



Опыт применения безинтерферонового режима терапии «паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир» у пациентов с 1-м генотипом хронического гепатита С в городе Новосибирске

Н.Б. Волошина

Адрес для переписки: Наталья Борисовна Волошина, navo@ngs.ru

В статье проанализированы результаты 12-недельной 3D-терапии – комбинации омбитасвира, паритапревира/ритонавира и дасабувира у 21 пациента с 1-м генотипом хронического гепатита С. Продемонстрированы высокая эффективность и безопасность комбинированного препарата, не зависящие от уровня фиброза и вирусемии, а также наличия сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: хронический гепатит С, 3D-терапия, Викейра Пак

В последние годы в терапии больных хроническим гепатитом С (ХГС) произошли революционные изменения. Это обусловлено прежде всего появлением новых высокоэффективных и безопасных безинтерфероновых схем терапии, предусматривающих применение препаратов прямого противовирусного действия. Однако, учитывая высокую распространенность заболевания и отсутствие вакцинации против гепатита С, инфекция, вызванная вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus – HCV), остается одной из актуальных проблем общественного здравоохранения [1–3]. Как известно, в мире количество инфицированных гепатитом С (около 180 млн человек) в десять раз превышает количество инфицированных ВИЧ [4]. Поскольку HCV-инфекция характеризуется длительным бессимптомным течением, можно предположить, что эти цифры не

соответствуют истинным и количество инфицированных намного больше.

ХГС остается основной причиной развития цирроза печени и наиболее частой причиной трансплантации печени в терминальной стадии заболевания [5]. В 2012 г. в мире было проведено 24 000 ортотопических трансплантаций печени. В большинстве случаев декомпенсированный цирроз печени был обусловлен ХГС.

Две трети пациентов, инфицированных гепатитом С, являются жителями Восточной Европы и Центральной Азии. Об этом свидетельствуют результаты эпидемиологического исследования польских ученых, опубликованные в 2016 г. [6]. Согласно данным М. Rosinska и соавт., в 2014 г. в Польше зарегистрировано 3076 новых пациентов с HCV-инфекцией, то есть заболеваемость составила 7,99 случая на

100 000 населения. Таким образом, рост заболеваемости составил 14% по сравнению с 2008 г. и 34% по сравнению с 2012 г.

Аналогичные результаты получены молдавскими учеными в ходе эпидемиологического анализа заболеваемости гепатитом С в республике [7]. Учитывая географическую близость Польши, Молдовы и России, можно предположить наличие подобной ситуации и в Российской Федерации.

Более глубокое понимание патофизиологии ХГС в последние годы способствовало повышению эффективности терапии заболевания. Ежегодно Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), Американским обществом по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD), Азиатско-Тихоокеанской ассоциацией по изучению болезней печени (Asian Pacific Association for the Study of the Liver – APASL) в клинические рекомендации включаются новые схемы лечения ХГС, проверенные с позиций доказательной медицины [1, 8]. В рекомендациях EASL, принятых в сентябре 2016 г., предусмотрены только безинтерфероновые схемы с доказанной эффективностью и безопасностью. Рекомендации содержат и новые по сравнению с руководством EASL 2015 г. схемы, вклю-



чающие софосбувир и велпатасвир (в одной таблетке) для всех генотипов и grazопревир и элбасвир – для 1-го и 4-го генотипов.

В настоящее время актуальной остается схема терапии пациентов с 1-м генотипом ХГС как без цирроза, так и с компенсированным циррозом печени, включающая паритапревир (ингибитор протеазы NS3–4A), бустированный ритонавиром, совместно с омбитасвиром (ингибитор NS5A) и дасабувиром (ингибитор ненуклеозидной HCV РНК-зависимой РНК-полимеразы) (фармацевтическая компания AbbVie). Эта схема, получившая название 3D-терапии, зарегистрирована под торговым названием Викеира Пак. Доказательная база 3D-терапии основана на результатах клинических исследований III фазы SAPPHIRE-1, SAPPHIRE-2, PEARL-2, PEARL-3, PEARL-4, MALACHITE-1, MALACHITE-2, TURQUOISE-1 и TURQUOISE-2.

В 2016 г. были внесены изменения в рекомендации EASL по применению терапии препаратом Викеира Пак у пациентов с ХГС. Препарат Викеира Пак рекомендован для лечения больных гепатитом С 1-го генотипа без цирроза и с компенсированным циррозом печени на протяжении 12 недель. Однако при генотипе 1b и отсутствии цирроза печени так называемым «наивным» пациентам (не получавшим ранее противовирусной терапии) рекомендована восьминедельная терапия без рибавирина. При наличии стадии фиброза F3 по шкале METAVIR восьминедельная терапия применяется с осторожностью. Данные рекомендации основаны на результатах исследования GARNET, в котором стойкий вирусологический ответ (СВО₁₂) зарегистрирован у 97% пациентов с генотипом 1b ХГС, с F0–1 по шкале METAVIR у 161 из 166 пациентов, принимавших участие в исследовании. Из 15 пациентов с F3 по шкале METAVIR двое не достигли СВО.

При генотипе 1a вирусного гепатита С нецирротической стадии рекомендована 12-недельная 3D-терапия совместно с рибавирином, дозированным исходя из веса пациента. У больных гепатитом С генотипа 1a

с компенсированным циррозом печени терапия препаратом Викеира Пак должна продолжаться 24 недели совместно с рибавирином, дозированным исходя из веса пациента [1].

В настоящее время появляются данные об использовании 3D-терапии в реальной клинической практике. Интерес представляет исследование испанских гепатологов, результаты которого были опубликованы в 2016 г. [9]. В ретроспективном многоцентровом национальном исследовании оценивали безопасность и эффективность терапии «омбитасвир/паритапревир/ритонавир+дасабувир» (OBV/PTV/r + DSV) у 291 пациента с ХГС генотипов 1 и 4, включенного в программу раннего доступа. Продемонстрированы высокая эффективность и хороший профиль безопасности данной схемы терапии. Благодаря многофакторному анализу удалось установить факторы, ассоциированные с уменьшенной вероятностью достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). К этим факторам относятся базовое повышение уровня билирубина, снижение уровня альбумина сыворотки крови и декомпенсированный цирроз печени.

Кроме того, опубликованы результаты применения комбинации OBV/PTV/r + DSV у особых групп пациентов с HCV в условиях реальной клинической практики, например у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) IV–V стадий [10]. В ретроспективном исследовании в девяти испанских центрах анализировали безопасность и эффективность терапии комбинацией OBV/PTV/r + DSV у 46 больных ХГС. У десяти из них имела место стадия IV ХБП, у 36 – стадия V. У 17 из этих пациентов наблюдалась цирротическая стадия заболевания. У всех пациентов во время всего 12-недельного курса терапии почечная функция оставалась стабильной. Анализ показал, что эффективность и безопасность противовирусной терапии у больных ХБП стадий IV и V аналогичны таковым у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с ХБП противовирусная терапия комбинацией OBV/PTV/r + DSV не сопровождалась серьезными побочными эффектами.

В России схема 3D-терапии зарегистрирована в апреле 2015 г. для больных гепатитом С генотипа 1 без цирроза или с компенсированным циррозом печени.

С сентября 2015 г. нами пролечен 21 пациент (12 мужчин, девять женщин) с хроническим гепатитом С 1-го генотипа и уже получен результат 24-недельного наблюдения после терапии. Средний возраст больных составил $46,9 \pm 14,0$ года (средний возраст мужчин $44,2 \pm 11,8$ года, женщин – $50,6 \pm 16,6$ года). У 20 пациентов верифицирован субтип 1b вируса, у одного – субтип 1a. 17 больных проходили противовирусную терапию впервые (так называемые «наивные» пациенты). У троих в анамнезе была неудачная терапия пегилированным интерфероном с рибавирином, у одного – вирусологический прорыв через 12 недель после окончания терапии пегилированным интерфероном и рибавирином. Десять пациентов имели нормальную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) $18,5\text{--}24,99$ кг/м²), семь – избыточную массу тела (ИМТ $25\text{--}30$ кг/м²), двое – ожирение 1-й степени (ИМТ $30\text{--}35$ кг/м²), один – ожирение 2-й степени (ИМТ $35\text{--}40$ кг/м²), один – ожирение 3-й степени (ИМТ более 40 кг/м²).

Согласно данным фиброэластометрии, проведенной на аппарате SuperSonic Imagine Aixplorer, отсутствие фиброза по шкале METAVIR зафиксировано у одного пациента, F1 – у четырех, F2 – у девяти, F3 и F4 – у трех и четырех больных соответственно. У четырех пациентов с цирротической стадией заболевания (F4 по шкале METAVIR), согласно прогностическим критериям Чайлда – Пью, получено 5–6 баллов (класс A). То есть все пациенты были с компенсированным циррозом печени (табл. 1).

Исходно активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) была повышена (≥ 41 ЕД/л) у 18 пациентов. У троих наблюдались нормальные значения АЛТ (< 41 ЕД/л). Активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) была повышена (≥ 37 ЕД/л) у 17 пациентов. У четверых отмечались нормальные значения

гастроэнтерология



Таблица 1. Характеристика больных, получавших 12-недельную 3D-терапию

Показатель	Общая группа	Мужчины	Женщины
Количество, абс.	21	12	9
Возраст, лет	46,9 ± 14,0	44,2 ± 11,8	50,6 ± 16,6
Возрастной диапазон, лет	21–69	29–60	21–69
F0	1	1	0
F1	4	3	1
F2	9	5	4
F3	3	2	1
F4	4	1	3
НСV-РНК, МЕ/мл	3,07 × 10 ⁸ ± 3,047 × 10 ⁸	5,34 × 10 ⁸ ± 5,33 × 10 ⁸	3 013 222 ± 2 510 219
Колебания НCV-РНК, МЕ/мл	3,7 × 10 ⁴ – 6,4 × 10 ⁹	1,2 × 10 ⁵ – 6,4 × 10 ⁹	3,7 × 10 ⁴ – 2,3 × 10 ⁷
АЛТ, ЕД/л	107,8 ± 16,7	109,6 ± 19,0	105,3 ± 30,9
АЛТ < 41 ЕД/л	3	1	2
АЛТ ≥ 41 ЕД/л	18	11	7
АСТ, ЕД/л	60,4 ± 6,0	61,7 ± 9,1	58,7 ± 30,9
АСТ < 37 ЕД/л	4	2	2
АСТ ≥ 37 ЕД/л	17	10	7

(< 37 ЕД/л). Уровни билирубина крови и ферментов холестаза (щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)) были в норме у всех пациентов. Уровень виремии определялся при помощи НCV-ПЦР (РеалБест, Новосибирск). Чувствительность определения 60 МЕ/мл. Виремия колебалась от 3,7 × 10⁴ МЕ/мл до 6,4 × 10⁹ МЕ/мл. У 15 (71,4%) пациентов с хроническим гепатитом выявлены сопутствующие заболевания (табл. 2). Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) верифицирована у двоих, у одного в анамнезе холецистэктомия по поводу ЖКБ. У четырех больных с избыточной массой тела, по данным ультразвукового исследования, выявлен стеатоз печени. Один пациент по поводу сахарного диабета 2-го типа получал метформин. Аутоиммунные заболевания диагностированы у четырех больных, у одного

из них – аутоиммунная тромбоцитопения, у двоих – аутоиммунный тиреоидит, у одного – аутоиммунный гепатит. Два пациента получали терапию по поводу гипертонической болезни: один принимал антагонист кальция нифедипин, другой – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента аналаприл.

Все пациенты получали комбинацию OBV/PTV/r + DSV в течение 12 недель. Одному пациенту с генотипом 1a и четверем больным с F4 терапия препаратом Викеяра Пак проводилась совместно с рибавирином, дозированным исходя из веса. Контроль виремии, уровней АЛТ, АСТ, билирубина, ЩФ, ГГТП, креатинина крови, общего анализа крови проводили через две, четыре, восемь и 12 недель от начала терапии. Кроме того, собиралась информация обо всех побочных эффектах терапии. Через две недели от начала терапии у шести (28,6%) пациентов сохранялась виремия со снижением вирусной нагрузки от двух до пяти логарифмов. У четверых по-прежнему наблюдался повышенный уровень АЛТ до двух норм. Однако уже через четыре недели от начала терапии у всех пациентов НCV-РНК не определялась и показатели АЛТ, АСТ вернулись к норме. Через восемь и 12 недель от начала терапии сохранялась авиремия при нормальных показателях АЛТ и АСТ – непосредственный вирусологический ответ. Через 12 и 24 недели от начала терапии НCV-РНК

у всех участников исследования не определялась – УВО₁₂ и УВО₂₄. При этом ни у одного из пациентов не зафиксировано каких-либо отклонений в общем и биохимическом анализе крови.

Как показали данные клинических исследований комбинации OBV/PTV/r + DSV, наиболее распространенными побочными эффектами являлись зуд, усталость, тошнота, астения и бессонница. Серьезные нежелательные явления наблюдались менее чем в 2,5% случаев. Из-за неблагоприятных событий лечение было прекращено не более чем в 1–2% случаев. Согласно нашим данным, ни у одного пациента, получавшего терапию, серьезных побочных эффектов, которые привели бы к ее отмене, не зарегистрировано. Наиболее частыми нежелательными явлениями во время терапии были немотивированная слабость у четырех (19%) пациентов, нарушение сна у одного (4,8%) больного. Эти нежелательные явления наблюдались только в первые четыре недели терапии и не требовали коррекции. Нежелательные явления не зависели от возраста пациентов, вирусной нагрузки, степени фиброза. У пациентки 69 лет с цирротической стадией заболевания все 12 недель терапии сопровождалось выраженным зудом, причину возникновения которого можно было объяснить только проводимой терапией. Пациентка отмечала волнообразное нарастание и уменьшение зуда в течение дня. Зуд кожных покровов полностью был купирован через две недели после окончания терапии препаратом Викеяра Пак.

Особую группу составляют пациенты с аутоиммунными проявлениями НCV, клинически значимыми внепеченочными проявлениями ХГС (ассоциированной с НCV криоглобулинемией, неходжкинской лимфомой, иммунной нефропатией и т.д.) независимо от степени фиброза.

Больной гепатитом С, 30 лет, обратился за медицинской помощью в сентябре 2015 г. Пациента беспокоили немотивированная слабость, учащенное сердцебиение.

Из анамнеза: впервые гепатит С верифицирован 26 марта 2008 г. с неутонченным сроком и путем зараже-

Таблица 2. Сопутствующая патология у пациентов, получавших терапию OBV/PTV/r + DSV

Нозологическая форма	Количество пациентов, абс.
Желчнокаменная болезнь	2
Постхолецистэктомический синдром	1
Стеатоз печени	4
Гипертоническая болезнь	2
Сахарный диабет 2-го типа	1
Аутоиммунная тромбоцитопения	1
Аутоиммунный гепатит	1
Аутоиммунный тиреоидит	2
Спаечная болезнь	1



ния. Известно, что в 2004 г. пациент был донором крови, anti-HCV в этот период не определялись. С 2004 по 2008 г. неоднократно посещал гастроэнтеролога. В 2008 г. был определен генотип 1b ХГС (вирусная нагрузка неизвестна), F1 (FibroScan, METAVIR 6,1 кПа). С 20 марта 2009 г. была начата противовирусная терапия препаратами ПегИнtron и Ребетол. Лечение сопровождалось побочными эффектами – гриппоподобным синдромом, лейкопенией, нейтропенией, анемией. Эти побочные эффекты потребовали коррекции, снижения дозы ПегИнтрона и Ребетола через четыре недели от начала терапии. Быстрый вирусологический ответ (БВО₄) достигнут не был, HCV-РНК через четыре недели от начала терапии 39 200 МЕ/мл, АЛТ и АСТ – в норме. Пациенту была продолжена терапия до 48 недель, однако непосредственного вирусологического ответа не получено – HCV-РНК 3 300 000 МЕ/мл. Через шесть месяцев стал чувствовать выраженную слабость. Пациент обследовался у эндокринолога, был верифицирован аутоиммунный тиреоидит с умеренным гипертиреозом – терапия не была назначена. В 2014 г. пациент проходил скрининг для участия в клиническом исследовании PIONEER (эффективности и безопасности препарата нарлапревир, применяемого в сочетании с ритонавиром, при ХГС генотипа 1). Однако скрининг не прошел из-за выявленного повышения аутоантител (ANA).

В сентябре 2015 г. состояние пациента удовлетворительное, вес 90,1 кг, рост 180 см (ИМТ 27,8 кг/м²). В легких дыхательное везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны ритмичные, шумов нет. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст., пульс 86 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены, не пальпируются. Периферических отеков нет. По всем другим органам и системам патологии не выявлено.

Общий анализ крови и мочи без особенностей (лейкоциты 7,01 тыс/мкл, эритроциты 5,79 млн/мкл, гемоглобин 17,7 г/дл). Биохимический анализ крови: АЛТ 196 ЕД/л (4,8 нор-

мы), АСТ 96 ЕД/л (2,6 нормы). Другие биохимические показатели (билирубин, ГГТП, ЩФ, альфа-амилаза, креатинин, альбумин, холестерин, триглицериды и проч.) не изменены. Гормоны щитовидной железы (Т3 и ТТГ) в норме, уровень Т4 повышен (154,1 нмоль/л). Спектр аутоантител – AMA-M2, LKM-1, LC-1, SLA/LP – результат отрицательный. Антинуклеарные антитела (ANA) – 1:640. HCV-РНК – 5 248 665 МЕ/мл, 1b генотип. HBsAg – не найден, ВИЧ ½ (антиген + антитело) – отрицательный. Фиброэластометрия печени 6,8 кПа, что соответствует F1 по шкале METAVIR.

Таким образом, у больного ХГС генотипа 1b определены HCV-РНК 5 248 665 МЕ/мл, F1 (FibroScan, METAVIR 6,8 кПа), внепеченочные проявления в виде аутоиммунного тиреоидита и повышение антинуклеарных антител. При принятии решения о проведении противовирусной терапии учитывалось несколько факторов. В рекомендациях EASL 2016 г. говорится прежде всего о том, что все пациенты с гепатитом С, как «наивные», так и с неудачей предыдущей терапии, должны проходить противовирусную терапию. Незамедлительно принимается решение о проведении терапии при наличии у пациента продвинутой стадии фиброза, начиная с F2. Кроме того, в рекомендациях EASL 2016 г. подчеркивается, что терапия независимо от степени фиброза должна проводиться у пациентов с внепеченочными проявлениями, например васкулитом, ассоциированным с HCV-инфекцией, смешанной криоглобулинемией, неходжкинской В-клеточной лимфомой. Некоторые исследователи подчеркивают взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и ХГС [11, 12]. По мнению авторов, около 50% пациентов с HCV-инфекцией имеют симптомы по крайней мере одного из аутоиммунных заболеваний, которые могут быть первым и единственным клиническим признаком гепатита С. Эффективная противовирусная терапия является фактором, способствующим улучшению течения сопутствующего аутоиммунного заболевания, в том числе заболеваний щитовидной железы.

Таким образом, несмотря на наличие у пациента только минимального фиброза (F1, FibroScan, METAVIR 6,8 кПа), ему показана противовирусная терапия ввиду аутоиммунного тиреоидита и повышения антинуклеарных антител (ANA) в крови. Пациенту назначена 12-недельная терапия OBV/PTV/r + DSV. Через четыре недели от начала терапии HCV-РНК уже не определялась. Уровни АЛТ, АСТ и других биохимических показателей крови в норме. Через восемь недель и по окончании терапии (УВО₁₂) сохранились авиремия и нормальные значения АЛТ и АСТ. У пациента определялись УВО₁₂ и УВО₂₄. Никаких побочных эффектов во время терапии не зарегистрировано. Через 12 недель от начала терапии и через 12 и 24 недели после окончания терапии у больного не обнаруживались аутоантитела – AMA-M2, LKM-1, LC-1, SLA/LP, ANA. Гормоны щитовидной железы ТТГ, Т3 и Т4 – в норме. Таким образом, у пациента после элиминации вируса гепатита С признаки аутоиммунного заболевания купировались (отсутствие ANA, нормализация уровня гормона щитовидной железы Т4 в крови).

Интересен случай достижения УВО₂₄ у пациента с нарушением комплаентности при терапии препаратом Викайра Пак. Больной К. 32 лет обратился за медицинской помощью для решения вопроса о назначении терапии по поводу гепатита С генотипа 1b. Терапия препаратом Викайра Пак начата 28 сентября 2015 г. При сборе анамнеза установлено, что в раннем детстве пациент многократно оперирован по поводу аппендицита, осложненного гнойным перитонитом. Затем в зрелые годы был многократно оперирован по поводу тонкокишечной непроходимости, обусловленной спаечной болезнью. При осмотре состояние больного удовлетворительное, в легких дыхание везикулярное, тоны сердца ритмичные, живот мягкий, безболезненный, несколько послеоперационных рубцов. По другим органам и системам патологии не выявлено. Показатели гемодинамики стабильные. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя) отрицает. Рост 179 см, вес

гастроэнтерология



71 кг, ИМТ 22,2 кг/м² (нормальная масса тела). Виремия $6,4 \times 10^9$ МЕ/мл, генотип 1b. По данным фиброэластомерии, F1 по шкале METAVIR. АЛТ 240 ЕД/л (5,8 нормы), АСТ 104 ЕД/л (2,8 нормы). Другие биохимические показатели не изменены. 28 сентября 2015 г. пациент начал терапию OBV/PTV/r + DSV. Через четыре и восемь недель от начала терапии HCV-РНК не определялась, уровни АЛТ и АСТ нормализовались, никаких побочных эффектов во время терапии не отмечалось. Однако спустя девять недель от начала терапии пациент был госпитализирован в хирургическое отделение с явлениями тонкокишечной непроходимости, которая, безусловно, не была связана с приемом препарата Викеира Пак. В течение пяти дней,

пока решался вопрос о проведении хирургического лечения, пациент не принимал препарат. Только после разрешения кишечной непроходимости больной вновь продолжил терапию до 12 недель. Несмотря на пропуски приема препарата, был достигнут непосредственный вирусологический ответ. Через 12 и 24 недели после окончания терапии HCV-РНК не определялась (УВО₁₂ и УВО₂₄). Таким образом, несмотря на перерыв в терапии, были достигнуты УВО₁₂ и УВО₂₄ у больного гепатитом С генотипа 1b, с F1 (FibroScan, METAVIR).

Следует отметить, что в рекомендациях EASL 2016 г. пациентам с генотипом 1b гепатита С без цирроза печени при отсутствии в анамнезе противовирусной терапии рекомен-

дована восьминедельная 3D-терапия без рибавирина. Приведенный пример косвенно подтверждает эффективность сокращенного курса. Между тем в рекомендациях EASL 2015 г. для данной группы больных предусматривалась 12-недельная терапия. Поэтому в аннотациях к препарату Викеира Пак для России фигурирует та же продолжительность лечения. Таким образом, наш опыт терапии пациентов с ХГС генотипа 1 без цирроза или с компенсированным циррозом печени продемонстрировал высокую эффективность и безопасность комбинации OBV/PTV/r + DSV. Эффективность терапии не зависела от уровня фиброза и виремии, а также от наличия у пациентов сопутствующих заболеваний. ☉

Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 // J. Hepatol. 2017. Vol. 66. № 1. P. 153–194.
2. Lee M.H., Yang H.I., Lu S.N. et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study // J. Infect. Dis. 2012. Vol. 206. № 4. P. 469–477.
3. Никитин И.Г., Попович Л.Д., Потанчик Е.Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015. № 6. С. 9–13.
4. Messina J.P., Humphreys I., Flaxman A. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes // Hepatology. 2015. Vol. 61. № 1. P. 77–87.
5. Stroffolini T., Sagnelli E., Gaeta G.B. et al. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: Evidence for a decreasing role of HCV aetiology // Eur. J. Intern. Med. 2017. Vol. 38. P. 68–72.
6. Rosińska M., Parda N., Stępień M. Hepatitis C in Poland in 2014 // Przegl. Epidemiol. 2016. Vol. 70. № 3. P. 386–394.
7. Guriev V., Spinu C., Sajen O. et al. Epidemiology of hepatitis C in the Republic of Moldova: achievements and remaining challenges in prevention and control // J. Infect. Dev. Ctries. 2016. Vol. 10. № 11. P. 1162–1167.
8. Бакулин И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронического гепатита С // Терапевтический архив. 2015. № 11. С. 113–117.
9. Perelló C., Carrión J.A., Ruiz-Antorán B. et al. Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin: an early access programme for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection // J. Viral Hepat. 2017. Vol. 24. № 3. P. 226–237.
10. Muñoz-Gómez R., Rincón D., Ahumada A. et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: a multicentre experience // J. Viral Hepat. 2016 [Epub ahead of print].
11. Pastore F., Martocchia A., Stefanelli M. et al. Hepatitis C virus infection and thyroid autoimmune disorders: A model of interactions between the host and the environment // World J. Hepatol. 2016. Vol. 8. № 2. P. 83–91.
12. Nocerante R., Ceccanti M., Bertazzoni G. et al. HCV infection and extrahepatic manifestations // Hepatogastroenterology. 2003. Vol. 50. № 52. P. 1149–1154.

Experience of Using Interferon-Free Therapeutic Regimen ‘Paritaprevirum/Ritonavirum + Ombitasvirum + Dasabuvirum’ in Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C in the City of Novosibirsk

N.B. Voloshina
Novosibirsk State Medical University

Contact person: Natalya Borisovna Voloshina, navo@ngs.ru

Results of 3D-regimen of 12-week therapy consisting of ombitasvirum, paritaprevirum/ritonavirum and dasabuvirum in 21 patients with genotype 1 chronic hepatitis C were analyzed in the paper. High efficacy and safety of a combination drug were demonstrated regardless of degree of liver fibrosis and viremia as well as comorbidities.

Key words: chronic hepatitis C, 3D-regimen, Viekira Pak

ВИКЕЙРА ПАК – НЕПОДДЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- 99,7% УВО у больных с генотипом 1b^{1,2,3}
- Высокая эффективность, подтвержденная в реальной практике^{4,5,6}
- Более 1500 пациентов, получивших лечение в РФ⁷
- Простой режим терапии⁸
- Все компоненты в одной упаковке⁹



Краткая инструкция по применению Викайра Пак, декабрь 2016

МНН: Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир. **Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство, код АТХ J05A. **Лекарственная форма:** набор таблеток, содержащий: Дасабувир — овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета с гравировкой «AV2» на одной стороне, 250 мг; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой «AV1» на одной стороне, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг. **Показания к применению:** хронический гепатит С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином или без него. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викайра Пак в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы и этнической принадлежности. **Противопоказания:** гиперчувствительность к омбитасвиру, паритапревиру, ритонавиру, дасабувиру или любым вспомогательным веществам препарата; средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (классы В и С по шкале Чайлд-Пью); противопоказания к применению рибавирина (при совместном применении препарата Викайра Пак и рибавирином); одновременное применение с субстратами, индукторами, ингибиторами и препаратами, метаболизирующимися изoferментом CYP3A4, ингибиторами изофермента CYP2C8, препаратами, содержащими этинилэстрадиол, ингибиторами протеазы ВИЧ дарунавир/ритонавир и атазанавир/ритонавир в фиксированной комбинации, детский возраст до 18 лет, дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Вся информация по противопоказаниям приведена в полной инструкции по медицинскому применению. **С осторожностью:** совместное применение препарата Викайра Пак и флутиказона или других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4, антиаритмическими препаратами, бепридиллом, дизопирамидом, флекаинидом, лидокаином (системное введение), мексилетином, пропafenоном, эритромицином, дабигатраном, дилтиаземом, флувастатином, репалгинидом, сульфасалазином, тразодолом, фексофенадином, деферазироном, терифлуноидом. **Беременность и лактация:** одновременный прием препарата Викайра Пак с рибавирином противопоказан беременным, а также мужчинам, чьи партнерши беременны. Не следует применять схему лечения с использованием рибавирина до тех пор, пока непосредственно перед началом терапии не будет получен отрицательный результат теста на беременность. **Способ применения и дозы:** Викайра Пак следует принимать внутрь во время еды, независимо от жирности или калорийности пищи. Перед началом терапии препаратом Викайра Пак необходимо исключить декомпенсацию функции печени на основании лабораторных и клинических признаков. Рекомендуемая доза препарата Викайра Пак включает две таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг один раз в день (утром) и одну таблетку дасабувира 250 мг два раза в день (утром и вечером).

Генотип 1a, без цирроза	Викайра Пак + рибавирин	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	Викайра Пак + рибавирин	24 недели*
Генотип 1b, без цирроза	Викайра Пак	12 недель
Генотип 1b, с компенсированным циррозом, класс А по классификации Чайлд-Пью	Викайра Пак	12 недель

Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа.

* Схема применения препарата Викайра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии. У пациентов после трансплантации печени курс терапии Викайра Пак в комбинации с рибавирином составляет 24 недели, независимо от генотипа ВГС 1 подтипа при нормальной функции печени и стадии фиброза по шкале Metavir – 2 и менее. При применении препарата Викайра Пак с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. Дозы рибавирина, подбирались индивидуально и составляли от 600 мг до 800 мг в день.

У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1 следует выполнять стандартные рекомендации по режиму терапии. Рекомендации по сопутствующей противовирусной терапии ВИЧ-1 представлены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами». **Пропуск приема препарата:** в случае пропуска приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир, назначенная доза может быть принята в течение 12 часов после запланированного времени. В случае пропуска приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир или более 6 часов после запланированного времени приема таблетки, содержащей дасабувир, пропущенные дозы не принимаются, и пациент должен принять следующую дозу согласно обычному графику приема препарата.

Побочные действия: оценка безопасности основана на объединенных данных фазы 2 и 3 клинических испытаний более чем у 2600 пациентов, получавших препарат Викайра Пак с рибавирином или без него. У пациентов, получающих препарат Викайра Пак в сочетании с рибавирином, наиболее часто наблюдавшимися побочными реакциями (более чем у 20 % пациентов) были усталость и тошнота. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 1,2 % (25/2044), 1,3 % (27/2044) пациентов прекратили (с возможностью дальнейшего возобновления) лечение из-за побочных эффектов. 7,7 % (158/2044) пациентов потребовалось снижение дозы рибавирина вследствие возникновения побочных реакций. Профиль безопасности препарата Викайра Пак и рибавирина у пациентов с циррозом был таким же, что и у пациентов без цирроза. У пациентов в клиническом исследовании, получавших препарат Викайра Пак без рибавирина, единственной зафиксированной побочной реакцией был зуд. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 0,3 % (2/588), 0,5 % (3/588) пациентов сделали перерывы в лечении из-за побочных реакций. Во время пострегистрационного использования препарата Викайра Пак были выявлены реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек), декомпенсация функции печени, печеночная недостаточность. Для получения подробной информации о побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению. **Лекарственные взаимодействия:** информацию о лекарственных взаимодействиях можно найти в полной инструкции по применению. Список препаратов, противобактериальных к применению с препаратом Викайра Пак, указан в разделе «Противопоказания». **Особые указания:** в ходе клинических исследований препарата Викайра Пак с рибавирином или без рибавирина примерно в 1 % случаев наблюдалось временное повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Биохимические показатели печени следует измерять в течение первых 4 недель терапии и, если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы, то необходимо повторно провести исследование и далее контролировать активность АЛТ таких пациентов. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, которые получают курс терапии препаратом Викайра Пак, следует также проводить антиретровирусную терапию, направленную на уменьшение риска резистентности к ингибиторам протеазы ВИЧ-1. Для пациентов с циррозом печени необходимо отслеживать появление клинических признаков декомпенсации функции печени, например, асцит, печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен; лабораторные показатели функции печени, в том числе, концентрация прямого билирубина, следует оценивать перед началом терапии и в течение первых 4 недель после начала лечения, а также при наличии клинических признаков отменить препарат Викайра Пак у пациентов с признаками декомпенсации функции печени. Не требуется коррекции дозы препарата Викайра Пак у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: пациенты должны быть проинформированы, что при применении препарата Викайра Пак в сочетании с рибавирином наблюдалось нежелательное явление усталости. **Хранить** при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «ЭббВи», Россия, 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 1. **Производитель:** Дасабувир — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг; ЭббВи Айрленд ЛП Б.В., Ирландия; Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг; Фурнье Лабораториз Айрленд Лимитед, Ирландия; Энигривуэ, Карригвохилл, Ко. Корк, Ирландия. **Фасовщик:** ЭббВи Инк., США 32 Н. Вокенган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США. **Упаковщик и выпускающий контроль качества:** ЭббВи Инк., США 32 Н. Вокенган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США или ЗАО «ОРТАТ», Россия, 157092, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново, тел./факс (4942) 650-806.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002965 от 21.04.2015

Полную информацию о препарате можно найти в зарегистрированной инструкции по применению препарата Викайра Пак или обратившись по адресу: 125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

- Andreone P, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterol 2014; 147:359-365
- Ferenzi P, et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370:1983-1992.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370:1973-1982.
- Londoño MC, et al. 41st Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb, 2016. Madrid, España. P#114.
- Perello C, et al. 41st Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb, 2016. Madrid, España. P#95.
- Christensen S, et al. German Hepatitis C Cohort (GECCO) CROI 2016; (poster presentation)
- По данным аудита фармацевтического рынка IMS Health и мониторинга тендеров Курсор за 2015-1 кв. 2016. Из расчёта 3 упаковки препарата Викайра Пак на 1 пациента
- 12 недель при Гт 1b, 12 недель + P6B при Гт 1a без цирроза. 24 недели + P6B при Гт 1 после трансплантации печени и Гт1a* с циррозом печени.
- Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир

abbvie

RUHCY170012



Викайра Пак
паритапревир/ритонавир,
омбитасвир, дасабувир

реклама