

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ И ПОЛИМЕРАЗЫ

Вирусный гепатит С (ВГС) на сегодняшний день представляет важную медико-биологическую и социальную проблему и занимает доминирующее место среди вирусных гепатитов. В настоящее время в мире насчитывается более 350 млн носителей ВГС, при этом в подавляющем большинстве случаев заболевание приобретает хронический характер [1]. Инфицирование вирусом гепатита С характеризуется развитием вторичных заболеваний (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) и синдромов (лейкопения, депрессия и др.), что приводит к неблагоприятным исходам [1, 4, 6].

Ключевые слова:

вирусный гепатит С
трехкомпонентная противовирусная терапия
ингибиторы протеазы
ингибиторы полимеразы
безинтерфероновые схемы терапии
антивирусная терапия без интерферона-альфа и рибавирина

Целью данного обзора является рассмотрение комплекса как «классических» средств противовирусной терапии (ПВТ), так и совсем недавно зарегистрированных лекарственных препаратов, которые сегодня вошли в стандарт терапии ВГС.

В последние 40 лет в мире происходил интенсивный поиск этиотропной терапии острых и хронических вирусных гепатитов. Во многих странах мира создавались и изучались препараты, направленные на подавление репликации вирусов гепатита и их элиминацию. В настоящее время предложено несколько групп противовирусных препаратов, обладающих доказанно высокой противовирусной эффективностью: рекомбинантные и пегилированные интерфероны-альфа, аналоги нуклеозидов, а также ингибиторы протеаз и ингибиторы полимераз, которые действуют на молекулярном уровне и обеспечивают полное торможение репликации вируса гепатита С [1, 2, 6, 7].

ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны (ИФН) – группа гликопротеинов с возможностью активации (депрессии) клеточных генов, в результате чего синтезируются белки, ингибирующие синтез вирусной РНК, и иммуномодулирующим эффектом – усилением экспрессии антигенов HLA на клеточных мембранах и увеличением активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров.

Существует 3 иммунологически различных класса ИФН: ИФН-α, ИФН-β, ИФН-γ. К ИФН естественного происхождения относятся лимфобластоидный и лейкоцитарный ИФН (ИФН-α), синтезируемые, соответственно, стимулированными моноцитами и В-лимфоцитами человека, которые затем экстрагируются и очищаются, фибробластный ИФН (ИФН-β), получаемый из культуры фибробластов человека, и Т-лимфоцитарный ИФН (ИФН-γ). К искусственно синтезируемым ИФН относится подтип ИФН-α, получаемый по рекомбинантной молекулярной технологии [2, 4].

«Классические» рекомбинантные ИФН, синтезированные в последней четверти XX в., разделяют на ИФН-α-2a (коммерческое название препарата: Роферон А; Hoffmann la Roche LTD, Швейцария), ИФН-α-2b (Интрон А; Merck & Co., Inc., США; Альтевир; «Биопроцесс», Россия), ИФН-α-2c, а также лимфобластоидный ИФН-α-n1 (Веллферон; GlaxoSmithKline, Великобритания). Все эти препараты вводятся обычно в режиме малых доз – 3 000 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 6 месяцев.

Благоприятными в прогностическом отношении факторами у больных хроническим ВГС при проведении ИФН-терапии являются: небольшая длительность заболевания (менее 5 лет), молодой возраст (менее 45 лет), генотип ВГС – «не первый» или «не четвертый», IL28B – CC (цитозин-цитозин), отсутствие гистологических признаков цирроза печени (стадии фиброза F0-F3), низкий уровень аминотрансфераз сыворотки крови (не более 3 норм), низкое содержание железа в ткани печени (менее 650 мкг/г нативной массы) и нормальные цифры сывороточного железа (17–22 мкмоль/л) [1, 3, 4].

На рубеже тысячелетий, в 2000 г., в клиническую практику вошли конъюгированные препараты ИФН-α пролонгированного действия – ПЕГ-ИФН-α (коммерческие названия препаратов: Пегасис; Hoffmann la Roche LTD, Швейцария; ПегИнтрон; Merck & Co., Inc., США и др.). Пегасис – препарат ПЕГ-ИФН-α-2a, соединенный с молекулой полиэтиленгликоля с общей молекулярной массой 40 000 Да, ПегИнтрон – препарат ПЕГ-ИФН-α-2b, объеди-

ненный с молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 12 000 Да.

Появление ПЕГ-ИФН-α достоверно повысило устойчивый вирусологический ответ (УВО) при лечении вирусных гепатитов [1, 2, 6]. Объединение молекулы ИФН-α с молекулой полиэтиленгликоля привело к увеличению периода полувыведения данных препаратов за счет снижения скорости клиренса. В результате увеличилась длительность действия и уменьшились колебания концентрации ПЕГ-ИФН-α в крови, что способствует повышению их противовирусной активности. Важное преимущество современных ПЕГ-ИФН-α перед короткоживущими рекомбинантными ИФН-α – возможность их использования при циррозах печени [6]. Кроме того, ПЕГ-ИФН-α обладают меньшей антигенностью, они могут применяться у больных с кардиологическими заболеваниями, нарушениями функции почек и гемоглобинопатиями [1, 6]. При использовании ПЕГ-ИФН-α доза препарата рассчитывается с учетом веса каждого пациента. Введение осуществляется подкожно в средней дозе 1,5 мкг/кг массы тела (при весе пациента 70 кг) один раз в 7 дней в течение 6–12 месяцев [1, 2, 4, 6].

На фоне проводимой терапии всеми типами ИФН-α наблюдаются побочные эффекты. Часто отмечается гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головные боли, миалгии), развивающийся в первые недели лечения. Кроме того, наблюдаются лейкопения, тромбоцитопения (менее $70 \times 10^9/\text{л}$), слабость, развитие тиреотоксикоза, депрессивных состояний [1, 6].

Рибавирин применяется только в комбинированной терапии с ИФН-α и (или) с ингибиторами протеазы и полимеразы, что значительно усиливает противовирусный эффект, особенно у больных, «неответивших» на предыдущие курсы ПВТ, а также у пациентов, у которых не удалось добиться стойкого эффекта после проведения ПВТ в прошлом

Оценка эффективности ИФН-терапии проводится в соответствии с тестами контроля за лечением хронического вирусного гепатита: устранением маркеров фазы репликации вируса гепатита С, морфологическим изменением ткани печени по данным биопсии и эластографии печени до и после курса лечения, нормализацией уровня трансаминаз [1, 4].

АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ

Аналоги нуклеозидов – это группа средств, проявляющих свое действие в отношении генома вирусов гепатита.

Рибавирин – это аналог гуанозина, который вызывает торможение РНК-полимеразы вируса и не прямое торможение синтеза протеина. Он оказывает вирусостатическое действие в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов. В одной капсуле рибавирина содержится 200 мг действующего вещества. Доза препа-

рата зависит от веса пациента и составляет от 800 до 1 200 мг/сут. Препарат принимается дважды в сутки перорально в течение 12–24–48 недель. Рибавирин является токсичным препаратом. Среди его побочных эффектов гемолиз эритроцитов, головокружение, тошнота, депрессия. Кроме того, даже длительная монотерапия рибавирином не приводит к элиминации вируса. Поэтому рибавирин применяется только в комбинированной терапии с ИФН-α и (или) с ингибиторами протеазы и полимеразы, что значительно усиливает противовирусный эффект, особенно у больных, «неответивших» на предыдущие курсы ПВТ, а также у пациентов, у которых не удалось добиться стойкого эффекта после проведения ПВТ в прошлом [1, 4, 7]. До последнего времени использовались лицензированные схемы лечения пациентов с «не первым» и «не четвертым» генотипами HCV-инфекции в виде комбинации ПЕГ-ИФН-α (или рекомбинантного ИФН-α) в сочетании с рибавирином [1]. Например, рекомбинантный интерферон-альфа – 3 млн МЕ x 3 раза в неделю п/к + рибавирин 800–1 200 мг/сут в два приема перорально в течение 24 недель. После курса лечения у 76% больных наблюдался УВО, снижалась активность АЛТ и уменьшался воспалительно-некротический процесс по данным пункционной биопсии печени и данным эластографии печени [1]. Для лечения 1-го или 4-го генотипа вирусного гепатита С до недавнего времени в качестве «золотого стандарта» применялась комбинированная терапия ПЕГ-ИФН-α ПегИнtron в дозе 1,5 мкг/кг п/к 1 раз в неделю в сочетании с рибавирином $> 10,6 \text{ мг/кг}$ (800–1 200 мг/сут) перорально ежедневно в течение 48 недель либо сочетание *пэгинтерферон альфа-2а + рибавирин* по той же схеме [1, 2]. УВО у пациентов с 1-м генотипом вирусного гепатита С наблюдался в 53% [1]. Таким образом, до начала использования в клинической практике новых классов противовирусных препаратов – ингибиторов протеазы и ингибиторов полимеразы – именно 1-й, а также 4-й генотипы HCV-инфекции ухудшали прогноз лечения [7].

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ И ПОЛИМЕРАЗЫ

Детальное изучение биологической структуры вируса гепатита С позволило выделить ряд целевых мишеней – белков, принимающих участие в механизмах репликации вируса. Среди этих белков-мишеней ключевыми оказались протеаза NS3/NS4A, а также полимеразы NS5A и NS5B вируса гепатита С.

Ингибиторы протеазы NS3/NS4A являются основой для этиотропной терапии вирусного гепатита С. Протеаза NS3/NS4A необходима для репликации вируса при посттрансляционной обработке. Ингибиторы протеазы проникают в инфицированные вирусом клетки и блокируют активность вирусного фермента протеазы, препятствуя расщеплению вирусного белка на структурные компоненты, необходимые ВГС для образования новых копий.

Ингибиторы полимеразы оказывают воздействие на вирусные белки. Белок NS5A принимает участие в репликации ВГС, являясь компонентом репликационного комплекса. Подавление его активности приводит к подавле-

нию активности вируса гепатита С. Фермент NS5B имеет в высокой степени схожую структуру при всех генотипах ВГС, благодаря чему является идеальной мишенью для лекарственной терапии. Ингибиторы полимеразы можно разделить на два класса: аналоги нуклеозидов/нуклеотидов и ненуклеозидные ингибиторы.

Разработка системы субгеномной репликации позволила создать препараты прямого действия, направленные на этиотропное лечение ВГС [8].

Детальное изучение биологической структуры вируса гепатита С позволило выделить ряд целевых мишеней – белков, принимающих участие в механизмах репликации вируса. Среди этих белков-мишеней ключевыми оказались протеаза NS3/NS4A, а также полимеразы NS5A и NS5B вируса гепатита С

Наступление эры препаратов прямого противовирусного действия – ингибиторов протеазы и полимеразы в корне изменило ситуацию с резистентными к ПВТ генотипами вирусного гепатита С и резко повысило УВО у данной категории пациентов. Уже сегодня в США, Евросоюзе и ряде стран Тихоокеанского региона разрешены к применению несколько высокоэффективных схем лечения гепатита С ингибиторами протеазы и полимеразы без использования интерферонов и рибавирина. Замещение препаратов «классической схемы» новыми средствами сократило сроки лечения, значительно уменьшило число побочных эффектов ПВТ, позволив проводить терапию пациентам с циррозами печени, а также с трансплантированной печенью [7].

Первое поколение препаратов группы ингибиторов протеаз прошло регистрацию в 2011 г. Это были препараты боцепревир и телапревир, которые зарегистрированы и в России.

Боцепревир является ингибитором протеазы NS3 вируса гепатита С. Ковалентно, но обратимо он связывается с активным серином (Ser139) протеазы NS3 с помощью функциональной группы альфа-кетоамида, тормозя репликацию вируса в клетках-хозяевах, инфицированных ВГС. Боцепревир применяется для лечения 1-го генотипа хронического ВГС в комбинации с ПЕГ-ИФН-α и рибавирином у взрослых пациентов, которые лечатся впервые, или у тех, у кого терапия оказалась неэффективной, при отсутствии декомпенсации функции печени. Схема лечения: по 4 капсулы (800 мг) 3 раза в день во время еды. Суточная доза боцепревира составляет 2 400 мг, т. е. 12 капсул по 200 мг. Препарат присоединяют к двойной ПВТ на пятой неделе лечения. Длительность лечения зависит от вирусологического ответа на 8, 12 и 24-й неделе ПВТ. Если у пациента уровень РНК ВГС на 12-й неделе ПВТ больше или равен 100 МЕ/мл либо обнаруживается на 24-й неделе ПВТ, нужно завершить лечение [8;9].

Телапревир – ингибитор сериновой NS3/4A-протеазы вируса гепатита С, которая необходима для репликации

вируса. Применяется для лечения 1-го генотипа хронического ВГС у взрослых пациентов, в т. ч. с компенсированным циррозом печени, а также имевших рецидив на терапию или не имевших ответа на предыдущую ПВТ. Схема лечения: 6 таблеток по 375 мг в 3 приема перорально ежедневно (2 250 мг/сут). Телапревир следует назначать в комбинации с ПЕГ-ИФН-α и рибавирином в течение первых 12 недель терапии. При достижении отрицательной РНК ВГС в дальнейшем терапия интерферонами и рибавирином должна быть продолжена в течение еще 12 недель. При положительной РНК ВГС на 4-й и 12-й неделях лечения, а также при циррозах печени терапия интерферонами и рибавирином продолжается еще на протяжении 36 недель [10].

Появление «три-терапии» позволило увеличить частоту УВО у первичных больных до 79%, у больных с нулевым ответом – до 41%, у больных с частичным ответом – до 61% и у больных с рецидивом – до 86%. Крайне важно отметить, что тройная терапия позволила в ряде случаев снизить продолжительность лечения с 48 до 24 недель [8–10].

Однако препараты боцепревир и телапревир нельзя применять в качестве монотерапии или только с ПЕГ-ИФН-α, или только с рибавирином. При проведении тройной терапии с боцепревиrom и телапревиrom у больных было выявлено значительное увеличение частоты нежелательных явлений, в особенности таких как анемия, сыпь и др., что послужило причиной прерывания ПВТ или увеличения затрат на лечение дополнительными дорогостоящими препаратами (эритропоэтины).

Недостатками тройной терапии также следует считать длительность терапии не менее 48 недель у всех больных с нулевым ответом и циррозом печени, а также у части больных с рецидивом, не ответивших на тройную терапию, и то, что пациенту приходится принимать в день большое число таблеток. Сегодня первое поколение ингибиторов протеаз заменено в новейших стандартах лечения, утвержденных в США, Евросоюзе и Японии, вторым поколением ингибиторов протеазы.

Появление второго поколения ингибиторов протеаз позволило значительно уменьшить дозировку действующего вещества, что сократило побочные эффекты и увеличило УВО.

Препарат симепревир, зарегистрированный в России, ингибирует протеолитическую активность рекомбинантных протеаз вируса гепатита С генотипов 1a и 1b NS3/4A. Симепревир в сочетании с ПЕГ-ИФН-α и рибавирином используется в течение первых 12 недель лечения у взрослых пациентов с 1-м генотипом ВГС с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение было неэффективным. Симепревир нельзя применять в виде монотерапии. Схема лечения: 1 капсула (150 мг) внутрь 1 раз в день во время еды ежедневно в течение 12 недель. У ранее не получавших терапию пациентов и пациентов с рецидивом в анамнезе, включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной «три-терапии» с препаратом симепревир лечение ПЕГ-ИФН-α и

рибавирином должно быть продолжено еще в течение 12 недель (общая продолжительность ПВТ 24 недели). У больных с неэффективностью предшествующей терапии (отсутствие ответа или частичный ответ), включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной «три-терапии» с препаратом симепревил лечение ПЕГ-ИФН-α и рибавирином продолжают еще в течение 36 недель (общая продолжительность терапии 48 недель).

Частота УВО «три-терапии» с симепревилем составляет в разных группах больных от 80 до 91%, а в группе с циррозом печени – от 60 до 80%.

К ингибиторам полимеразы относится препарат софосбувир. Препарат применяется для лечения хронического ВГС в качестве компонента комбинированной схемы противовирусной терапии у взрослых пациентов, подавляя репликацию ВГС. В настоящее время нуклеозидный ингибитор РНК-полимеразы NS5B вируса гепатита С софосбувир в сочетании с другими антивирусными препаратами входит в состав основных рекомендуемых схем в соответствии с европейскими и американскими протоколами лечения ВГС, а также протоколами ВОЗ. Препарат софосбувир применяется в сочетании с рибавирином, если у пациента диагностирован ВГС 2-го и 3-го генотипов, либо с рибавирином и ПЕГ-ИФН-α, если пациент страдает ВГС 1-го и 4-го генотипов. Рекомендованная доза – 1 таблетка (400 мг) один раз в день во время еды.

У взрослых пациентов ВГС с генотипом 1 и 4, которые ранее не получали какую-либо ПВТ, уровень излечения «три-терапией» с включением в нее препарата софосбувир составил 90%.

При ВГС генотипа 5 или 6 применяется комбинация *софосбувир + ПЕГ-ИФН-α + рибавирин* более 12 недель. Схема действует и для пациентов с совместной инфекцией гепатита С и ВИЧ. Длительность терапии может быть увеличена до 24 недель, особенно у пациентов с одним или несколькими факторами риска – прогрессирующим фиброзом печени, высокой исходной вирусной нагрузкой, черной кожей, отсутствием в прошлом ответа на ПВТ рибавирином и ИФН-α.

Появление «три-терапии» позволило увеличить частоту УВО у первичных больных до 79%, у больных с нулевым ответом – до 41%, у больных с частичным ответом – до 61% и у больных с рецидивом – до 86%. Крайне важно отметить, что тройная терапия позволила в ряде случаев снизить продолжительность лечения с 48 до 24 недель

Тем не менее, чтобы достичь эффективного лечения без интерферона на основе софосбувира, нужно добавлять к нему ингибитор протеазы NS5A (Ledipasvir или Daclatasvir) [7, 11, 12].

Комбинированный препарат, содержащий ингибитор NS5B полимеразы софосбувир (400 мг) и ингибитор NS5A ледипасвир (90 мг), представляет собой первый в мире комбинированный препарат для терапии 1-го генотипа

хронического ВГС без пегилированного интерферона и рибавирина, который включает ингибитор полимеразы NS5A ледипасвир в дозе 90 мг и нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B софосбувир в дозе 400 мг. Добавление в комбинацию к софосбувиру ингибитора полимеразы NS5A ледипасвира позволило эффективно бороться даже против штаммов вируса гепатита С с пониженной чувствительностью к софосбувиру. Прием данного препарата: 1 раз в день внутрь вне зависимости от приема пищи в течение 12 недель. Данная комбинация позволяет добиться у пациентов с 1-м генотипом ВГС, ранее не предпринимавших попыток терапии, УВО в 96% случаев. Добавление к терапии рибавирина не оказывало влияния на увеличение частоты ответов на лечение, но увеличивало побочные эффекты (клинические исследования ION, n = 1 518). В группах, где применялся рибавирин, наиболее частыми побочными эффектами были утомляемость, головная боль, тошнота и бессонница. Анемия, которая является распространенным побочным эффектом, связанным с рибавирином, отмечалась у 0,5% пациентов в группах без рибавирина против 9,2% пациентов в группах с приемом рибавирина. Результаты ION-исследований показывают, что этот простой, безопасный и короткий курс противовирусной терапии с режимом одноразового приема препарата софосбувир/ледипасвир может обеспечить высокие показатели эффективности лечения среди пациентов с генотипом 1 ВГС, устраняя необходимость использования как интерферона, так и рибавирина [11, 12].

Даклатасвир – это ингибитор полимеразы вирусного белка NS5A, который используется при репликации вируса гепатита С внутри гепатоцитов и, таким образом, препятствует поступлению вируса из зараженных клеток печени в кровь. Препарат даклатасвир предназначен для лечения гепатита С (генотипы вируса 1, 2, 3 и 4) в комбинации с другими лекарственными средствами. В настоящее время даклатасвир применяется вместе с препаратом софосбувир, с препаратом асунапревил и с препаратами ПЕГ-ИФН-α + рибавирин.

Препарат оказывает одинаковое выраженное противовирусное действие как при ВГС генотипа 1, так и при ВГС генотипа 4. Через 12 недель, после того как пациенты с 1-м или 4-м генотипом ВГС без цирроза, для которых терапия даклатасвиром была первичной, прошли курс лечения, у 90% из них отмечается УВО. Среди пациентов, уже проходивших ранее курс лечения от гепатита С ПЕГ-ИФН-α и рибавирином (и не получивших УВО ранее), через 12 недель после проведенной терапии УВО был выявлен в 82% случаев. У пациентов с 1, 3 или 4-м генотипом ВГС и сопутствующим циррозом или уже проходивших безуспешную ПВТ лечение даклатасвиром рекомендовано в течение 24 недель.

Даклатасвир применяется по одной таблетке в день внутрь в установленной дозе 30 или 60 мг. Препарат всегда должен применяться в комплексе с другими лекарственными средствами. Курс лечения продолжается от 12 до 24 недель.

В 2015 г. в Японии одобрена новая комбинированная терапия без применения препаратов ПЕГ-ИФН-α и рибавирина.

вирина, предназначенная для лечения пациентов с 1-м генотипом ВГС. В ее состав входят препараты даклатасвир и асунапревир – ингибитор протеазы NS3 компании Bristol-Myers Squibb. По результатам клинических исследований 87,7% у пациентов с ВГС 1-го генотипа, ранее не проходивших ПБТ, на 24-й неделе лечения был достигнут УВО. Среди тех больных, что ранее получали ПЕГ-ИФН-α и рибавирин, такое лечение оказалось неэффективным, или у пациентов была отмечена непереносимость препаратов. УВО был зафиксирован в 82% случаев. Данная безинтерфероновая терапия препаратами даклатасвир и асунапревир подходит также для больных с компенсированным циррозом печени.

Сегодня первое поколение ингибиторов протеаз заменено в новейших стандартах лечения, утвержденных в США, Евросоюзе и Японии, вторым поколением ингибиторов протеазы. Это позволило значительно уменьшить дозировку действующего вещества, что сократило побочные эффекты и увеличило УВО

В США и ЕС также зарегистрирована и одобрена комбинация препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир производства компании AbbVie. Это полностью пероральная схема лечения, не требующая применения интерферонов. Данная комбинация предназначена для лечения вирусного гепатита С генотипа 1, в т.ч. у пациентов с компенсированным циррозом печени, у пациентов, находящихся на заместительной терапии, у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ-1 и у паци-

ентов, которые перенесли пересадку печени. Кроме того, этот комбинированный препарат одобрен для использования в комбинации с рибавирином у пациентов с генотипом 4. Комбинация содержит три новых противовирусных препарата – омбитасвир, ингибитор NS5A (25 мг), паритапревир, ингибитор протеазы NS3/4A (150 мг), усиливаемый 100 мг ритонавира (в одной таблетке) для приема 1 раз в день, а также дасабувир, нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B (250 мг) для приема два раза в день без рибавирина или с рибавирином.

На сегодняшний день одобрена и проходит регистрацию еще одна высокоэффективная комбинация препаратов «МК-2» без использования интерферонов и рибавирина производства компании Merck & Co., США. Она названа «прорывом в терапии» ВГС 1-го и 4-го генотипов. Режим «однотаблеточной» комбинированной терапии ВГС, включающей ингибитор протеазы NS3/4A гразопревир/элбасвир в дозе 100 мг вместе с ингибитором полимеразы NS5A элбасвир в дозе 50 мг один раз в день у ранее не проходивших ПБТ пациентов с хроническим ВГС 1-го, 4-го генотипа и 6-го генотипа без цирроза или с циррозом, а также с хроническим ВГС 1-го генотипа у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, продемонстрировал более чем 90%-ную эффективность по УВО после 12 недель лечения [13–16]. Интересно, что пациенты с ВГС 1-го и 4-го генотипов, получавшие только таблетку гразопревир/элбасвир, достигли УВО после 12 недель лечения в 98% случаев. В другой группе пациентов, где в схеме терапии гразопревир/элбасвир дополнительно использовался рибавирин, УВО спустя 12 недель лечения был достигнут лишь в 93% случаев [14–17].



ЛИТЕРАТУРА

1. Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Мед, 2014. 160 с.
2. Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Мязин Р.Г. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе. *Гепатол.*, 2004, 4: 42–48.
3. Никитин И.Г., Кузнецов С.Л., Сторожаков Г.И. Уровень сывороточного железа и результаты интерферонотерапии у больных с хроническим гепатитом С. *Росс. журнал гастроэнтер., гепатол., колопрокт.*, 2001, 3: 2–6.
4. Павлов Ч.С. Гепатит С: естественное течение и подходы к терапии. *Клинические перспективы гастроэнтер., гепатол.*, 2001, 3: 2–6.
5. Ge D et al. Treatment of chronic hepatitis C: IDEAL Results. *Nature*, 2009, 461: 399–401.
6. Chou R, Carson S, Chan B. Pegylated interferons for chronic hepatitis C virus infection: an indirect analysis of randomized trials. *J. Viral. Hepat.*, 2008, 15: 551–570.
7. Agherno A. Modern schemes of treatment chronic viral hepatitis C today. *Hepatology International*. 2015. Vol. 9, Suppl. 1. Conference Abstracts 24th Annual Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). March 12–15, 2015, Istanbul, Turkey. Abstract 39.
8. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011 Mar. 31, 364(13): 1195–206.
9. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011 Mar. 31, 364(13): 1207–17.
10. FDA Approves Incivek (telaprevir) for People with Hepatitis C. Vertex Press Releases, May 23, 2011.
11. Gilead Reports Interim Data From Phase 2 LONESTAR Study. Press Releases, May, 11, 2013.
12. Gilead Announces SVR12 Rates From Three Phase 3 Studies Evaluating a Once-Daily Fixed-Dose Combination of Sofosbuvir and Ledipasvir for Genotype 1 Hepatitis C Patients. Press Releases, December 14, 2012.
13. A. Chen. Merck Gets Breakthrough Designation for Hepatitis C Drugs. Grazoprevir, elbasvir have high cure-rate in mid-stage clinical trials. *The Wall Street Journal, Business*, 2015, April, 8.
14. European Commission Approves Bristol-Myers Squibb's Daklinza (daclatasvir) Across Multiple Genotypes for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. Bristol-Myers Squibb news. August, 27, 2014. <http://news.bms.com>.
15. Lawitz E, Gane EJ, Pearlman B et al. Efficacy and safety of MK-5172 and MK-8742 +/- ribavirin in hepatitis C genotype 1 infected patients with cirrhosis or previous null response: Final results of the C-WORTHY Study (Parts A and B). American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, November 7–12, 2014. Abstract 196.
16. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA et al. C-SWIFT: MK-5172 + MK-8742 + sofosbuvir in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, with and without cirrhosis, for durations of 4, 6, or 8 weeks. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, November 7–12, 2014. Abstract 201.
17. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR et al. Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.*, 2015 April, 24. doi:10.7326/M15-0785.