)



# Виктрелис®- Регистрационные исследования

- ✗ Эффективность и безопасность ВИКТРЕЛИСа в комбинации с ПР оценивалась в 2 основных исследованиях 3 фазы<sup>1,2</sup>
  - + SPRINT-2: не леченные пациенты<sup>2</sup>
  - + RESPOND-2: пациенты с неэффективным лечением ПР<sup>1</sup>
- ✗ Оба исследования включали пациентов с хроническим гепатитом С генотипом 1 и сравнивали лечение ВИКТРЕЛИСом плюс ПР и лечение только ПР<sup>1,2</sup>
- ✗ Оба лечения терапия модифицируемая в зависимости от выраженности ответа с ВИКТРЕЛИС против 48 недельной терапии с фиксированной длительностью<sup>1,2</sup>

ПР = ПегИнтерферон альфа и рибавирин;

RESPOND-2 = Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and Peginterferon alfa/Ribavirin-<sup>2</sup>;

SPRINT-2 = Serine Protease Inhibitor Therapy-2.

1. Bacon BR et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1207–1217. 2. Poordad F et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195–

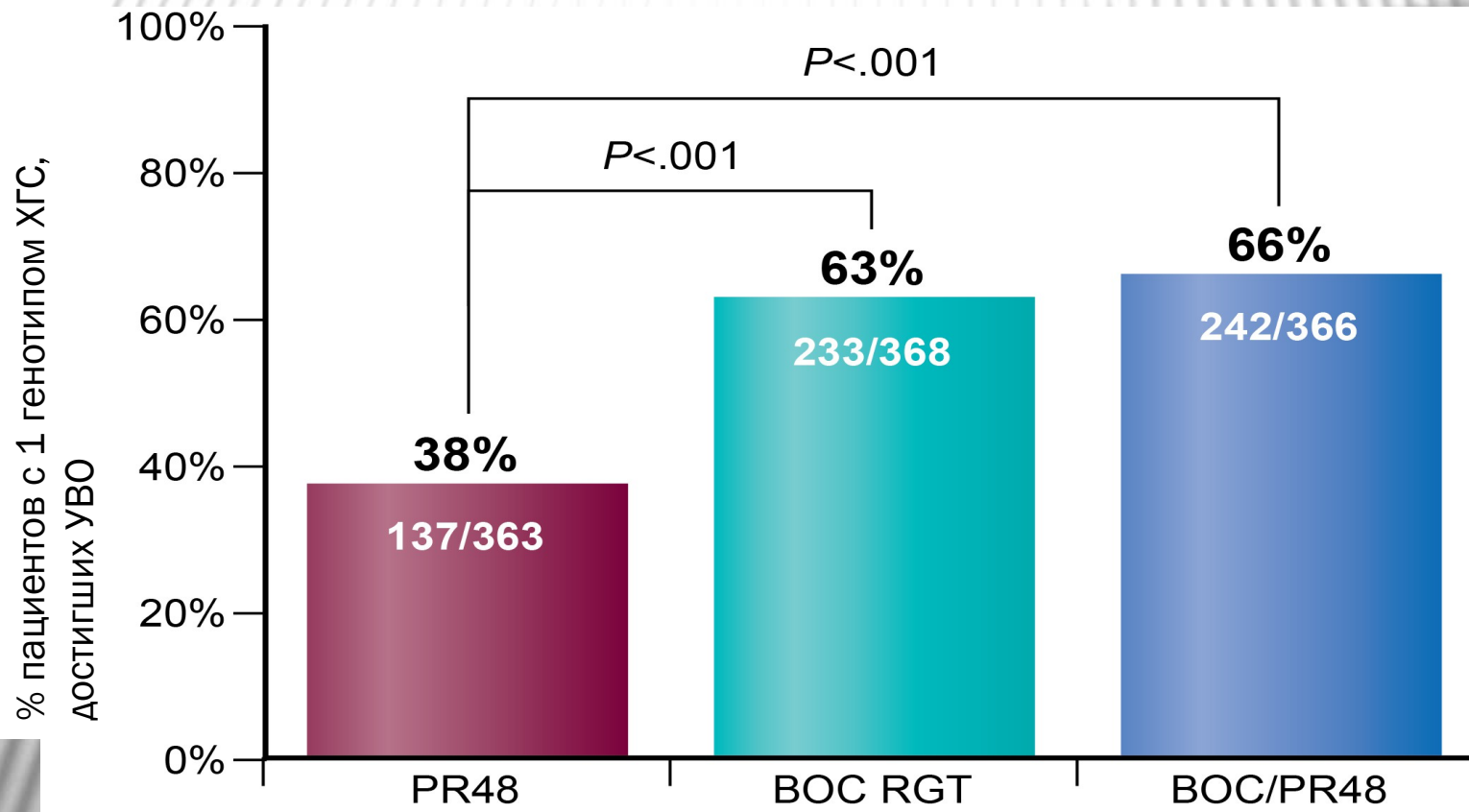
1206.

- ✗ Лечение в течение 12-недельного вводимого курса терапии;

# Виктрелис ®-повышение УВО примерно в 2 раза у наивных пациентов с ХГС 1-го генотипа. Исследование SPRINT-21,2.

(

увеличение УВО в~1.7 раза

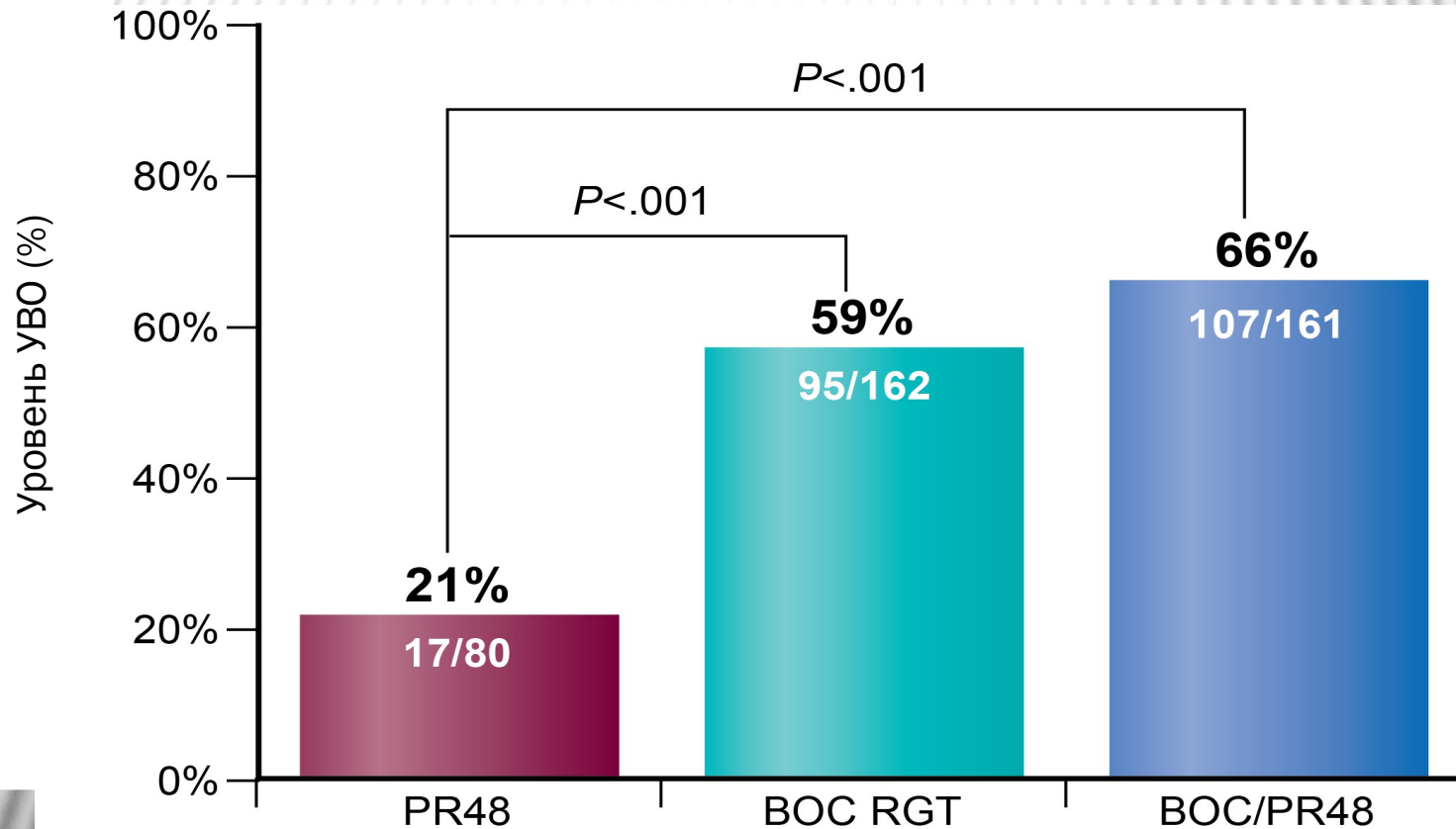


1. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al; for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(13): 1195–1206.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Виктрелис (боцепревир)

# Виктрелис®-утроение УВО у пациентов с неудачей предыдущей терапии. Исследование RESPOND-21

~утроение УВО в случае лечения пациентов с неудачей предыдущей терапии

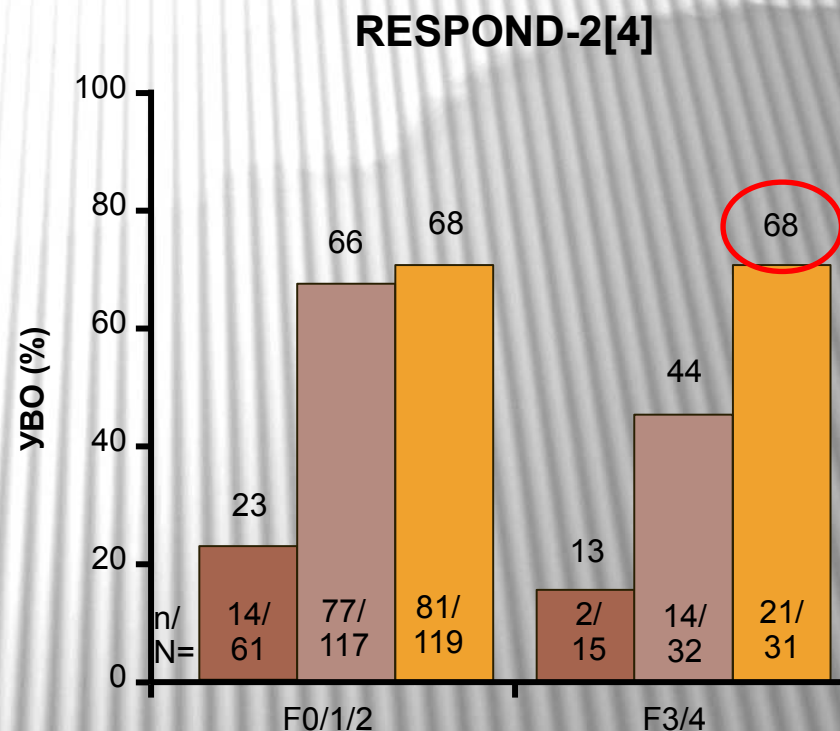
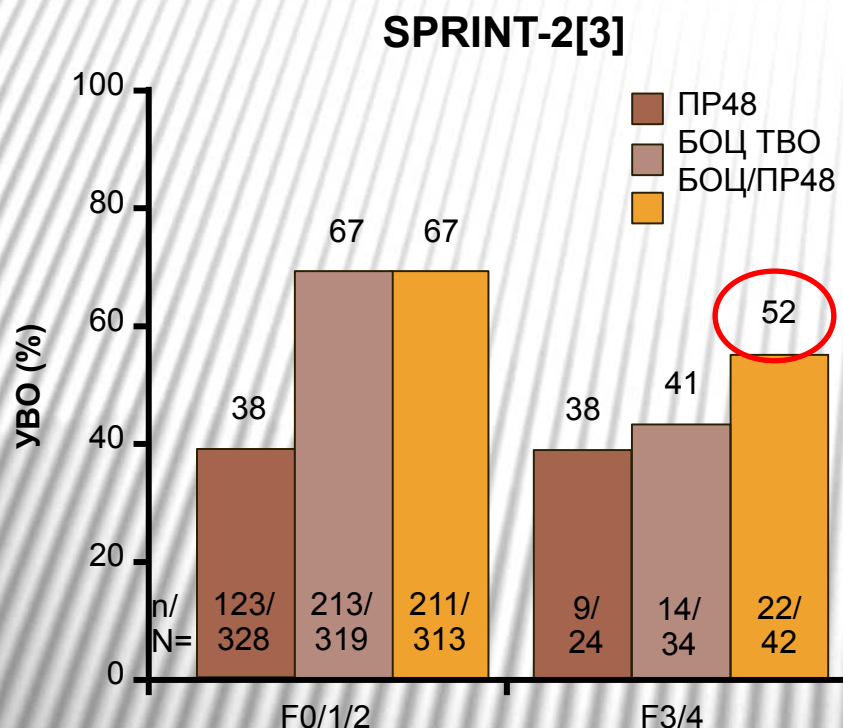


Adapted from Bacon et al, 2011.

1. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al; for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(13): 1207–1217.

# Эффективность тройной терапии, включающей ВИКТРЕЛИС® У пациентов с хроническим гепатитом С генотип 1 с циррозом печени

- рекомендация:** все пациенты с циррозом должны получать 48 недель терапии БОЦ + ПегИФН/РБВ[1,2]





## Выводы

**Виктрелис®  
(боцепревир) – первый  
в мире ингибитор  
протеазы вируса  
гепатита С, одобренный  
к медицинскому**

1. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al; for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(13): 1207–1217

2. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al; for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(13): 1195–1206 Bacon BR et al. *N Engl J Med*. 2011;364:1207–1217.

3. Инструкция по медицинскому применению Виктрелиса (боцепревира).

# Избранная информация по безопасности препарата Виктрелис (SSI краткая версия) в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией, регистрационный номер ЛП-002070.

ВИКТРЕЛИС (боцепревир) – лекарственная форма в виде капсул, содержащая по 200 мг боцепревира. Терапевтический класс –

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

**Беременность.** Препарат Виктрелис® не оказывал влияния на развитие плода у крыс и кроликов.

Не изучалось влияние препарата Виктрелис® на беременных женщин в рамках отвечающих требованиям контролируемых клинических исследований.



# ТЕЛАТПРЕВИР и БОЦЕТПРЕВИР

## дозирование и продолжительность терапии

### ТЕЛАТПРЕВИР

- Каждые 12 часов с жирной пищей
- Таблетки: 3 x 375 мг 2 раза/сут (6 табл./сут)
- «Вводная» не обязательна (не требуется)
- Продолжительность терапии: 48 недель или 24 недели (лечение телапневиром - 12 недель)

### БОЦЕТПРЕВИР

- Каждые 7-9 часов во время еды
- Капсулы: 4 x 200 мг 3 раза/сут (12 капс/сут)
- Используется «вводная» фаза
- Продолжительность терапии : 48 недель или 24 недели (лечение боцепневиром 24 или 44 недели)



# CUPIC: предварительные данные по безопасности (боцепревир)

Параметры	Боцепревир (n=138)
Средняя длительность наблюдения/ Назначение ингибитора протеазы (дни)	113.0 / 84.0
Серьезные нежелательные явления(СНЯ) / Отмена терапии (НЯ)	41 (30%)/10 (7%)
Смерти	1(1)
Анемия <b>Степень 2</b> (8.0-<10.0 г/дл) / <b>Степень 3-4</b> (<8.0 г/дл)	39 (28%)/8 (6%)
Использование ЭПО/ Переливание крови	71 (51%)/ 8 (6%)
Нейтропения степени 3-4(<1000/мм <sup>3</sup> ) / назначение ГКСФ	14 (10%)/ 7 (5%)
Тромбоцитопения степени 3-4(<50000/мм <sup>3</sup> )/ Использование тромбопоэтина	10 (7%)/ 1 (1%)
Сыпь 3 степени / Серьезные кожные нежелательные реакции	1 (1%)/ 0 (0%)
3-4 Степень инфекции/ другие НЯ	1 (1%)/44 (32%)

Hézode et al. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders.  
First results of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC) ((EAS:2012)

\*86 случае СНЯ наблюдалось у 39 пациентов;

ЭПО: эритропоэтин; ГКСФ: гарнулоцит-колониестимулирующий фактор

# **БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕЛАПРЕВИРА И БОЦЕПРЕВИРА в комбинации с пегинтерфероном алфа/рибавирином у пациентов с циррозом, не ответивших на лечение. (ANRS CO20-CUPIC).**

Профиль безопасности телапревира или боцепревира при назначении с ПЕГ-ИФН/РБВ у пациентов с циррозом хуже и ассоциируется с увеличением частоты СНЯ (48% и 30% соответственно) при сравнении с результатами исследований III Фазы (14% и 9% соответственно).  
Тройная терапия должна назначаться с осторожностью и необходим тщательный мониторинг безопасности у пациентов с циррозом печени.

# Резюме

## ТЕЛАПРЕВИР

- Нет различий в эффективности терапии как в основном режиме терапии, так и с фазой предварительной терапии и без нее.
- Эффективность предшествующей терапии является лучшим предиктором УВО на телапревир, чем ответ через 4 недели лечения
- Контроль HCV -RNA через 4 нед терапии предоставляет ограниченную информативность о вероятности достижения УВО на фоне терапии телапревиром

## БОЦЕПРЕВИР

- УВО у пациентов со снижением HCV -RNA более 1 lg через 4 нед и более 3 lg через 8 нед терапии достигается достаточно часто
- Ответ на фоне предварительной терапии не должен быть основополагающим, т. к. 1/3 пациентов со снижением HCV -RNA  $<1$  lg на 4-ой неделе терапии достигает УВО на фоне лечения боцепревиром



# Повторный курс ПВТ

- Повторное назначение пегинтерферона и рибавирина у лиц, не достигших УВО после полного курса терапии не рекомендуется, даже если используются разные типы пегилированных интерферонов (для «relapsers», Класс III, Уровень C; для «non-responders» (Класс III, Уровень B).
- Повторный курс противовирусной терапии пегинтерфероном в сочетании с рибавирином целесообразен при предшествующей неудачной терапии непегилированным интерфероном с рибавирином или без него, или при монотерапии пегинтерфероном, особенно при наличии значимого фиброза или цирроза печени (Класс IIa, Уровень B).
- Поддерживающая терапия не показана пациентам с портальным фиброзом или циррозом, у которых оказался неудачным предшествующий курс терапии пегинтерфероном с рибавирином (Класс III, Уровень B).
- Повторная противовирусная терапия у пациентов с ХГС-1, не достигших УВО целесообразно проводить с применением препаратов с прямым противовирусным действием (Телапревир, Боцепревир).



# Новые подходы к терапии ХВГ С

- ✓ ПВТ прекращается , если ВН  $>1000$  МЕ/мл после 4-й или 12-й недели лечения. Если продленный ВО (вируса нет на 4-й и 12-й нед.), то – ПВТ проводится 24 недели, при ЦП – 48 недель.
- ✓ Поддерживающая терапия **низкими дозами** ИФН с целью снижения риска прогрессирования заболевания и развития ГЦК не доказала своей эффективности и в настоящее время **не рекомендуется**, в том числе больным с ЦП

- **Диета** - стол № 5 с индивидуальными модификациями, дробное питание;

## **Базисная терапия**

- Средства, нормализующие работу желудочно-кишечного тракта, препятствующие дисбиозу, накоплению кишечных эндотоксинов, эндотоксинемии: целесообразен прием невсасывающихся **антибиотиков (рифаксимин)**, или **кишечных антисептиков** (энтерофурилы), **пробиотиков** (бифидумбактерин, бифиформ, аципол), пребиотиков (лактолозы).
- При внешнесекреторной недостаточности **pancreas-ферменты** (панкреатин, мезим, креон).

# Посиндромная терапия

- **Цитолитический синдром** (4 степени активности ХВГС) - назначаются  
гепатопротекторы, ингибиторы протеаз, введение белковых препаратов (альбумины), глюкозо-солевых растворов , ремаксол.
- **Холестатический синдром** купируют путем назначения:
  - ✓энтеросорбентов (холестирамин, билигнин, полифепан, смекта и др.),
  - ✓препаратов ненасыщенных жирных кислот (урсофальк, урососан, дезокса и др.),
  - ✓холепротекторов, плазмасорбции



# Основные направления решения проблемы ХВГ

- ✓ Углубленное обследование и эффективное диспансерное наблюдение вновь выявленных инфицированных HBV, HCV, HDV;
- ✓ С целью предотвращения неблагоприятных исходов ХВГ - ЦП, ГЦК своевременное выявление прогрессирования заболевания и назначение ПВТ;
- ✓ Использовать все возможности для проведения ПВТ (федеральная программа больным ХВГ из группы ДЛО, ведомственные программы ПВТ для других больных).
- ✓ Вакцинопрофилактика HBV-инфекции всем до 56 лет, особенно больным с HCV-инфекцией!!!



**Благодарю за  
внимание!**