

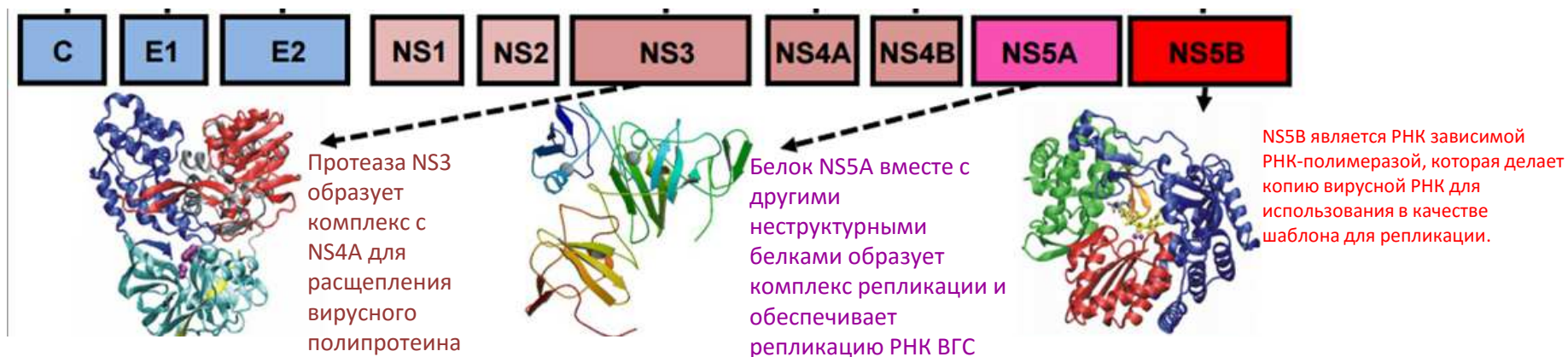
# **Лечение хронического гепатита С в 2016 году: возможности противовирусной терапии без интерферона и рибавирина**

**О.О.Знойко**

проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО  
МГМСУ им. А.И.Евдокимова МЗ РФ

Г. Орел  
13.05.2016

# Современная ПВТ нацелена на конкретные белки ВГС, созданы препараты с прямым противовирусным действием (ПППД) воздействующие на эти мишени



Ингибиторы NS3/4A-протеазы	Ингибиторы NS5A-белка	Ингибиторы NS5B-полимеразы	
		нуклеозидные	ненуклеозидные
Боцепревир	Даклатасвир	Софосбувир	Дасабувир
Телапревир	Ледипасвир*		Беклабувир*
Симепревир	Омбитасвир		Ломибувир*
Асунапревир	Элбасвир*		Сетробувир*
Паритапревир			
Нарлапревир*			
Данопревир*			
Совапревир*			
Гразопревир*			

\* препараты, не зарегистрированные в РФ

# Инструкции по применению регламентируют определенные комбинации препаратов, которые могут применяться для противовирусной терапии больных ХГС, инфицированных определенными генотипами ВГС

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ  
ЛП-003088 - 140715  
СОГЛАСОВАНО

Внимательно прочитайте эту Инструкцию перед тем, как начать прием этого лекарства.

- Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.
- Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.
- Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Даклинза™ (Daklinza™)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:  
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Даклинза™  
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): Даклатасвир  
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Активное вещество:* даклатасвира дигидрохлорид 33,00 мг или 66,00 мг соответственно (в пересчете на даклатасвир 30,00 мг и 60,00 мг).

*Вспомогательные вещества:* лактоза 57,75/115,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая 47,85/95,70 мг, кроскармеллоза натрия 7,50/15,00 мг, кремния диоксид 1,50/3,00 мг, магния стеарат 2,40/4,80 мг, Опаврай® зеленый (гипрометеллоза 3,6/8,9625 мг, титана диоксид 1,698/4,2825 мг, макрогол-400 0,48/1,35 мг, алюминиевый лак на основе индигокармина (FD&C Blue #2) 0,12/0,255 мг, оксид железа желтый 0,102/0,150 мг) 6,00/15,00 мг.

### ОПИСАНИЕ

*Таблетки 30 мг:* Пятиугольные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, с гравировкой «BMS» на одной стороне и «213» на другой стороне.

*Таблетки 60 мг:* Пятиугольные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, с гравировкой «BMS» на одной стороне и «215» на другой стороне.

### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное средство

Код АТХ: J05AX14

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фармакодинамика

Даклатасвир представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С (ВГС) и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Даклатасвир является ингибитором неструктурного белка 5A(NS5A), многофункционального протеина, необходимого для репликации ВГС, и таким образом подавляет два этапа жизненного

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ  
ЛП-003022-11 04 16  
СОГЛАСОВАНО

Внимательно прочитайте эту Инструкцию перед тем, как начать прием этого лекарства.

- Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.
- Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.
- Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Сунвепра® (Sunvepra®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:  
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Сунвепра®  
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ (МНН): Асунапревир (Asunaprevir)  
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы мягкие

### СОСТАВ

Каждая капсула содержит:

*Активное вещество:* Асунапревир 100,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* среднецепочечные триглицериды 150,0 мг, глицеромонокаприлокапроат (тип I) 150,0 мг, полисорбат 80 99,5 мг, бутилгидрокситолуол 0,5 мг; *оболочка:* желатин 168,0 мг, сорбитола и сорбитана раствор 60,4 мг, глицерин 50,4 мг, титана диоксид 2,0 мг, чернила Opacode® Monogramming Ink, черные\* q.s.

\* - Состав чернил: этанол/этилацетат (SDA 35A стирт)\*\*, пропиленгликоль, железа оксид черный, поливинилацетата фталат, вода очищенная, изопропиловый стирт, полиэтиленгликоль, аммония гидроксид.

\*\* - этанол, денатурированный этилацетатом.

### ОПИСАНИЕ

Мягкие желатиновые капсулы овальной формы, непрозрачные, от белого до светло-желтого цвета, с маркировкой «BMS» черного цвета на первой строке и маркировкой «711» черного цвета на второй строке (под «BMS»); содержимое капсул – светло-желтый прозрачный раствор.

### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное средство

Код АТХ: J05AE15

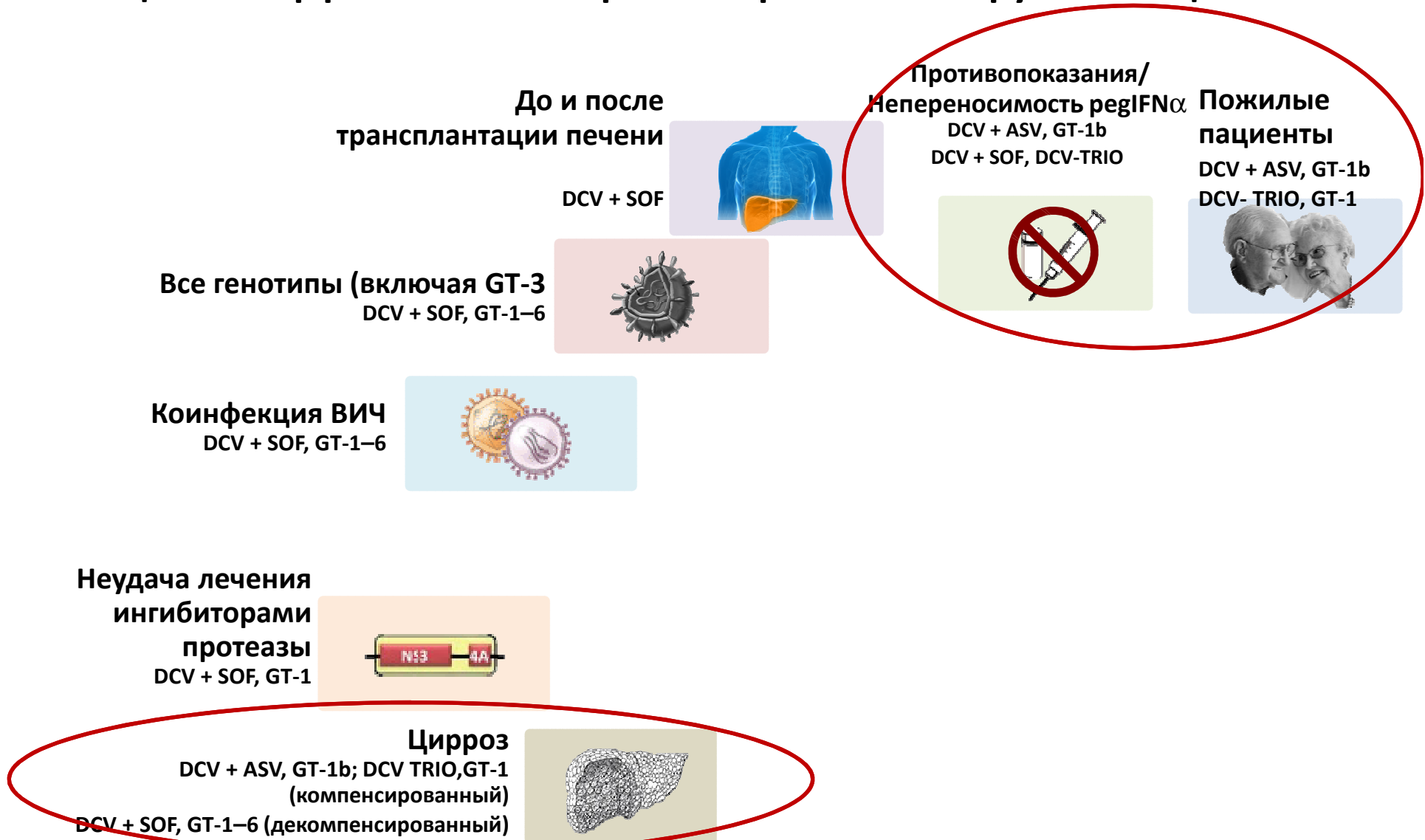
### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фармакодинамика

Асунапревир представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С (ВГС) и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Асунапревир является ингибитором комплекса сериновой протеазы белков NS3/4A ВГС. Ферментный

# Цель компаний-разработчиков ПППД в клинических исследованиях по лечению больных ХГС

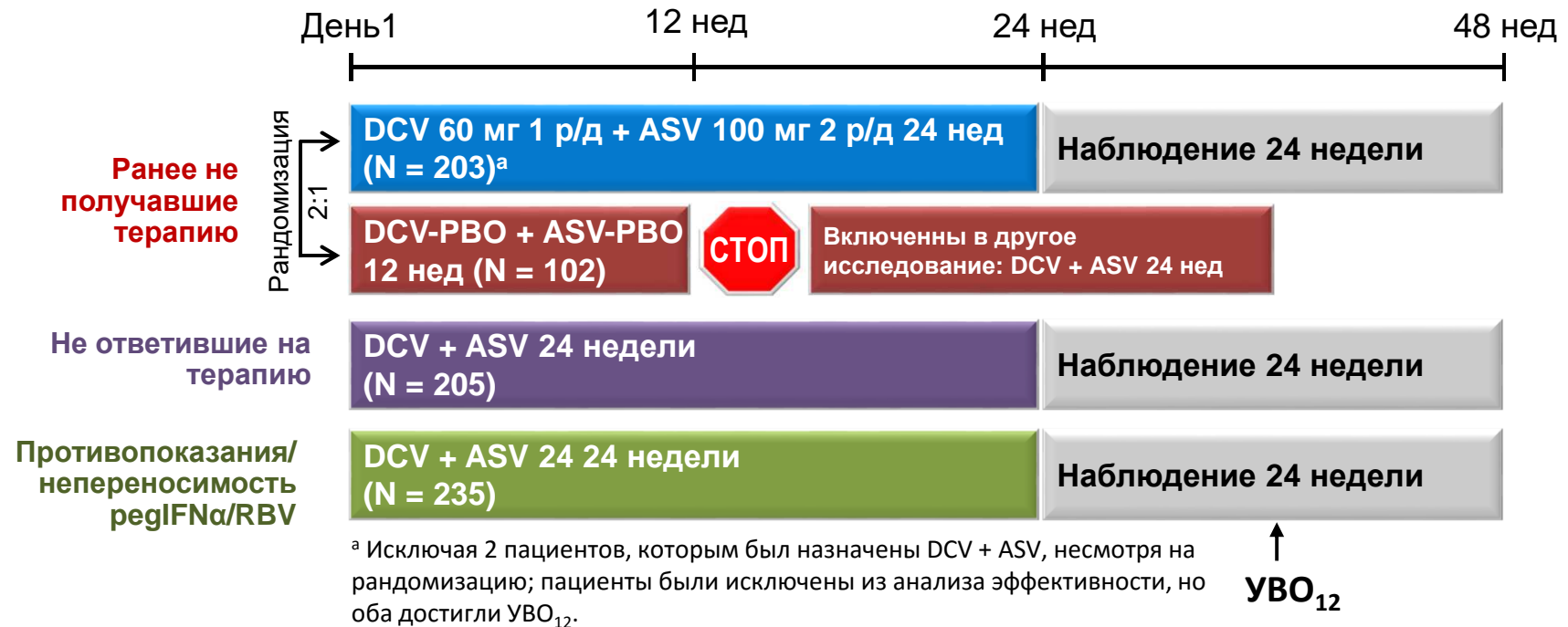
## оценить эффективность терапии в различных группах пациентов



ASV, Асунапревир; GT, генотип; IFN, интерферон; HCV, вирус гепатита С; ВИЧ, Вирус иммунодефицита человека; Peg, пегилированный, SOF, софосбувир.

**Комбинация DCV/ASV  
зарегистрирована в таких странах,  
как Япония, Тайвань, Сингапур,  
Южная Корея, Австралия, Турция,  
Канада**

# Даклатасвир + Асунапревир для лечения пациентов с GT 1b: исследование HALLMARK-DUAL (AI447-028)



- Пациенты, инфицированные ВГС, генотип 1b
  - Не получавшие ранее терапии
  - Не ответившие: нулевой или частичный ответ на терапию pegIFN $\alpha$ /RBV
  - Пациенты, имеющие противопоказания/непереносимость (получавшие и не получавшие ранее терапию PegIFN $\alpha$ /RBV) ввиду:
    - Депрессии
    - Анемии/нейтропении
    - Компенсированного фиброза/цирроза (F3/F4) с тромбоцитопенией

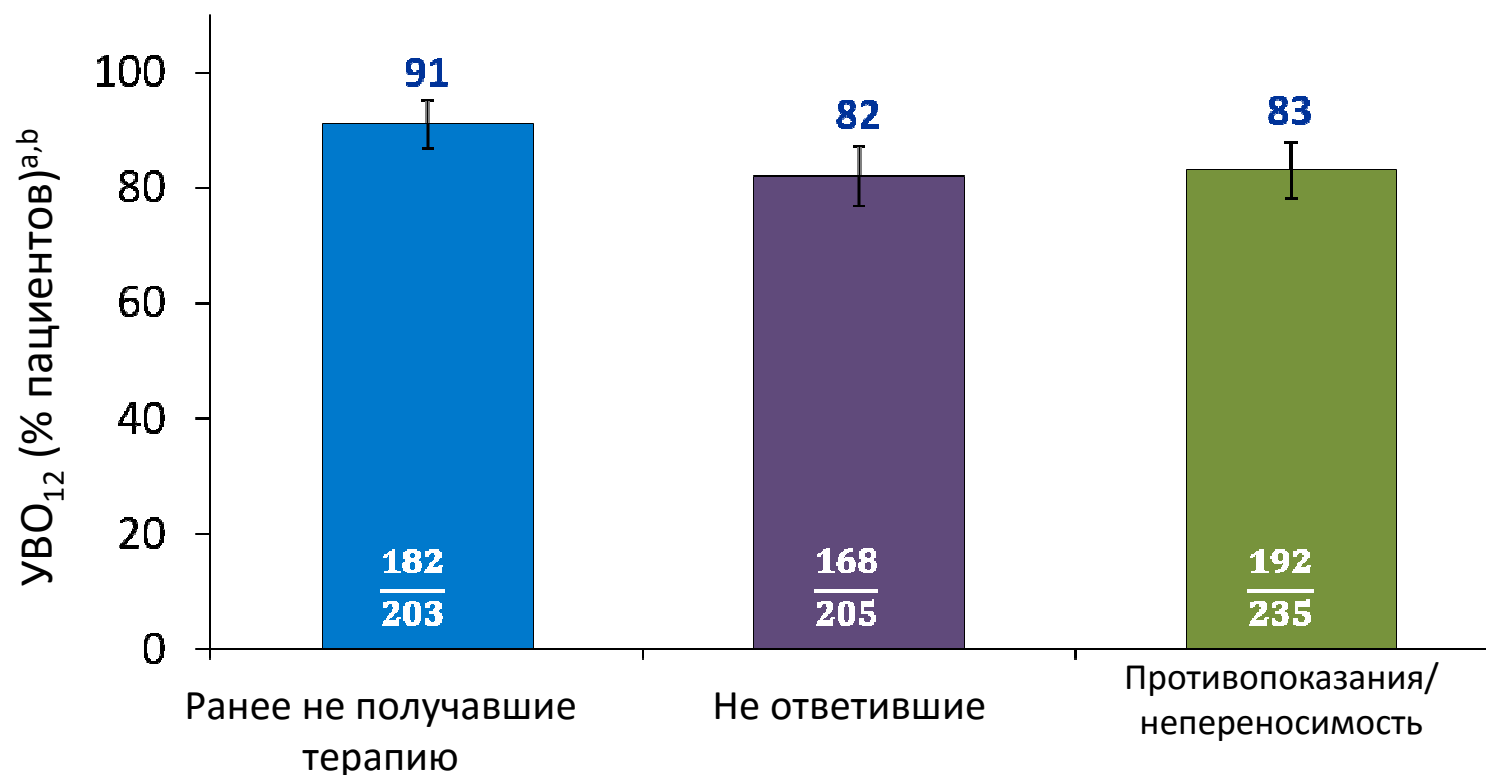
## Исследование HALLMARK-DUAL (AI447-028): исходные характеристики пациентов

Параметр	Не получавшие лечения DCV + ASV (N = 205)	Не получавшие лечения Плацибо (N = 102)	Не ответившие <sup>a</sup> (N = 205)	Противопоказания/ непереносимость <sup>b</sup> (N = 235)
Возраст, годы, медиана	55	54	58	60
Муж, n (%)	101 (49)	54 (53)	111 (54)	98 (42)
Раса, n (%)				
Европ.	135 (66)	59 (58)	148 (72)	169 (72)
Негр.	14 (7)	8 (8)	10 (5)	10 (4)
Азиат.	52 (25)	33 (32)	45 (22)	56 (24)
HCV RNA, n (%)				
< 800,000 МЕ/мл	53 (26)	26 (25)	27 (13)	48 (20)
≥ 800,000 МЕ/мл	152 (74)	76 (75)	178 (87)	187 (80)
<b>Цирроз, n (%)</b>	<b>33 (16)</b>	<b>16 (16)</b>	<b>63 (31)</b>	<b>111 (47)</b>
<i>IL28B</i> генотип, n (%)				
CC	76 (37)	N/A	29 (14)	82 (35)
Non-CC	129 (63)	N/A	173 (84)	143 (61)

<sup>a</sup> Включая 119 (58%) не ответивших, 84 (41%) частично ответивших, и 2 (1%) с возвратом виремии.

<sup>b</sup> Включая 71 (30%) пациентов с депрессией, 87 (37%) с анемией/нейтропенией и 77 (33%) с компенсированным выраженным фиброзом/циррозом с тромбоцитпенией (6 с выраженным фиброзом [F3], 70 с циррозом [F4] и у 1 не сообщалось).

## Исследование HALLMARK-DUAL: УВО12 Даклатасвир/асунапревир



- УВО<sub>12</sub> – через 12 недель после окончания терапии
  - Ранее не получавшие терапию: 91%
  - Не ответившие: 82%
  - Имеющие противопоказания/непереносимость: 83%

<sup>a</sup> РНК ВГС < нижнего предела определения (25 МЕ/мл).

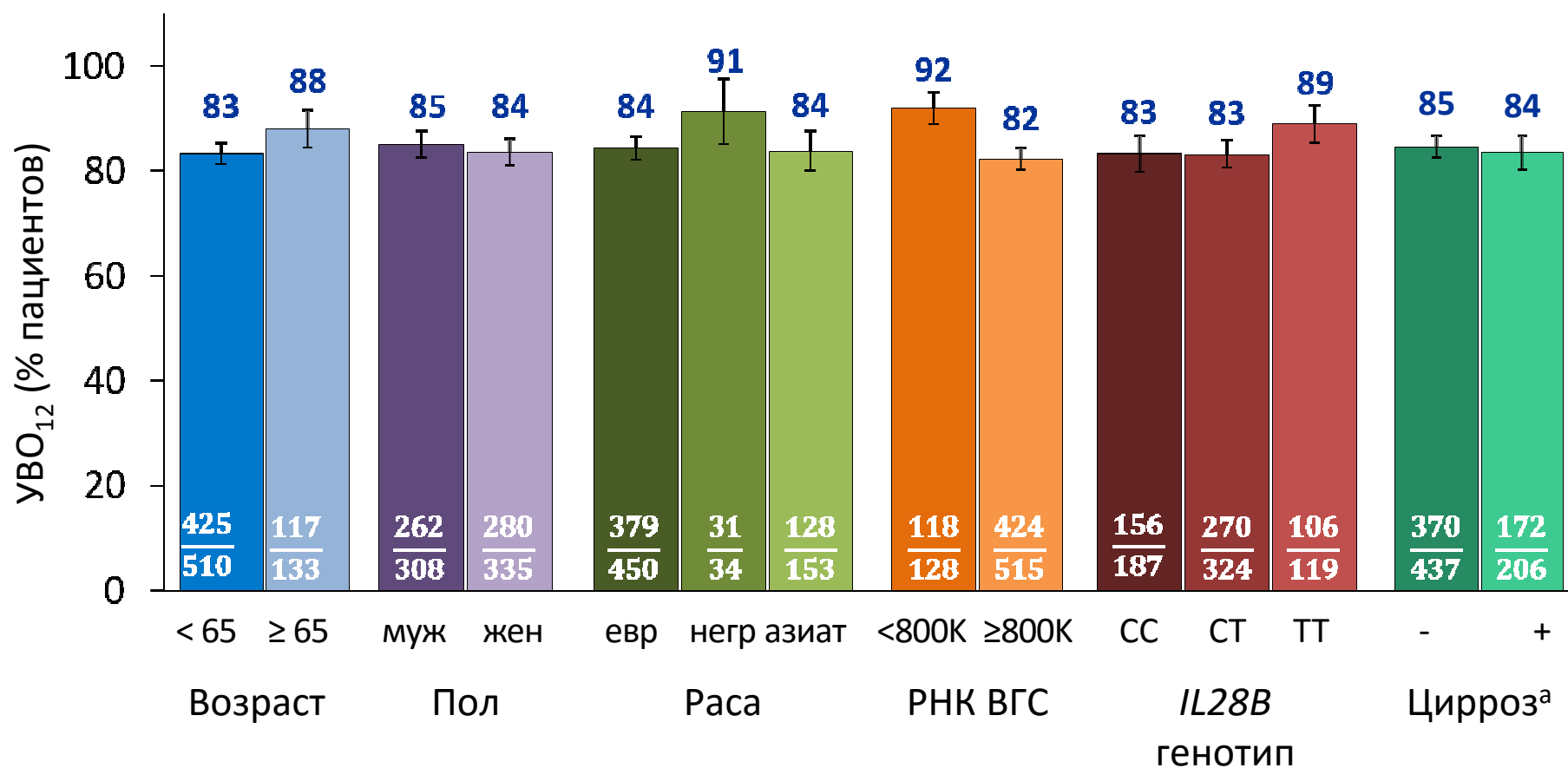
<sup>b</sup> Пациенты с отсутствующими данными УВО<sub>12</sub> расценивались как неудача терапии.

Manns M., Pol S., Jacobson I. et al. Lancet, 2014



# Исследование HALLMARK-DUAL: вирусологический ответ в зависимости от исходных характеристик

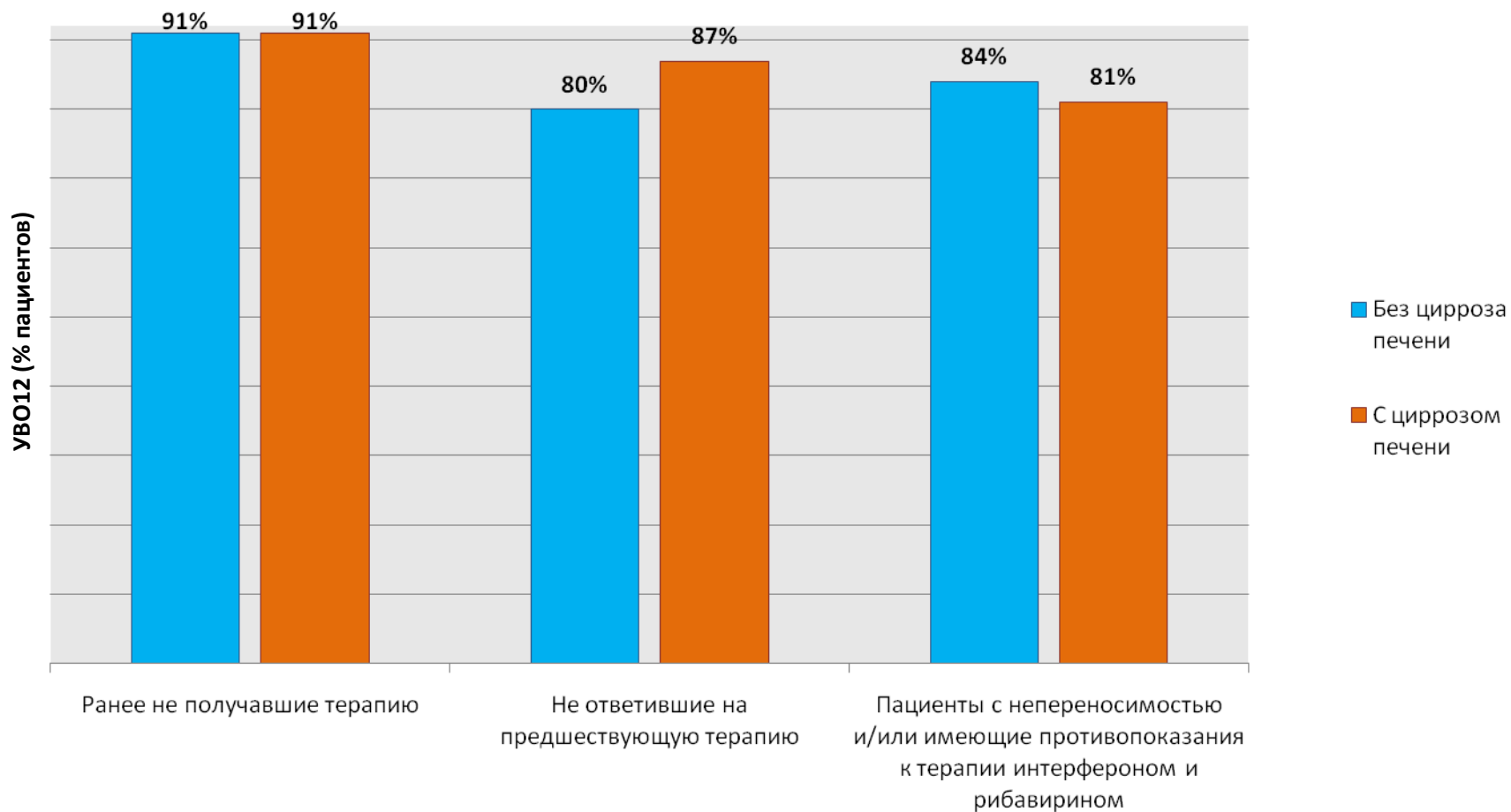
Терапия комбинацией Даклинза/Сунвепра



- Частота достижения УВО<sub>12</sub> одинакова в группах с наличием и без цирроза

# Исследование HALLMARK-DUAL: даклатасвир/асунапревир

## Высокая эффективность вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза<sup>1</sup>

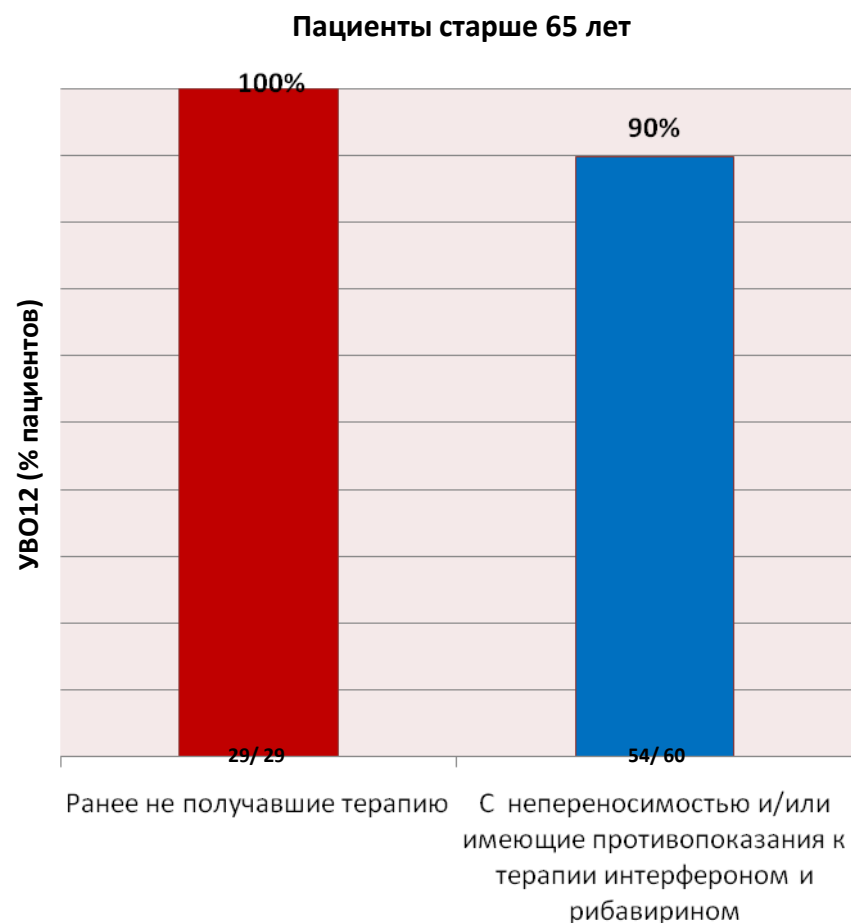


1. Kao J-H. et al. EASL 2014, Poster P-1300.

# Исследование HALLMARK-DUAL: даклатасвир/асунапревир

## Высокая эффективность у пожилых пациентов (старше 65 лет)

- УВО12 **100% у пациентов старше 65 лет**, ранее не получавших терапию<sup>1</sup>
- Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов



1. Manns M. et al. Lancet 2014; 384: 1597-605.

## HALLMARK-DUAL

Не выявлено различий по частоте развития НЯ и лабораторных отклонений 3/4 степени в группах получавших даклатасвир/асунапревир и плацебо

Пациенты, n (%)	Не получавшие лечения DCV + ASV (N = 205) <sup>a</sup>	Не получавшие лечения Плацебо (N = 102)	Различие vs плацебо (95% ДИ)
<b>Серьезные НЯ</b>	7 (3)	1 (1)	N/A
<b>НЯ, приведшие к прекращению терапии</b>	3 (1)	0	N/A
<b>Частые НЯ(≥ 10% )</b>			
Головная боль	42 (20)	17 (17)	N/A
слабость	35 (17)	18 (18)	N/A
тошнота	23 (11)	12 (12)	N/A
диарея	22 (11)	10 (10)	N/A
<b>Лаб.отклонения 3/4 степени</b>			
гемоглобин (< 90 г/л)	0	1 (1.0)	-1.0 (-2.9, 0.9)
нейтрофилы(< 0.75 x 10 <sup>9</sup> кл/л)	2 (1.0)	1 (1.0)	0 (-2.3, 2.4)
АЛТ (> 5 x ВГН)	4 (2.0)	2 (2.0)	0 (-3.3, 3.3)
АСТ (> 5 x ВГН)	3 (1.5)	1 (1.0)	0.5 (-2.0, 3.0)
Общ. Билирубин (> 2.5 x ВГН)	0	1 (1.0)	-1.0 (-2.9, 0.9)

<sup>a</sup> n = 203 для нарушений лабораторных тестов 3/4 степени по причине исключения 2 пациентов, которые покинули исследование до выполнения первого лабораторного теста.

- **Частота развития НЯ и лабораторных отклонений 3/4 степени были одинаковы в группах DCV + ASV и плацебо у ранее нелеченных пациентов в течение 12 нед терапии**

## Даклатасвир/асунапревир : терапия безопасна и хорошо переносится пациентами с циррозом

Пациенты, n (%)	Пациенты с циррозом (N = 207) <sup>a</sup>	Пациенты без цирроза (N = 438) <sup>a</sup>
Смерть	0	0
Серьезные НЯ	13 (6)	26 (6)
НЯ, приводящие к прекращению лечения <sup>б</sup>	1 (0.5)	9 (2)
<b>Частые НЯ (≥ 10% пациентов)</b>		
Головная боль	51 (25)	108 (25)
Усталость	42 (20)	98 (22)
Диарея	32 (15)	71 (16)
Тошнота	22 (11)	53 (12)
<b>Отклонения лабораторных показателей от нормы 3/4 степени</b>		
Гемоглобин (< 90 г/л)	1 (0.5)	0
Абсолютное число нейтрофилов(< 0.75 x 10 <sup>9</sup> клеток/л)	6 (3)	3 (1)
Лимфоциты (< 0.5 x 10 <sup>9</sup> клеток/л)	5 (2)	3 (1)
Тромбоциты (< 50 x 10 <sup>9</sup> клеток/л)	9 (4)	2 (0.5)
АЛТ (> 5 x ВГН)	3 (1)	12 (3)
АСТ (> 5 x ВГН)	3 (1)	9 (2)
Общий билирубин (> 2.5 x ВГН)	2 (1)	1 (0.2)
<p>НЯ – нежелательное явление; АЛТ - аланинаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; АСТ - аспаратаминотрансфераза.  <sup>a</sup> Включает только пациентов, получавших лечение DCV + ASV.  <sup>б</sup> Наиболее часто – повышение АЛТ/АСТ (7 пациентов; 6/7 пациентов, включая пациентов с циррозом, достигали УВО<sub>12</sub>).</p>		

# Даклинза® (даклатасвир): мощный пангенотипический ингибитор комплекса репликации NS5A<sup>1</sup>

- Домен 1 протеина NS5A идентичен у всех основных генотипов вируса гепатита С<sup>2</sup>
- Даклатасвир высоко активен против всех генотипов вируса гепатита С: 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a<sup>1</sup>



# Совальди (софосбувир): пангенотипический ингибитор комплекса репликации NS5B<sup>3</sup>

- Зарегистрирован в РФ в марте 2016 г.
- Пан-генотипический ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B вируса гепатита С

1. Инструкция по медицинскому применению препарата даклатасвир 2. Herbst, Expert Opin. Investig. Drugs 2013, 22(10):1337-13463. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата софосбувир

# Исследования комбинации DCV + SOF\*

Исследование	Страна	Режим	GT	Пациенты	Длительность терапии	УВО <sub>12</sub> <sup>a</sup> %	n/N
<a href="#">444-040</a>	США, Пуэрто Рико	DCV + SOF ± RBV	1	Наивные	12 or 24	99 <sup>b</sup>	125/126
			2	Наивные	24	96 <sup>b</sup>	25/26
			3	наивные	24	89 <sup>b</sup>	16/18
			1	PI неответчики	24	100 <sup>b</sup>	41/41
<a href="#">ALLY-1 (444-215)</a>	США	DCV + SOF + RBV	1–6	Цирроз и после трансплантации	12	NA	110 est.
<a href="#">ALLY-3 (444-218)</a>	США, Пуэрто Рико	DCV + SOF	3	Наивные Ранее получавшие лечение	12	90 86	91/101 44/51
<a href="#">ALLY-3+ (444-326)</a>	Австралия, Франция	DCV + SOF + RBV	3	Наивные Ранее получавшие лечение	12 or 16	NA	50 est.
<a href="#">444-237</a>	Германия, Австрия, Швеция, Нидерланды, Норвегия	DCV + SOF ± RBV	1–6	Наивные и ранее получавшие лечение с высоким риском декомпенсации или смерти	24	NA	253 patients reported
<a href="#">444-257</a>	США	DCV + SOF	1–6	Возвратная инфекция ВГС после трансплантации с Metavir F3/F4, FCH, или декомпенсацией	24	NA	NA

<sup>a</sup>SVR<sub>12</sub> by mITT analysis unless indicated otherwise.

<sup>b</sup>SVR documented on or after posttreatment Week 12.

<sup>c</sup>SVR<sub>12</sub>=97% in 12-week group and 76% in 8-week group. NA, ongoing study; data not yet available.

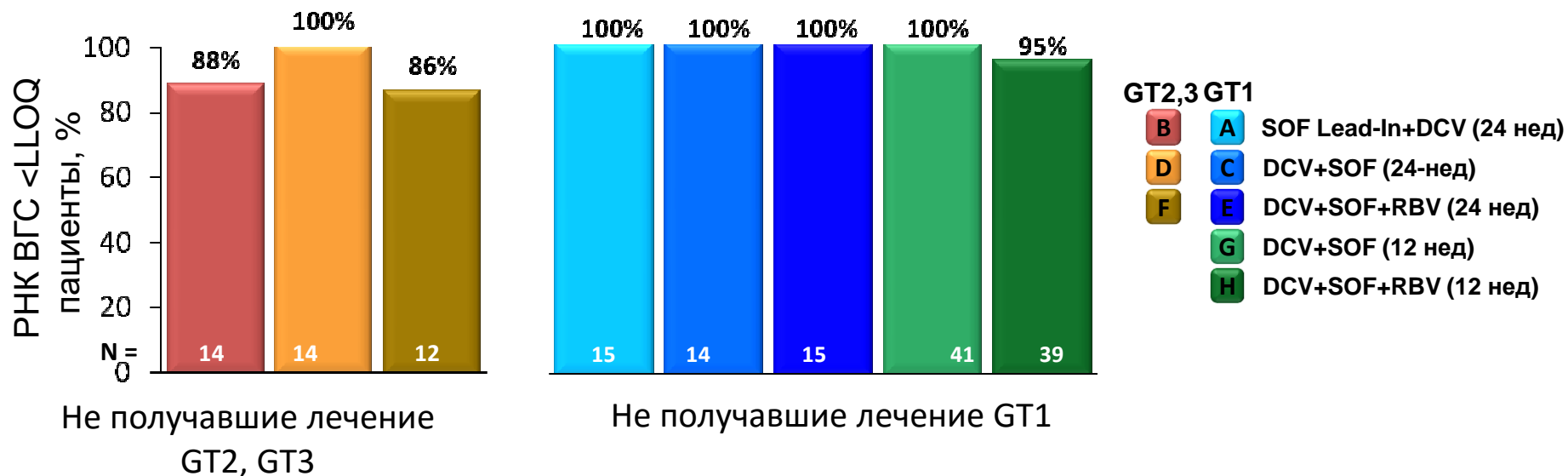
■ Фаза 2 ■ Фаза 3

■ Программы раннего доступа

\*Комбинация не зарегистрирована в РФ

## DCV+SOF\* (040):

### УВО12 у пациентов, ранее не получавших лечение



#### ■ Показатели достижения УВО12 в группах с разными генотипами:

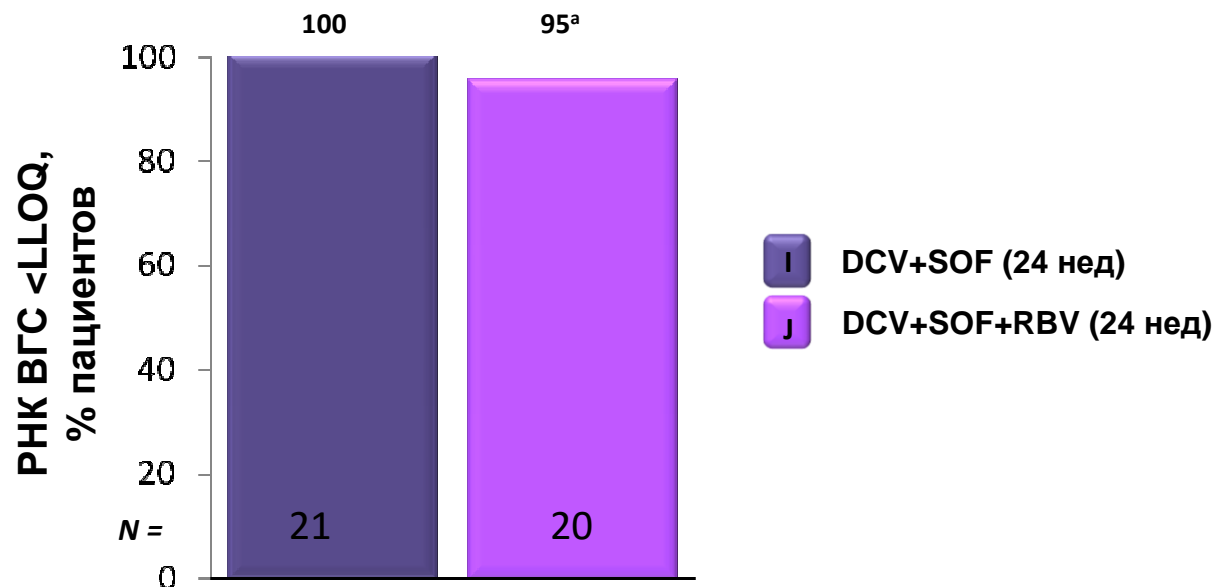
- 98% (129/132) GT1a
- 100% (35/35) GT1b
- 92% (24/26) GT2
- 89% (16/18) GT3

LLOQ = lower limit of quantitation (25 IU/mL), SOF = sofosbuvir; DCV = daclatasvir; RBV = ribavirin; EOT = end of treatment; SVR = sustained virologic response.



## DCV+SOF\* (040):

### УВО12 у пациентов ранее не ответившие на ИП



- 40 из 41 пациентов достигли УВО12, 1 пациент – недоступны данные на 12 нед
- 33 из 41 пациентов - не ответившие на TVR, 8 - ВОС
- 100% пациентов достигли УВО24

LLOQ = lower limit of quantitation (25 IU/mL), SOF = sofosbuvir; DCV = daclatasvir; RBV = ribavirin; EOT = end of treatment; SVR = sustained virologic response; PI = protease inhibitor.

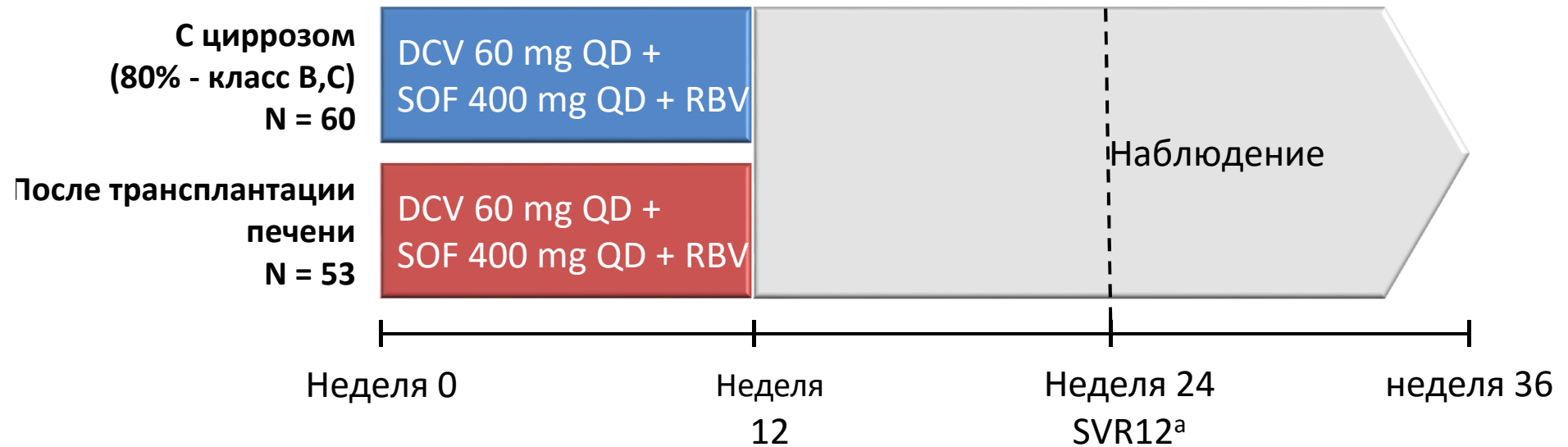
<sup>a</sup>One patient with missing data at posttreatment week 12.

# DCV+SOF\* (040):

## Заключение

- Высокий уровень достижения УВО(mITT)
  - 98% в группе GT-1 вне зависимости от субтипа и предшествующей терапии
  - 91% в группе пациентов с GT2/3
- Наиболее часто наблюдаемое НЯ - слабость
- Не наблюдалось повышения уровней АСТ, АЛТ или общего билирубина 3-4 степени
  
- Высокий уровень достижения УВО при терапии в группах пациентов и исходными неблагоприятными характеристиками
  - HCV GT3 и 1a
  - Non-CC *IL28B* генотип
- Результаты исследования подтвердили концепцию о возможности излечения ХГС у пациентов, ранее не ответивших на терапию TVR- или ВОС

# DCV+SOF+ RBV\* у пациентов циррозом печени: дизайн исследования ALLY-1



- Первичная конечная точка: УВО 12 при ГТ 1 в каждой группе
- 12 недель терапии: DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV
  - RBV начальная доза 600 мг/день, с повышением дозы до 1000 мг/день под контролем уровня Hgb и CrCl
- Пациенты, у которых терапия прервана по причине трансплантации печени, могут продолжить терапию после трансплантации еще 12 недель.

<sup>a</sup> HCV RNA < lower limit of assay quantitation (LLOQ) at posttreatment Week 12 by Roche HCV COBAS TaqMan Test v2.0 (LLOQ 25 IU/mL).

# DCV+SOF+RBV\* (ALLY-1):

## Критерии включения/исключения

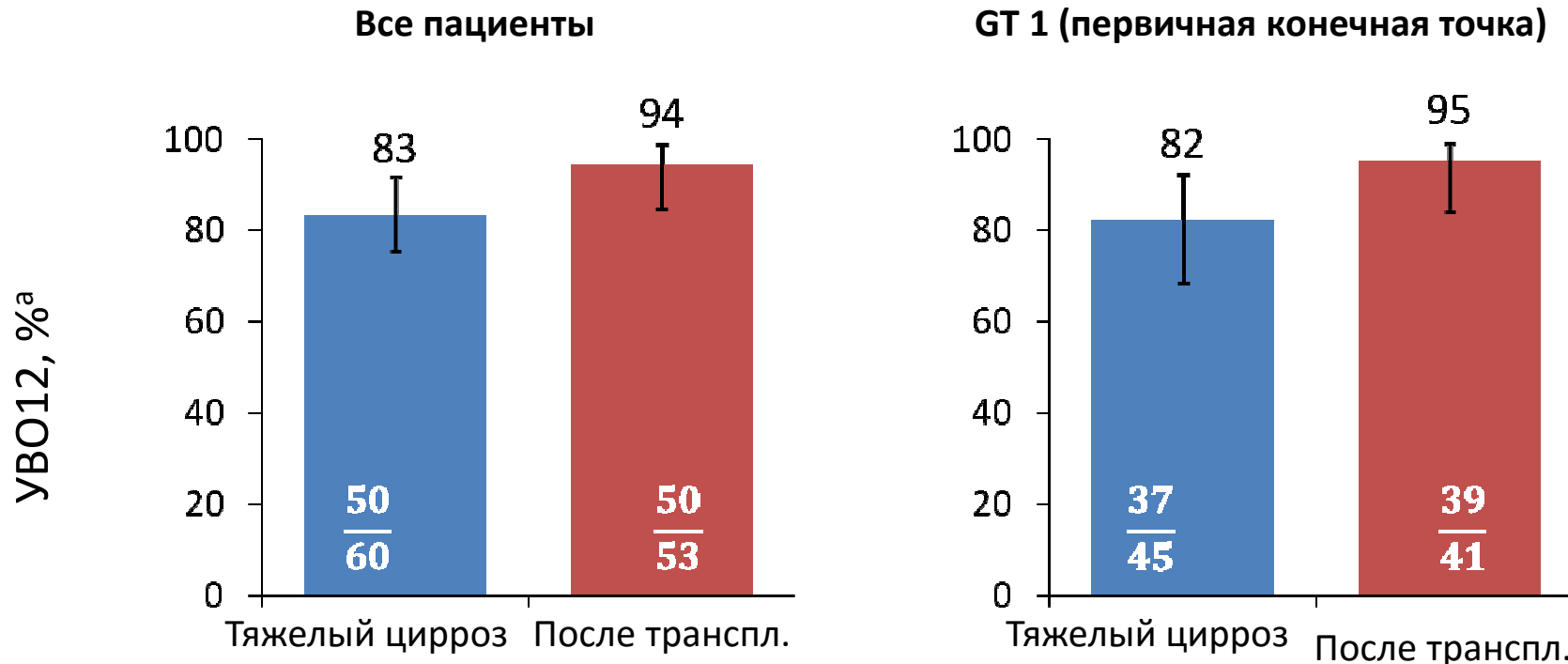
- Пациенты ранее не получавшие лечения и имеющие любой генотип ВГС
- Неудача при лечении DAA , кроме ингибиторов NS5A

### Две группы

Пациенты с циррозом	Пациенты после трансплантации
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Класс по Чалд-Пью А, В, С</li><li>■ MELD 8-40</li><li>■ ГЦК допустима</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ <math>\geq 3</math> месяца после трансплантации</li><li>■ Отсутствие данных за отторжение трансплантата на момент включения</li><li>■ Другая иммуносупрессивная терапия</li></ul>

## DCV+SOF + RBV\* (ALLY-1):

Пациенты с ХГС и циррозом или рецидивом виремии после трансплантации: УВО в группах



- **12 нед терапии: DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV**
- При регрессивном анализе не выявлено различий в эффективности терапии в зависимости от возраста, пола, *IL28B*, или РНК ВГС в группе пациентов с тяжелым циррозом и GT 1 ВГС

<sup>a</sup> HCV RNA < LLOQ (25 IU/mL); error bars reflect 95% confidence intervals.

# DCV+SOF+RBV\* (ALLY-1):

## Безопасность и переносимость терапии

Событие, n (%)	С циррозом N = 60	После трансплантации N = 53
Смерть	0	0
Серьезные НЯ <sup>a</sup>	10 (17)	5 (9)
Степень 3 или 4 НЯ <sup>b</sup>	11 (18)	4 (8)
Исключение по причине НЯ		
Все препараты исследования	1 (2) <sup>c</sup>	1 (2) <sup>d</sup>
Только Рибавирин	10 (17)	4 (8)
НЯ (любой уровень) на терапии в $\geq 10\%$ у пациентов в каждой группе, n (%)		
Головная боль	9 (15)	19 (36)
Слабость	11 (18)	15 (28)
Анемия <sup>e</sup>	12 (20)	10 (19)
Диарея	5 (8)	10 (19)
Тошнота	10 (17)	3 (6)
Артралгия	1 (2)	7 (13)

<sup>a</sup>All considered unrelated to study medication.

<sup>b</sup>Four events (anemia, non-cardiac chest pain, arthralgia, headache) considered related to study medication.

<sup>c</sup>All treatment discontinuation at the time of transplantation; patient achieved SVR12.

<sup>d</sup>Due to headache after 4 weeks of treatment; patient achieved SVR12.

<sup>e</sup>Anemia events as reported by study investigators.

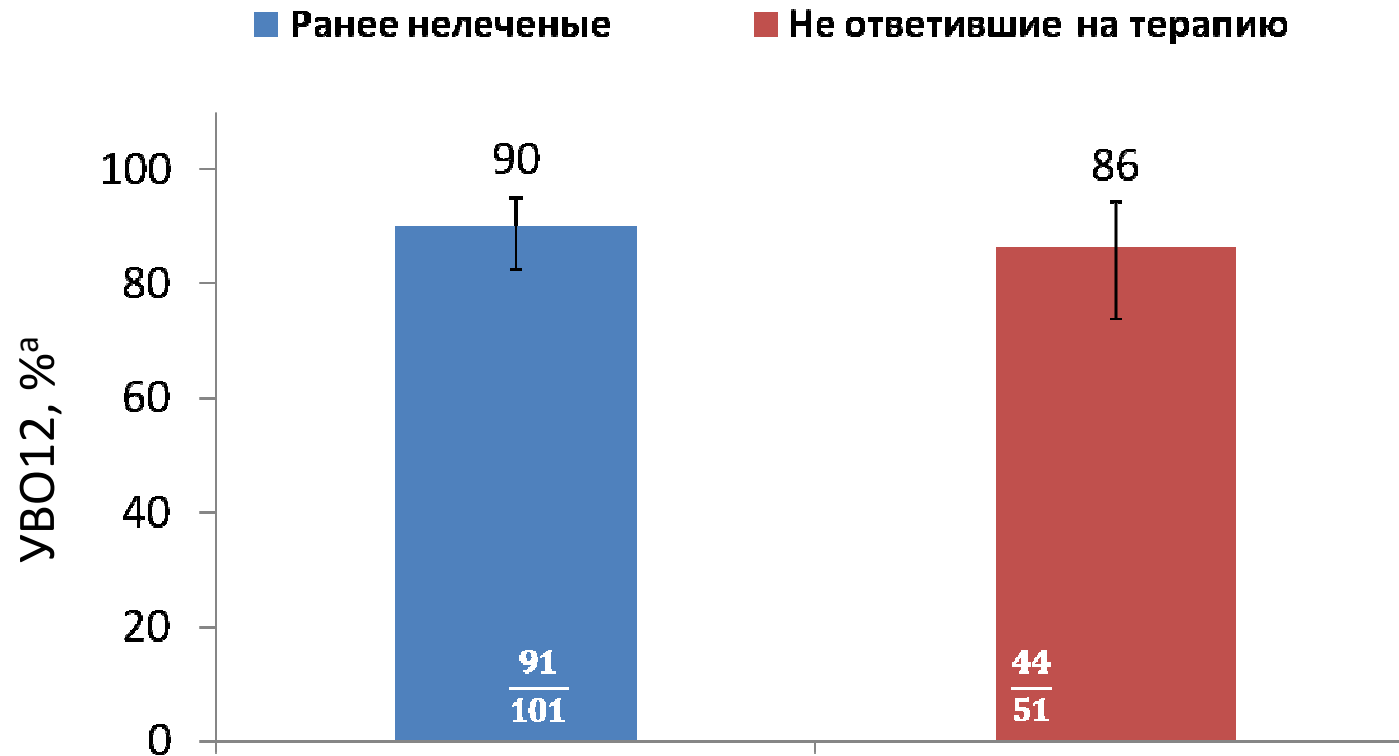
## DCV+SOF+RBV\* (ALLY-1):

### Выводы

- УВО12 в диапазоне >90% у пациентов с классом цирроза по Чайлд-Пью А и В, и несколько ниже в классе С по Чайлд-Пью
- УВО12 был достигнут в 94% у пациентов с рецидивом ВГС и трансплантацией печени
- Комбинация DCV+SOF+RBV в течении 12 недель показала безопасность и хорошую переносимость в обеих когортах

# DCV+SOF\* (ALLY-3):

## УВО12 у пациентов с ХГС и генотпом 3 ВГС:



- 12 недель терапии: DCV 60 mg + SOF 400 mg

<sup>a</sup> HCV RNA < LLOQ (25 IU/mL); error bars reflect 95% confidence intervals.



# DCV+SOF\* (ALLY-3):

## Безопасность и переносимость терапии

Параметры	Все пациенты N = 152 n (%) <sup>a</sup>
Смерть	0
Серьезное НЯ	1 (1) <sup>b</sup>
НЯ ставшее причиной исключения из исследования	0
НЯ , степень 3	3 (2) <sup>c</sup>
НЯ, степень 4	0
<b>НЯ у ≥ 10% пациентов (любой степени)</b>	
Головная боль	30 (20)
Слабость	29 (19)
Тошнота	18 (12)
<b>Лабораторные отклонения 3 степени</b>	
Нв < 9.0 г/дл	0
Нейтрофилы, абс < 0.75 × 10 <sup>9</sup> /л	0
Лимфоциты, абс < 0.5 × 10 <sup>9</sup> /л	1 (1)
Тромбоциты < 50 × 10 <sup>9</sup> /л	2 (1)
МНО > 2 × Ед	2 (1)
Липаза > 3 × Ед	3 (2)

<sup>a</sup> On-treatment events for death and adverse events; treatment-emergent events for Grade 3/4 laboratory abnormalities.

<sup>b</sup> One event of gastrointestinal hemorrhage at Week 2, considered not related to study treatment.

<sup>c</sup> Arthralgia in 1 patient; food poisoning, nausea, and vomiting in 1 patient; and serious adverse event of gastrointestinal hemorrhage in 1 patient.

## DCV+SOF\* (ALLY-3):

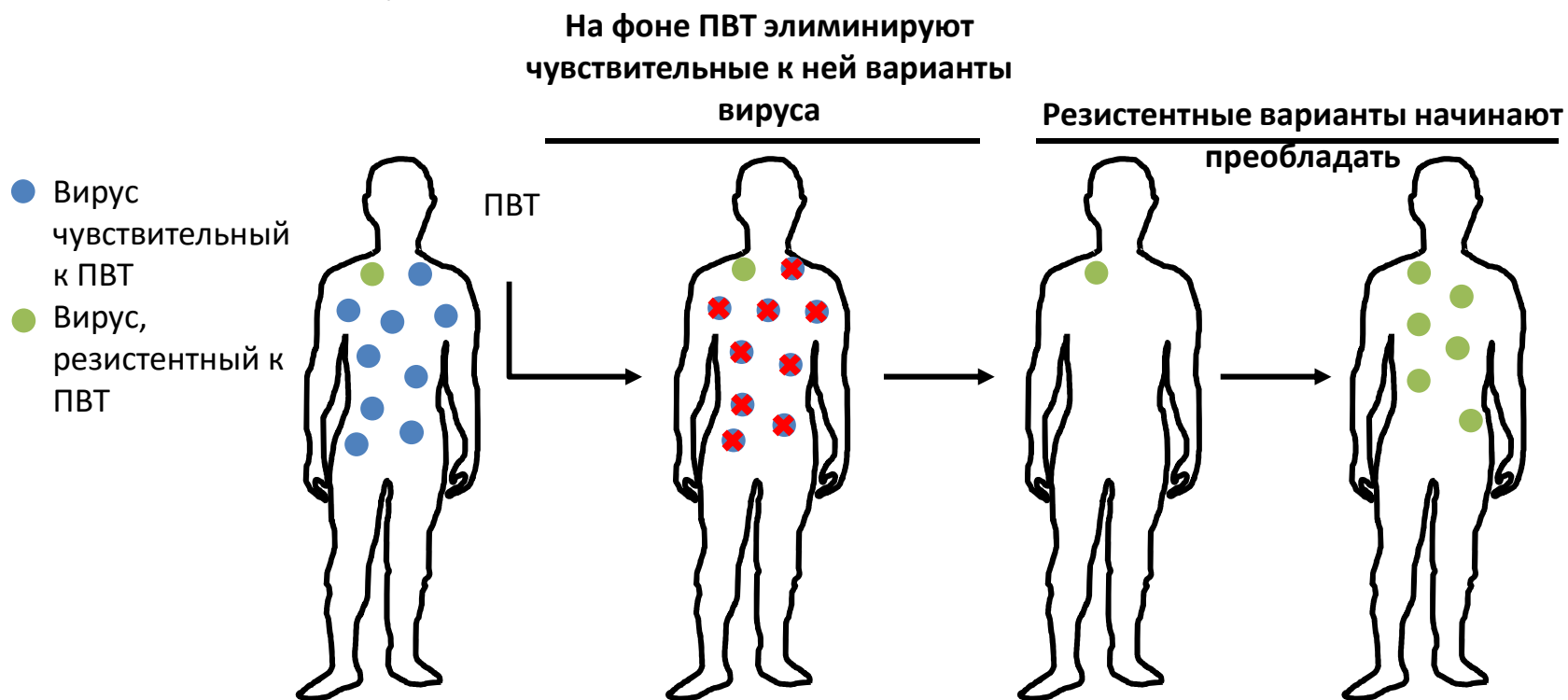
### Выводы

- У пациентов с GT 3 Комбинация DCV + SOF при приеме в течении 12 недель показала высокий уровень УВО 12 (ранее не получавшие лечения - 90%; ранее не ответившие - 86%)
  - Пациенты без цирроза показали высокий уровень УВО - до 96%
  - Не было зафиксировано случаев вирусологического прорыва
- Комбинация DCV + SOF является безопасной и хорошо переносимой

## Что такое резистентность к ПППД?

**Резистентные к лечению варианты вируса могут присутствовать в организме больного до лечения и могут отбираться (подвергаться селекции) в процессе проведения ПВТ**

- Популяция ВГС – смесь близкородственных, но различающихся вариантов вирионов в каждом пациенте <sup>[1]</sup>
- Наиболее резистентные варианты могут не обладать выраженной способностью к репликации и могут не выявляться до начала терапии <sup>[2,3]</sup>



1. Pawlotsky JM. Clin Liver Dis. 2003;7:45-66. 2. Kuntzen T, et al. Hepatology. 2008;48:1769-1778.

3. Bartels DJ, et al. J Infect Dis. 2008;198:800-807. Image reproduced and adapted with permission from Forum for Collaborative HIV Research. [www.hivforum.org](http://www.hivforum.org)

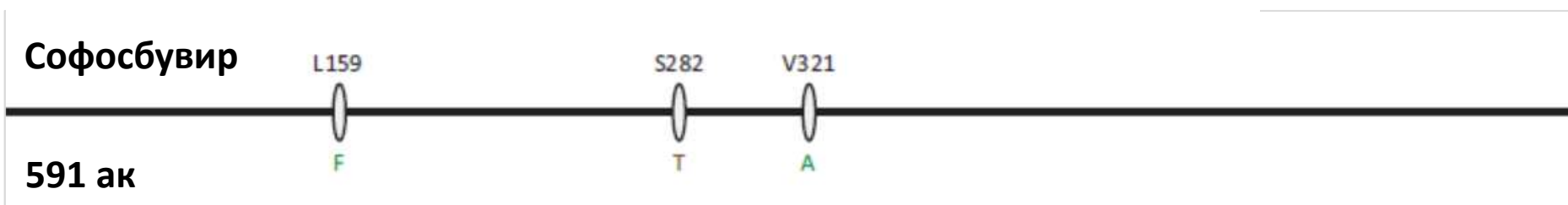
**ПППД не вызывают мутации резистентности!**  
**В процессе проведения ПВТ в организме могут остаться**  
**вирионы, устойчивые к действию определенного**  
**препарата с прямым противовирусным действием**

- Вирус существует в организме в виде гетерогенной популяции – квазивида
- Среди различных вариантов вируса присутствуют устойчивые к действию лекарственных препаратов;
- Замены, приводящие к резистентности, могут присутствовать в геноме исходного варианта вируса до начала терапии;
- Спектр аминокислотных замен в NS белках, связанных с развитием устойчивости к ПППД, хорошо изучен в ходе клинических исследований;
- Выявление мутаций и полиморфизмов генов ВГС возможно до начала лечения с использованием ПППД ( встречается у 7% пациентов) и это помогает выбрать стратегию лечения и исключить селекцию резистентных штаммов на фоне противовирусной терапии

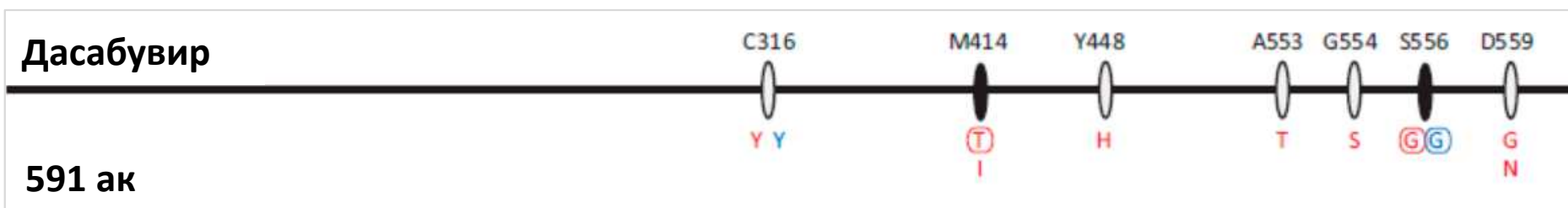
# Аминокислотные замены, связанные с устойчивостью к ингибиторам NS5B

- **S282T** найдена у пациента с HCV 2g., у которого наблюдался вирусологический прорыв через 4 недели после окончания курса лечения софосбувиром
- Несколько пациентов с HCV 3g в течение клин.испытаний софосбувира **L159F**, **V321A**

## NS5B Полимераза (591 а.о.) – Нуклеотидные ингибиторы



## NS5B Полимераза (591 а.о.) – Ненуклеотидные ингибиторы



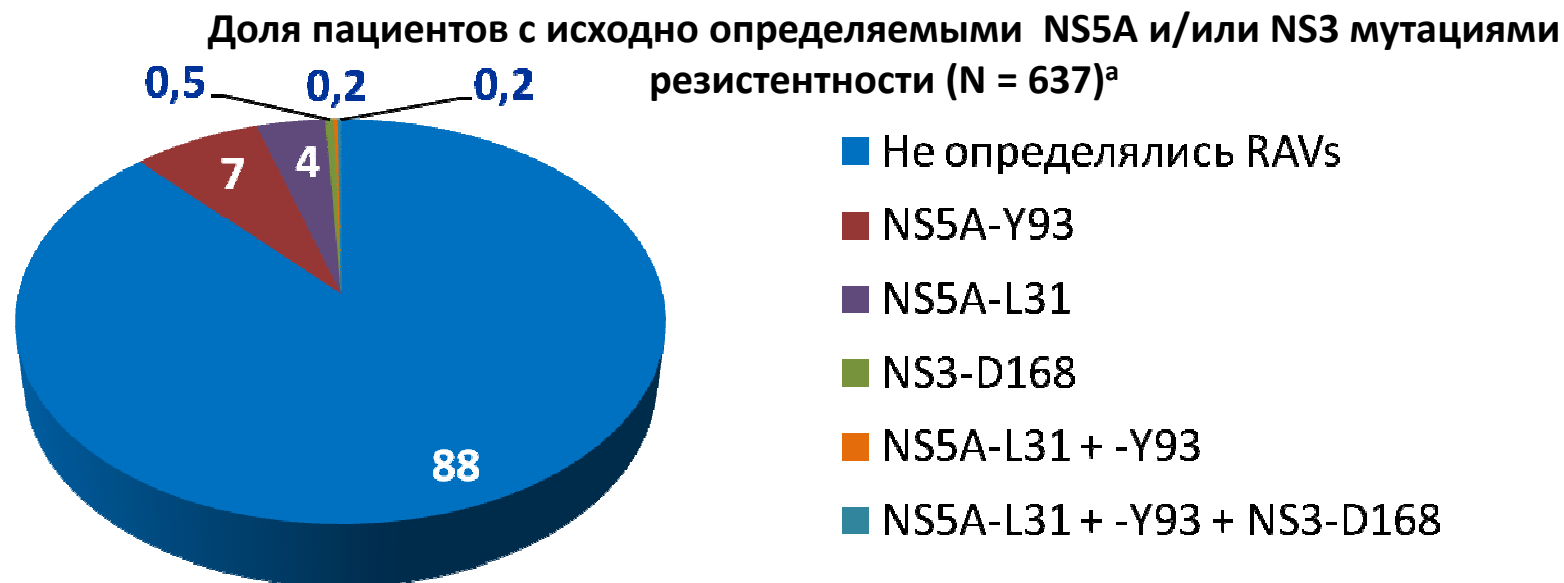
Генотип/субтип HCV: 1a – красный, 1b – синий, 2 – коричневый, 3a – зеленый, 4 – оранжевый.

# Мутации Q80K и частота УВО12 у пациентов с генотипом 1a HCV при лечении Симепревиrom

- Наблюдаемая частота мутации Q80K до начала лечения среди пациентов с генотипом 1a в исследовании фазы 3 была 30% (48% в США и 19% в Европе)

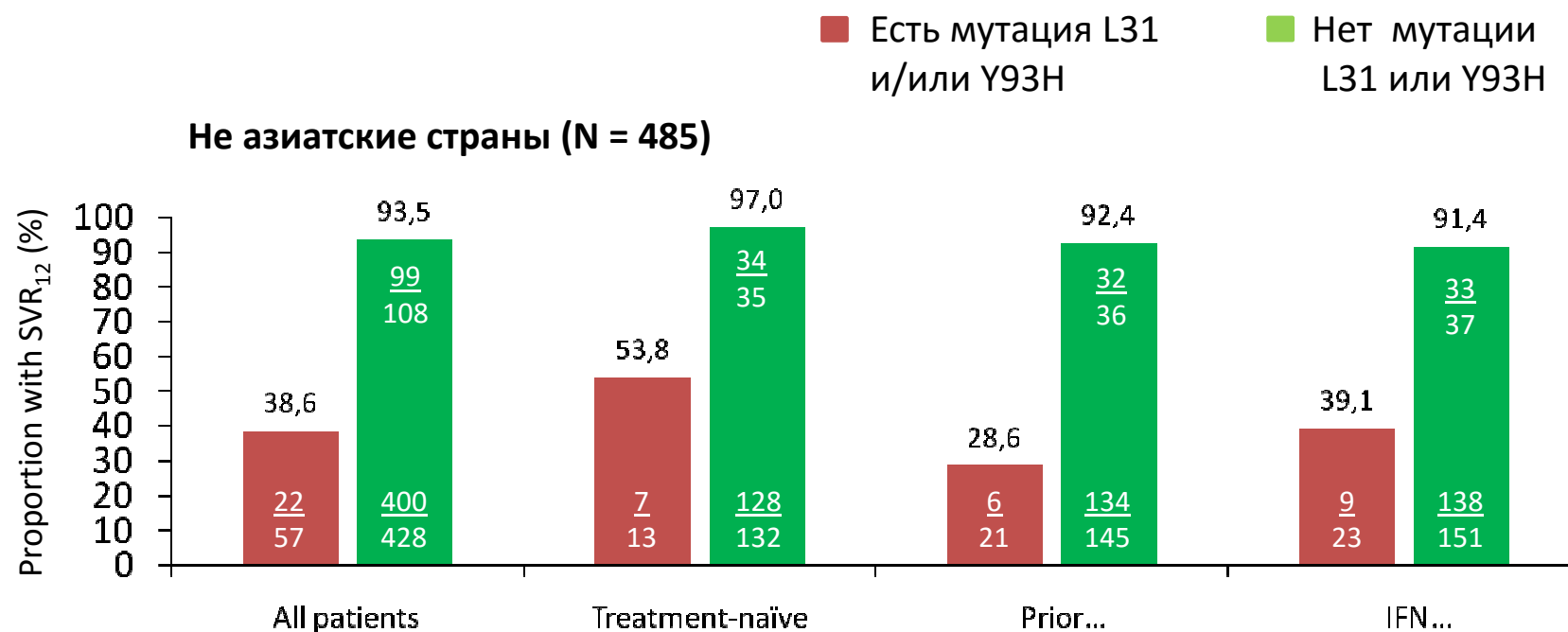
Группа пациентов	Частота	УВО12 у пациентов с генотипом 1a			
		Q80K +		Q80K -	
		Плацебо	Симепревиrom	Плацебо	Симепревиrom
Ранее не получавшие лечение	~ 30%	52%	58%	43%	84%
Рецидив		30%	47%	27%	79%
Частичный ответ		0%	38%	17%	65%
Нулевой ответ		0%	75%	0%	38%

## Исследование HALLMARK-DUAL: даклатасвир/асунапревир исходные варианты региона NS5A ВГС, связанные с резистентностью к лечению (MP)



- Исходно, мутации резистентности в NS5A и/или NS3 определялись у 76 ( $\approx 12\%$ ) пациентов
  - 28 из 73 с определяемыми мутациями NS5A-L31 и/или -Y93 достигли УВО<sub>12</sub>
  - 2 из 4 пациентов с мутацией NS3-D168E достигли УВО<sub>12</sub>
  - Другие исходно определяемые мутации NS5A и NS3 не оказывали влияния на достижение вирусологического ответа
- На момент неудачи терапии, у 61 из 79 пациентов с определяемыми мутациями резистентности определялась комбинация 3 мутаций (NS5A-L31, NS5A-Y93 и NS3-D168)

# DCV/ASV Частота достижения УВО 12 в зависимости от предыдущего опыта лечения и наличия мутаций до лечения

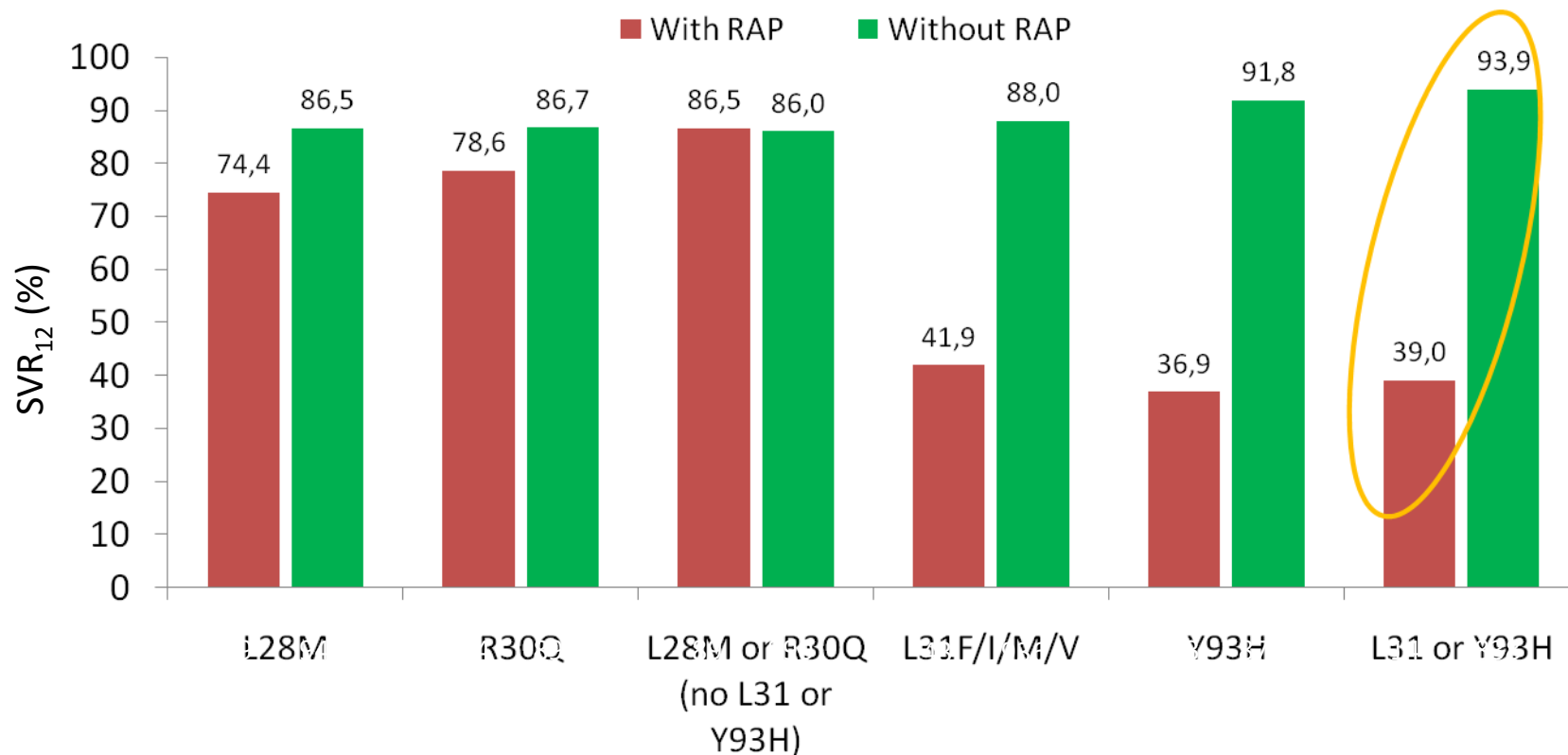




## DCV/ASV

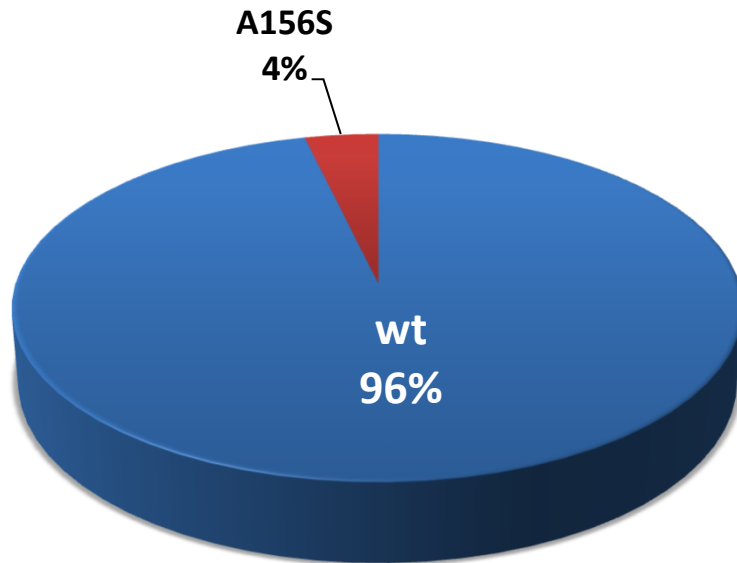
### УВО при терапии в зависимости от исходного статуса по МР (обобщенный анализ)

Пациенты с GT-1b с данными об исходных последовательностях, исключая не вирусологические неудачи (N = 979)



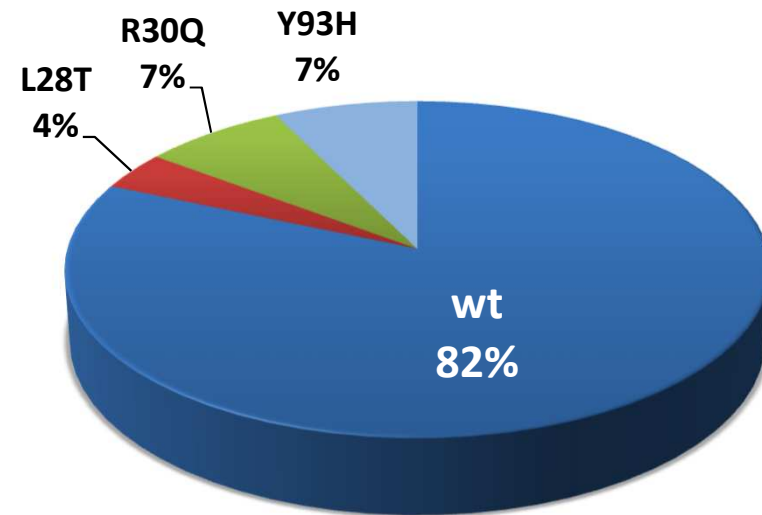
- Среди всех пациентов с GT-1b только исходное наличие МР L31 или Y93 ассоциировалось со снижением вероятности достижения УВО<sub>12</sub> после лечения DCV+ASV

# Мутации устойчивости к препаратам ППД в NS3, NS5A-регионах HCV у наивных пациентов в Москве



**NS3**

**N=27, 1b HCV**



**NS5A**

**Чуланов В.П. 2015**

## Не только резистентность !

- Непременным условием эффективного воздействия на ВГС является достаточная концентрация противовирусного препарата в организме. При адекватном количестве действующего вещества подавляется репликация не только дикого штамма ВГС, но и его менее чувствительных к терапии вариантов.
- В связи с этим при проведении ПВТ с применением ПППД особое значение имеют приверженность больного к лечению и точное соблюдение им схемы терапии.

### Исследование HALLMARK NIPPON (026)

- Приверженность ПВТ была высокой: у больных с неэффективной предыдущей “двойной” ПВТ – 83,9%, у больных с непереносимостью/противопоказаниями к ИФН-α – 88,9%.
- Частота УВО24 у больных с высокой приверженностью к лечению ( $\geq 95\%$ ; по количеству принятых таблеток и продолжительности ПВТ) составила 92,7%, с более низкой ( $< 95\%$ ) – 31,0% (среди них у 15 из 29 больных лечение было прервано из-за отсутствия ответа на лечение)

# Оценка эффективности и безопасности терапии даклатасвиром и асунапревиром в японских исследованиях в условиях реальной клинической практики

Hitomi Sezaki<sup>1</sup>, Fumitaka Suzuki<sup>1</sup>, Tetsuya Hosaka<sup>1</sup>, Shunichiro Fujiyama<sup>1</sup>, Hideo Kunimoto<sup>1</sup>, Yushi Sorin<sup>1</sup>, Yusuke Kawamura<sup>1</sup>, Norio Akuta<sup>1</sup>, Masahiro Kobayashi<sup>1</sup>, Yoshiyuki Suzuki<sup>1</sup>, Satoshi Saitoh<sup>1</sup>, Yasuji Arase<sup>1</sup>, Kenji Ikeda<sup>1</sup>, Mariko Kobayashi<sup>2</sup>, Hiromitsu Kumada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Research institute for hepatology, Toranomon Hospital, Kawasaki, Japan

## Задачи и цели

- Первая без-интерфероновая комбинированная терапия в Японии с применением даклатасвира (DCV) и асунапревира(ASV) для пациентов с хроническим гепатитом С генотип 1 была одобрена в сентябре 2014 года.
- Так как в реальной клинической практике популяция пациентов неоднородна, важно понимать, каковы будут результаты лечения у пациентов, не отвечающих критериям включения в регистрационные клинические исследования.
- Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности терапии DCV / ASV на протяжении 24-х недель в Японии в условиях реальной клинической практики.

# Пациенты и методы

- С сентября 2014 года по 31 января 2015 года, 604 пациента с ХГС 1b генотипом, начали терапию DCV / ASV.
- Критериями включения<sup>1</sup> в исследование были: возраст  $\leq 75$  лет, отсутствие данных о ГЦК, гемоглобин  $\geq 8.5$  г/дл, уровень тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^3$ /мл, альбумины  $\geq 3.5$  мг/дл, уровень РНК ВГС  $\geq 5 \log_{10}$  МЕ/мл, и отсутствие предшествующей терапии ПППД.
- Оценивался УВО после лечения и наличие нежелательных явлений (НЯ) во время терапии.
- УВО12 определялся как подтвержденный неопределяемый уровень ДНК ВГС через 12 недель после лечения.
- Вирусологический прорыв определялся как подтвержденное повышение уровня вирусной нагрузки на  $\geq 1 \log_{10}$  /мл от наименьшего снижения РНК ВГС, или повышение уровня РНК ВГС  $\geq 15$  МЕ/мл после достижения неопределяемого уровня.
- Отсутствие вирусологического ответа (ОВО) определялось как определяемый уровень РНК ВГС на момент окончания лечения. Рецидив определялся как подтвержденный уровень РНК ВГС  $\geq 15$  МЕ/мл во время периода наблюдения у пациентов с ранее неопределяемой вирусной нагрузкой.

1. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic hepatitis HCV genotype 1 b infection. Hepatology 2014;2083-2091.

# Пациенты и методы

**Table 1. Исходные характеристики пациентов, получавших терапию Даклатасвиром и Асунапревиром в течение 24 недель в реальной клинической практике**

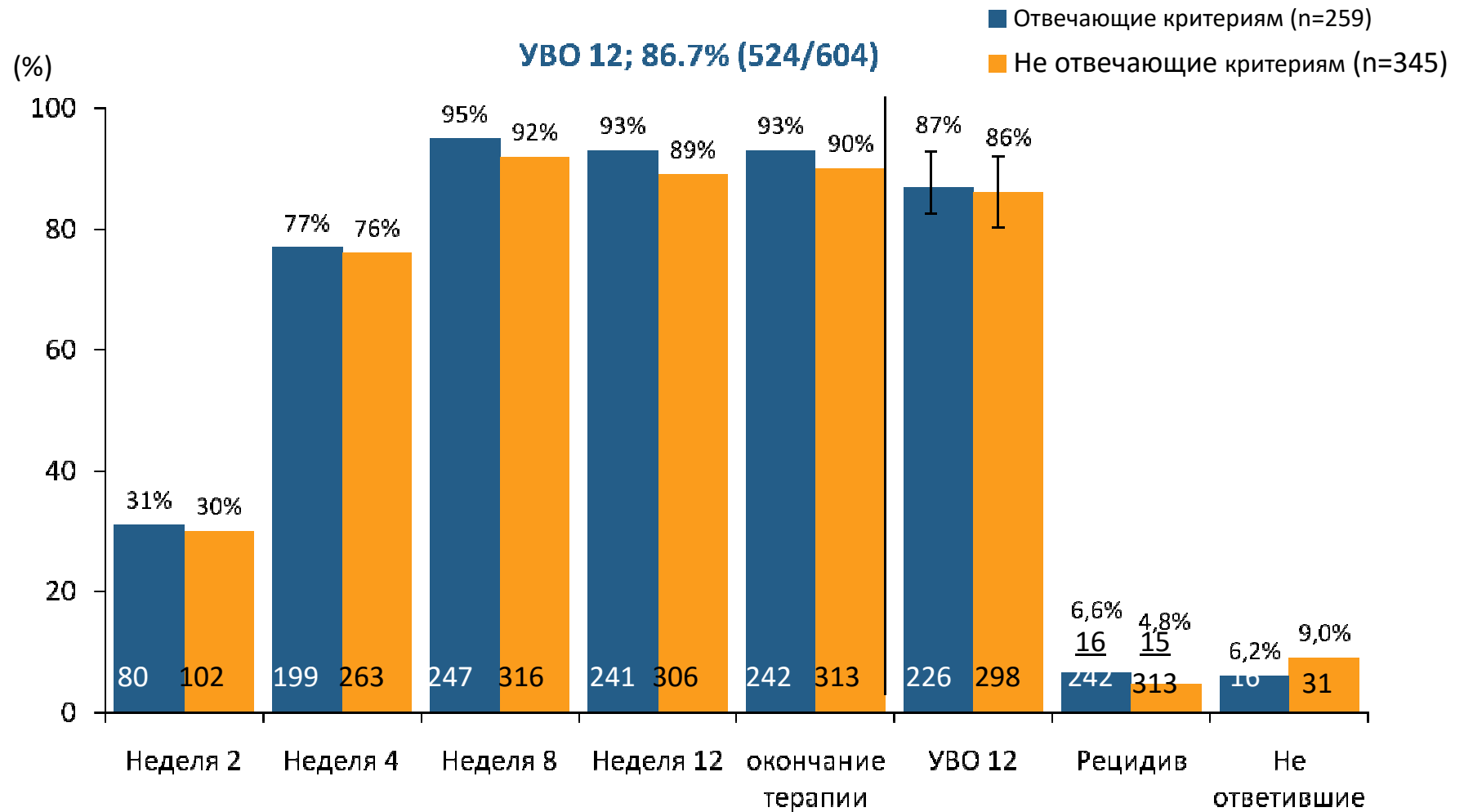
Характеристики	Отвечающие критериям включения в кл. иссл (n=259)	Неотвечающие критериям включения в кл. иссл (n=345)	P	Median (IQR) *range
Пол (м/ж)	112/147 (56.8%)	148/197 (57.1%)	0.869	
Возраст	67 (33-75)*	74 (37-87)*	<0.001	
ХГС/Цирроз печени	199/60 (23.2%)	157/188 (54.5%)	<0.001	
АЛТ (МЕ/мл)	42 (28-65)	43 (27-61)	0.507	
Тромбоциты (x 10 <sup>3</sup> /мл)	151 (113-192)	126 (87-179)	<0.001	
Альбумин (г/дл)	3.8 (3.7-4.0)	3.6 (3.3-3.8)	<0.001	
АФП (мг/л)	6 (4-11)	9 (4-26)	<0.001	
НСV РНК (logМЕ/мл)	6.2 (5.9-6.5)	6.0 (5.5-6.3)	<0.001	
ИЛ28В(rs8099917) : TT/TG or GG	114/111 (ND34)	161/1334 (ND50)	0.331	
<b>Предшествующая терапия</b>				
Не получавшие лечения/рецидив на терапии ИФН/не ответившие на терапию ИФН	72/52/135	84/51/210	0.068	
Получавшие ранее терапию ПППД	0	Телапревир <sup>27</sup> /Симепревир <sup>17</sup> /другие ПППД		
Получавшие ранее терапию по поводу ГЦК	0	100 (29.0%)		

\*

1. Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, et al. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. Hepatol Res 2014;44:E163-E171.

# Результаты

Частота достижения неопределяемого уровня НСV РНК на фоне терапии и частота развития УВО 12 у пациентов. Отвечающих критериям включения и не отвечающих критериям включения (ИТТ анализ)





# Результаты

- Частота УВО 12 у пациентов, отвечающих критериям включения и не отвечающих данным критериям, была сопоставима в обеих группах по каждому из показателей оценки, включая возраст, уровень гемоглобина, тромбоцитов, альбумина, уровень HCV РНК, наличие или отсутствие предшествующей терапии ГЦК в анамнезе
- При проведении оценки частоты УВО 12 у пациентов, ранее получавших терапию ПППД и ранее не леченых, УВО 12 был сопоставим в группах наивных пациентов и пациентов, ранее получавших теллапревир: 88% и 89% соответственно.
- Однако частота УВО 12 у пациентов, ранее получавших терапию семипревирином, была значительно ниже (53%,  $p=0.012$ ).

# Результаты

## Нежелательные явления, возникшие у 604 пациентов на фоне терапии

Прекращение терапии из за развития НЯ 43 (7.1%)

Отвечавшие критериям включения в КИ 13 (5.0%)

Не отвечающие критериям включения в КИ 30 (8.7%)



\* grade1 ALT elevation; 1.25-fold ULN

† body's retention of fluid 3 and 10, abdominal symptom 7 and 7, fatigue 4 and 4, renal dysfunction 0 and 5, arthralgia and myalgia 5 and 5, and vertigo 2 and 2 in CTR-meta and unmet patients, respectively.

## Возможность применения ППД для лечения ХГС в зависимости от тяжести повреждения печени и сопутствующего поражения почек

Drug	Inhibition	Induction	Substrate	Renal Impairment	Hepatic Impairment
Asunaprevir <sup>a</sup>	Moderate inhibitor of CYP2D6	Weak inhibitor of CYP3A4 and P-gp	Substrate of CYP3A4, P-gp, and OATP1B1	No adjustment needed	Should likely be avoided in patients with CTP class B or C disease
Daclatasvir <sup>a</sup>	Moderate inhibitor of P-gp and OATP	NA	Substrate of CYP3A and P-gp	No adjustment needed	No adjustment needed
Ledipasvir	Mild inhibitor of P-gp, BCRP	NA	Substrate of P-gp	No adjustment needed	No adjustment needed
Paritaprevir, ritonavir, and ombitasvir plus dasabuvir	Inhibitor of CYP3A4, CYP2D6, P-gp, OATP, and BCRP	Inhibitor of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 (based on ritonavir pharmacokinetics)	Substrate of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6	Likely no adjustment needed	Not recommended in patients with CTP class B disease, and contraindicated in patients with CTP class C disease
Simeprevir	Mild inhibitor of intestinal CYP3A and CYP1A2; mild inhibitor of OATP and P-gp	NA	Substrate of CYP3A	No adjustment needed	Should be used with caution in patients with CTP class B or C disease
Sofosbuvir	NA	NA	Substrate of P-gp	Not recommended if GFR <30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	No adjustment needed

*/Hill L. Top Antivir Med. 2015;23(2):92-96/*

# Эффективность и безопасность DCV + ASV у пациентов с ХГС инфицированных генотипом 1 ВГС, получающих гемодиализ (Toyota et al.)

N = 28 пациентов с ХГС GT-1, находящихся на гемодиализе и получавших DCV + ASV и N = 56 пациентов с ХГС GT-1 без гемодиализа (контрольная группа) получающих DCV + ASV (Сент 2014–Фев 2015)

Исходные показатели	Группа гемодиализа (N = 28)	Контрольная группа (N = 56)	Значение P
Возраст (годы)	65.5 ± 9.5	65.9 ± 11.6	0.6314
Мужской пол, n (%)	16 (57.1)	29 (51.8)	0.6422
Женский пол, n (%)	12 (42.9)	27 (48.2)	0.6422
Этиология поражения почек, n(%)			
Диабетическая нефропатия	12 (42.9)	-----	
Хронический нефрит	14 (50.0)		
Поликистозная болезнь почек	2 (7.1)		
<b>Цирроз, n (%)</b>	<b>11 (39.3)</b>	<b>22 (39.3)</b>	<b>1.0000</b>
Креатинин (мг/дл)	7.16 ± 1.90	0.73 ± 0.40	< 0.0001
СКФ (eGFR_ (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> ))	6.9 ± 2.4	80.9 ± 24.5	< 0.0001
АЛТ (МЕ/л)	19.1 ± 9.5	54.4 ± 37.3	< 0.0001
Уровень HCV РНК (log <sub>10</sub> МЕ/мл)	5.89 ± 0.91	6.01 ± 0.60	0.9507

# Эффективность и безопасность DCV + ASV у пациентов с ХГС GT-1, получающих гемодиализ (Toyota et al.)



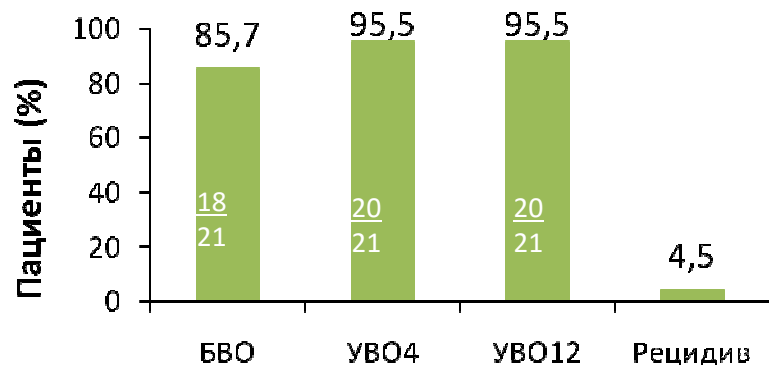
Избранные показатели безопасности	Пациенты на гемодиализе (N = 28)	Контроль (N = 56)
Повышение АЛТ, n (%)	6 (21.4)	15 (26.8)
Прекращение терапии, n (%)	1 (2.6)	3 (2.2)
Сроки прекращения АЛТ (МЕ/л) к моменту прекращения	12W 184	9W • 6W • 8W 219 • 356 • 608
АЛТ (МЕ/л) после прекращения	норма	норма

- Эффективность и переносимость терапии DCV и ASV были сходны у пациентов, получающих гемодиализ, и у пациентов без нарушения функции почек
- Частота УВО, повышения АЛТ и прекращения терапии была сходна в обеих группах

# Эффективность и безопасность DCV + ASV больных ХГС GT-1 включая пациентов с циррозом печени, получающих гемодиализ (Suda et al.)

**N = 21 пациент с ХГС GT-1b, n = 1 с GT-1a и n = 1 генотип неизвестен, получавшие DCV + ASV<sup>a</sup> (Январь–Ноябрь 2015)**

- 15/21 (71%) - мужчины



Исходные показатели	Пациенты на гемодиализе (N = 21)
Возраст, медиана лет (диапазон)	63 (50–79)
Компенсированный цирроз, n (%)	4 (19.0)
РНК ВГС, медиана (диапазон), log <sub>10</sub> МЕ/мл	5.7 (2.9–6.8)
АЛТ (МЕ/л), медиана (диапазон)	18 (9–55)
Опыт предыдущей терапии, n (%)	15 (71.4)
Не получавшие Рецидив	2 (9.5)
Длительность гемодиализа, годы (диапазон)	7 (1.5–33)
Исходные NS5A RAVs (Y93H), n (%)	3 (14)

## Безопасность

- Отклонения 3–4 степени (повышение АЛТ и тромбоциты) наблюдались у одного пациента, который достиг УВО 12, но прекратил лечение через 12 недель после начала терапии
- Одно СНЯ (ГЦК) наблюдалось у одного пациента (с предшествующей историей ГЦК)
- Другие частые НЯ: анемия, назофарингит и повышение АЛТ

- 95% пациентов достигли УВО12, включая пациентов с циррозом и NS5A RAV
- У одного пациента наблюдался рецидив через 4 недели после окончания терапии

<sup>a</sup>DCV 60 mg QD, ASV 100 mg BID for 24 Weeks.

NS5A-Y93 RAVs analysed by direct sequencing or PCR-invader assay.

Adapted from [Suda et al.](#) J Gastroenterol. 2016; DOI:10.1007/s00535-016-1162-8

## ВГС в нефрологической практике

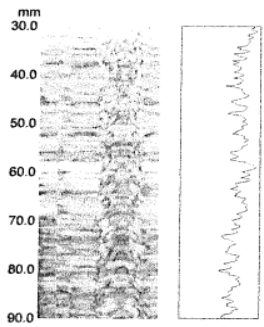
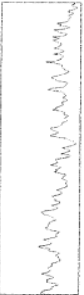
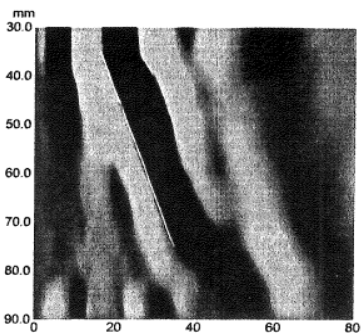
- ❖ Хроническая HCV-инфекция остается актуальной проблемой в нефрологической практике, поскольку, с одной стороны, играет важную роль в развитии ХБП, а с другой – ухудшает результаты заместительной почечной терапии.
- ❖ Препараты прямого противовирусного действия существенно повысили эффективность и безопасность противовирусной терапии ХГС.
- ❖ Применение безинтерфероновых схем открывает новые возможности лечения патологии почек, ассоциированной с ВГС-инфекцией, а также больных ХГС, получающих заместительную почечную терапию, в особенности реципиентов почечного трансплантата.

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



## Пациент К. 1968 г.р. данные анамнеза

- Впервые антитела к вирусу гепатита С выявлены в ноябре 2010 г. при обследовании в ГКБ№57, где пациент проходил лечение по поводу токсико-аллергического дерматита (высыпания на коже после употребления красной рыбы и пива).
- При биохимическом исследовании крови выявлен высокий уровень активности АлАТ – более 600 мкмоль/мин.л.
- Выполнено исследование для исключения гемохроматоза - мутации гена, ответственного за развитие гемохроматоза не выявлены, выявлена РНК ВГС, генотип 1b. Тромбоцитопения около  $130-135 \times 10^9$ /л
- 18.12.2010 г. по данным транзистентной эластографии выявлен фиброз 4 стадии. 15.03.2011 г. по результатам биопсии печени диагностирован ХГС выраженной активности, выраженный фиброз (стадия 3 по шкале METAVIR). Активность АлТ : в течение 2010 - 2012 гг. – 600 – 397- 450 - 372 ЕД/л. ,ГТП – 190 ЕД/л. Хронические заболевания отрицает. В 1986 г. во время службы в армии в Средней Азии проходил лечение в отделении реанимации, выполнены массивные переливания крови в связи с укусом гюрзы. Жена и дети здоровы. Работает архивариусом в военной организации.

Lastname <b>K</b>				
First <b>R</b>				
Code <b>900010</b>				
Birthdate <b>12/03/1968</b>				
Operator <b>KUSHNIR</b>				
Date <b>18/12/10 15:44</b>				
Examination time <b>00:04:45</b>	Examination <b>XL</b>			
Stiffness (KPa)  <b>14.0</b>		(01) E = 13.1 KPa (02) E = 14.0 KPa (03) E = 14.0 KPa (04) E = 14.0 KPa (05) E = 12.8 KPa (06) E = 13.3 KPa (07) E = 14.0 KPa (08) E = 14.0 KPa (09) E = 14.0 KPa (10) E = 12.0 KPa		
IQR (KPa) <b>0.8</b>	CS (KPa) <b>14.0</b>			
Success rate <b>100%</b>		Test # 3 Valid 10 Invalid 0		

Fibroscan® is a medical device to be used as a diagnostic aid. Measurements should be performed by a certified operator. Results should be interpreted by a liver specialist doctor according to the clinical context and taking into account the number of valid measurements, their dispersion (SD) and the success rate.

Printed on the 18/12/10 at 15:56:41

Результаты транзientной эластографии пациента К. в декабре 2010г.

*Результатах эластографии  
печени соответствует  
состоянию фиброза F4  
по шкале METAVIR.*

*Врач: В. В. Жуков*



Департамент здравоохранения города Москвы  
Инфекционная клиническая больница №1

**БИОПСИЯ № 2946 - 2951**      первичный

Отд КГО № ист б-ни 60045к  
ФИО  Пол муж Возраст 43

Клинический диагноз: **Хрон. вирусный гепатит С**

Доставлен материал - пунктат печени

Дата взятия: 15 марта 2011 г. Подпись направляющего Лопатина Т.В.

Микроскопическое описание

В доставленном материале - пунктат печени с 9 портальными трактами. Дольковое и балочное строение не прослеживается. Отмечается полиморфизм гепатоцитов. Отмечается гидропическая дистрофия гепатоцитов. В дольке имеются фокусы некроза гепатоцитов. Отмечается розеткообразование. Портальные тракты резко расширены и удлинены, вплоть до соединения друг с другом, склерозированы, довольно обильно инфильтрированы лимфогистиоцитарными элементами с примесью фибробластов. Пограничная пластинка взломана, и фиброзные тяжи и элементы инфильтрата внедряются в дольку. Отмечается капилляризация синусоид.

Речь идет о хроническом активном гепатите.

Индекс по Knodell-1 ( 3 - 1 4 - 3 ) = 11 METAVIR1 A1 3 (PMN- 3 LN- 1) F: 3

Индекс по Knodell-2 ( 0 - 0 - 0 - 0 ) = 0 METAVIR2- A 0 (PMN- 0 LN- 0 F: 0)

Индекс по Knodell-3: ( 0 - 0 - 0 - 0 ) = 0 METAVIR3 A 0 ( PMN 0 LN 0 F: 0)

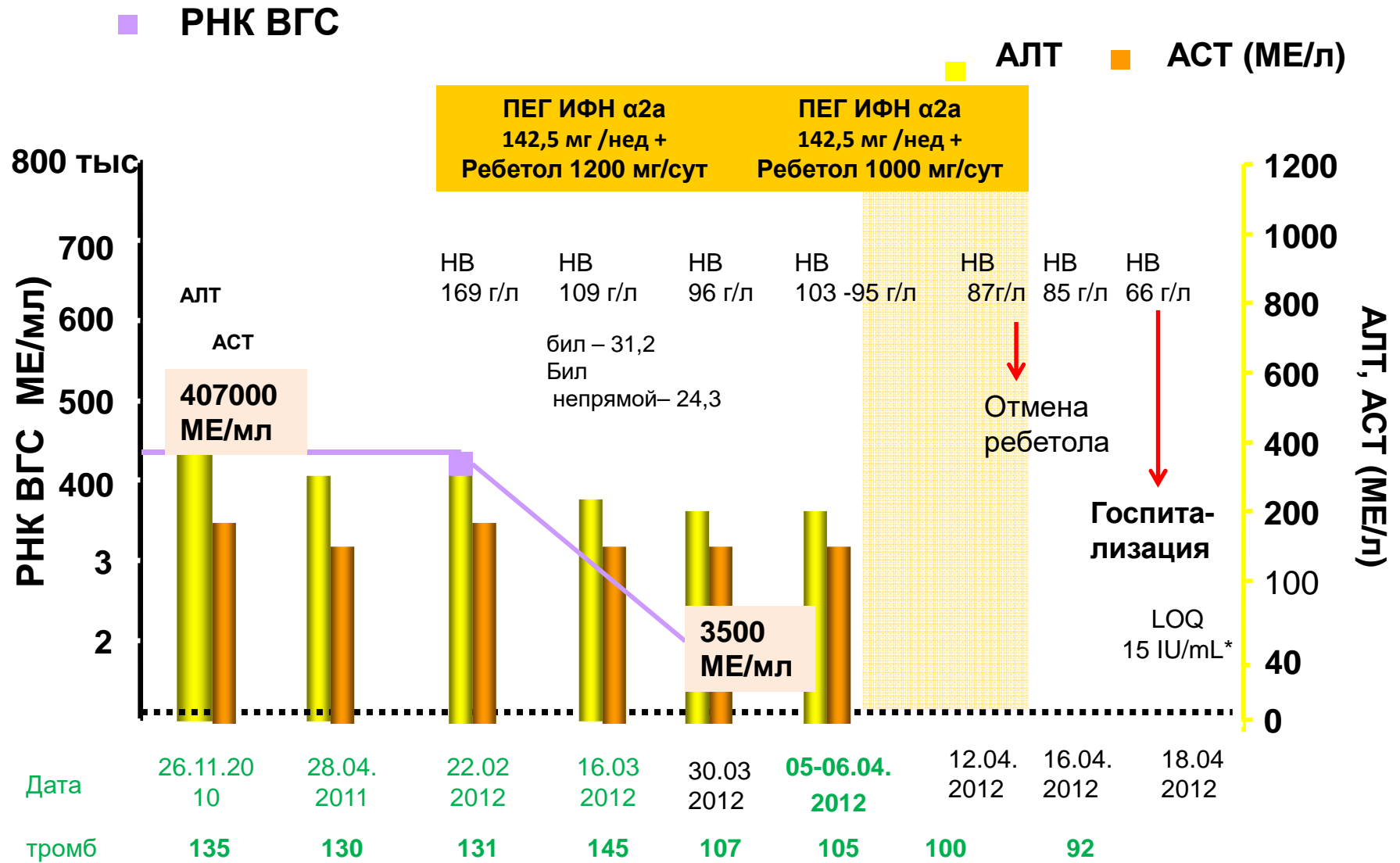
Дата ответа 22.03.2011 Зав ПАО

*Е.И. Келли*

Келли Е.И.

# Пациент К., 44 года

масса тела 95 кг, рост 182 см, ИМТ - 29 кг/м<sup>2</sup>.  
IL 28 В: rs 12979860 – СТ, rs 8099917 – ТГ



Московская городская клиническая больница им. С.П. Боткина  
6-е гематологическое отделение

---

Группа крови В (III) Rh положит., Kell-  
ВИЧ отриц. 19.04.12.

Выписной эпикриз  
Из истории болезни № 21030

Больной К. [REDACTED], 44 лет (12.03.1968.), находился в 6 гематологическом отделении с 18.04.12. по 26.04.12. с диагнозом: Медикаментозная панцитопения.  
Хронический вирусный гепатит «С» (1-ый b генотип), умеренная репликативная активность HCV, выраженная степень фиброза (F4).

**Жалобы:** на общую слабость, головокружения, повышение температуры тела до фебрильных цифр, сердцебиения.

**Анамнез:** С ноября 2010 года наблюдается у инфекциониста по поводу хронического вирусного гепатита «С», года впервые был установлен данный диагноз. Неоднократные гемотрансфузии в 1987г. (укус горызы, лечение в реанимационном отделении). При инструментальной диагностике (фиброскан), а также морфологическом исследовании (биопсия печени) выявлена высокая степень фиброза печени (F4).

С 01.03.2012 г. в рамках клинического исследования противовирусную терапию: препарат «ПегИнтрон» в дозировке 0,6 мл. подкожно 1 раз в неделю, и Ребетол в дозировке 1200 мг в сутки ежедневно (3 капсулы утром и 3 капсулы вечером).  
В связи с ухудшением гематологических показателей (снижение уровня гемоглобина до 66 г/л, лейкоцитов до 2 тыс/мкл) и появлением лихорадки до фебрильных цифр госпитализирован с подозрением на аутоиммунную гемолитическую анемию.

**Состояние при поступлении:** тяжелое. Т – 38,5\*С. Кожные покровы бледные чистые. Склеры не иктеричны. Периферические л/узлы не увеличены. Сердце - тоны ритмичные, ЧСС 110 в мин., АД 130/80мм.рт.ст. В легких хрипов нет, ЧД 20 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 3-4 см, селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме. В неврологическом статусе без особенностей.

**Результаты клинико-диагностического обследования:**

**Общ.анализ крови от 19.04.2012 г.:** Эритро. 2,20 млн/мкл, Гемоглобин 75 г/л, Лейкоциты 2,1 тыс/мкл ( п/я – 2%, с/я – 48%, лимф. – 44%, мон. – 6%), Тромб. 96 тыс/мкл, СОЭ 42 мм/ч.  
**Биохимический анализ крови:** 19.04.12. : билирубин – 23 мкмоль/л (7-16); мочевины – 4,2 ммоль/л; креатинин 102 мкмоль/л, глюкоза – 5,93 ммоль/л, АЛТ – 211 ед./л, АСТ – 224 ед./л.

**Антиэритроцитарные антитела не обнаружены.**

**Данных за гемолитическую анемию не получено.**

**Лечение:** Дезинтоксикационная терапия.

На фоне отмены противовирусной терапии состояние больного с положительной динамикой. Температура тела нормализовалась, улучшились гематологические показатели.

**Консультация доцента кафедры инфекционных болезней Тетовой В.Б.:** Имеющуюся анемию можно расценивать как рибоверин-индуцированную, а имеющееся снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов расценивать, как возникшее на фоне миелосупрессивного действия интерферона.

1

**Биохимический анализ крови:** 23.04.12.: билирубин – 20 мкмоль/л (6-14); мочевины – 4,2 ммоль/л; креатинин 102 мкмоль/л, глюкоза – 5,19 ммоль/л, АЛТ – 179 ед./л, АСТ – 170 ед./л.

**Анализ крови от 25.04.2012 г.:** Эритро. 2,72 млн/мкл, Гемоглобин 94 г/л, Лейкоциты 4,4 тыс/мкл. Тромб. 141 тыс/мкл.

В относительно удовлетворительном состоянии больной выписывается под наблюдение инфекциониста по месту жительства.

**Рекомендовано:**

1. Контроль анализа крови еженедельно.
2. Наблюдение у гепатолога и инфекциониста в специализированном центре (гепатоцентр КИБ №1)

## **10.05. 2012 г. Визит к врачу пациента К. после выписки из стационара**

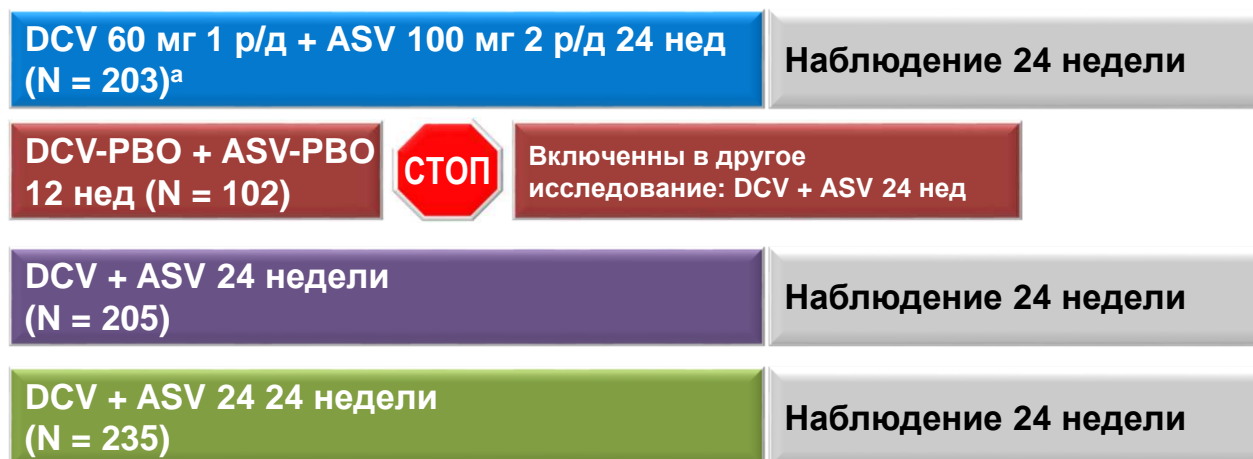
Жалоб нет.

Гемоглобин – 112 г/л,  
гематокрит 35,2,  
эритроциты  $-3,27 \times 10^{12}$ /л,  
лейкоциты  $4,3 \times 10^9$ /л.

Пациент информирован о том, что в настоящее время иной противовирусной терапии, помимо лечения интерфероном и рибавирином не существует.....

Пациенту сообщено, что он будет извещен, если представится возможность включить его в клинические исследования по изучению эффективности безинтерфероновой терапии

# Даклатасвир + Асунапревир для лечения пациентов с GT 1b: исследование HALLMARK-DUAL (A1447-028)



- Пациенты, инфицированные ВГС, генотип1b
    - Не получавшие ранее терапии
    - Не ответившие: нулевой или частичный ответ на терапию pegIFN $\alpha$ /RBV
    - Пациенты, имеющие противопоказания/непереносимость (получавшие и не получавшие ранее терапию PegIFN $\alpha$ /RBV) ввиду:
      - Депрессии
      - Анемии/нейтропении
      - Компенсированного фиброза/цирроза (F3/F4) с тромбоцитопенией
- Цирроз – эластометрия кПа  $\geq 14,6$ , тромбоцитопения 50 - 90x10<sup>9</sup>клеток /л

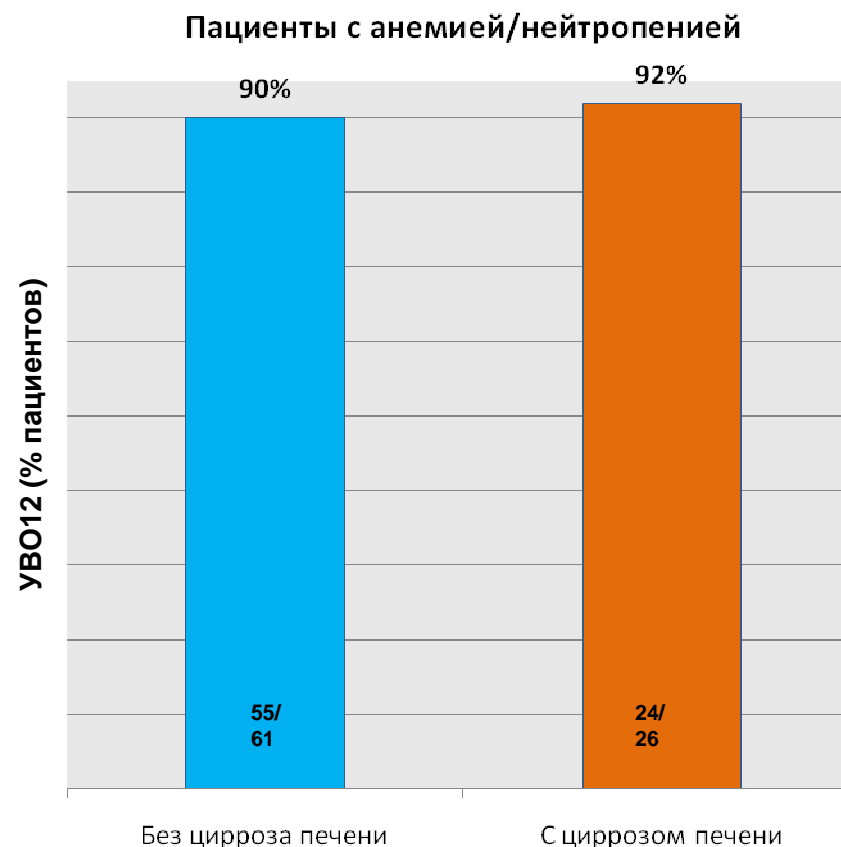


# Результаты обследования пациента К. на скрининговом визите в рамках исследования HALLMARK-DUAL (AI447-028)

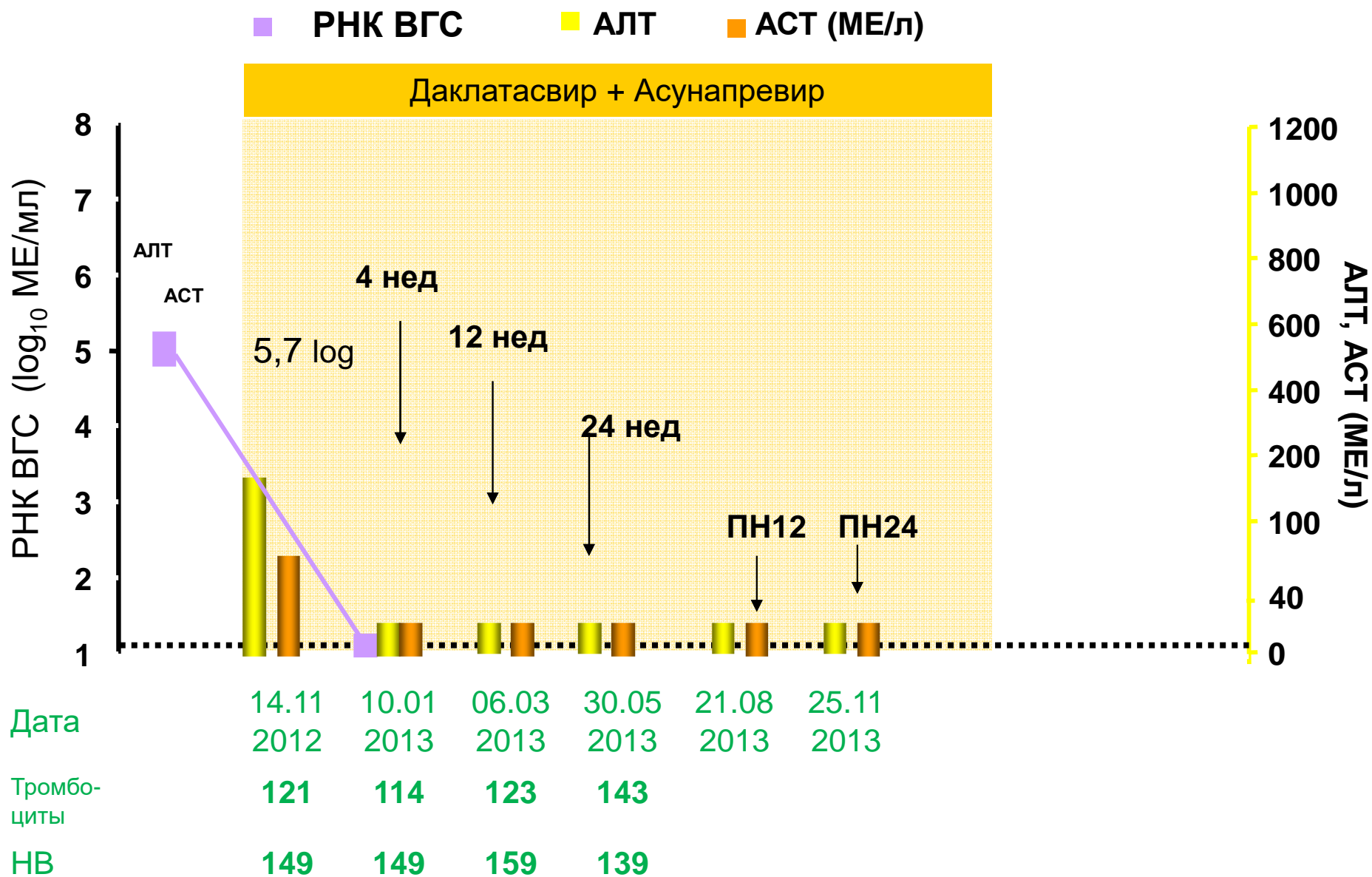
HCV RNA						
HCV RNA (TAQ/PCR v2)(1)		516638	H		Undetected	IU/mL
HCV RNA Log 10 (TAQ/PCR v2)(1)		5.7	H		Undetected	Log IU/mL
Alpha-Fetoprotein (AFP)	7.3		H	0.6 - 6.7		ng/mL
CHEMISTRY PANEL						
ALT	131		H	0 - 47		U/L
AST	95		H	0 - 37		U/L
GGT	107		H	0 - 51		U/L
HEMATOLOGY PANEL						
Platelets	127		L	150 - 400		x10 <sup>9</sup> /L
Haptoglobin	86					30 - 200 mg/dL
Fibrotest		0.93		H		F0 - No Fibrosis 0.00 - 0.21 F0 - F1 0.22 - 0.27 F1 - Portal Fib., no septa 0.28 - 0.31 F1 - F2 0.32 - 0.48 F2 - Portal Fibrosis with few septa 0.49 - 0.58 F3 - Numerous septa without Fibrosis 0.59 - 0.72 F3 - F4 0.73 - 0.74 F4 - Cirrhosis 0.75 - 1.00

## Исследование HALLMARK-DUAL: даклтасвир/асунапревир Высокая эффективность у пациентов с циррозом печени и анемией/нейтропенией

- **92% УВО12** у пациентов с непереносимостью и/или имеющих противопоказания к назначению интерферонов и рибавирина - **пациенты с циррозом печени и анемией/нейтропенией<sup>1</sup>**



## Лабораторные показатели пациента К. лечение Даклатасвир + Асунапревир, период наблюдения 24 нед.



# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Внедрение в клиническую практику безинтерфероновой терапии позволит спасти жизни огромному количеству больных ХГС
- Лечение Даклатасвиром и Асунапревиром без применения рибавирина позволяет достигать УВО у больных с циррозом печени (имеющих противопоказания к ПегИФН/РБВ (анемией/нейтропенией) в 92% случаев

# Даклинза (даклатасвир) и Сунвепра (асунапревир) – режим двойной безинтерфероновой терапии

Суточная доза и режим дозирования	DCV: 60 мг один раз в сутки независимо от приема пищи ASV: 100 мг два раза в сутки независимо от приема пищи
Форма выпуска	DCV: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг ASV: капсулы мягкие 100 мг
Количество таблеток в упаковке	Даклинза™ : 28 (2 блистера по 14 таблеток в упаковке) Сунвепра™ : 56 (4 блистера по 14 капсул в упаковке)
Количество упаковок на курс лечения	Даклинза™ : 6 упаковок Сунвепра™ : 6 упаковок
Длительность курса	24 недели
Показания	<u>DCV+ASV</u> : Лечение хронического гепатита С у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз) для пациентов с вирусом гепатита С генотипа 1b; <u>DCV+ASV +PegIFN+RBV</u> : Лечение хронического гепатита С у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз) для пациентов с вирусом гепатита генотипа 1.