

УДК 616.98:616.36-002

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХГС 1 ГЕНОТИПА В РОССИИ — ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА¹

С.Н.Кижло

Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия

OPTIMISATION OF THERAPY FOR GENOTYPE 1 HCV IN RUSSIA: CLINICIAN'S VIEW

S.N.Kizhlo

Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

© С.Н.Кижло, 2014 г.

У первичных больных хроническим гепатитом С (ХГС) симепревил в составе комбинированной (противовирусной терапии) ПБТ обеспечивает устойчивый вирусологический ответ (УВО) в 80,4% случаев (в контроле — 50%, QUEST-1+QUEST-2).

Ключевые слова: Ингибиторы протеазы ХГС, Simeprevir, SMV

In primary HCV patients, Simeprevir as a component of combined antiviral therapy provides for stable virological responses in 80,4% of cases vs. 50% in control (QUEST-1+QUEST-2).

Key words: HCV protease inhibitors, Simeprevir.

Введение. Представлены самые современные тенденции в лечении ХГС в России и в мире.

В исследованиях C208 (QUEST-1) и C216 (QUEST-2) изучена эффективность и безопасность симепревира 150 мг один раз в сутки у первичных больных ХГС. Все исследования проводились по одному дизайну. В исследовании C208 (QUEST-1) приняли участие 394 больных (доля больных с F3 составила 18% в группе симепревира и 18% в контрольной группе, с F4 — 12% и 13%, соответственно, доля субгенотипа 1a — 56% в группе симепревира и 57% в контрольной группе). В исследовании C216 (QUEST-2) принял участие 391 больной (доля больных с F3 составила 14,5% в группе симепревира и 11,2% в контрольной группе, с F4 — 6,9% и 11,2%, соответственно, доля субгенотипа 1b — 58,4% в группе симепревира и 57,5% в контрольной группе).

Результаты исследования. В исследовании QUEST-1 частота УВО в группе симепревира превышала таковую в контрольной группе на 30%, при этом большинство больных получили 24-недельный курс ПБТ (пэгинтерферон- α 2a+рибавирин+симепревил) с учетом вирусологического ответа. Аналогичные результаты были получены в исследовании QUEST-2. У больных, не соответствовавших критериям сокращения курса лечения

и продолжавших ПБТ в течение 48 недель (15% в QUEST-1 и 8,6% в QUEST-2), частота УВО составила 21% (QUEST-1) и 31,8% (QUEST-2). В исследовании QUEST-1 авиремия во время лечения не была достигнута в целом у 9% больных (в контрольной группе — у 34%), а частота рецидива составила 9% (в контрольной группе — 21%). В исследовании QUEST-2 лечение было неэффективным (сохранение виремии) у 7% больных (в контрольной группе — 32%), а частота рецидива составила 13% (в контрольной группе 24%)

Итак, на каком этапе мы были в начале 2014 года? На тот момент в России из тройной терапии ХГС нам были доступны 2 препарата: телапревир (TVR) и боцепревир (BOC). За прошедшие несколько лет во всем мире был получен огромный опыт лечения пациентов с ХГС, только телапревилем было пролечено более 110 000 человек. В ближайшее время в наше распоряжение будут поступать новые, более безопасные препараты для лечения ХГС и на сегодняшний день это ИП второй волны симепревил (SMV). Стоит задать себе вопрос: чем мы руководствуемся при выборе той или иной терапии для наивного пациента? Мы учитываем много факторов, из них самые важные это степень фиброза, генотип ИЛ28В и генотип ВГС. В том случае, если мы принимаем решение назначить тройную терапию ХГС первого генотипа, у нас на се-

¹ По материалам сообщения на Международном конгрессе «ВИЧ и коинфекции» (VI Виноградовские чтения) 14–15 октября 2014 г., СПб.

сегодняшний день есть несколько вариантов лечения: симепревир, телапревир или боцепревир. Эти препараты обладают высокой эффективностью в тройной терапии у ранее нелеченых пациентов. Наибольшей эффективностью обладает препарат симепревир. Эффективность его в лечении наивных пациентов была доказана в исследованиях Quest 1&2. В этих исследованиях УВО на фоне приема симепревира достигался в 84%, эффективность терапии была значимо выше по сравнению с двойной терапией вне зависимости от степени фиброза по шкале METAVIR. Стоит отметить тот факт, что эффективность терапии среди европейской группы пациентов была несколько выше и достигала 88%. Эффективность при лечении ХГС 1b генотипа была также выше, чем в среднем (рис. 1).

Это важно, так как в России преобладает 1b генотип, и наши пациенты относятся преимущественно к европеоидной расе. Если оценить УВО12 в зависи-

европейского происхождения шанс достичь УВО на фоне терапии Симепревиrom равен >85% с возможностью сокращения курса лечения до 24 недель.

Актуальным вопросом на сегодняшний день является следующий: надо ли лечить гепатит С у коинфицированных пациентов (ХГС и ВИЧ-инфекция)? Ответ на него однозначный: да. Руководства EACS по лечению коинфекции ВИЧ/ХГС говорят о том, что при установлении ХГС на ранних стадиях ВИЧ-инфекции необходимо сначала лечить ХГС, затем назначать ВААРТ. У пациентов с числом CD4-клеток <500 кл/мкл необходима ранняя ВААРТ терапия для оптимизации лечения ХГС. У пациентов с числом CD4-клеток <350 кл/мкл необходима ВААРТ терапия для восстановления числа CD4-клеток до лечения ХГС (рис. 2).

Европейские рекомендации по лечению гепатита С у пациентов с коинфекцией ВИЧ (EASL 2014) гово-

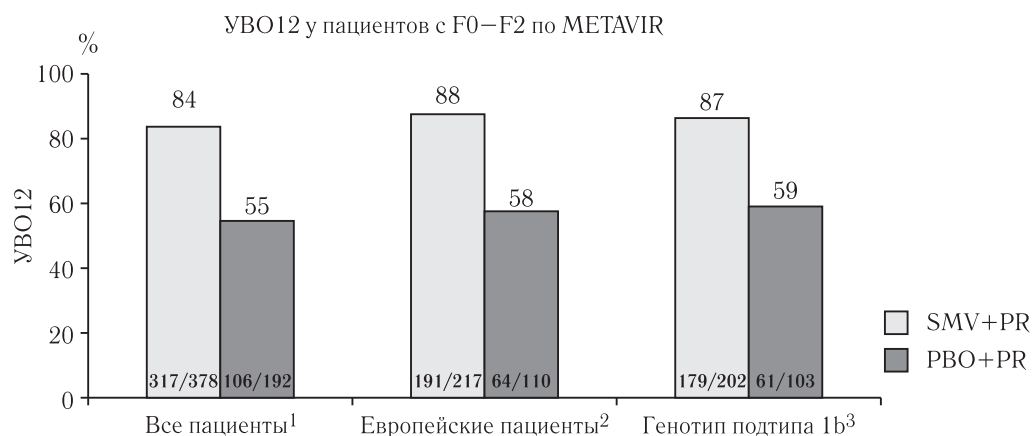


Рис. 1. УВО у пациентов с с F0–F2 по METAVIR METAVIR [¹Jacobson I, et al. AASLD 2013. Poster 1122; ²Foster et al., EASL2014, Poster 1127; ³Adapted from Dore G, et al. APASL 2014. Poster].

	Не получавшие ранее лечение	Пациенты с рецидивом	Пациенты с нулевым ответом
F0–1	Решение на индивидуальной основе	Решение принимается на индивидуальной основе / тройная терапия	Отложить терапию
F2–3	Тройная терапия	Тройная терапия	Отложить терапию*
F4	Тройная терапия	Тройная терапия	Обсуждение возможности проведения тройной терапии в каждом отдельном случае

По материалам Руководств EACS, 2013 год. Специальное заседание, EACS 2013, Брюссель)[5].

*Контроль стадии фиброза ежегодно, желательно с использованием двух стандартных методов. При быстром прогрессировании проводят тройную терапию.

Рис. 2. Ведение пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС 1 генотипа в зависимости от предшествующего ответа на лечение и стадии фиброза.

мости от IL28B, то процент УВО выше в группе пациентов с генотипом СС. Таким образом, для пациента

ют о следующем: 1) показания для лечения ХГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ идентичны как для пациен-

тов с моно-инфекцией; 2) такой же режим терапии может быть использован у пациентов как с ВИЧ так и без ВИЧ-инфекции, так как результаты противовирусного лечения идентичны; 3) необходимо учитывать возможные межлекарственные взаимодействия с БААПТ.

Какие факторы учитываются при выборе ингибитора протеазы ВГС?

- Профиль безопасности препарата;
- Удобство применения;
- Эффективность терапии;
- Межлекарственные взаимодействия (предпочтительными являются рилпивирин (RPV) и ралтегравир (RAL), схема БААПТ изменяется на время

в) На основании данных листка-вкладыша в упаковку препарата ИНСИВЕКТМ для США, у пациентов с моноинфекцией; не применимо ИТТ (н/п), популяция пациентов, начавших получать лечение; пегинтерферон- α 2а + рибавирин (PR); SMV, устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после завершения терапии.

Данные, полученные в исследовании C212 (рис. 3.), продемонстрировали высокую эффективность симепревира у коинфицированных пациентов, в том числе с продвинутыми стадиями фиброза. Частота развития нежелательных явлений в группе симепревира была сопоставимой с базовой терапией.

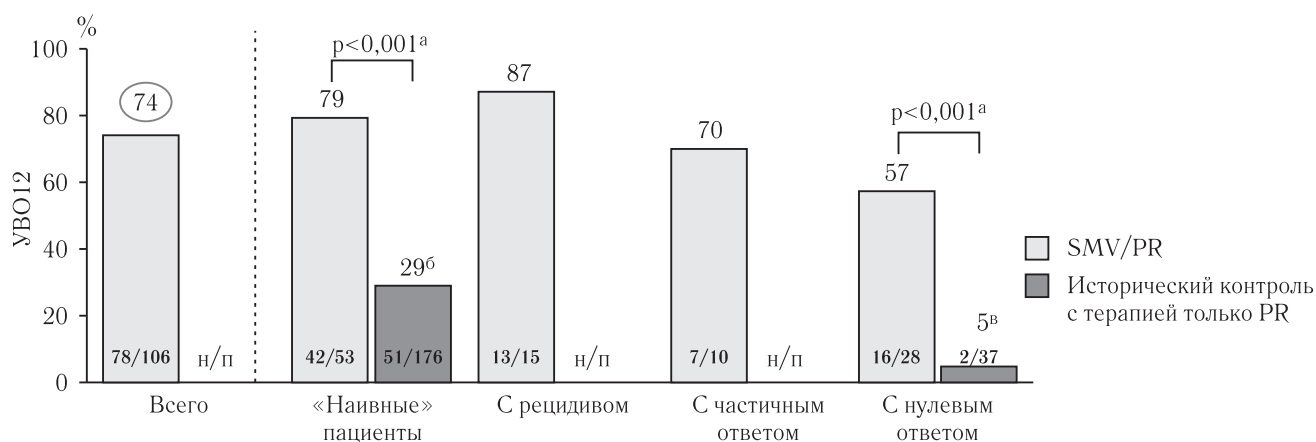


Рис. 3. C212:УВО12 у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС в зависимости от ответа на противовирусную терапию в прошлом (Dieterich D et al. CROI 2014 [6]).

тройной терапии, затем ее возможно вернуть). В том случае, если мы приняли решение о терапии с симепревиrom, что мы можем ожидать? Пациенты, принимающие решение о втором курсе терапии, хотят, чтобы он стал последним!

а) Выполнялась формальная проверка гипотезы (одновыборочный односторонний z-критерий) для сравнения переменной первичной эффективности и исторических данных у лиц, не получавших ранее терапию, и у пациентов без ответа на лечение;

б) На основании данных листка-вкладыша в упаковку препарата ПЕГАСИС для США® у пациентов с коинфекцией;

Заключение. Ингибиторы протеазы второго поколения демонстрируют высокую частоту УВО с улучшенным профилем безопасности. Европейская субпопуляция пациентов и пациенты с GT 1b достигают еще более высокой частоты УВО. SMV в целом хорошо переносился Европейскими пациентами с ВГС генотипа 1, и большинство нежелательных явлений были 1 или 2 степени тяжести. Пациенты, ранее не получавшие лечение, и пациенты, испытывавшие рецидив, будут получать упрощенную схему лечения SMV+PR один раз в день с фиксированной продолжительностью 24 недели, независимо от стадии фиброза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jacobson I., Dore G.J., Foster G.R. Fried MW, Radu M., Rafalskiy V.V., Moroz L., Craxi A., Peeters M., Lenz O., Ouwerkerk-Mahadevan S., Kalmeijer R., Beumont-Mauviel M. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, April 24–28, 2013, Amsterdam, Netherlands; abstract 1425. — URL: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_106.htm
2. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G. et al. Simeprevir (TMC435) with Peginterferon/ Ribavirin for Chronic HCV Genotype-1 Infection in Treatment-Naïve Patients: Results From QUEST-1, a Phase III Trial. Digestive Disease Week, Orlando, 2013. — A. Sa2072.
3. Manns M., Marcellin P., Poordad F.P., Stanislaw Affonso de Araujo E., Buti M., Horsmans Y., Janczewska E., Villamil F., Peeters M., Lenz O., Ouwerkerk-Mahadevan S., Kalmeijer R., Beumont-Mauviel M. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-

- 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, April 24–28, 2013, Amsterdam, Netherlands; abstract 1413. — URL: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_106.htm
4. Poordad F., Manns M.P., Marcellin P. et al. Simeprevir (TMC435) with Peginterferon/Ribavirin for Treatment of Chronic HCV Genotype-1 Infection in Treatment-Naïve Patients: Results From QUEST-2, a Phase III Trial. Digestive Disease Week, Orlando, 2013, A. 869a.
5. Руководство EACS, 2013 год. / EACS Брюссель, 2013. — URL: <http://arvt.ru/news/2013-10-30-EACS7.0.html>. — 82 с.
6. Dieterich D., Rockstroh J., Orkin C. Simeprevir (TMC435) Plus PegIFN/Ribavirin in HCV Genotype-1/HIV-1 Coinfection (Study C212). 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3–6, 2014; abstract 24. — URL: http://www.natap.org/2014/CROI/croi_110.htm.

Статья поступила 06.11.2014 г.

Контактная информация: Кижло Светлана Николаевна, тел. 8 (812) 786-35-55

Сведения о авторе:

Кижло Светлана Николаевна — зав. отделением Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190020, Санкт-Петербург, ул. Бумажная, д. 12, (812) 786-35-55.

Уважаемые коллеги

Издательством «Балтийский медицинский образовательный центр»
в серии «Медицинский тематический архив» выпущен сборник
«ВИЧ-инфекция и хронические гепатиты»

Под ред. Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой, В.В.Рассохина.

МЕДИЦИНСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ВИЧ-инфекция и хронические гепатиты

Под редакцией:
Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой, В.В.Рассохина



№ 7
2014

Санкт-Петербург

В издании собраны материалы, обобщающие опубликованные статьи по вопросам хронических гепатитов, а также коинфекции — ВИЧ и хронических вирусных гепатитов, включая эпидемиологию, диагностику, клинику и лечение. Книга может быть полезной для врачей — инфекционистов, терапевтов, гепатологов, клинических ординаторов различных специальностей и интернов.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, занимающихся проблемами ВИЧ/СПИДа.

Заявки на книгу можно оформить по адресу:
190103, Санкт-Петербург,
наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б,
e-mail: infeklcijaids@gmail.com