

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 мембрanaх 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 (комерческое 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 (комерческие названия препаратов: Пегасис; Hoffmann la Roche LTD, Швейцария; ПегИнtron; Merck & Co., Inc., США и др.). Пегасис – препарат ПЕГ-ИФН- α -2a, соединенный с молекулой полиэтиленгликоля с общей молекулярной массой 40 000 Да, ПегИнtron – 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: устраниением 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 непрямое 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 × 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 функциональной 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 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 мишеньей – 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 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 боцепревиром и телапревиром 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 препаратором симепревир лечение ПЕГ-ИФН-α и рибавирином продолжают еще в течение 36 недель (общая продолжительность терапии 48 недель).

Частота УВО «три-терапии» с симепревиром 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, устранив 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 асунапревир 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 даклатасвиrom 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 с сопутствующим циррозом или уже проходивших безуспешную ПВТ лечение даклатасвиrom 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 риба-

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 ПВТ, 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 антивирусных препарата – омбитасвир, ингибитор NS5A (25 мг), паритапревир, ингибитор протеазы NS3/4A (150 мг), усиливающий 100 мг ритонавира (в одной таблетке) для приема 1 раз в день, а также дасабувир, ненуклеозидный 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 ПВТ 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

- Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Мед, 2014. 160 с.
- 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.
- Никитин И.Г., Кузнецова С.Л., Сторожаков Г.И. Уровень сывороточного железа и результаты интерферонотерапии у больных с хроническим гепатитом С. *Росс. журнал гастроэнт., гепатол., колопрокт.*, 2000, 3: 32–36.
- Павлов Ч.С. Гепатит С: естественное течение и подходы к терапии. *Клинические перспективы гастроэнт., гепатол.*, 2001, 3: 2–6.
- Ge D et al. Treatment of chronic hepatitis C: IDEAL Results. *Nature*, 2009, 461: 399–401.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- FDA Approves Incivek (telaprevir) for People with Hepatitis C. Vertex Press Releases, May 23, 2011.
- Gilead Reports Interim Data From Phase 2 LONESTAR Study. Press Releases, May, 11, 2013.
- 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.
- Chen A. 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.
- 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>.
- 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.
- 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.
- 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.