

# Профілактика ВІЧ/СПИД і гепатита С.

Панько С.С.

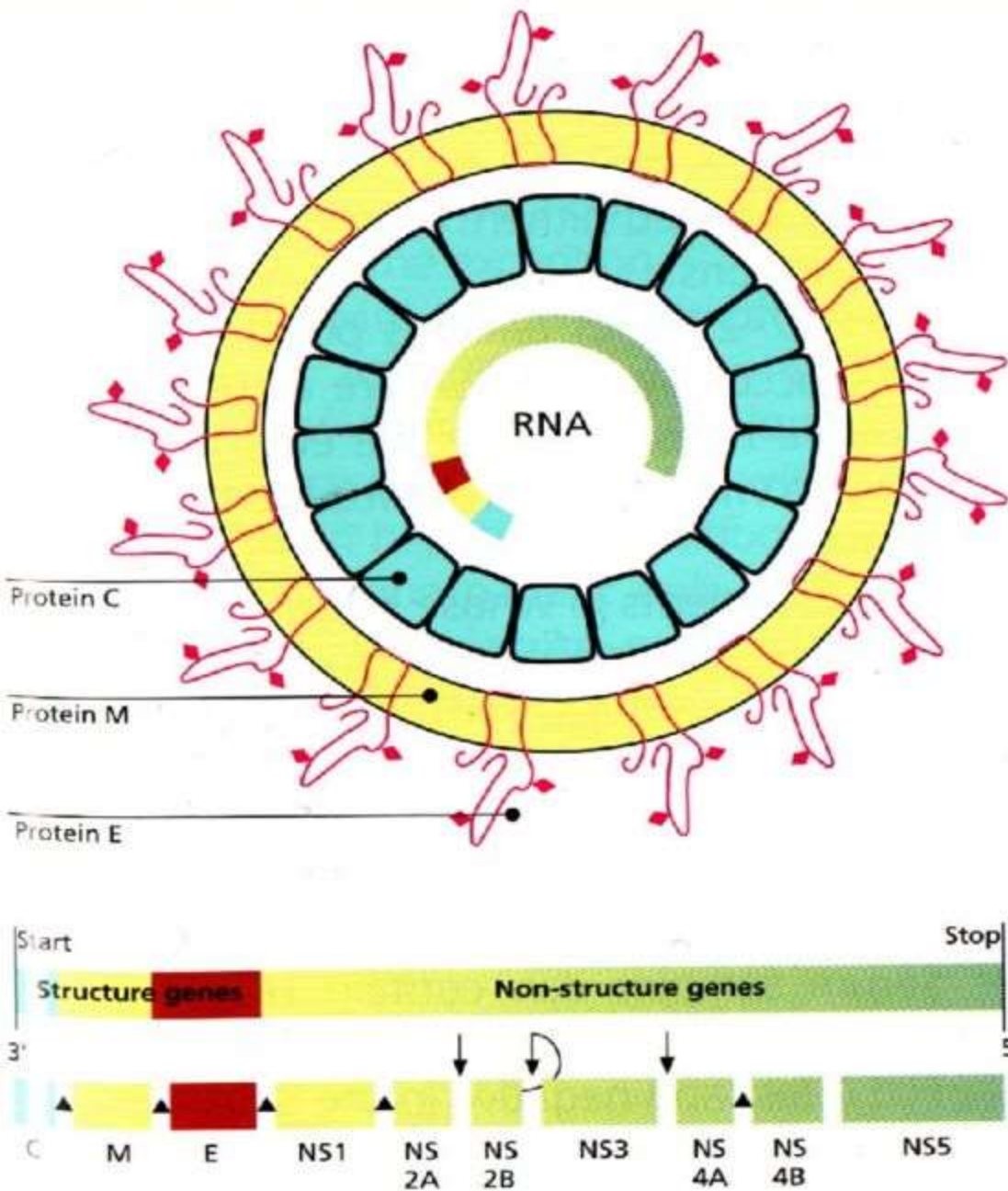
# ЭТИОЛОГИЯ.

- В середине 1970-ых годов Х.Дж.Альтер, руководитель отдела инфекционных болезней Департамента трансфузионной медицины США и его коллеги показали, что большинство случаев пострасфузионных гепатитов не связаны с ранее известными возбудителями вирусных гепатитов (АиВ) и обозначили новый вариант как гептит ни-А, ни-В.
- Лишь в 1987г. Майкл Хоутон, Квай-Лим Чу и Джордж Куо в сотрудничестве с доктором Д.В.Брэдли установили принадлежность его к самостоятельному вирусному агенту. В 1988г. Х.Дж. Альтер назвал этот агент вирусом гепатита С, что было подтверждено публикациями статей в журнале «Наука».
- В 200г.Альтер и Хоутон были удостоены премии Ласкера за исследования по клинической медицине, «за новаторскую работу, приведшею к открытию вируса гепатита Си за развитие методов скрининга, снизившего риск переливания крови, связанной с гепатитом Св США с 30% в 1970г. До нуля в 2000г.»

# Характеристики возбудителя.

- HCV принадлежит к семейству Flaviviridae, внутри которого он – единственный представитель рода Hepativirus.
  - Вирусная частица имеет удельный вес от 1.17 до 1.22 г/мл и формирует две оболочки диаметром 35 и 49 нм.
  - Геном вируса представлен одноцепочной РНК положительной полярности, размером приблизительно 9.5 кВ, включающим в себя две нетранслируемые области (5' и 3'), между которыми расположена транслируемая область.
  - Сравнительный анализ РНК HCV выявил сходство с фрагментами геномов группы кариновирусов (вирус Денге 2 типа и вирус пятнистой гвоздики) и так называемые «локальные гомологии с пестивирусами (вирус холеры свиней и вирус бычьей диареи).
- Т.о., наличие гомологичных зон РНК HCV с геномами вирусов растений позволяет предположить, что HCV занимает промежуточное положение в эволюции вирусов между вирусами животных и растений.

## ПЕРИОД ПОЛУЖИЗНИ HCV - 2,7-7,2 Ч.



- РНК
- Капсула-капсид - белок-сop
- Оболочка из липидов и белков E1,E2 - обеспечивают связывание вируса с клеткой и проникновение в нее
- Вирус может существовать в организме в виде набора близкородственных, но не идентичных вирусных частиц - квазивиды
- 6 генотипов, более 90 субтипов
- 6 неструктурных белков (N) и 3 структурных белка

# Геном вируса.

- Геном ВГС представлен одной нитью рибонуклеиновой кислоты (РНК), которая заключена в капсулу. Эту капсулу называют капсидом, а образующий ее белок — нуклеокапсидным белком. Для обозначения этого белка используют также названия «кор» или «сердцевинный белок». Этот белок играет очень важную функцию в сборке вируса, регуляции синтеза вирусной РНК и, что самое неприятное, он может нарушать иммунный ответ инфицированного человека. Капсид с РНК, в свою очередь, заключен в оболочку из липидов (жироподобных веществ) и белков. Эти белки имеют свое название — оболочечный белок 1 (краткое обозначение E1) и оболочечный белок 2 (E2). Белки E1 и E2 образуют комплекс, главными функциями которого являются обеспечение связывания вируса с клеткой и проникновения в нее. Если бы удалось создать лекарственный препарат, нарушающий эти процессы, можно было бы победить гепатит С. Но, к сожалению, до сих пор нет возможности детально изучить процесс связывания вируса с клеткой и проникновения в нее.

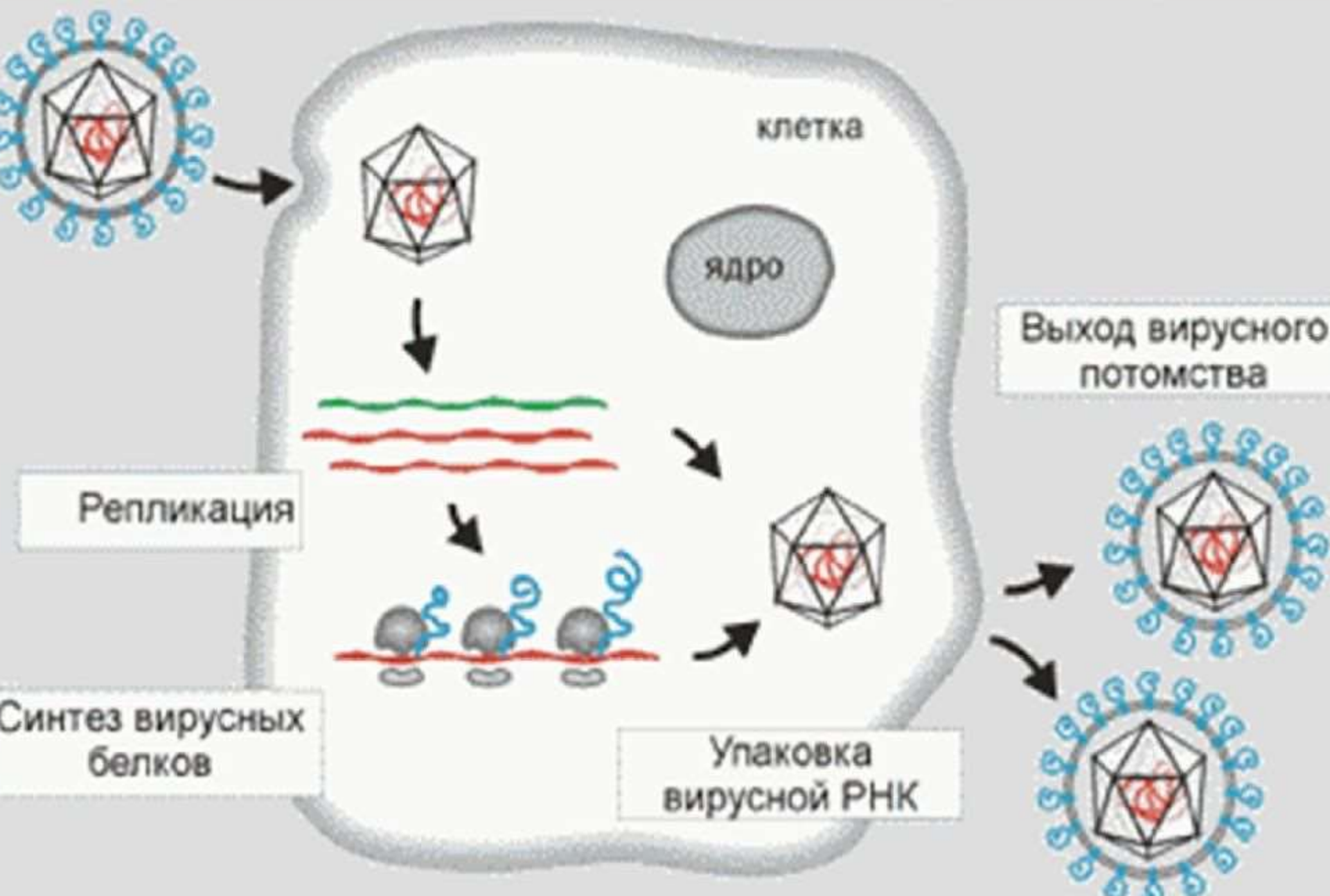
# ГЕНОМ ВИРУСА ГЕПАТИТА С



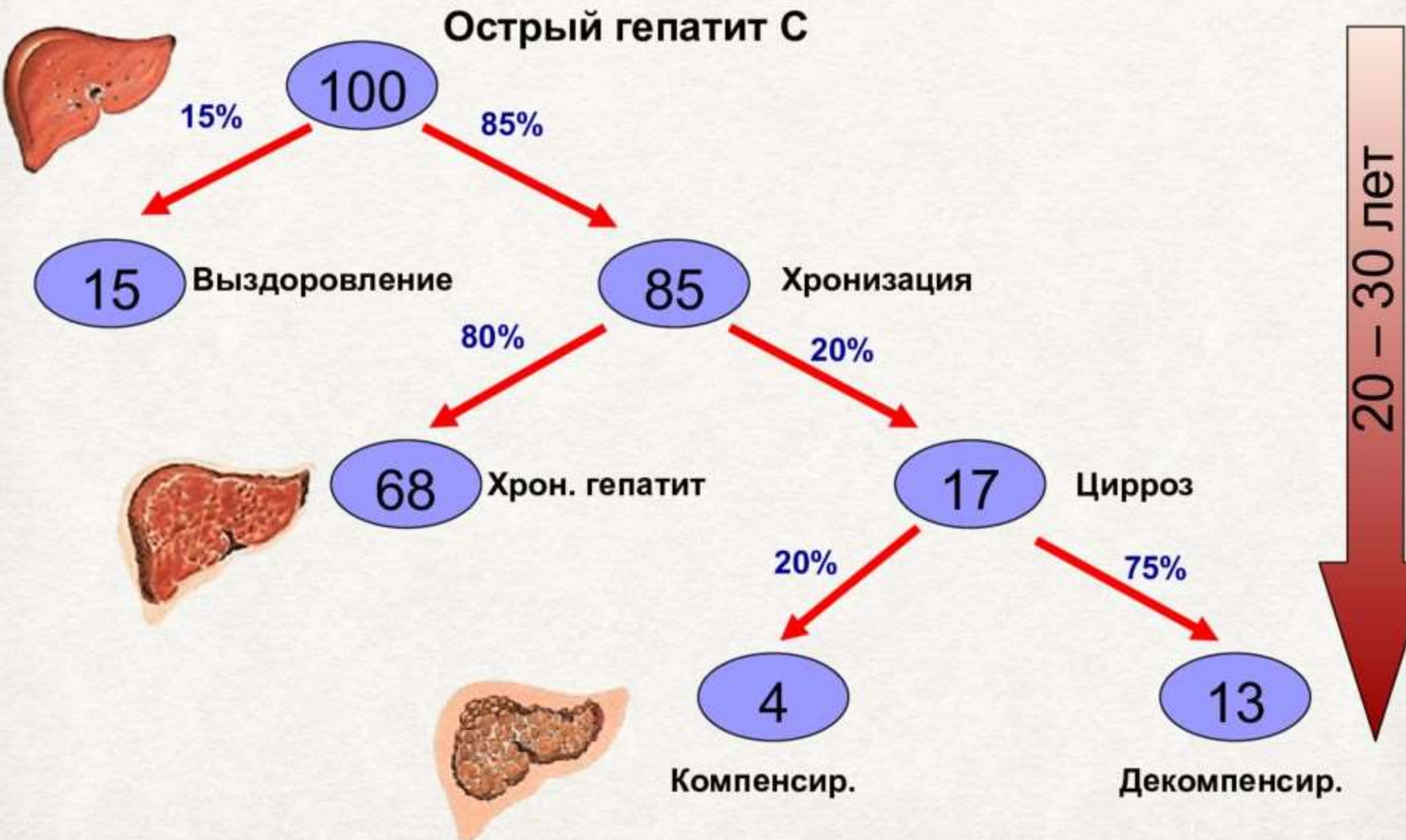
- Алгоритм лабораторной диагностики:**
1. Сумма антител к различным белкам
  2. Спектр антител (антитела к отдельным белкам Core, NS3, NS4, NS5)
  3. РНК вируса ГС

- Вирус, попав в кровь, разносится по всему организму. В печени он присоединяется к поверхностным структурам гепатоцита и проникает в него. Жизнедеятельность гепатоцита нарушается, основные структуры клетки теперь работают на вирус, синтезируя вирусные белки и РНК. Новые собранные вирусные частицы выходят из клетки и начинают заражать здоровые гепатоциты. Длительное присутствие вируса в печени приводит к гибели ее клеток и даже к их перерождению в злокачественные (раковые) клетки. Схематично жизненный цикл вируса гепатита С представлен на рисунке.

# ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСА ГЕПАТИТА С



# ТЕЧЕНИЕ ВГС-ИНФЕКЦИИ



# РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С



# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У ВЗРОСЛЫХ

УТВЕРЖДЕНО НА ЭКСПЕРТНОЙ КОМИССИИ ПО ВОПРОСАМ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ПРОТОКОЛ №6 ОТ «05» МАЯ 2014 ГОДА

## ЦЕЛИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ:

- Эрадикация ВГС с целью предотвращения развития цирроза печени, ГЦК и смерти (рекомендация А1)
- У пациентов с циррозом печени – снижение частоты декомпенсации и риска ГЦК (для данной группы пациентов необходимо продолжать скрининг ГЦК) (рекомендация А1)
- Конечная точка терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень HCV RNA (<15 МЕ/мл) на 24 неделе после окончания терапии (рекомендация А1)

# Показания к лечению HCV-инфекции

- ☀ Все пациенты с ХГС с компенсированным заболеванием печени должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для назначения терапии (рекомендация A1)
- ☀ Лечение пациентов со стадией фиброза F3-F4 по METAVIR должно проводиться в первоочередном порядке (рекомендация A1)
- ☀ Лечение пациентов со стадией фиброза F2 по METAVIR показано в плановом порядке
- ☀ У пациентов с менее тяжелым заболеванием (F0-F1) проведение терапии может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (рекомендация B1)

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЧАЛА

## Абсолютные

- ✿ Неконтролируемая депрессии
- ✿ Психоз
- ✿ Эпилепсия
- ✿ Неконтролируемые аутоиммунные заболевания
- ✿ ЦП (Чайлд-Пью В7 и выше)
- ✿ Беременность и нежелание соблюдения контрацепции
- ✿ Тяжелые сопутствующие заболевания
  - Сердечная недостаточность
  - Плохо контролируемый СД
  - Плохо контролируемая артериальная гипертензия
  - Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- ✿ Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов

## Относительные

- ✿ Гематологические изменения
  - Hb < 130 г/л (муж), 120 г/л (жен)
  - Нейтрофилы < 1500/мл
  - Тромбоциты < 90,000/мл
  - Креатинин > 1.5 мг/дл (132,6 мкмоль/л)
  - Декомпенсированный ЦП
  - Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов

# Совершенствование схем терапии ХГС.

- С 1988г. Применялась схема терапии альфа-ИФН по 3 млн. ЕД 3 раза в неделю в течение 24 недель (6 мес). Эффективность терапии составляла 10%.
- С 1992-94г. Длительность стандартного курса увеличена до 48 недель -12 мес. Вследствие этого уже почти в 20% случаев был достигнут УВО.
- С 1995г. Благодаря комбинированной терапии альфа-интерфероном и рибавирином эффективность была повышена до 40%.
- Появление пегелированных интерферонов в 1998г. Удвоило частоту УВО.
- Сочетание пегелированных интерферонов и рибавирина позволило достичь УВО более чем у 50% пациентов.

# ИНТЕРФЕРОНЫ

**стандартные (обычные)**

Самые первые применялись  
для лечения гепатита С

**пегилированные**

**ПЕГИНТРОН -  
первый из ПЕГ**

**ПЕГАСИС  
– последний**

- *Подавляют репликацию вирусов гепатита В, С, D*
- *Повышают чувствительность клеток мишеней к собственному интерферону*
- *Стимулируют продукцию эндогенного интерферона*
- *Обладают иммуномодулирующим свойством*

Таблица 1. Рекомендуемые режимы терапии софосбувиром

Генотип ВГС	Схема лечения	Продолжительность лечения, недели
1 или 4	Софосбувир + пегинтеферон альфа + рибавирин	12
2	Софосбувир+ рибавирин	12
3	Софосбувир+ рибавирин	24

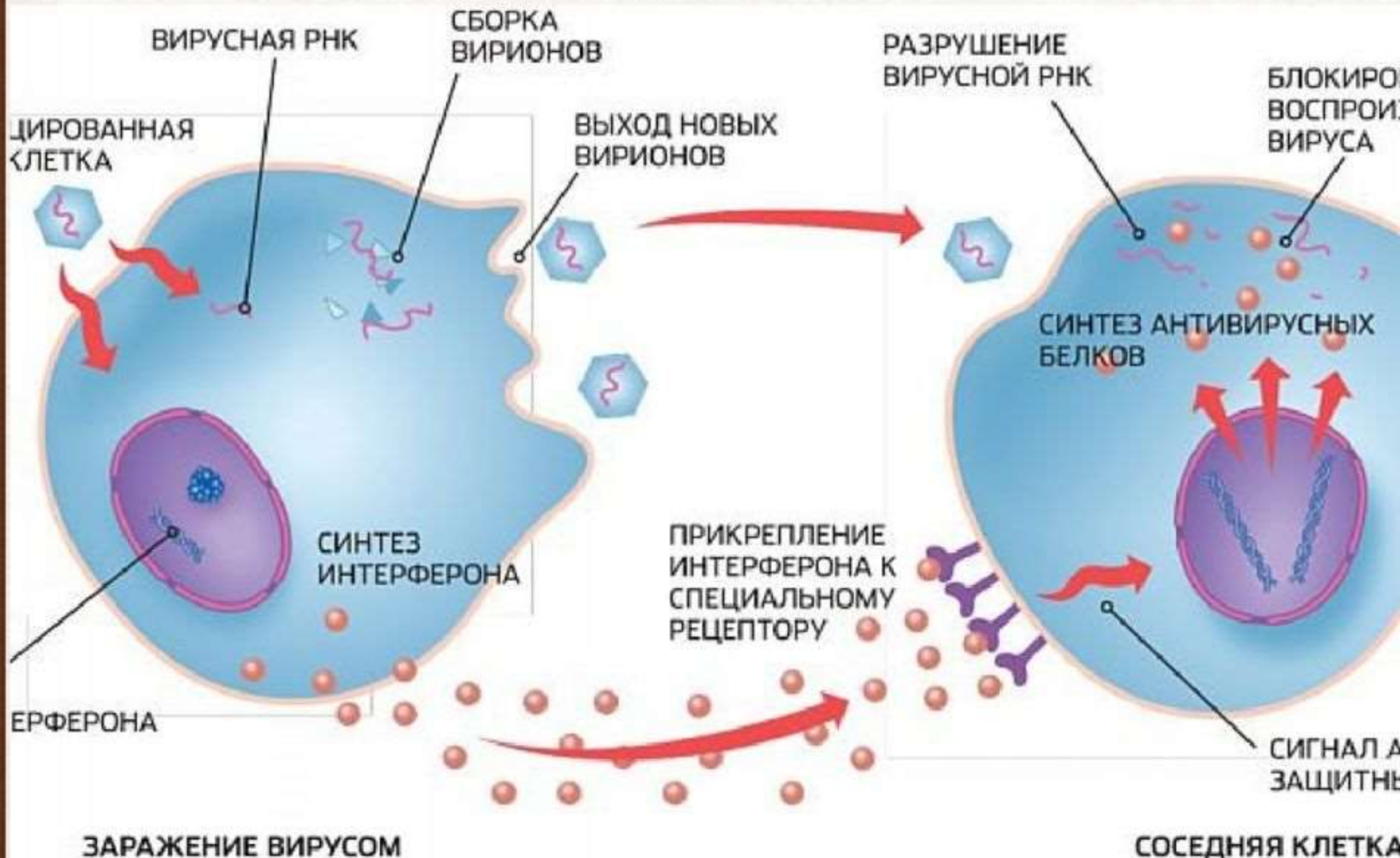
Таблица 2. Устойчивый вирусологический ответ спустя 12 и 24 недели после окончания лечения комбинациями, включившими софосбувир (50

	УВО <sub>12</sub> (%)	УВО <sub>24</sub> (%)
<b>Пациенты, ранее не получавшие лечения</b>		
Генотипы 1, 4, 5, 6 ВГС в целом	91	91
Генотип 1 ВГС	90	90
Генотип 4 ВГС	96	96
Генотипы 5 и 6 ВГС	100	100
<b>Пациенты с генотипами 2 или 3 ВГС</b>		
Ранее не получавшие лечения	67	67
Не получавшие интерферон	78	78
Ранее леченные пациенты (12-недельный режим терапии)	51	50
Ранее леченные пациенты (16-недельный режим терапии)	73	72

УВО<sub>12</sub> – устойчивый вирусологический ответ спустя 12 недель после окончания лечения;

УВО<sub>24</sub> – устойчивый вирусологический ответ спустя 24 недель после окончания лечения

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ



# Противопоказания к препаратам ИФН

## Абсолютные

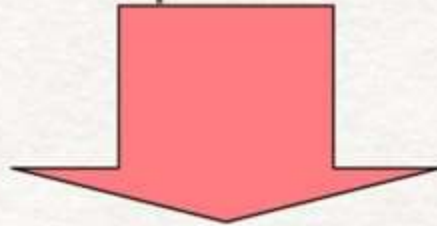
1. Гиперчувствительность к ИФН
2. Тяжелые психические заболевания (психозы, тяжелая депрессия), эписиндром на момент обследования или в анамнезе
3. Наркотическая или алкогольная зависимость (лечение может быть начато через 6 месяцев абстиненции)
4. Тяжелые сердечные заболевания (хроническая сердечная недостаточность IIБ, III стадии, инфаркт миокарда)
5. Декомпенсированный цирроз и опухоли печени
6. Беременность, кормление грудью
7. Отсутствие контролируемой контрацепции

## Относительные

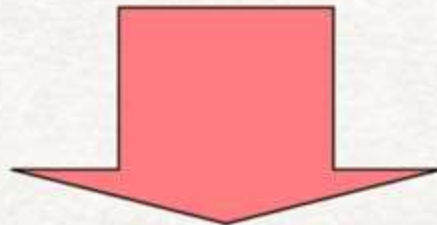
1. Нейтропения менее  $1 \cdot 10^9/\text{л}$
2. Тромбоцитопения менее  $75 \cdot 10^9/\text{л}$
3. Декомпенсированный сахарный диабет
4. Аутоиммунные заболевания:
  - Ревматоидный артрит
  - Системная красная волчанка
  - Псориаз
  - Аутоиммунный гепатит
  - Аутоиммунный тиреоидит

# РИБАВИРИН (РЕБЕТОЛ): МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Ребетол включается во внутриклеточный процесс фосфорилирования нуклеотидов



- Снижение синтеза нуклеиновых кислот



- Блокирование внутриклеточного деления вируса

## Противопоказания к рибавирину

### Абсолютные

1. Гиперчувствительность к рибавирину
2. Беременность, кормление грудью
3. Отсутствие контролируемой контрацепции
4. Почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 50$  мл/мин), гемодиализ
5. Анемия (Hb  $< 100$  г/л)
6. Гемоглобинопатия (талассемия, серповидно-клеточная анемия)
7. тиротоксикоз

### Относительные

Заболевания, при которых анемия может усугубить их тяжесть, особенно сердечно-сосудистые и цереброваскулярные

# ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ



# ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ

**Быстрый Вирусологический ответ (RVR- rapid virological response)**

**Ранний вирусологический ответ (EVR - early virological response)**

- Снижение вирусной нагрузки более, чем на 2log от исходной или неопределяемый уровень РНК HCV на 12 неделе лечения

**Ответ по окончании лечения (End-of-treatment response)**

- Неопределяемый уровень РНК HCV после окончания лечения (24 недели для генотипа HCV 2/3, 48 недель для HCV генотип 1)

**Устойчивый вирусологический ответ (SVR- sustained virological response)**

- Неопределяемый уровень РНК HCV через 24 недели (6 месяцев) после окончания лечения

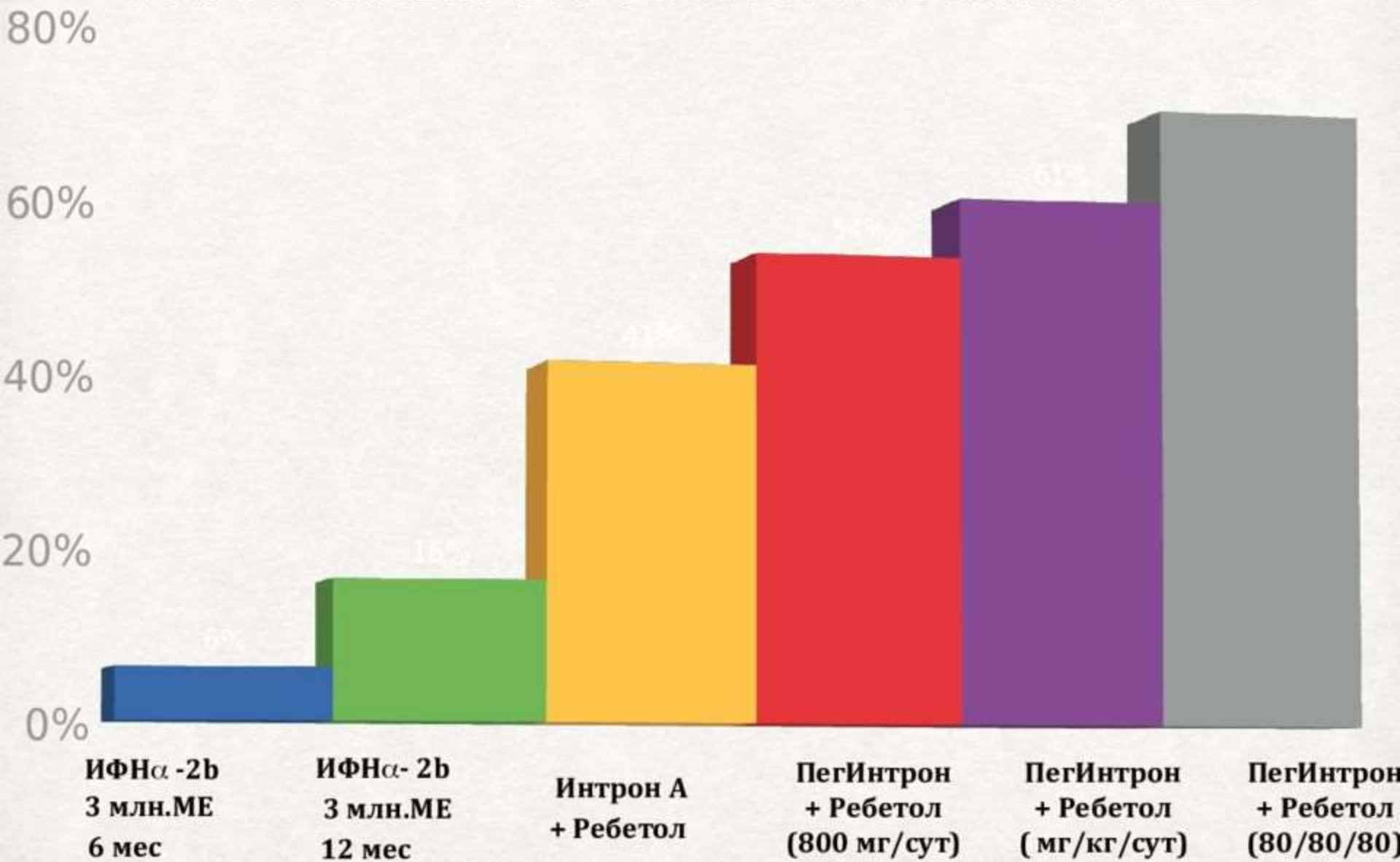
**Неответчики - Non-response**

- Выявляемый уровень РНК HCV после окончания лечения

**Рецидив - Relapse**

- Неопределяемый уровень РНК HCV после окончания лечения, но становится определяемым в течение 6 месяцев после окончания лечения

# ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С: ДОСТИЖЕНИЯ УСТОЙЧИВЫЙ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ



# ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХГС



Генотип HCV	Масса тела	Доза в сутки
<b>2 и 3</b>	независимо	<b>800 мг</b>
<b>1</b>	< 40 кг	<b>600 мг</b>
	40-64 кг	<b>800 мг</b>
	65-85 кг	<b>1000 мг</b>
	86 – 105 кг	<b>1200 мг</b>
	> 105 кг	<b>1400 мг</b>

# ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ



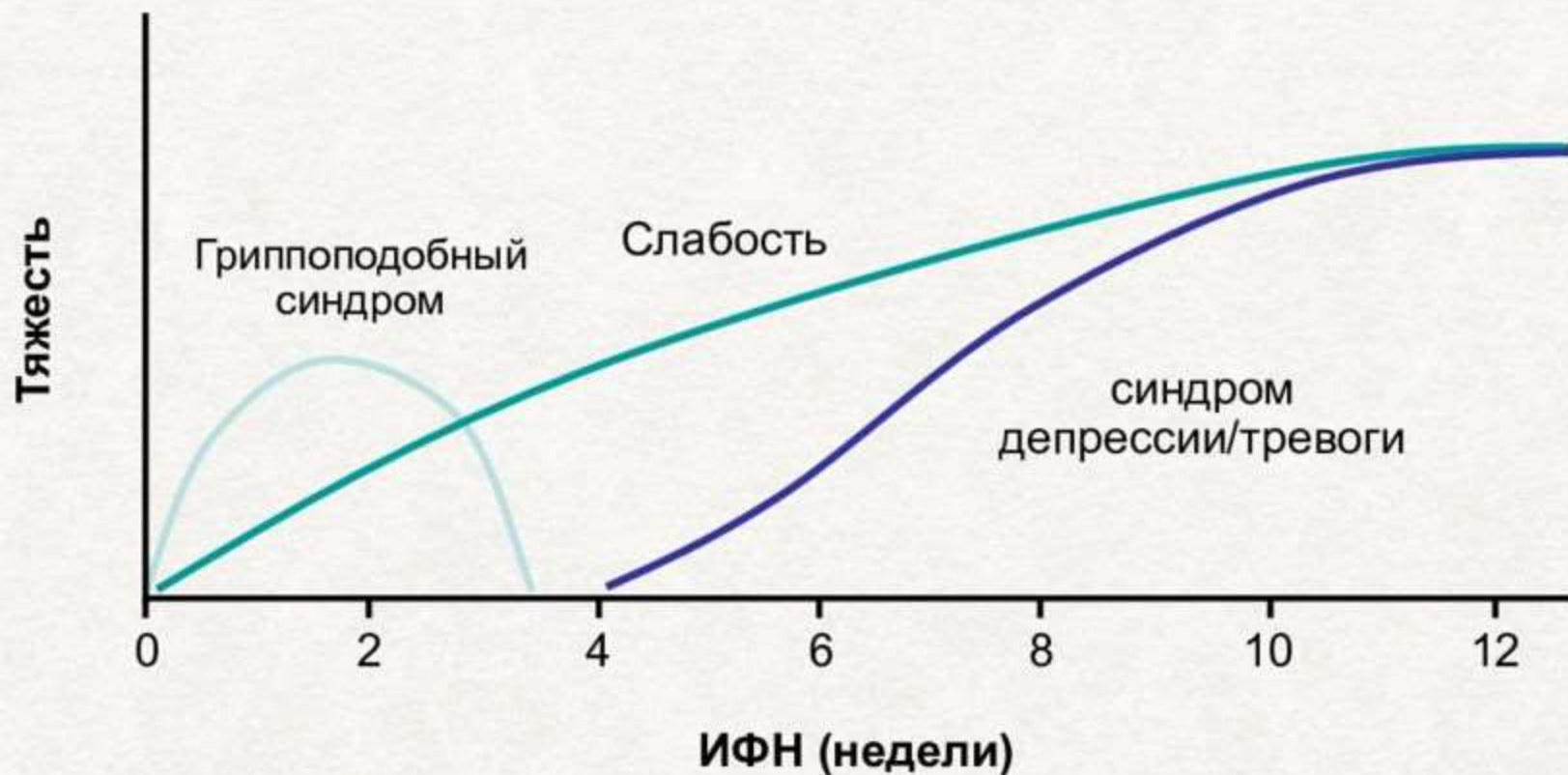
# Факторы, влияющие на течение и прогноз ХГС

Кофакторы	Алкоголь	<b>Убедительно доказано</b>
	Коинфекция HBV	Влияние доказано
	Коинфекция ВИЧ	Влияние доказано
	Коинфекция другими гепато- и лимфотропными вирусами	Влияние HGV, TTV не доказано, других вирусов - нуждается в изучении
	Гемосидероз	Влияние вероятно
	Ожирение, стеатоз печени	Влияние вероятно
	Курение	Влияние не исключено (недостаточно изучено)
	Внешняя среда и характер питания	Влияние не исключено (недостаточно изучено)

## НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ

Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов	1 раз в неделю
АЛТ	1 раз в месяц
Билирубин	
Тимоловая проба	
Коагулограмма	
Щелочная фосфатаза ГГТП(при наличии холестаза)	
Протеинограмма	1 раз в 2 месяца
Т3, Т4, ТТГ, антитела к ТТГ	1 раз в 3 месяца

# ПОРАЖЕНИЕ НС НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИФН



# НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ КОМБИНАЦИЕЙ ПЕГИНТЕРФЕРОНА И РИБАВИРИНА

- Устойчивый вирусологический ответ (УВО) при лечении пациентов в Европе и Северной Америке генотипом 1 ВГС не превышает **40-50 %**.
- Плохо переносится пациентами
- Необходимость проведения длительных курсов лечения (24-48 недель)
- Развитие резистентности у возбудителя
- В связи с непереносимостью интерферона или наличием противопоказаний к его применению эту комбинацию не может получать значительная часть больных

# ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ ИНТЕРФЕРОНАМИ И ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕАЗ

- 2011 г. - препараты прямого действия (избирательно ингибирующие репликацию вируса) группы ингибиторов протеазы NS3/4A: боцепревир и телапревир
- Применение боцепревира и телапревира в составе тройной терапии (с рибавирином и пегинтерфероном) позволило повысить эффективность лечения пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС.
- Тройная терапия была одобрена в качестве нового стандарта лечения больных генотипом 1 ВГС в США, Европе и Японии.

# ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕАЗ

## Недостатки

1. Наилучший терапевтический эффект наблюдается у ранее не леченных пациентов, при инфекции, вызванной генотипом ВСГ 1b, у больных с генотипом IL28B CC и в отсутствие выраженного фиброза или цирроза печени
2. Телапревир и боцепревир провоцируют развитие резистентности вирусов, что может приводить к неэффективности лечения
3. Оба препарата имеют короткий период полувыведения, вызывающий необходимость трехкратного приема в сутки, снижающий приверженность к лечению
4. Препараты оказывают ингибирующее действие на цитохром P4503A4 - множественные клинически значимые лекарственные взаимодействия.
5. Препараты могут вызывать серьезные побочные эффекты - анемия, утомляемость, сыпь, зуд, тошнота

# ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕАЗ

## Недостатки

- Частота серьезных нежелательных реакций со стороны больных циррозом печени - 48,6 % при применении телапревира и 38 % - боцепревира, связанная с ними летальность - 2 %
- Тяжелые реакции гиперчувствительности - поражения кожи, с летальными исходами при применении телапревира
- Прямые затраты на достижение 1 случая УВО составляют примерно 189 тыс. долл.
- Компания Merck в 2015 году прекращает производство и дистрибуцию в США препарата от гепатита С «Victrelis (Боцепревир)»

# ГЕНОМ ВИРУСА ГЕПАТИТА С



- Алгоритм лабораторной диагностики:**
1. Сумма антител к различным белкам
  2. Спектр антител (антитела к отдельным белкам Core, NS3, NS4, NS5)
  3. РНК вируса ГС

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ПЕЧЕНИ

50 ежегодная встреча

Европейской ассоциации исследователей  
заболеваний печени (EASL)

22-26 апреля 2015 г.

Вена (Австрия)

Ингибиторы протеазы NS3/4A	NS5A ингибиторы	Нуклеозидные ингибиторы NS5B- полимеразы	Ненуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B	Ингибиторы циклофилина
Ванипревир Асунапревир Фалдапревир	Даклатасвир	Мерицитабин	BMS-7991325	Алиспоривир

# Геном HCV.

- Геном вируса представлен одноцепочной РНК, включающей в себя две нетранслируемые области: 5\* и 3\* между которыми расположена транслируемая область.

- 5\* область кодирует синтез структурных белков вируса: сoг-белка, считающегося нуклеокапсидным белком; двух оболочечных белков, кодированных зоной E1 и E2 и небольшого белка с неустановленной функцией p7.
- 3\* область РНК кодирует неструктурные белки из следующих зон: NS2; NS3; NS4a; NS4b; NS5a; NS5b.

### **Т.о., Структура вирусной частицы**

складывается из 3 структурных белков и 6 неструктурных.

# Структурные белки вируса.

- С<sub>ор</sub> – белок капсида, в комплексе с РНК формирует нуклеокапсид. Участвует в сборке вириона. Взаимодействует с иммунной системой блокируя продукцию интерферона и ингибирует активацию Т-лимфоцитов.
- Е1 – принимает участие в слиянии мембран клетки гепатоцита и вирусной оболочки.
- Е2- аналогичная функция как у Е1+ играет важную роль в способности вируса уклоняться от воздействия иммунной системы человека.

# Неструктурные белки вируса НСV.

- Белок **p7** необходим для эффективной сборки и выхода из клетки вирионов.
- Белок **NS2** образует комплекс с **NS3** и Zn, формируя фермент **цистеиновую протеазу**, необходимую для эффективной сборки вирионов.
- Белок **NS3** играет роль **Ф протеазы**, разрезающей полипротеин вируса на 4 фрагмента, а также выполняет роль фермента **геликазы**, «раскручивающего» вирусную РНК и клеточную ДНК.
- Белок **NS4** закрепляет вирусную РНК на ЭПР.
- Белок **NS5a** необходим для репликации вируса и обеспечивает место прикрепления РНК в репликационном комплексе.
- Белок **NS5b** является вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой которая может синтезировать РНК цепи вирусного генома.

# Вывод.

- Структурные белки вируса нужны для формирования **нуклеокапсида**. С оболочечными белками также связано **проникновение вируса внутрь клетки** за счет взаимодействия с СД и др. рецепторами человека.
- Неструктурные белки NS3,4A,4B,5A, 5B формируют **репликативный комплекс NSV**.

# Лечение ПППД

- Появление новых препаратов прямого противовирусного действия – это возможность полной победы над гепатитом С.
- В клинических испытаниях и по данным клинической практики эффективность лечения этими препаратами составляет от 80 до 99%, а нежелательные явления – минимальные.

# Механизм действия препаратов ППД.

По механизму действия все препараты представляют собой ингибиторы различных протеаз вируса: NS3, NS4, NS5A, NS5B.

# Названия препаратов.

- Препараты ингибиторы протеазы NS5A в своем названии имеют окончание

-асвир: омбитаасвир, даклатаасвир, ледипаасвир.

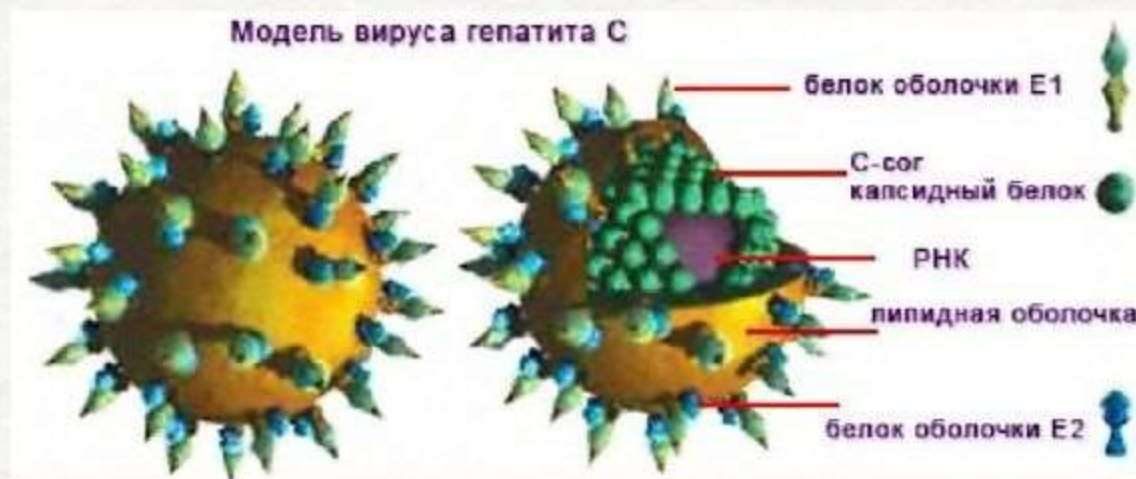
Ингибиторы NS5B нуклеозидные и ненуклеозидные: -бувир: дасабувир, софосбувир.

Ингибиторы NS3 -превир: париетапревир.

# Принципы терапии ППД.

- Разные сочетания препаратов позволяют получить выздоровление, с вероятностью в ряде случаев до 100%. Среди препаратов есть пангенотипические, то есть эффективные для всех генотипов, и препараты, действующие только на определенные генотипы вируса (1а, 1в, 2а/в, 3а/в).

# СОФОСБУВИР «СОВАЛДИ» (GILEAD)



- Одобрен к медицинскому применению в США в декабре 2013 г.
- В конце ноября 2013 г. рекомендован к регистрации в Евросоюзе Европейским комитетом по лекарственным препаратам для человека
- Ингибитор белка NS5B (вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы) - ключевая роль в процессе репликации ВГС
- Пролекарство превращается в фармакологически активный метаболит GS-461203 в результате внутриклеточной трансформации
- Период полувыведения GS-461203 терапевтические концентрации в крови 27 часов - однократный прием в сутки
- 4 клинических исследований III фазы (FISSION, POSITRON, FUSION и NEUTRINO) - достижение УВО через 12 недель после окончания терапии

# Софосбувир.



» **СОФОСБУВИР** – ингибитор NS5B – следует принимать в дозе 400 мг (1таблетка) один раз в сутки. Применяется только в комбинации с другими препаратами ППВД или с рибавирином и интерфероном.

– Софосбувир выводится в основном (60%) почками с мочой, поэтому назначение его требует осторожности у пациентов с заболеваниями почек.

- Софосбувир вступает в межлекарственные взаимодействия с многими препаратами, поэтому следует внимательно относиться сопутствующим заболеваниям и корректировать прием препаратов, назначенных для лечения этих заболеваний.

# Ледипасвир.



» **ЛЕДИПАСВИР** – ингибитор NS5B - доступен в комбинации с софосбувиром(400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира). Доза для приема – 1 таблетка в день независимо от приема пищи.

- Так как ледипасвир взаимодействует с другими лекарственными препаратами, следует соблюдать меры предосторожности с частым контролем функции почек. Кроме того, важно учитывать прием пациентами статинов и препаратов в схеме антиретровирусной терапии (ВИЧ).

# Даклатасвир.



**ДАКЛАТАСВИР** – ингибитор NS5A – применяется 1 таблетка 60 мг в день в комбинации с другими препаратами ППВД, в том числе с софосбувиром, или рибавирином с интерфероном. Многочисленные лекарственные взаимодействия даклатасвира требуют внимательного отношения при его назначении и соответствующего контроля при его применении.

# Комбинированные препараты.

- **ВИКЕЙРА ПАК** – комплексный препарат, включающий 4 действующих вещества (ритонавир, усиливающий действие паритапревира, омбитасвир и дасабувир). Рекомендуемая доза 1 раз в сутки во время еды 2 таблетки ритонавира/паритапревира/омнитасвира, а также дасабувир 2 раза в сутки. При назначении следует учитывать многочисленные лекарственные взаимодействия, а также класс цирроза.

- **ВИКЕЙРА ПАК** – комплексный препарат, включающий 4 действующих вещества (ритонавир, усиливающий действие паритапревира, омбитасвир и дасабувир). Рекомендуемая доза 1 раз в сутки во время еды 2 таблетки ритонавира/паритапревира/омбитасвира, а также дасабувир 2 раза в сутки. При назначении следует учитывать многочисленные лекарственные взаимодействия, а также класс цирроза.



**ВЕЛПАТАСВИР** – ингибитор NS5A, 1 раз в день 100 мг. Эффективен для всех генотипов вируса. Препарат применяется в комбинации с софосбувиром и воксилапревиром – **ВОСЕВИ**. Показана его эффективность при *перелечивании* пациентов с неудачной терапией и формированием *мутаций*.



- **МАВИРЕТ –**  
комбинация **глекапревира с пибрентасвиром** у пациентов с любым генотипом, рекомендован также для *перелечивания*, так как *мутации* не влияют на результат лечения.

- **СИМЕПРЕВИР** – ингибитор NS3/4A - следует принимать одну капсулу 150 мг в сутки. Пациентам, принимающим симепривир, нужно с осторожностью лечиться другими препаратами, в частности антиретровирусными.
- **АСУНАПРЕВИР** – ингибитор NS3/4A протеазы, применяется 100 мг 2 раза в день. Препарат назначается в комбинации с даклатасвиром, а также в схемах с рибавирином и интерфероном.
- **НАРЛАПРЕВИР** – ингибитор NS3 протеазы (отечественный препарат), 200 мг 1 таблетка в день, применяется в комбинации с рибавирином и интерфероном, с обязательным включением в схему лечения ритонавира. Есть ряд ограничений при единовременном применении с другими лекарственными препаратами. Противопоказанием является цирроз печени класса В и С.

# Выбор схемы терапии.

- Выбор наиболее эффективной схемы для пациента проводится врачом гепатологом обязательно с учетом степени поражения печени (есть ограничения при высоком классе цирроза), генотипа вируса и сопутствующих хронических заболеваний, так как большинство препаратов имеет выраженные межлекарственные взаимодействия. Иногда необходимо учитывать опыт предыдущего неудачного лечения препаратами интерферона, так как это повышает вероятность исходных мутаций устойчивости к препаратам у вируса, снижающую возможность выздоровления.

- Длительность терапии зависит от степени поражения печени и наличия компенсированного или декомпенсированного цирроза. Стандартный курс – 12 недель, при циррозе может быть увеличен до 24 недель.
- Возможно назначение дополнительно к схеме лечения рибавирин у пациентов с циррозом и с отрицательными прогностическими факторами ответа на лечение.

- Для лечения пациентов с генотипом 1 (1а и 1в) существует 4 рекомендованные схемы препаратов прямого противовирусного действия:
- **Софосбувир+Ледипасвир**
- **Софосбувир+Симепревир**
- **Софосбувир+Даклатасвир**
- **Софосбувир+Велпатасвир**
- **Викейра Пак** ( генотип 1в – 12 недель, генотип 1а – 24 недели).
- **Даклатасвир + Аунапревир** – 24 недели
- Для лечения пациентов с генотипом 2 и 3 существует две безинтерфероновые схемы, которые могут применяться также и при других генотипах – пангенотипические схемы.
- **Софосбувир+даклатасвир**
- **Софосбувир +велпатасвир**

# Не все гениальное просто.

- ***Кажущаяся простота и доступность лечения новыми препаратами, к сожалению, приводит к самолечению.***
- ***Лечение назначают продавцы препаратов по телефону и скайпу, без учета сопутствующих заболеваний, что может проявиться в побочных действиях, иногда смертельно опасных.***
- ***Неправильно подобранные схемы лечения и отсутствие правильного контроля безопасности во время лечения – основная причина неудач, связанных с генетическими изменениями вируса и формированием устойчивости вируса к препаратам***

# ЛЕЧЕНИЕ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

- [софосбувир](#) + рибавирин (генотип 2 и 3)
- софосбувир + ледипасвир (генотипы 1, 4, 5, и 6)
- софосбувир + [даклатасвир](#) (любые генотипы)

Тематические ссылки:

[New EASL guidelines prioritise interferon-free hepatitis C treatment](#)  
[Download the guidelines from the EASL website](#)

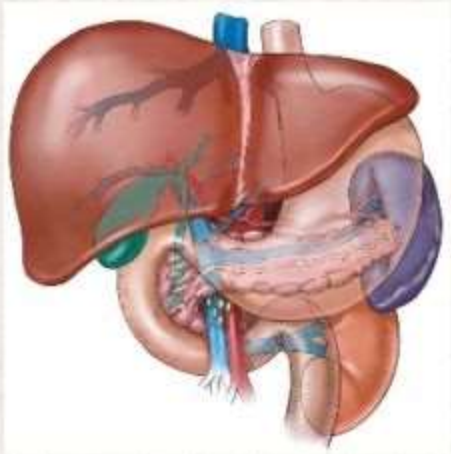
# Декомпенсированный цирроз, запущенный цирроз и пациенты после трансплантации печени

Результаты исследования «ALLY-1» - пациенты с любыми генотипами ВГС (1 - 6), с выраженным нарушением функции печени в результате цирроза печени или прошедшие трансплантацию печени:

[12-недельный безинтерфероновый курс терапии по схеме «софосбувир + даклатасвир + рибавирин»](#)

Стойкий вирусологический ответ

- 83% пациентов с гепатитом С и тяжёлыми проявлениями цирроза печени
- 94% пациентов, прошедших трансплантацию печени
- пациенты с трудно поддающимся лечению ВГС генотип 3



**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**