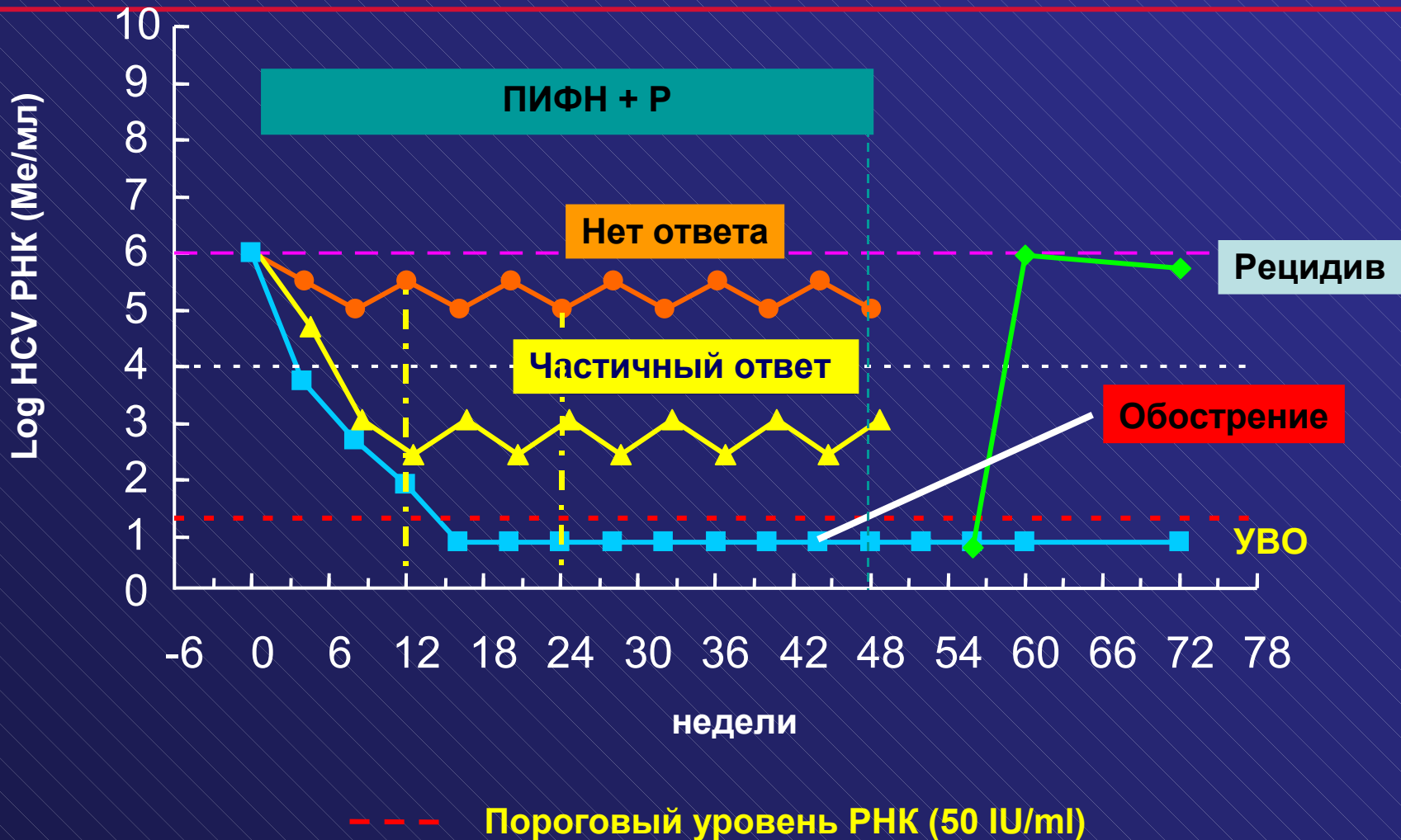


**Образовательная конференция Европейской ассоциации по
изучению печени “Белые ночи гепатологии”
Санкт-Петербург, 10-11 июня 2010 года**

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С:
ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
РЕЗИСТЕНТНЫХ СЛУЧАЕВ
И ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ**

ЖДАНОВ К.В.

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХГС: варианты ответа



Почему лечение ХГС заканчивается неудачей?

Больной

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

Вирус

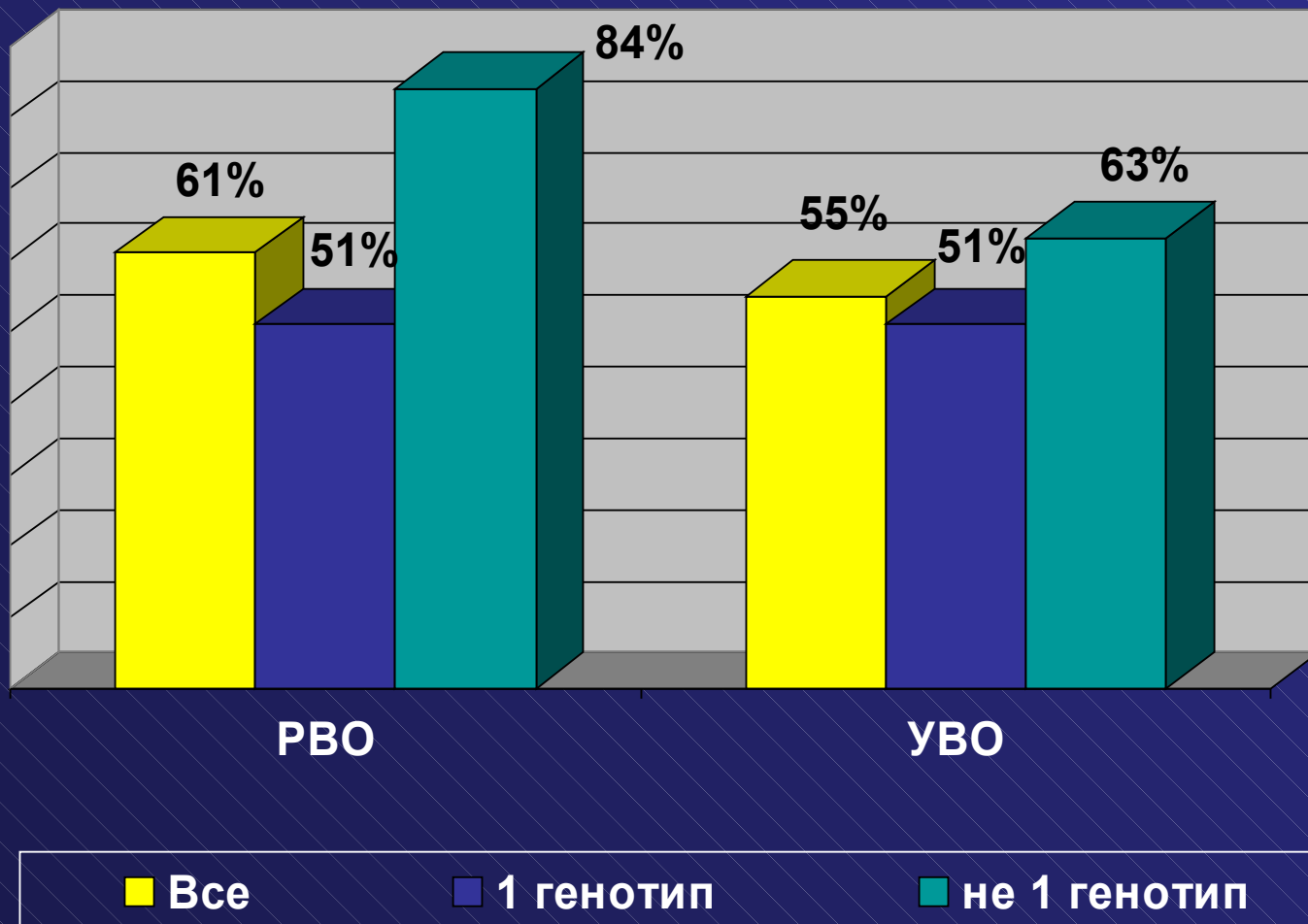
- Генотип
- ВН
- Мутации NS5

Причины неудачи терапии

Терапия

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

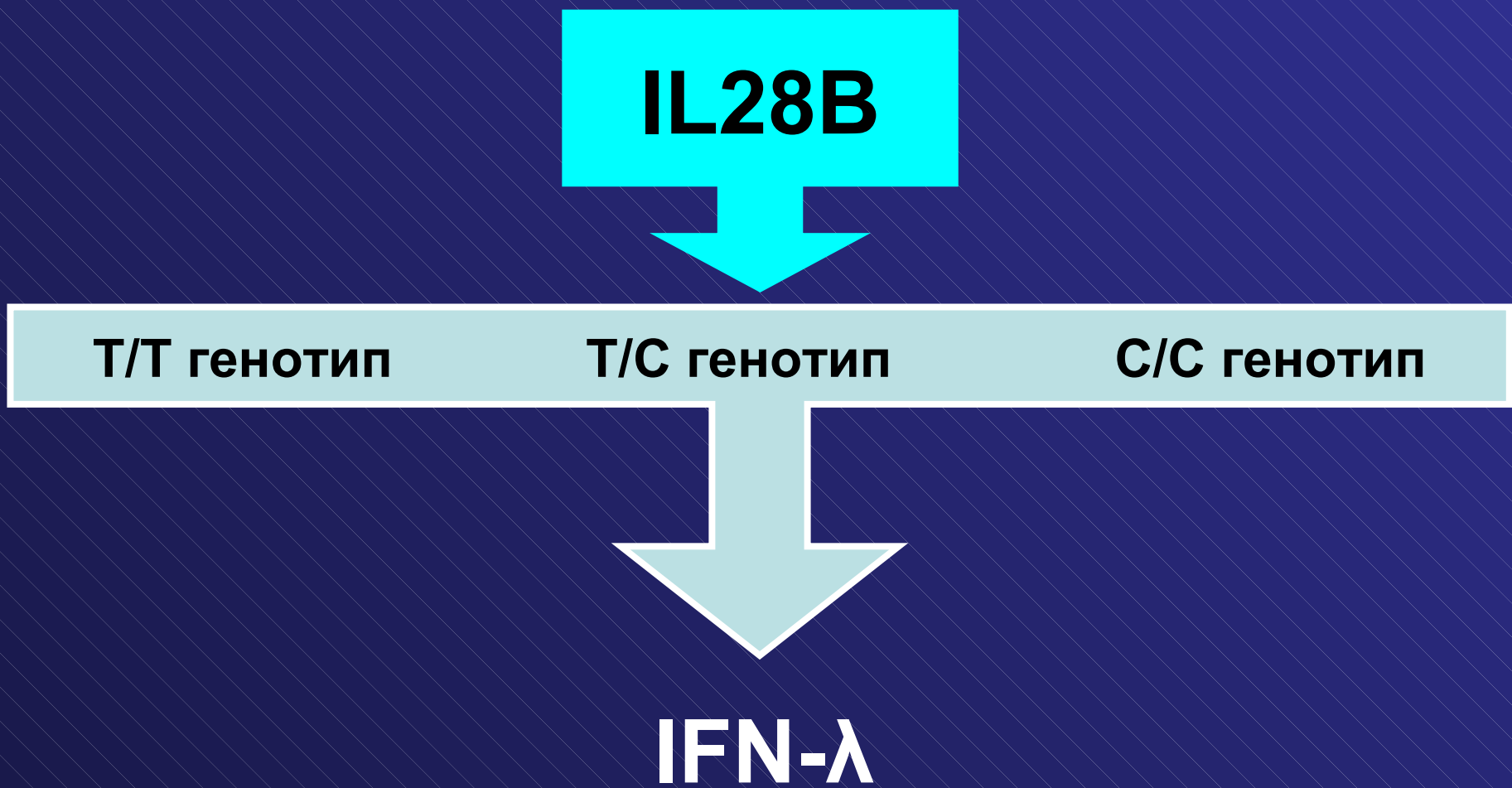
Повторное лечение ПИФН- α -2a+P (48 нед) у пациентов с рецидивом после ПИФН- α -2a+P (24 нед)



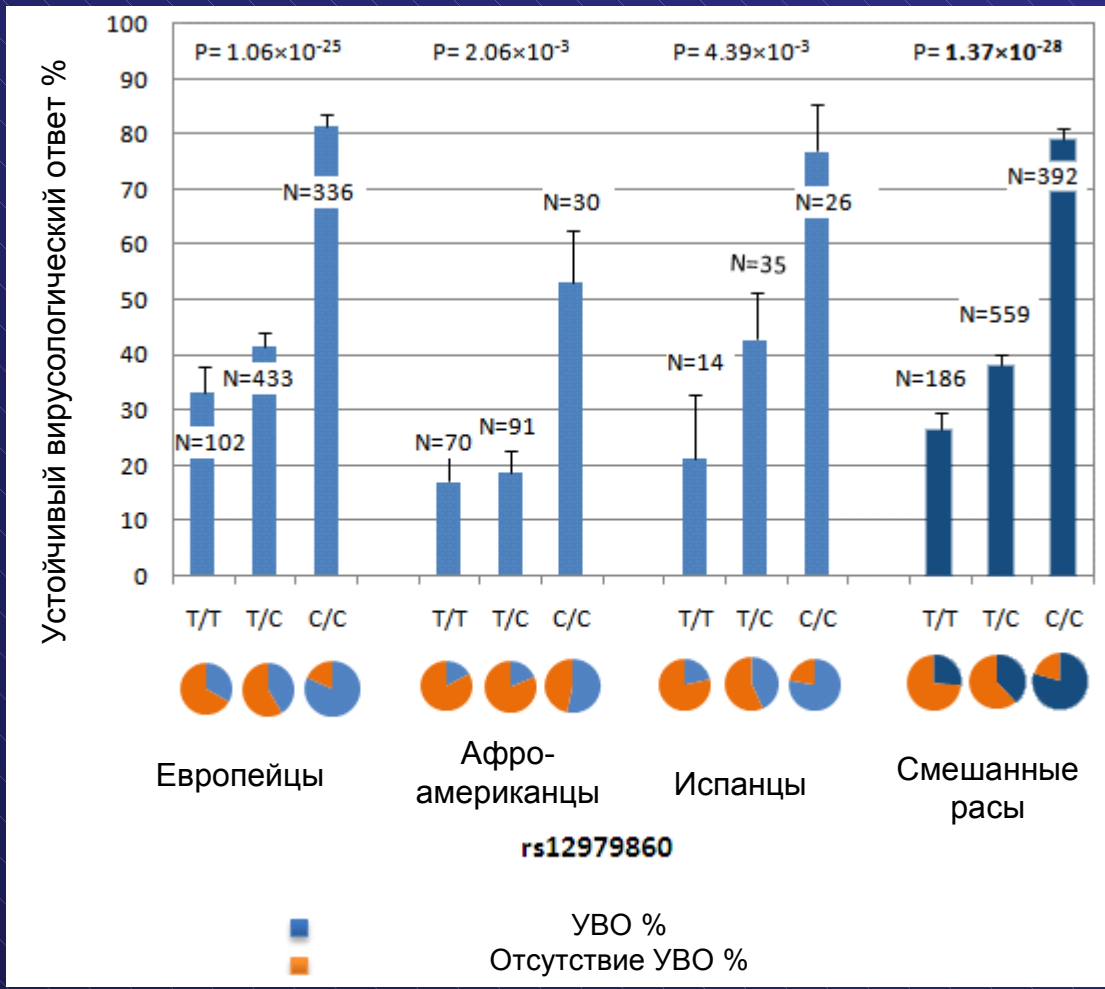
Почему лечение ХГС заканчивается неудачей?



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



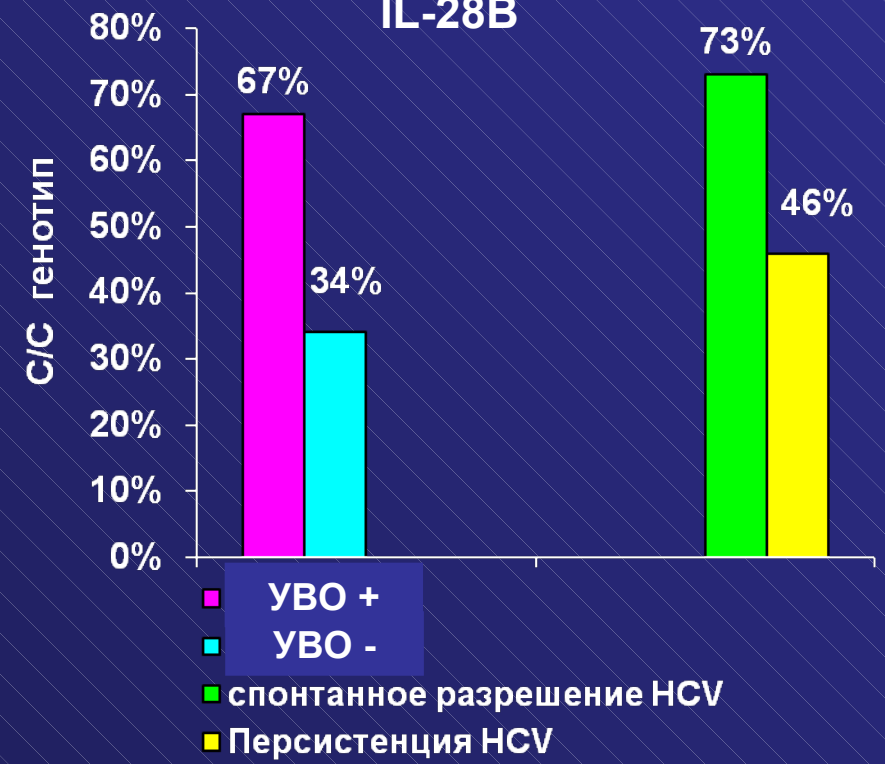
Аллель С гена IL28В ассоциируется с УВО (так же как и с естественной элиминацией HCV)



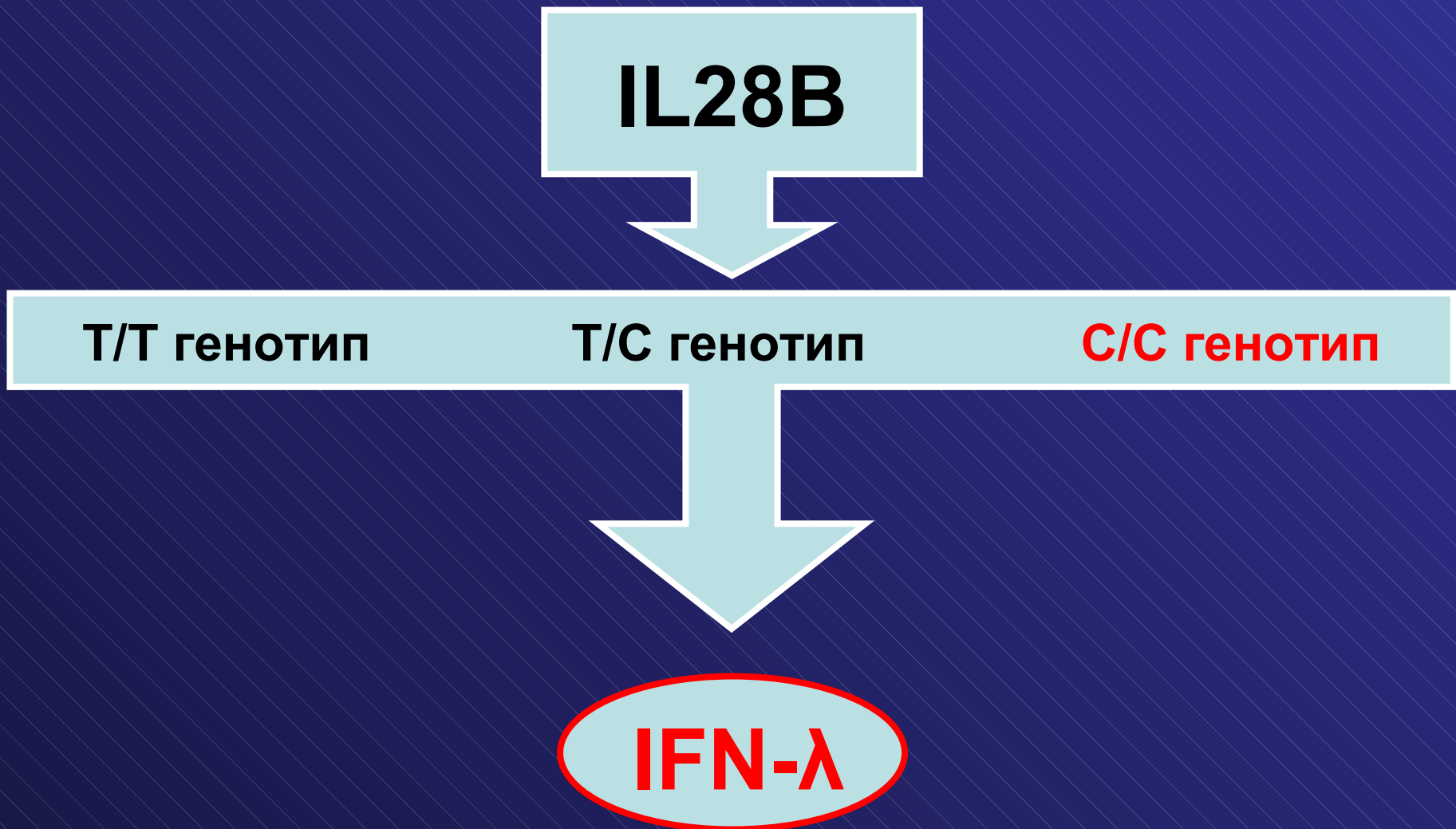
Генотип C/C IL-28В достоверно предсказывает УВО к ПИФН+Р и спонтанное разрешение острого ГС

Генотип C/C чаще встречался у пациентов, достигших УВО в исследовании HALT-C, больных с рецидивом и частичным ответом по сравнению с пациентами полностью не достигшими вирусологического ответа

Генотип C/C чаще встречался у пациентов с УВО и спонтанным разрешением инфекции. У пациентов с не 1 генотипом ВГС частота УВО не зависела от генотипа IL-28В



IFN-λ – будущее направление терапии для увеличения частоты УВО у всех больных ХГС



Тактика выбора терапии при отсутствии УВО на Peg-IFN + RBV

- ✓ Повторное лечение большей длительности (72 недели при генотипе 1 и 48 недель при генотипе 2/3) при обязательном условии достижения неопределяемого уровня РНК HCV к 12 неделе терапии (полный РВО)
- ✓ Назначение длительной монотерапии препаратами интерферона для предотвращения прогрессирования заболевания?
- ✓ Использование новых препаратов с прямым противовирусным действием (ингибиторов вирусной протеазы и полимеразы) в схемах комбинированной терапии

Тактика выбора терапии при отсутствии УВО на Peg-IFN + RBV

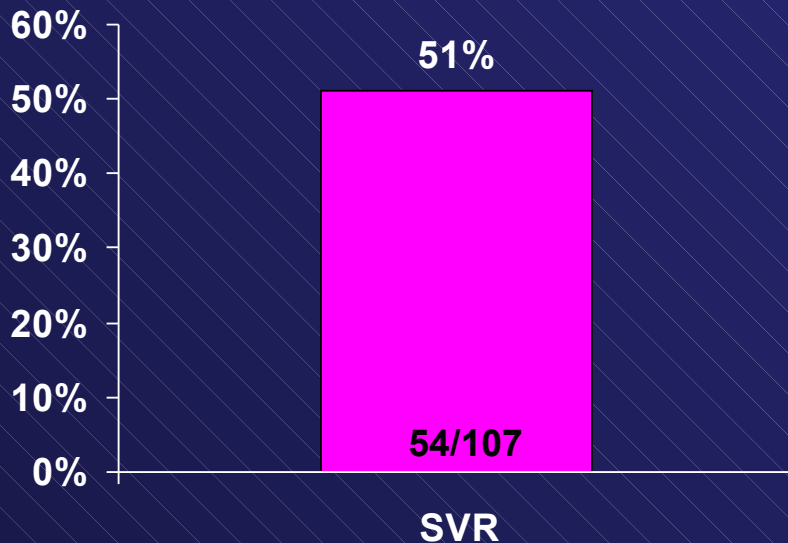
- ✓ Повторное лечение большей длительности (72 недели при генотипе 1 и 48 недель при генотипе 2/3) при обязательном условии достижения неопределяемого уровня РНК HCV к 12 неделе терапии (полный РВО)
- ✓ Назначение длительной монотерапии препаратами интерферона для предотвращения прогрессирования заболевания?
- ✓ Использование новых препаратов с прямым противовирусным действием (ингибиторов вирусной протеазы и полимеразы) в схемах комбинированной терапии

Значение оценки степени фиброза печени для необходимости повторного лечения

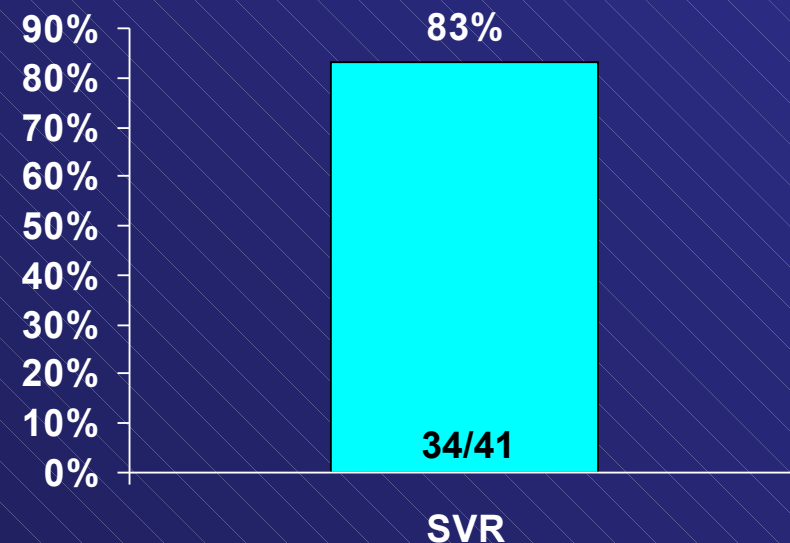
Стадия фиброза	Прогноз	Повторное лечение
F0	Превосходный	Нет
F1-2	Хороший	Возможно
F3	Не очень хороший	Да
F4	Плохой	Да

Повторная терапия пациентов с рецидивом

Повторная терапия в течение 72 недель Peg-IFN α -2a + RBV пациентов с рецидивом (генотип1) после 48 недель стандартного лечения

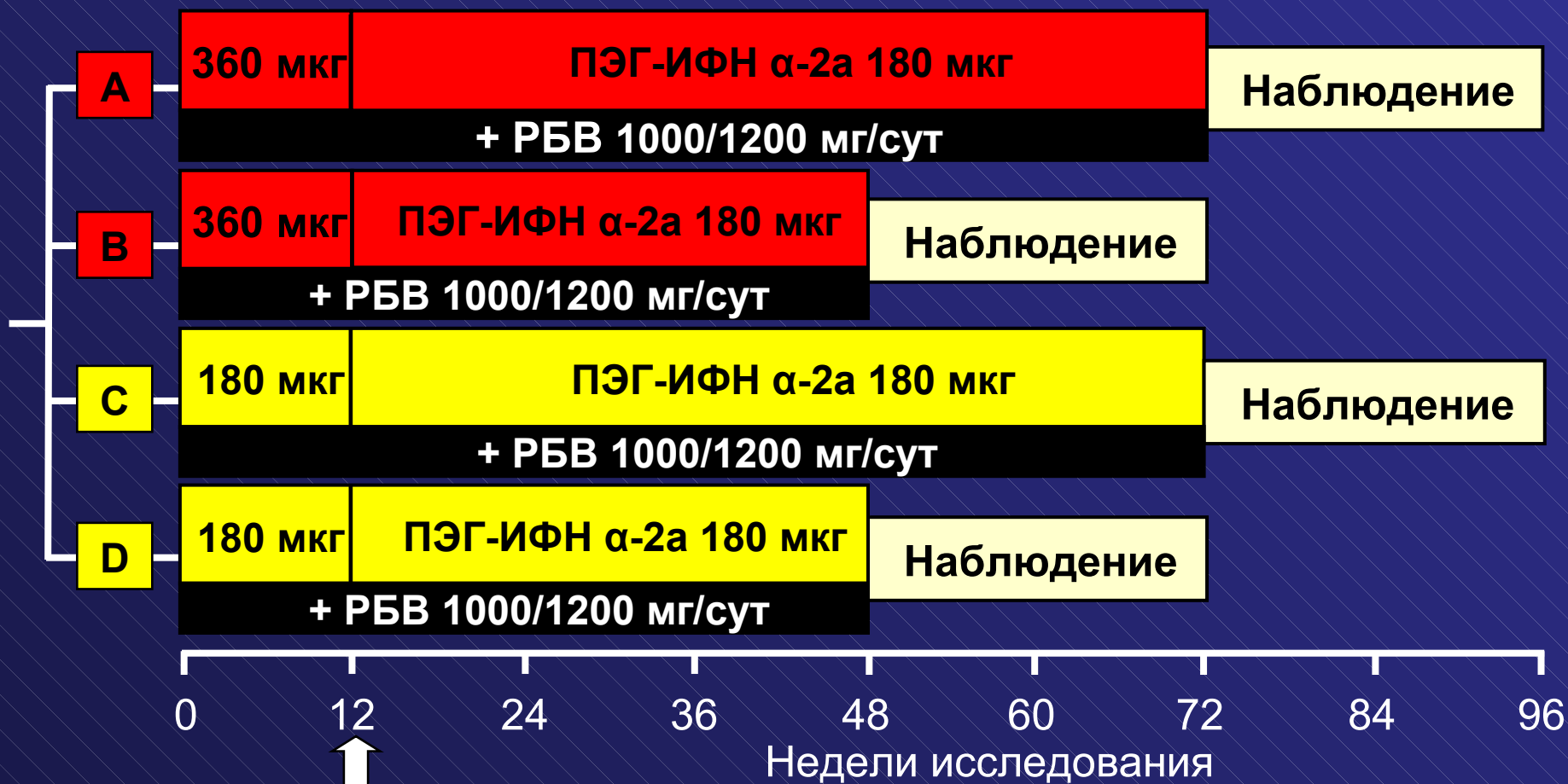


Повторная терапия в течение 48 недель Peg-IFN α -2a + RBV пациентов с рецидивом (генотипы 2/3) после 24 недель стандартного лечения



Дизайн исследования REREAT

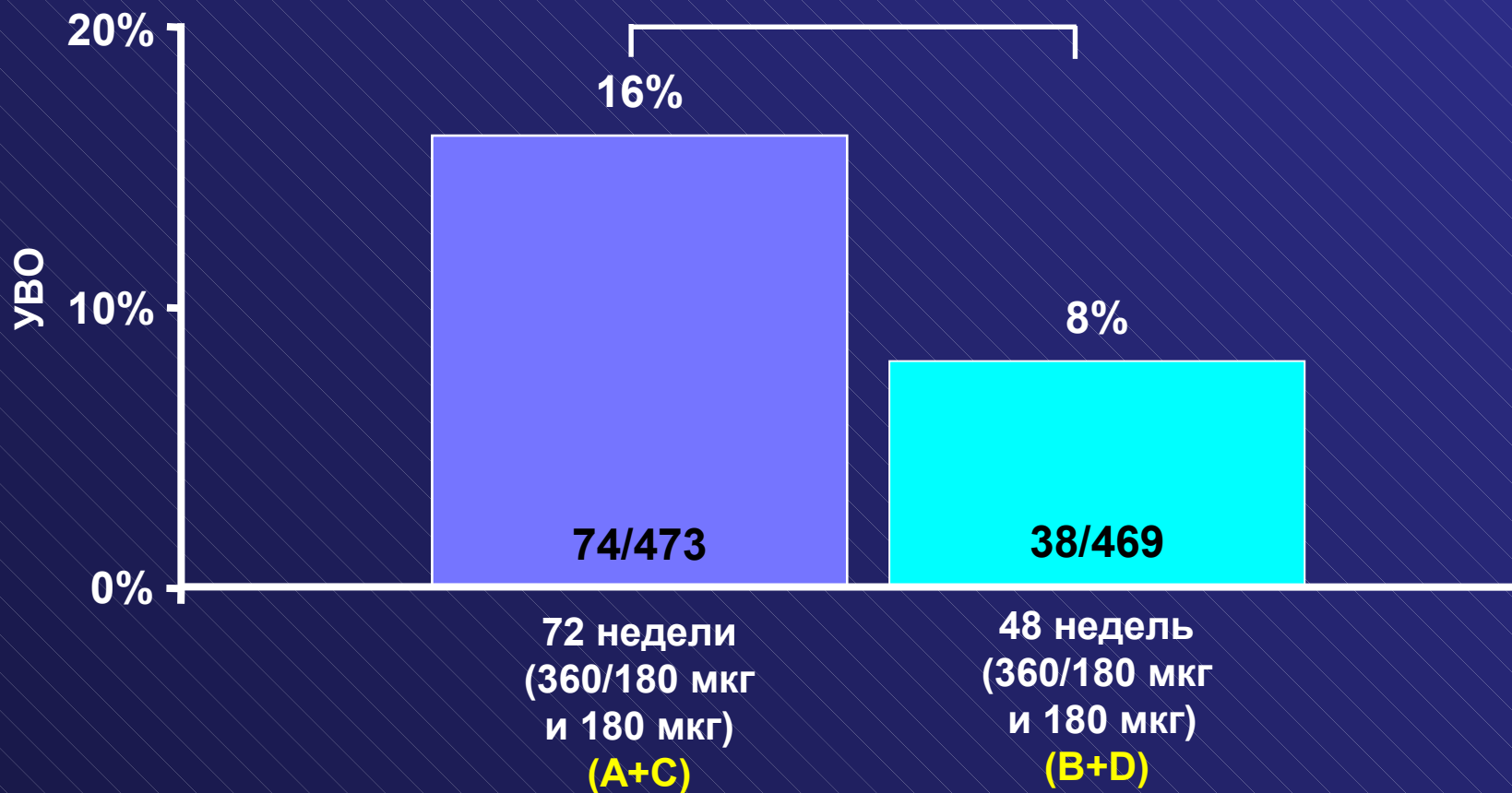
950 пациентов рандомизированы 2:1:1:2



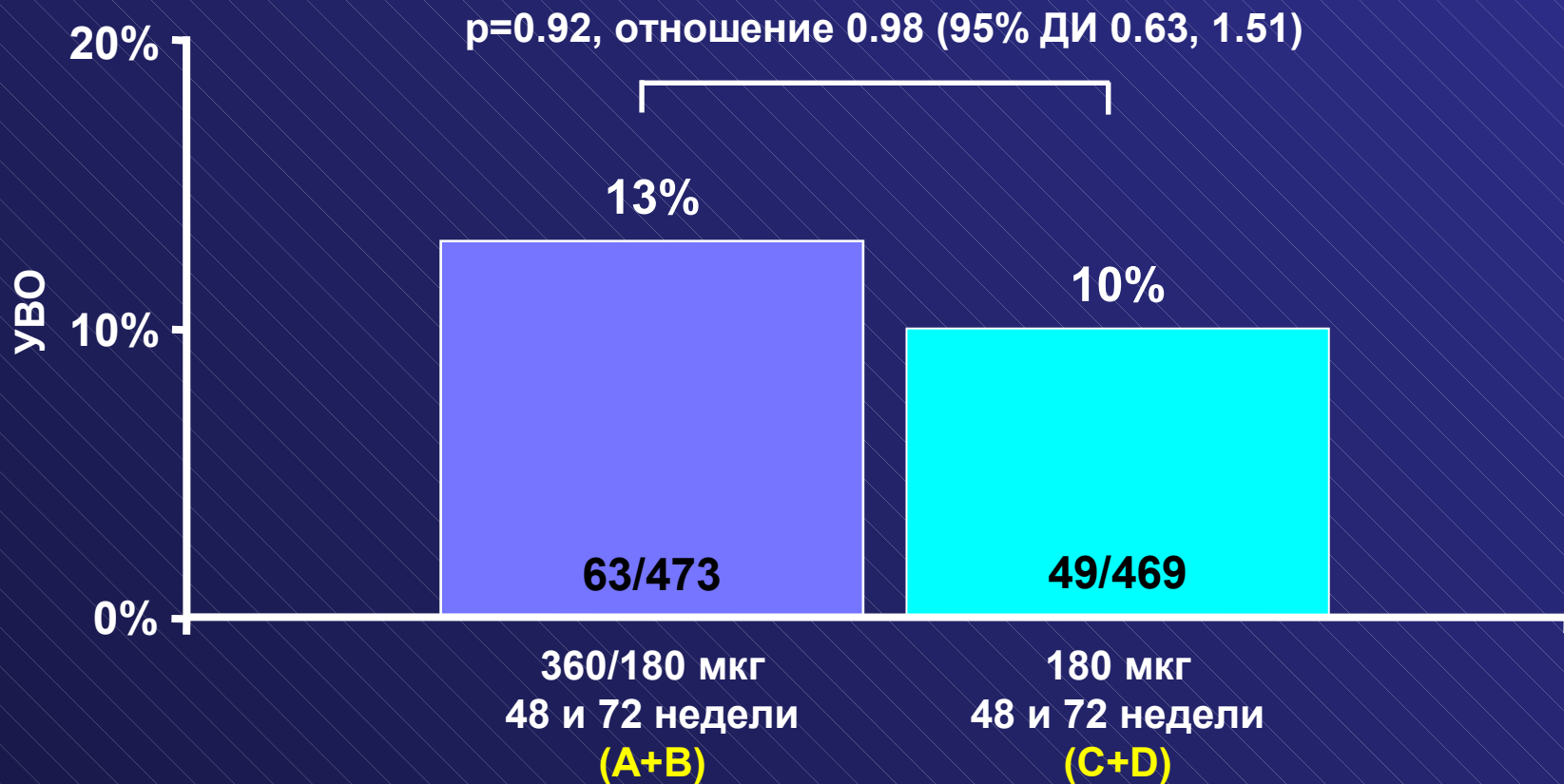
Плановый промежуточный анализ через 12 нед терапии

Объединенные данные: 72 и 48 недель терапии

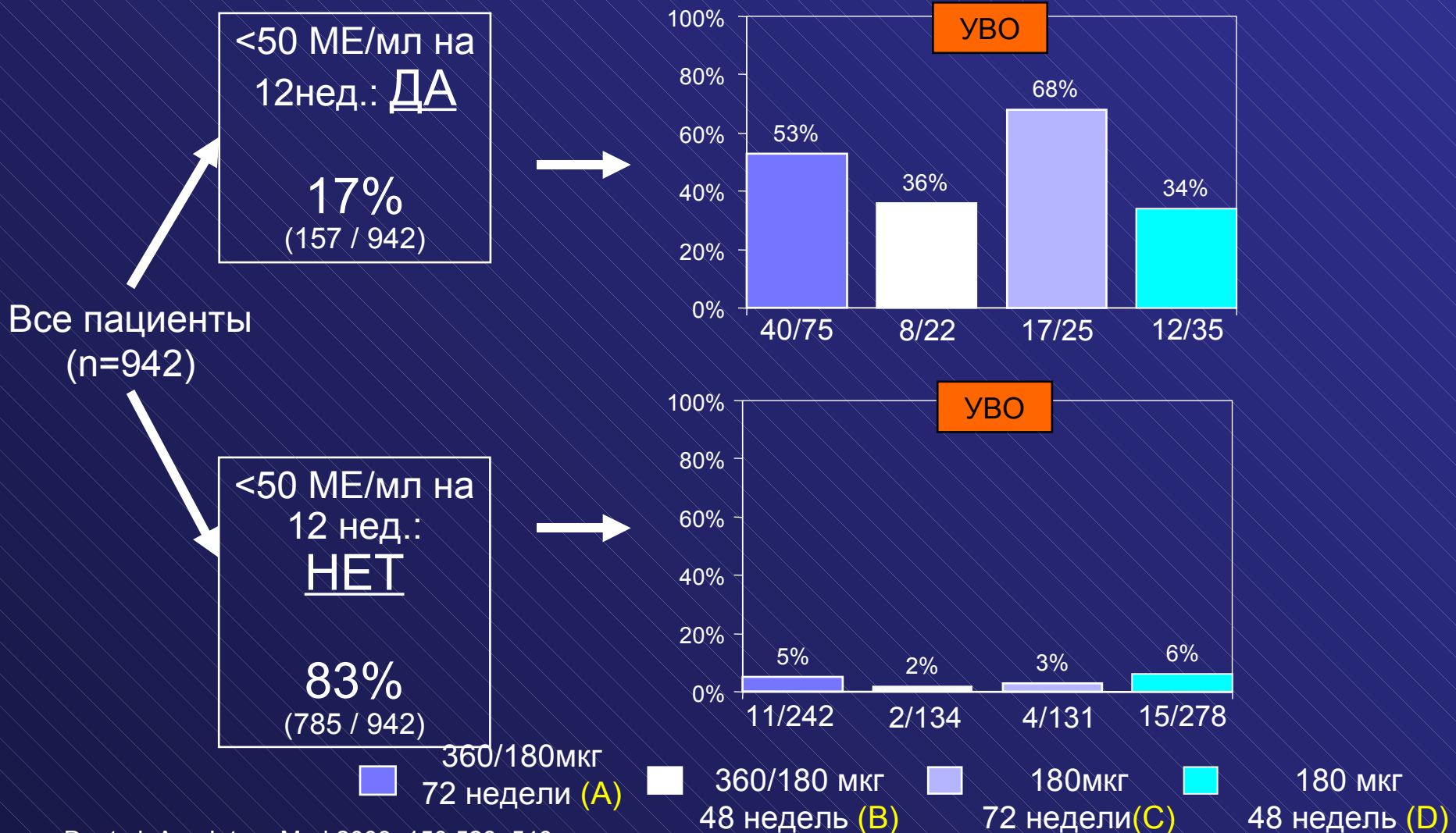
$p=0.0006$, отношение 2.22 (95% ДИ 1.40, 3.52)



Объединенные данные: индукционные и неиндукционные схемы



Прогностическая ценность субпорогового уровня НСV РНК <50 МЕ/мл на 12 неделе



Исследование REPEAT: доклад о безопасности

- ▶ Частота и типы основных серьезных нежелательных явлений наблюдались во всех четырех группах
- ▶ Прерывание терапии вследствие серьезных нежелательных явлений и лабораторных изменений чаще наблюдалось у пациентов получавших более длительное лечение

Тактика выбора терапии при отсутствии УВО на Peg-IFN + RBV

- ✓ Повторное лечение большей длительности (72 недели при генотипе 1 и 48 недель при генотипе 2/3) при обязательном условии достижения неопределяемого уровня РНК HCV к 12 неделе терапии (полный РВО)
- ✓ Назначение длительной монотерапии препаратами интерферона для предотвращения прогрессирования заболевания?
- ✓ Использование новых препаратов с прямым противовирусным действием (ингибиторов вирусной протеазы и полимеразы) в схемах комбинированной терапии

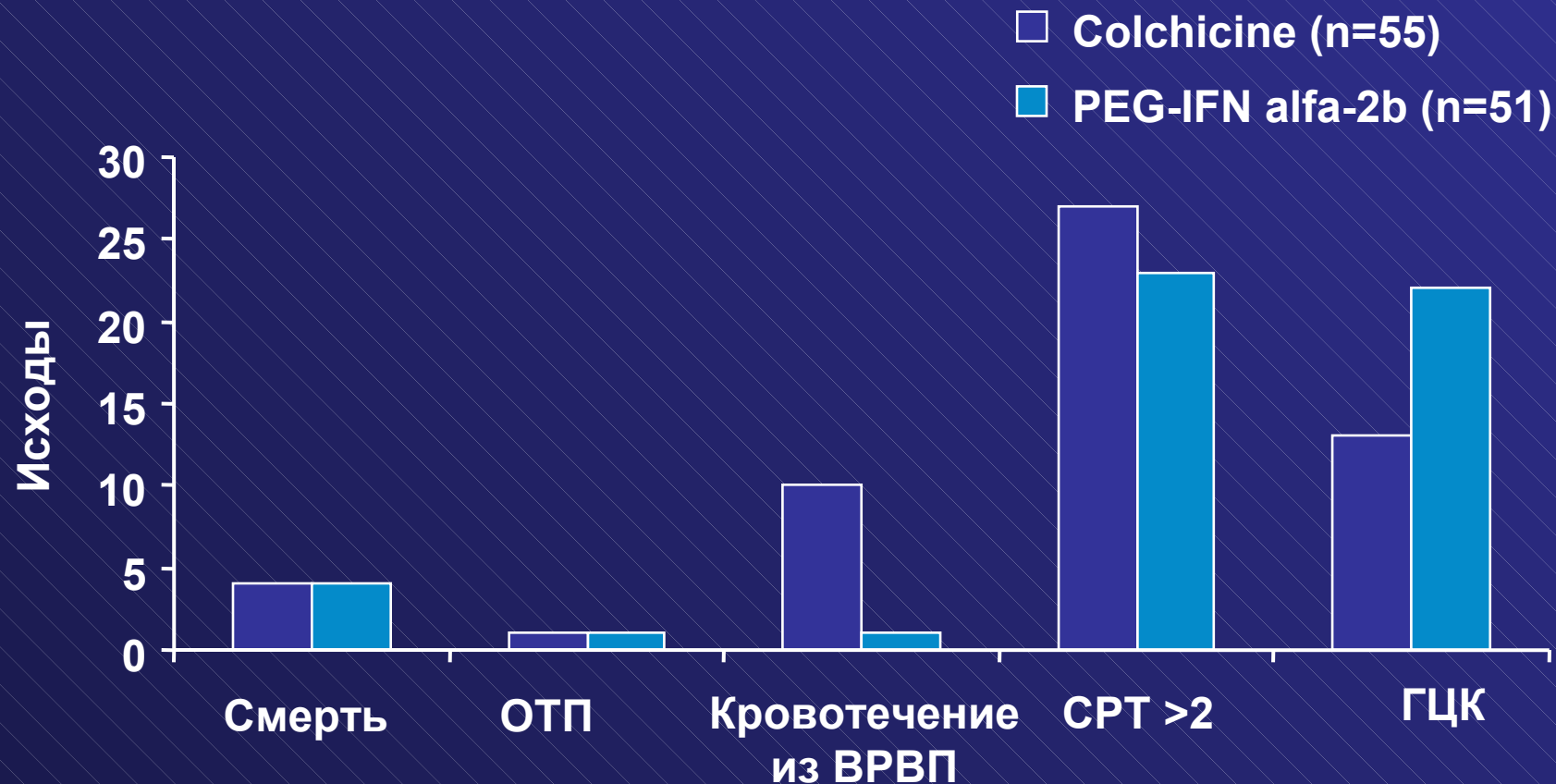
ИССЛЕДОВАНИЕ HALT-C

Результаты

Длительная терапия Peg-IFN alfa-2a не останавливает процесс прогрессирования заболевания у пациентов, не ответивших на ПИФН+Р, несмотря на существенное снижение некрвоспалительной активности, уровней АЛТ и HCV РНК.

	Смерть (%)	Декомпенсация (%)	ГЦК (%)	↑ Фиброза (%)
Лечение (n=517)	6.6	14.3	2.8	28.2
Контроль (n=533)	4.6	13.2	3.2	31.9

Результаты исследования COPLOT : Подходы к лечению . Первичные цели



Подобные результаты были получены в исследовании EPIC-3 у пациентов с определяемой на 12 неделе HCV РНК, получавших в течение 5-ти лет низкие дозы интерферона alfa-2b.

Поддерживающая терапия пегилированным интерфероном (PEG-IFN) приводит к улучшению гистологической и клинической картины у пациентов, не отвечающих на лечение ПИФН+Р?

Ключевые вопросы

- Результаты некоторых больших контролируемых исследований малых поддерживающих доз PEG-IFN не выявили существенную положительную клиническую динамику
- В выбранных подгруппах пациентов, не ответивших на ПИФН +Р, поддерживающая терапия IFN приводит к уменьшению некровоспалительной активности, уровня HCV РНК и АЛТ
(NB! Выживаемость пациентов с ЦП не зависела от УВО. Уровень смертности в течение 5 лет: УВО (+)=22,3% УВО (-)=26,3%. Chandok N et al, AASLD 2010, #119)
- Несмотря на полученные результаты все еще продолжают исследования по оценке клинической эффективности поддерживающей терапии ПИФН

Тактика выбора терапии при отсутствии УВО на Peg-IFN + RBV

- ✓ Повторное лечение большей длительности (72 недели при генотипе 1 и 48 недель при генотипе 2/3) при обязательном условии достижения неопределяемого уровня РНК HCV к 12 неделе терапии (полный РВО)
- ✓ Назначение длительной монотерапии препаратами интерферона для предотвращения прогрессирования заболевания?
- ✓ Использование новых препаратов с прямым противовирусным действием (ингибиторов вирусной протеазы и полимеразы) в схемах комбинированной терапии

Новые противовирусные препараты повышают УВО и возможно уменьшат длительность терапии

Пациенты с отсутствием УВО*

УВО

ПИФН+Р

6–16%^{1,2}

ИП у пациентов с отсутствием УВО†

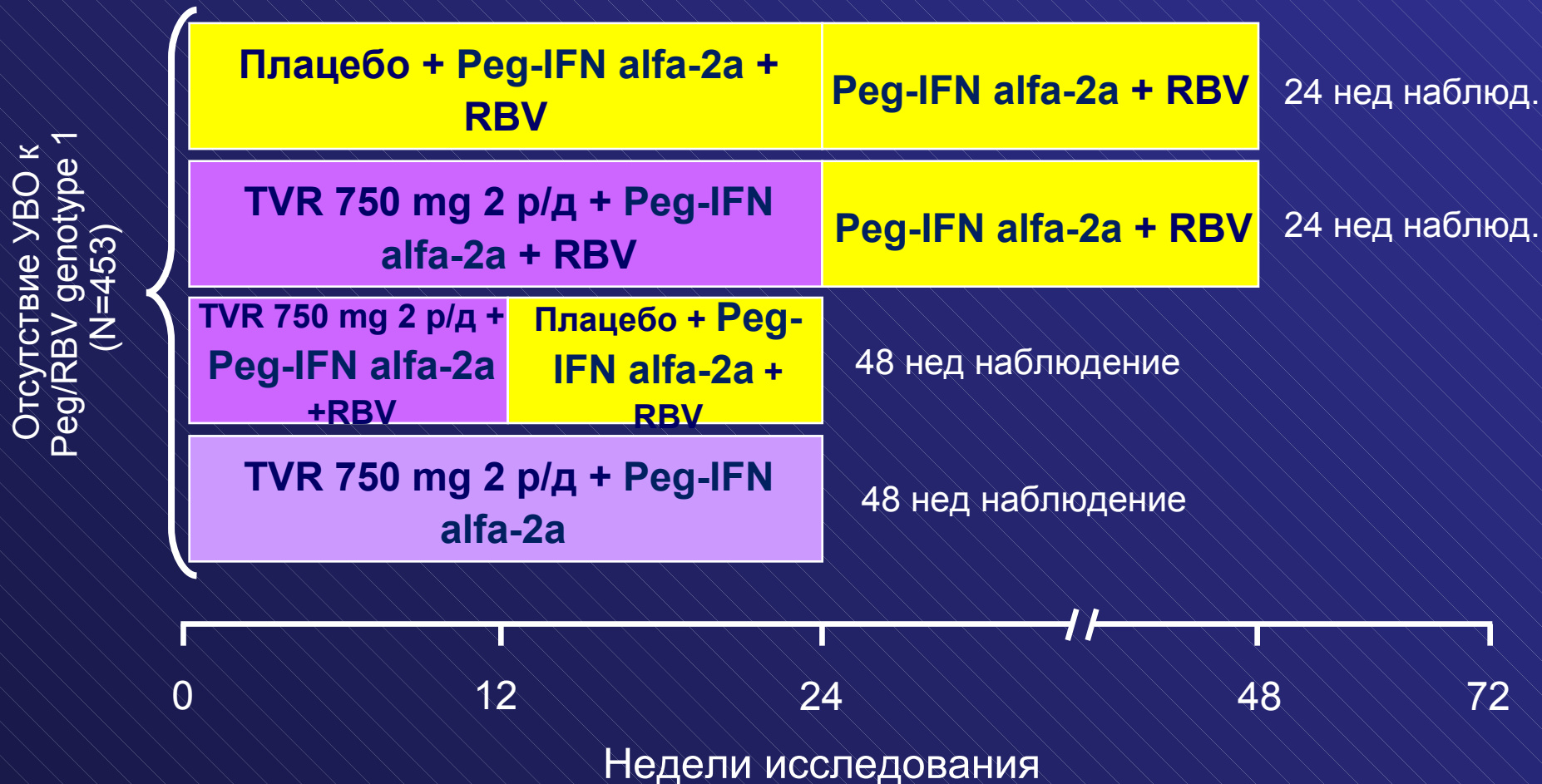
Ингибиторы протеазы	Ингибиторы полимеразы
Телапревир, Боцепревир	R7128
SCH 900518	BI 207127
TMC 435	VCH-916

* Отсутствие УВО к Peg-IFN + RBV. Jensen DM, et al. Ann Int Med 2009; 150:528–540

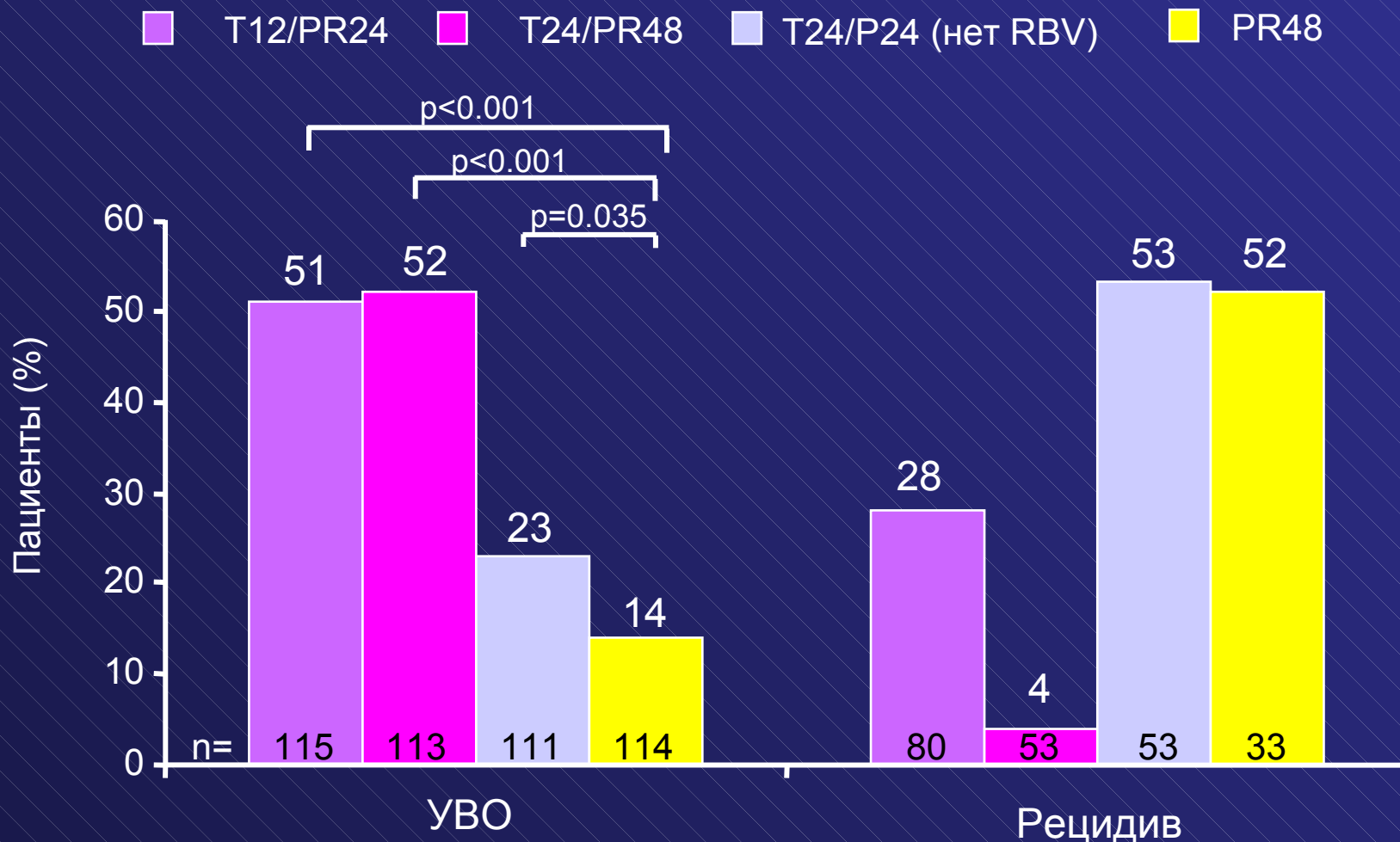
† Клинические данные

2. Poynard T, et al. Gastroenterology 2009

PROVE 3: Телапревир + Peg-IFN-α-2a/RBV при генотипе 1 и отсутствии УВО



PROVE 3: высокая эффективность и низкая частота рецидива - 24 недели лечения telaprevir + Peg-IFN alfa-2a/RBV при генотипе 1 и отсутствии УВО



Высокая эффективность – 12 недель лечения Telaprevir + Peg-IFN- α -2a /RBV при генотипе 1 и отсутствии УВО на первичную терапию

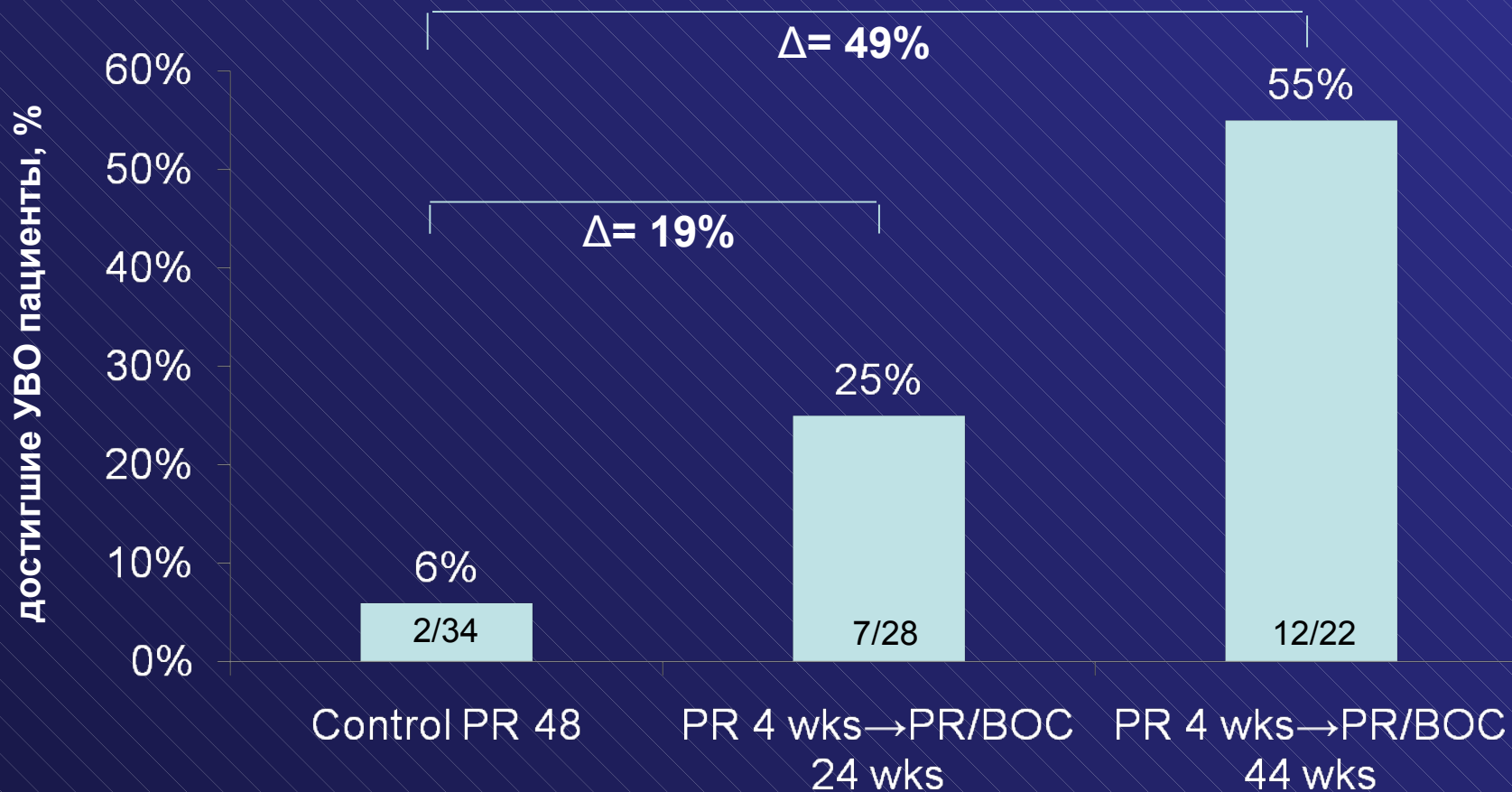
Пациенты с генотипом 1 лечились: TVR 750 mg 2 p/д + Peg-IFN- α -2a + RBV
12 недель с продолжением Плацебо + Peg-IFN- α -2a + RBV 12 недель (36 нед*)



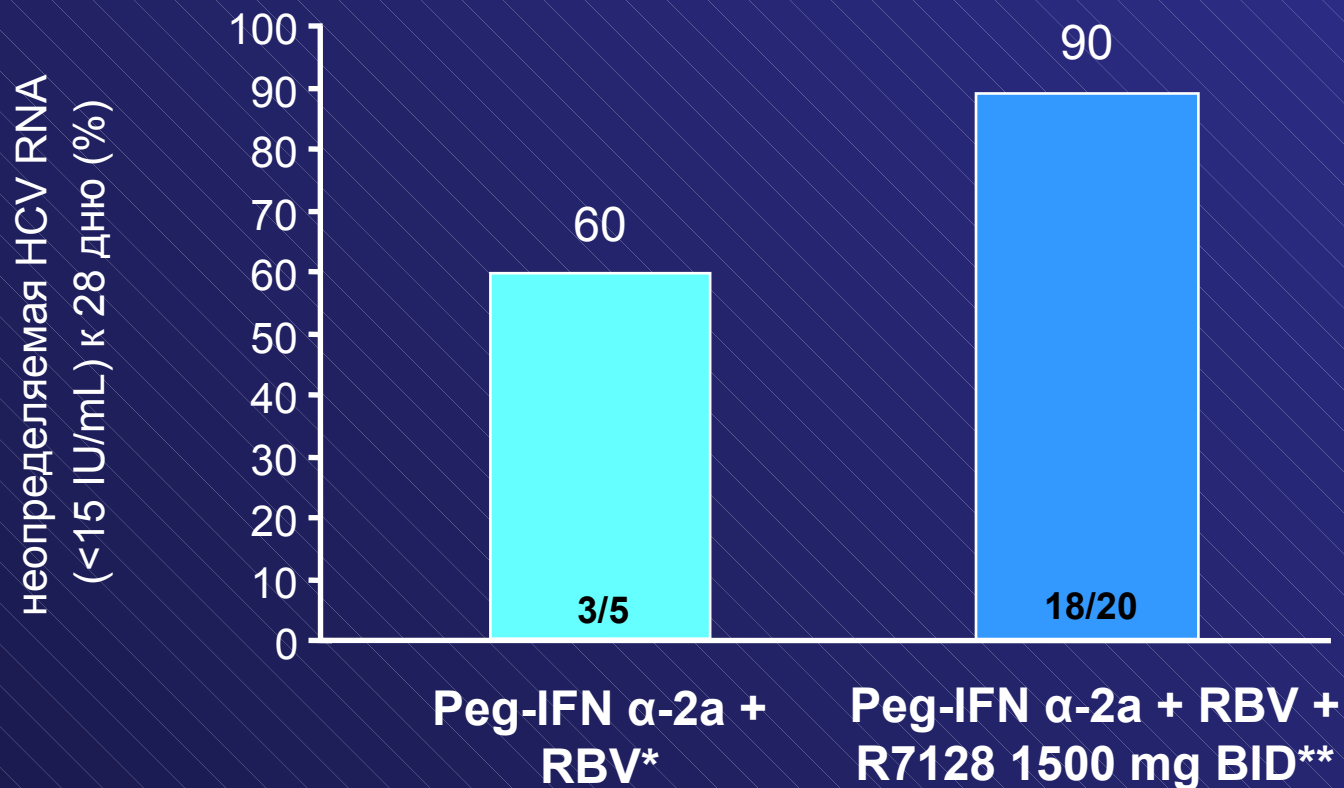
* Перв. нулевой ответ к Peg-IFN + RBV – T12/PR48
Неопределяемая HCV RNA <10 IU/mL

Боцепревир увеличивает частоту УВО у пациентов с нулевым ответом на ПИФН+Р

Частота УВО у пациентов со снижением HCV РНК < 1 log к 4 неделе



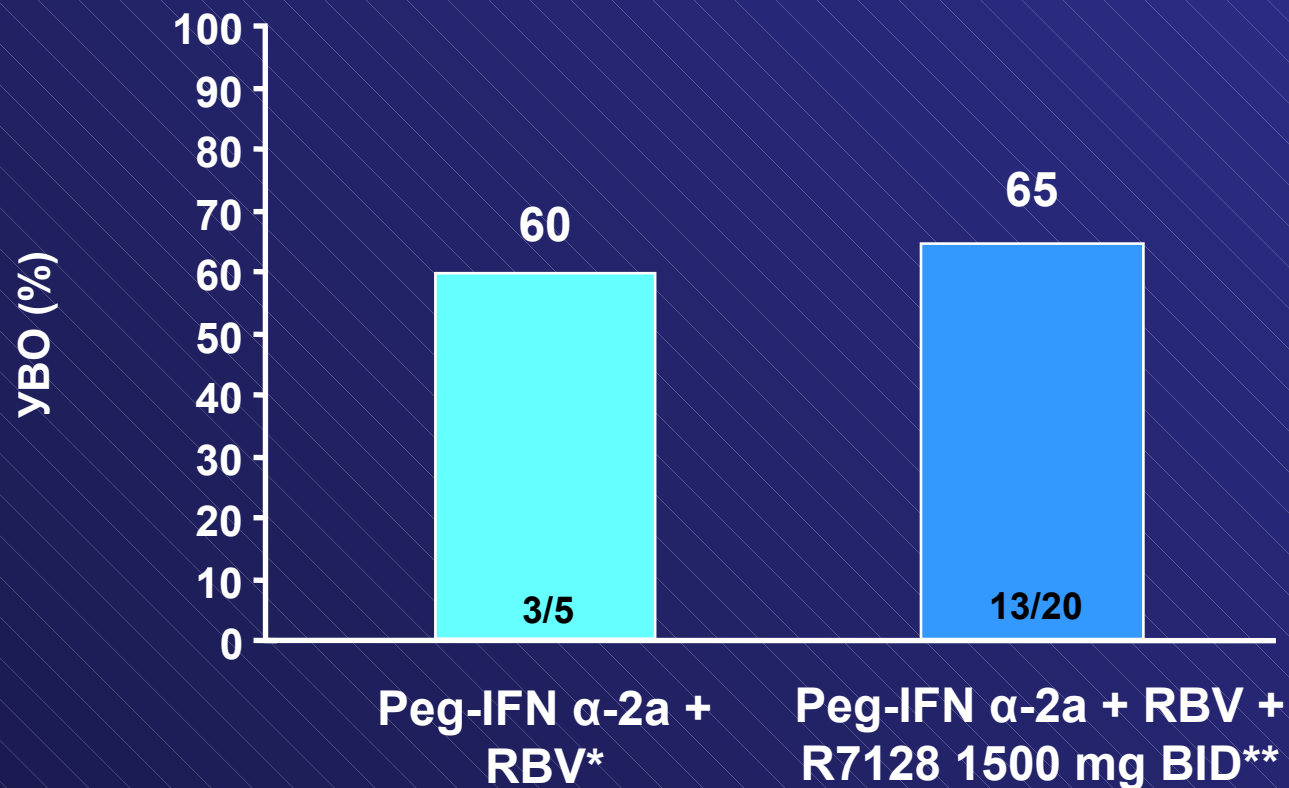
90% БВО на фоне терапии R7128 1500mg 2 р/д + Peg-IFN alfa-2a + RBV при отсутствии УВО у пациентов с генотипом 2/3



* Рецидив (n=5)

** полное отсутствие ВО (n=10) и рецидив (n=10)

УВО на фоне лечения R7128 1500mg BID + Peg-IFN α -2a + RBV в течение 28 дней и продолжения стандартной терапии до 20-44 недель при изучении схем терапии больных с G2/3 HCV

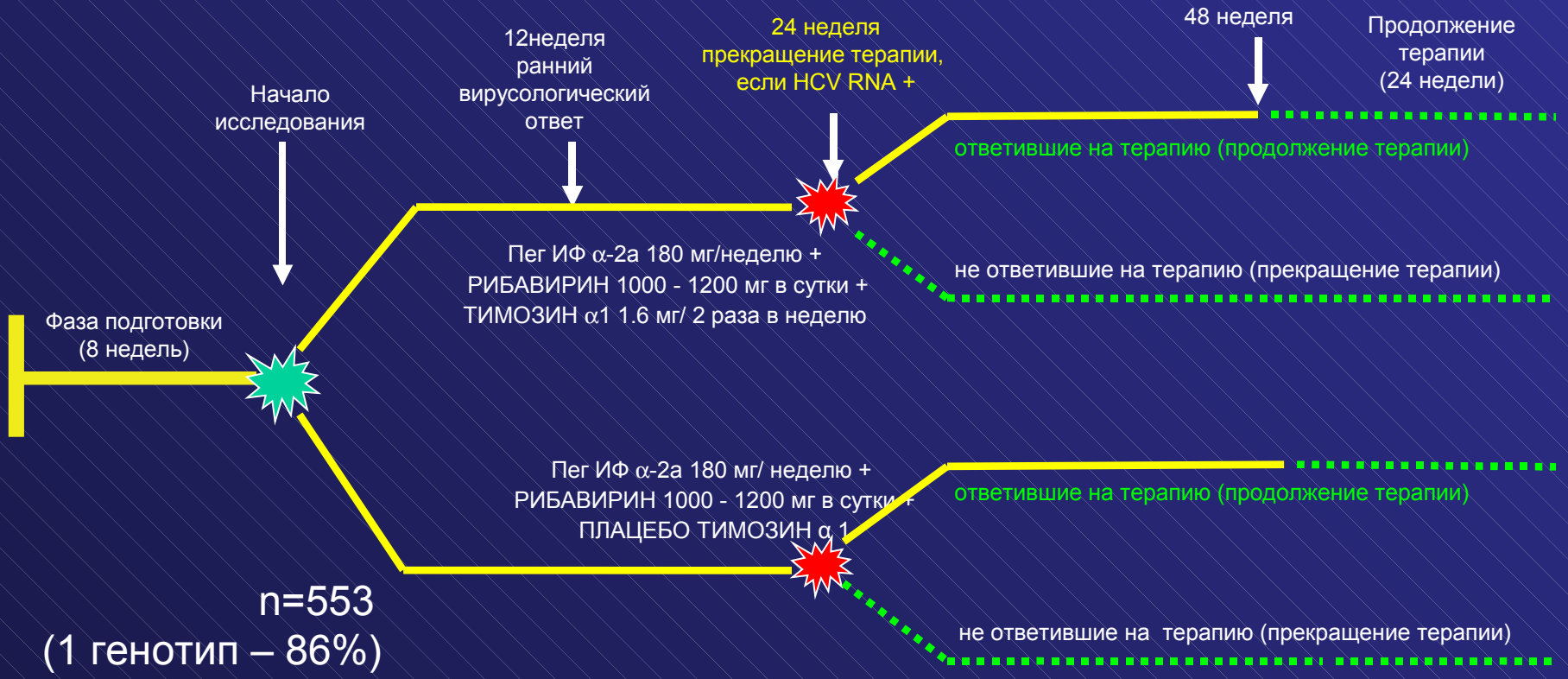


В дополнение к препаратам, обладающим прямым противовирусным действием: albinterferon alfa-2b находится на II и III фазах клинически исследований

УВО на фоне терапии албинтерфероном а-2b и RBV больных, не ответивших на лечение интерфероном

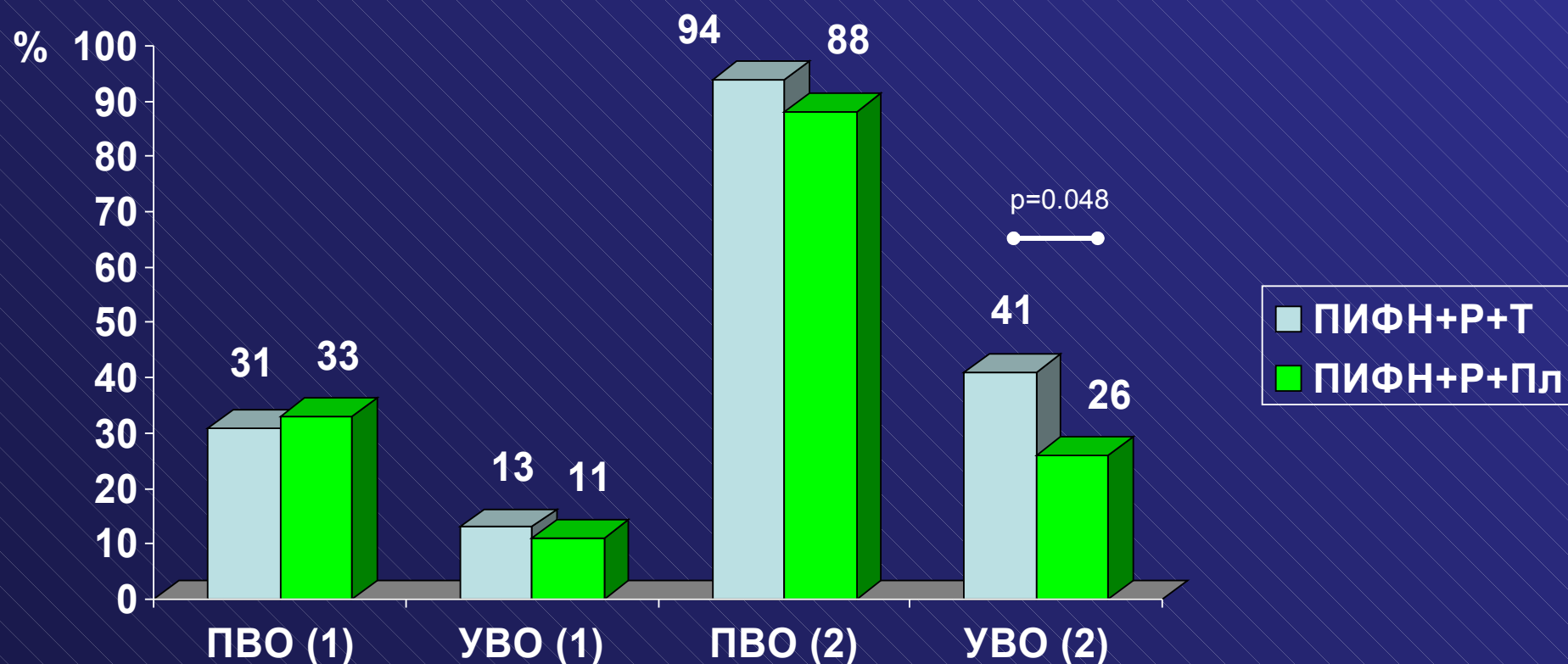


Дизайн международного мультицентрового рандомизированного двойного-слепого контролируемого исследования, 3 фаза – Тимальфазин+Рег-IFN α-2а+RBV при отсутствии УВО на ПИФН+Р



Отсутствие УВО на ПИФН + Р: результаты повторного лечения

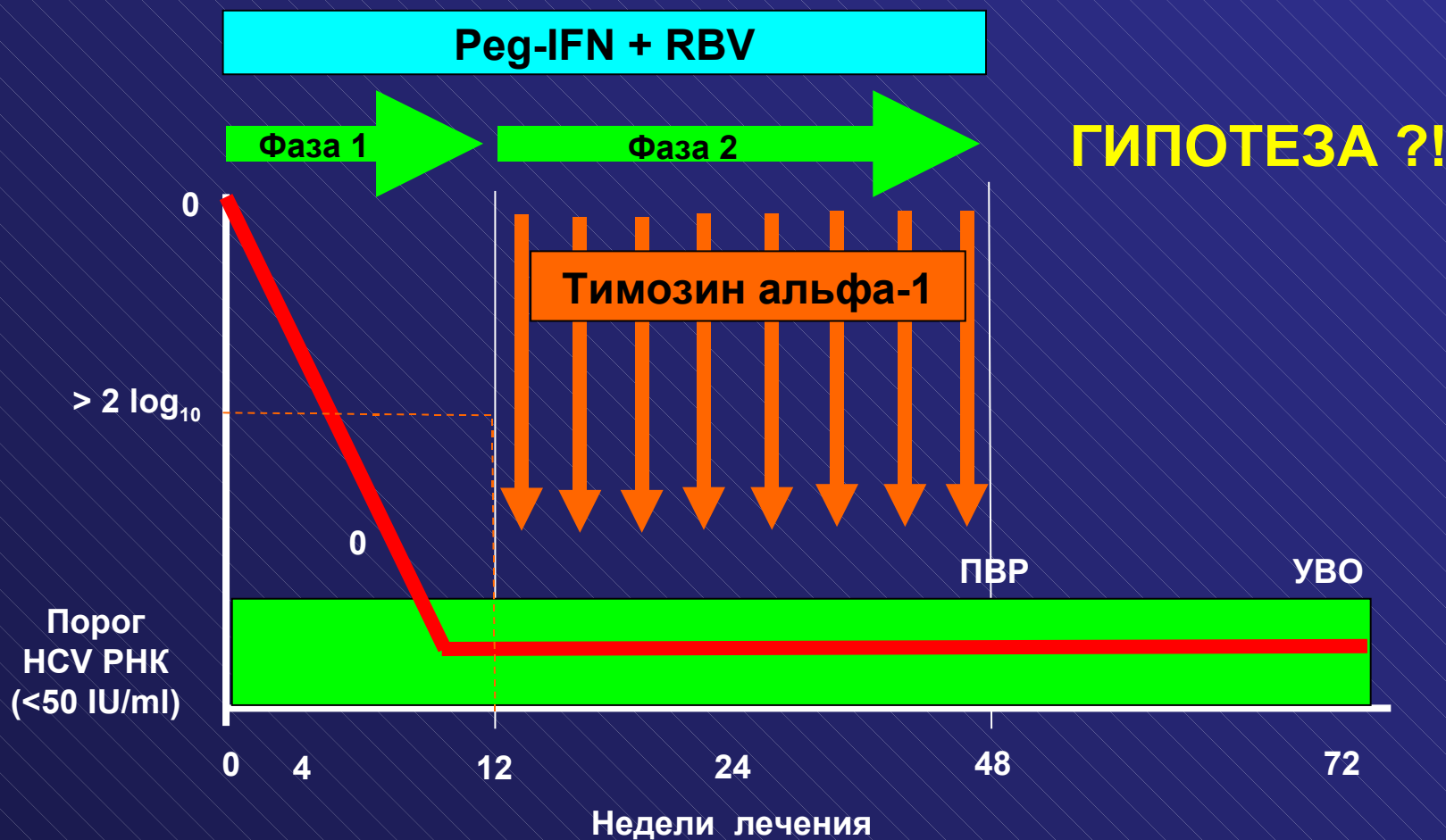
Адъювантная роль Тимальфазина



1 – все пациенты, включенные в исследование

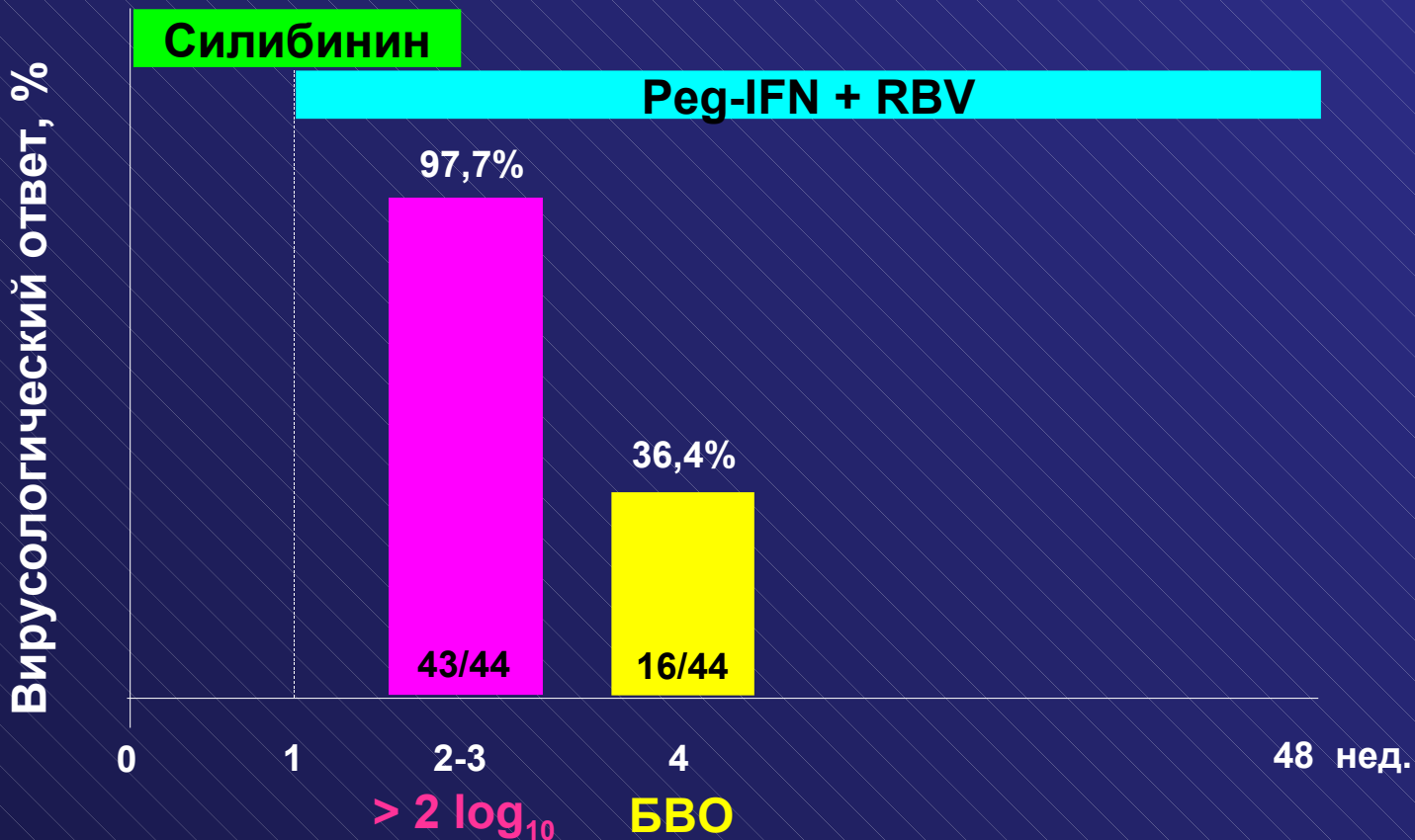
2 – пациенты с неопределяемой HCV РНК на 24 нед

Т α -1 увеличивает вероятность достижения УВО и может предотвращать развитие рецидивов у больных ХГС



Быстрое снижение репликативной активности ВГС на фоне лечения парентеральным Силибинином пациентов, с нулевым ответом на терапию Peg-IFN+RBV

Основной компонент, выделенный из молочка чертополоха



ЧТО ДЕЛАТЬ ПРИ ОТСУТСТВИИ УВО НА ПИФН+Р?

- ✓ Устранение возможных причин, приведших к недостаточной эффективности предыдущего курса терапии
- ✓ Проведение пункционной биопсии печени
- ✓ Повторное лечение большей длительности (72 недели при генотипе 1 и 48 недель при генотипе 2/3) для всех пациентов с рецидивом и некоторых пациентов с частичным ответом или его отсутствием. Для последних обязательное условие – достижение неопределяемого уровня РНК HCV к 12 неделе терапии (полный РВО)
- ✓ Патогенетическая терапия до появления новых препаратов с прямым противовирусным действием (ингибиторов вирусной протеазы и полимеразы) в схемах комбинированной терапии