

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. А.А. Богомольца
КАФЕДРА ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ №1



Безинтерфероновая терапия гепатита С

ВЫПОЛНИЛ: СТУДЕНТ
МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА №1
6КУРС 18 ГРУППЫ
МУРАВСКИЙ А.О.

КИЕВ. 2017

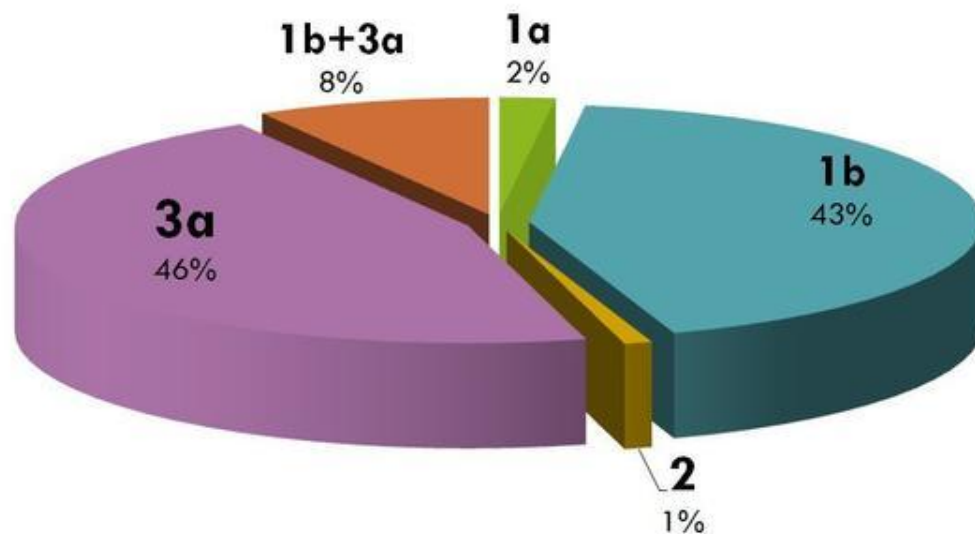
ЧАСТЬ I

Вирус гепатита С (НСV)

РНК содержащий вирус, относится к семейству Flaviviridae.

На сегодняшний день известно 11 генотипов вируса

Термин “генотип” имеет отношение к генетическому строению вируса: по общепринятой классификации генотип обозначается цифрой и буквой латинского алфавита.



NB!

Генотипирование необходимо проводить для определения прогноза заболевания, эффективности противовирусной терапии и определения продолжительности курса терапии

Наиболее широко используются классификация вируса гепатита С по следующим генотипам (основным типам): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11. Генотипы ВГС могут быть разбиты на подтипы, некоторые из которых включают в себя:

1a, 1b, 1c

2a, 2b, 2c

3a, 3b

4a, 4b, 4c, 4d, 4e

5a

6a

7a, 7b

8a, 8b

9a

10a

11a

1a — распространен в основном в Северной и Южной Америке, а также в Австралии

1b — чаще всего встречается в Европе и Азии.

2a — наиболее распространен в Японии и Китае.

2b — в США и Северной Европе

2c — в Западной и Южной Европе.

3a — Австралия, Европа и Южная Азия.

4a — Египет

4c — Центральная Африка

5a — Южная Африка

6a — Гонконг, Макао и Вьетнам

7a и 7b — Таиланд

8a, 8b и 9a — Вьетнам

В Европе и Украине частота определения генотипов располагается в следующем порядке: 1b, 3a, 2a, 2b. Генотип является клинически важным при определении потенциального ответа на терапию

Эпидемиология.

Вирус гепатита С (HCV) передается преимущественно парентеральным путем.

До 90-х годов — максимальное количество заражений происходило при гемотрансфузии.

Передача от матери к плоду случается достаточно редко (2,7–4,4%.)

Кроме того, необходимо учитывать, что вирус может присутствовать в таких биологических жидкостях как слюна, молоко, влагалищные выделения, сперма.

Клинические проявления.

Инкубационный период составляет 1–6 месяцев, острый период в 75% случаев протекает бессимптомно, в безжелтушной форме и поэтому часто не диагностируется на этом этапе.

Ласковый убийца

Диагностика

Непрямого выявления вируса — выявление серологических маркеров (антител к антигенам вируса) Антитела класса М появляются через 4–6 недель после инфицирования, и сохраняются до 5–6 месяцев при первичном инфицировании

Антитела класса G появляются с 11–12 недели после инфицирования, достигают пика концентрации к 5–6 месяцу

Прямого выявления вируса: выявление РНК вируса в исследуемом биологическом материале методом ПЦР - Данные методы позволяют не только установить этиологию, но и оценить активность вируса — выявить репликативную стадию, установить генотип вируса.

ЧАСТЬ II

Критерии для инициации терапии ч.1

*Поставленный диагноз + Ко-инфекция
ВИЧ/СПИД

*Фиброз \geq F2 по METAVIR (приоретизация - F3, F4), включая компенсированный Ц или внепеченочные проявления , которые не соответствуют противопоказаниям.

Критерии для инициации терапии ч.2

Наивисший приоритет :

Тяжелый фиброз (Metavir F3) и компенсированный ЦП (Metavir F4)

Необходимость трансплантации в ближайшее время

Смеш. криоглобулинемия тип 2/3 с поражением органов-мишеней (типа- васкулит)

Протеинурия, нефротич. с-м или мембранопродлиферат. Гломерулонефрит

Высокий приоритет:

Умеренный фиброз (Metavir F2)

Ко-инф. HIV, HBV

Другие заболевания печени (НАСГ)

Неалкогольный Стеато Гепатоз

Изнуряющая усталость

Сахарный диабет тип 2

Поздняя кожная порфирия

Высокий риск трансмиссии:

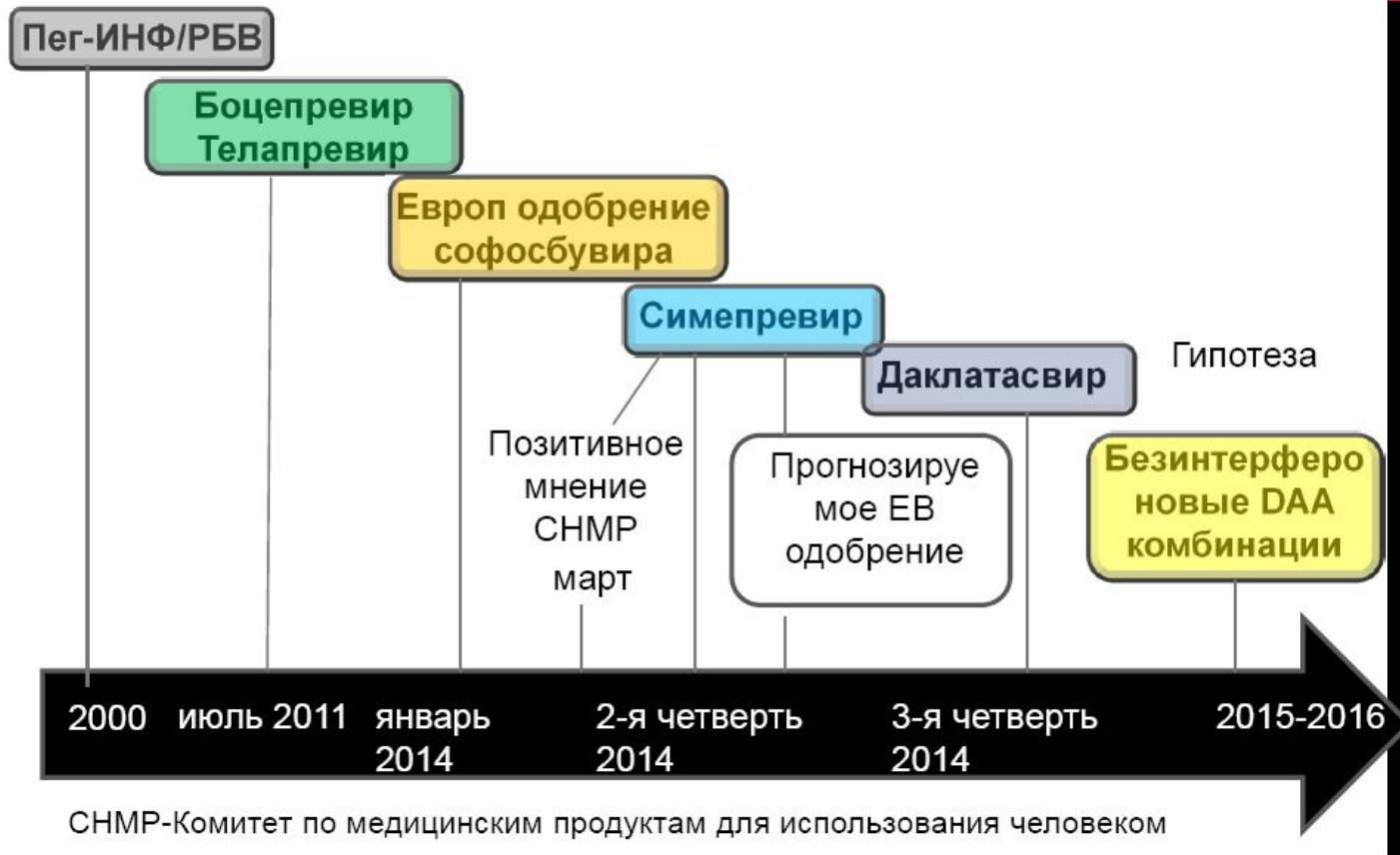
Гомосексуалисты

Внутривенные наркоманы

Заклученные

Пациенты на хроническо гемодиализе

ЛЕЧЕНИЕ ВГС В ЕВРОПЕ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ



Факторы, изменяющие ответ на терапию ВГС: до 2015 года

Факторы вируса

Изначальный уровень ВН*

Генотип ВГС

ВГС/ВИЧ ко-инфекция

Изначальная резистентность к ПВП прямого действия

ВГС/ВГВ ко-инфекция

Факторы организма-хозяина

Пол

Возраст

Раса

Первичный ответ на терапию

Наличие цирроза

Генетика (IL28B...)

Ожирение

Трансплантация

Печёночная декомпенсация

Диабет/инсулинорезистентность

Фармакокинетика и лекарственное взаимодействие

Факторы, изменяющие ответ на терапию ВГС: после 2015 года

Факторы вируса

Генотип ВГС

Варианты,
ассоциирующиеся
с
резистентностью к
ПВП¹ прямого д-я

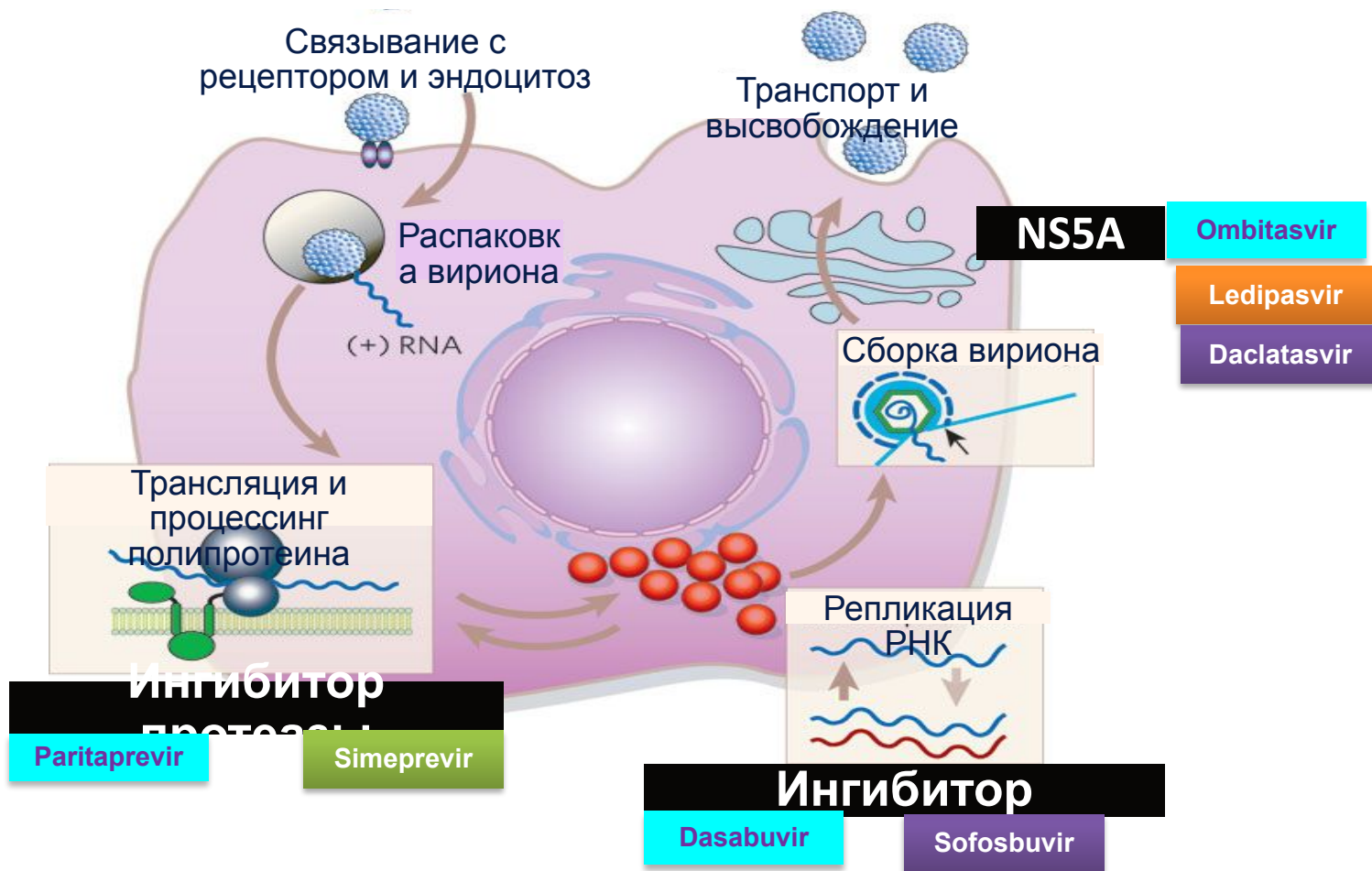
Факторы организма-хозяина

Наличие
цирроза

Трансплантаци
я

Фармакокинетика и
лекарственное
взаимодействие

EASL2015: безинтерфероновые режимы терапии ВГС GT1



Доступные комбинированные формы:

Viekira Pak
(3D-режим)

Harvoni

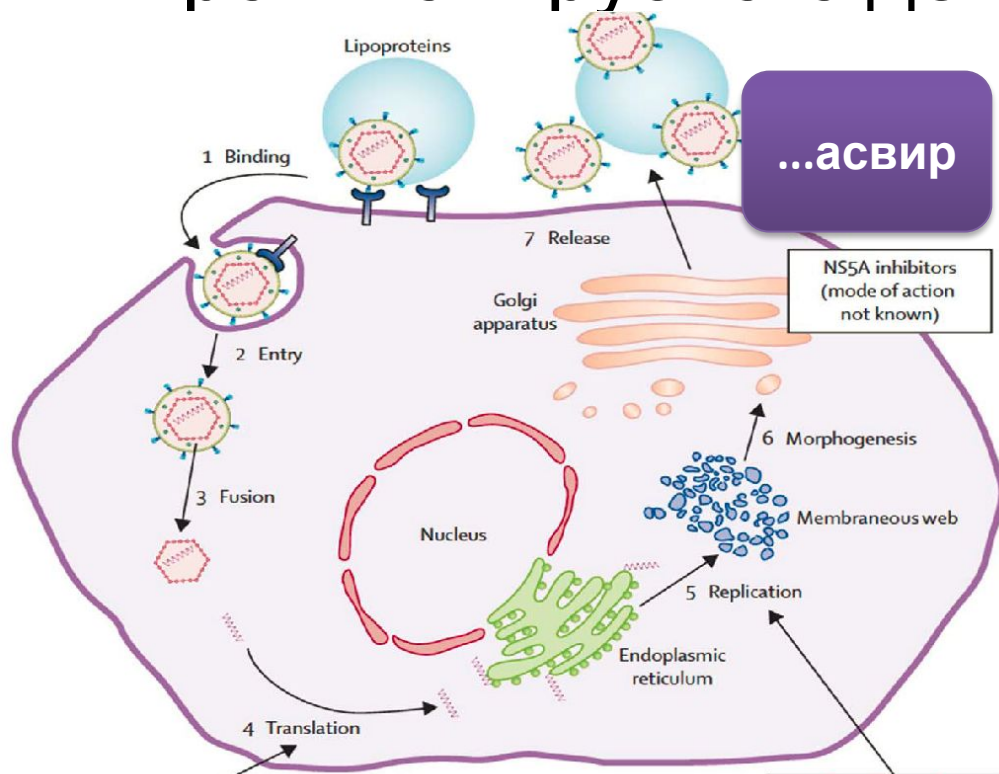
Комбинации препаратов разных производителей:

SOF+SMV

SOF+LDV

Мишени для препаратов прямого противовирусного действия

PR

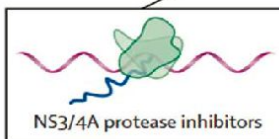


NS5A

Даклатасвир (BMS)
Омбитасвир (Abbvie)
Ледипасвир (Gilead)

...асвир

NS5A inhibitors
(mode of action
not known)

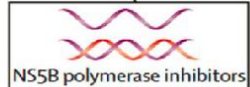


NS3/4A protease inhibitors

...
превир

NS3/4A

Симепревир (Janssen)
Асунапревир (BMS)
Боцепревир (MSD)
Паритапревир (Abbvie)



NS5B polymerase inhibitors

...бувир

NS5B

Дасабувир (Abbvie)
Софосбувир (Gilead)

Противовирусные препараты прямого действия

	NNS5B ингибиторы	Ненуклеозидные NS5B ингибиторы	NS5A ингибиторы репликационного комплекса	Ингибиторы протеазы
Gilead	Sofosbuvir	GS-9669	Ledipasvir GS 5816	GS-9451 GS-9857
Abbvie		Dasabuvir	Ombitasvir ABT-530	Paritaprevir/r ABT-493
Merck (MSD)	MK-3682 ADX-459	MK-8876	Elbasvir MK-8408 Samatasvir	Boceprevir Grazoprevir
BMS		Beclabuvir	Daclatasvir	Asunaprevir
Janssen		TMC-055/r	GSK-2336805	Simeprevir Telaprevir
Achillion	ACH-3422		ACH-3102	Sovaprevir

Безинтерфероновые схемы лечения ХГС 1,4 генотипов

Лечение в течение 8-12 недель

Софосбувир 400 мг 1 раз в день

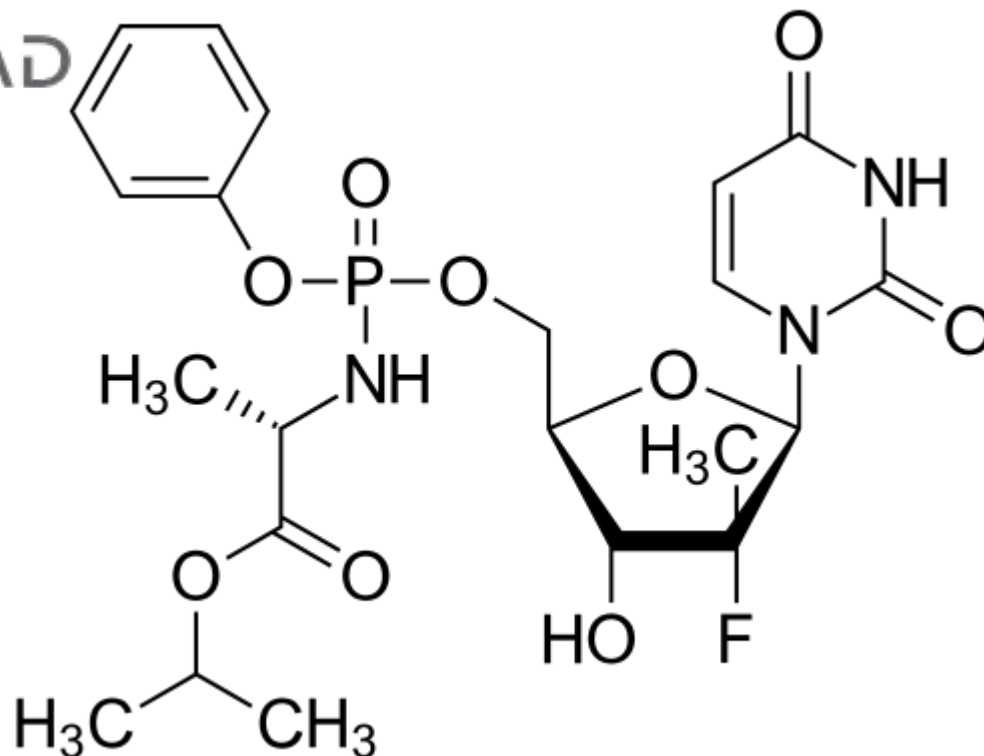
Ледипасвир 90 мг 1 раз в день

Софосбувир (sofosbuvir)-

- Патогенетический ингибитор РНК-полимеразы NS5B вируса гепатита С, которая является важной для репликации вируса.
- Разработан компанией : Gilead

Sciences

- Цена \$3 000



II вариант
Лечение в течение 12
недель

Софосбувир 400 мг 1 раз в день

Симепривир 150 мг 1 раз в день

Безинтерфероновые схемы лечения ХГС 2,3 генотипов

I вариант

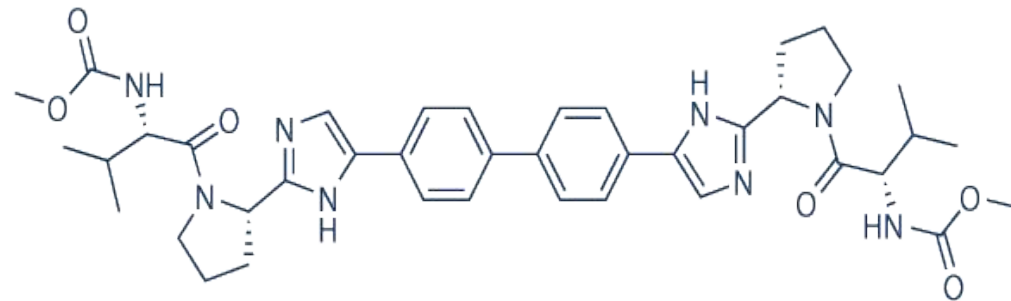
Лечение в течение 12 недель

Софосбувир 400 мг

Даклатасвир 60 мг

Даклатасвир (*daclatasvir*)-

- Даклатасвир ингибирует неструктурный белок NS5A. Недавние исследования свидетельствуют о том, что он нацелен на два этапа процесса вирусной репликации, позволяя быстро снижать количество РНК вируса гепатита С
- Разработан компанией : **Bristol-Myers Squibb**
- **Цена \$800.00**



Безинтерфероновые схемы лечения ХГС 3-го генотипа

I вариант

Лечение в течение 24 недель

Софосбувир 400 мг

Рибавирин 1000-1200 мг

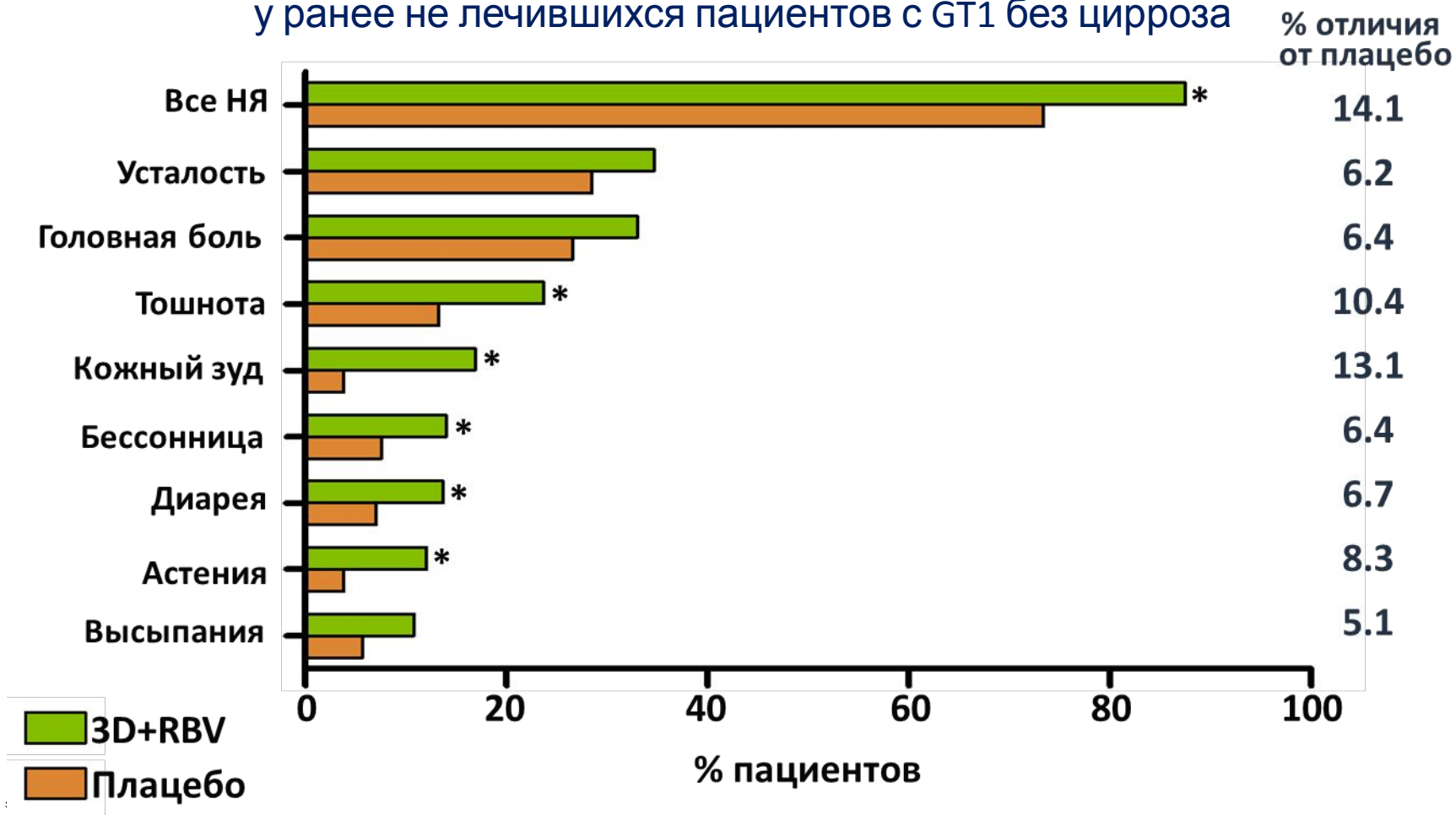
Исследование BOSON

- Уровень УВО у пациентов с ВГС генотип 3 ниже, чем с другими генотипами на фоне безинтерфероновой терапии
- Уровень УВО колеблется от 68-90% у пациентов генотипом 3 с циррозом или без на фоне терапии **СОФ+РБВ** 24 недели
- Достижение УВО 82-94% у пациентов с генотипом 2 с циррозом или без на фоне терапии **СОФ**+РБВ 12 недель
- Схема лечения **СОФ**+ ПегИФН/РБВ 12 недель была эффективна у ранее лечившихся пациентов с ВГС генотип 2 и 3 с циррозом или без в клинических исследованиях II фазы

*УВО- устойчивый вирусологический ответ

ABT-450/r + dasabuvir + ombitasvir: исследования III фазы

SAPPNIRE-I: нежелательные явления (НЯ) во время лечения у ранее не лечившихся пациентов с GT1 без цирроза



Показаны только побочные явления, частота которых превышала 10%

FDA предупреждает о серьезном побочном эффекте препарата софосбувир

Прием препаратов для лечения гепатита С, действующим веществом которых является софосбувир, может привести к реактивации гепатита В, предупреждают специалисты FDA.

Эффективность этих препаратов достигает 90% и более, однако при наличии у пациента гепатита В, терапия софосбувиром может привести к реактивации вируса. Специалисты FDA с 2013 года зафиксировали 24 случая реактивации гепатита В, из них два летальных исхода, а одному пациенту потребовалась трансплантация печени.

Интерфероновая терапия

Возьмем, к примеру, цены в московских аптеках и посчитаем для Москвы полугодовой курс лечения пациентов с вирусом генотипа 2 или 3 (24 недели - 168 дней) по схеме:

Реаферон 3млн. через день (84 укола)

Рибавирин 3+2 каждый день (840 таблеток)

Для этого потребуется

18 упаковок **Реаферон\пор д/и 3 000 000Ед амп\N5** по цене порядка 1000 руб. (хотя есть предложения от 600р) = 18 000 рублей

14 упаковок **Рибавирин табл.\капс 200мг \N60** по цене порядка 900 руб. = примерно 12600 рублей.

Итого получаем, что необходимо порядка **30 тысяч рублей**. Это и есть примерная минимальная стоимость противовирусной терапии при генотипе вируса 2 или 3.

Стоимость препарата Реаферон **5 000 000 Ед.** по цене мало отличается от **3 000 000Ед.**

Получаем, что для терапии 1-го генотипа (48 недель) по схеме "**Реаферон 5 000 000 Ед.** - через день" потребуется приблизительно 36 тысяч рублей (на 48 недель).

Рибавирин по 6 таблеток в день - 34 упаковки (на 48 недель) - обойдется в 31 тысячу рублей.

Итого: 67 тыс.рублей - стоимость терапии при 1-м генотипе вируса

Если усилить терапию и делать инъекции интерферона каждый день первые 12 недель, то потребуется еще 40 ампул, т.е. плюс 8 тысяч рублей.

С оплатой контрольных анализов на РНК вируса в крови вся терапия не будет дороже 80 тыс. рублей.

01.06.2014 - 1\$-34.57руб. 80.000руб/34.57\$= 2129\$

Для общего представления, приведу цены на отдельные препараты по Москве на июнь 2014 года.

Без интерфероновая терапия 1b_генотип

Original

- Цена на софосбувир в США по разным источникам колеблется от 84000\$ до 168000\$ за курс, в Великобритании 35000 фунтов за 12 недельный курс (3Месяца)

Generic

- Цена на ГРАТЕЦИАНО в Украине по разным источникам колеблется от 400-500\$ за флакон.
Даклатасвир 60 мг/28 (Индия)-155\$
 $500\$ * 3 = 1500\$$
 $155 * 3 = 465\$$
 $1500 + 465 = 1965 \sim \underline{2000\$}$

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm441356.htm>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204671s002lbl.pdf

<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=79C816281685C>

[F48C2257FDC0045D3EA](#)

<http://hnb.com.ua/price/18940>

http://zabotliviy-doctor.co.ua/#_utmzi_1_1

<http://clininvest.ru/news/item/fda-preduprezhdaet-o-sereznom-pobochnom-effekte-preparata-sofosbuvir-2>

<http://cbook.ru/harvoni-ledipasvir-kupit-v-moskve-kieve.html>

https://en.wikipedia.org/wiki/Gilead_Sciences