

Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения?

С. Н. Бацких

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

Interferon-free therapy of chronic hepatitis C: replacement of medications or new treatment paradigm?

S.N. Batskikh

Federal budget institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance, Moscow, Russia

Цель обзора. Критическая оценка безинтерфероновых схем противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) на основании анализа данных клинических исследований.

Основные положения. Безинтерфероновые варианты лечения ХГС имеют определенные преимущества над схемами терапии, включающими интерферон- α . Монотерапия препаратами с прямым воздействием на вирус менее эффективна по сравнению с их комбинированным применением. Комбинирование агентов с прямым противовирусным действием значительно снижает риск резистентности, увеличивая вероятность эрадикации вируса. Роль рибавирина при различных безинтерфероновых режимах терапии нуждается в уточнении.

Заключение. Новые варианты ПВТ, предусматривающие комбинированное применение препаратов с прямым противовирусным действием (без использования интерферона и рибавирина), позволяют существенно упростить схемы, сократить сроки и повысить эффективность лечения у всех категорий пациентов. Такие варианты терапии можно считать новой парадигмой лечения ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, интерферон- α , рибавирин, ингибиторы протеазы, ингибиторы полимеразы, резистентность.

The aim of review. A critical estimation of interferon-free modes of antiviral therapy (AVT) of chronic hepatitis C (CHC) according to the analysis of clinical studies.

Key points. Interferon-free variants of CHC treatment have certain advantages over modes of interferon- α based treatment. Monotherapy by drugs with direct action on virus is less effective in comparison to combined application. Combination of agents with direct antiviral effect considerably reduces risk of resistance, increasing probability of virus eradication. The role of ribavirin at various interferon-free modes of treatment requires specification.

Conclusion. New variants of the AVT providing combined application of agents with direct antiviral action (without interferon and ribavirin), will allow to simplify algorithms principally, decrease terms and improve efficacy of treatment in all categories of patients. Such variants of therapy can be considered as a new paradigm of CHC treatment.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon α , ribavirin, protease inhibitors, polymerase inhibitors, resistance.

Бацких Сергей Николаевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Контактная информация: zdoc@mail.ru; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.
Batskikh Sergey N — MD, research associate, Federal budget institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance. Contact information: zdoc@mail.ru; 111123, Moscow, Novogireyevskaya street, 3a.

Эффективность *противовирусной терапии* (ПВТ) *хронического гепатита С* (ХГС) за два последних десятилетия возросла практически на порядок, приблизившись к абсолютным показателям. Однако на данный момент высокая результативность новых способов лечения ХГС сочетается с их недостаточной безопасностью. Широкий спектр и высокая частота развития *нежелательных явлений* (НЯ), связанных с применением *пегилированного интерферона-α* (PegIFNα) и *рибавирина* (RBV), составляющих основу большинства схем ПВТ, обуславливают необходимость поиска более безопасных вариантов лечения.

Подходы к терапии ХГС эволюционируют настолько быстрыми темпами, что безинтерфероновые схемы ПВТ, казавшиеся еще вчера далеким будущим, становятся реальностью. В связи с этим важным и своевременным представляется поиск ответа на вопрос, что в глобальном смысле представляют собой новые способы лечения — простую замену одних препаратов на другие (более эффективные и безопасные) или реализуемый таким образом принципиально новый подход к лечению ХГС. Рассуждения автора на данную тему и его точка зрения приведены в этой статье.

Потенциальные «мишени» для противовирусных препаратов

В терапии больных ХГС для лекарственных средств существуют две основные «мишени» — организм человека и вирус. На первую «мишень» направлено действие препаратов интерферона-α (стандартный IFNα, PegIFNα), терапевтических вакцин, ингибиторов различных белков «хозяина» (Miravirsin, Alisporivir, Cyclosporin A, NIM811, SCY-465, SCY-635, ITX5061 и др.). Вторая мишень «находится под прицелом» противовирусных агентов прямого действия — *direct-acting antiviral* (DAA). Еще один важный компонент большинства схем ПВТ — рибавирин, вероятно, оказывает влияние как на организм больного, так и на вирус.

Поскольку на данный момент терапевтические вакцины и ингибиторы белков «хозяина» не доказали своей достаточной эффективности и безопасности, современные схемы лечения ХГС включают в себя (в различных сочетаниях) PegIFNα, RBV и DAA.

Препараты интерферона-α, обладая иммуностимулирующими и иммуномодулирующими свойствами, инициируют последовательность внутриклеточных реакций с индукцией определенных ферментов, что приводит к подавлению репликации *вируса гепатита С* (ВГС) в инфицированных клетках, ингибированию пролиферации клеток, усилению

фагоцитарной активности макрофагов и специфичной цитотоксичности лимфоцитов в отношении клеток-мишеней.

DAA непосредственно ингибируют различные ферменты и другие белки вируса, необходимые ему для размножения.

Рибавирин, вероятно, оказывает иммуномодулирующее действие на организм, а также подавляет репликацию РНК ВГС.

Эволюция противовирусной терапии хронического гепатита С

Более 15 лет прошло с появления схем ПВТ ХГС, представляющих собой комбинацию препаратов интерферона-α (стандартного или пегилированного) с рибавирином (рис. 1). Такой способ лечения, оказывающий преимущественное воздействие на иммунную систему организма больного, имеет скромную эффективность, особенно у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1.

С внедрением в 2011 г. в клиническую практику препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, ингибиторов вирусной протеазы 1-го поколения (телапревира и боцепревира) под «прицел» более тщательно была взята вторая «мишень» (вирус), а частота *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) у больных с ВГС генотипа 1 возросла примерно в 1,5 раза.

В 2013 г. за рубежом были зарегистрированы новые DAA: ингибитор вирусной протеазы 2-го поколения — симепревир и нуклеотидный ингибитор полимеразы ВГС — софосбувир, что привело не только к очередному приросту эффективности лечения, но и появлению безинтерфероновых вариантов ПВТ для отдельных категорий больных [1, 2]. В частности, для пациентов с ВГС генотипов 2 и 3 был предложен режим лечения комбинацией софосбувира с рибавирином в течение 12 и 24 недель соответственно.

Первые безинтерфероновые схемы ПВТ, хотя и позволили максимально сместить «центр тяже-

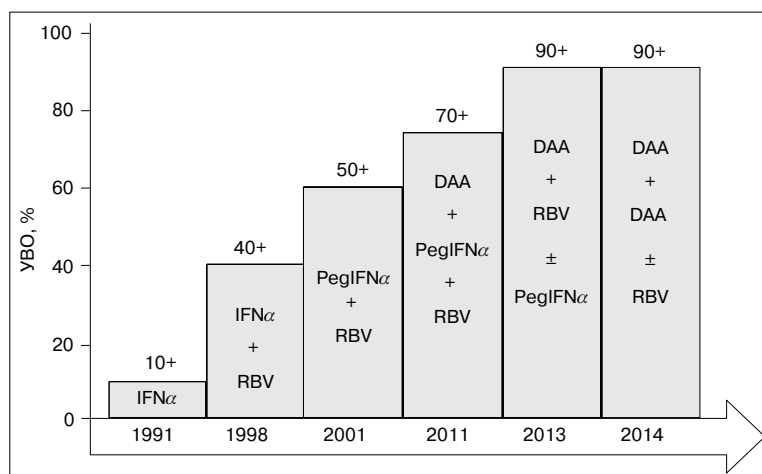


Рис. 1. Эволюция противовирусной терапии хронического гепатита С

сти» воздействия в сторону вируса, но, учитывая использование в них препарата с иммуномодулирующим эффектом (рибавирина), не изменили подход к лечению ХГС.

Принципиально новым подходом к ПБТ, очевидно, можно считать схемы, предложенные в 2014 г. и предусматривающие использование только DAA с полным отказом от применения иммуномодуляторов. Так, для больных ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, экспертами AASLD и EASL рекомендуется 12-недельный курс терапии софосбувиром с симепревиrom. Аналогичная схема лечения предлагается европейскими специалистами для пациентов с вирусом генотипа 4. Для больных, инфицированных вирусом генотипов 1, 3 и 4, экспертами EASL рекомендуется также комбинация софосбувира с даклатасвиром. Во всех перечисленных схемах ПБТ не только PegIFN α , но и RBV не является обязательным компонентом [3, 4].

Основные характеристики препаратов и схем противовирусной терапии

Учитывая впечатляющий прогресс в области создания средств для лечения гепатита С и продолжающуюся активную работу в данном направлении, появление в ближайшем будущем противовирусного средства с идеальными характеристиками представляется вполне реальным. Когда появится такое лекарство, точно предсказать пока невозможно, однако сформулировать требования к «идеальному препарату» для лечения ХГС уместно уже сегодня.

Такой препарат, очевидно, должен обладать абсолютной эффективностью и высокой безопасностью: позволять добиваться эрадикации ВГС в 100% случаев независимо от генотипа вируса, стадии фиброза и генетических особенностей пациента, не вызывать НЯ и межлекарственных взаимодействий. Он должен быть удобен в применении: приниматься внутрь 1 раз в сутки в течение короткого периода времени (лучше единожды). И, естественно, должен быть доступным для больного.

Сопоставляя с «идеалом» существующие сегодня препараты и схемы ПБТ ХГС, легко обнаружить значительные различия. К сожалению, рекомендованные на данный момент противовирусные средства имеют массу серьезных недостатков.

Основными недостатками препаратов интерферона- α , очевидно, являются их ограниченная эффективность, парентеральный способ введения, а также широкий спектр и высокая частота вызываемых НЯ. Недостаточная эффективность данной группы лекарственных средств обусловлена прежде всего изби-

рательной чувствительностью людей к действию интерферона- α . Специалисты уже довольно неплохо научились определять эту чувствительность, прогнозируя таким образом вероятную эффективность ПБТ. Одним из инструментов для этого служит исследование однонуклеотидного полиморфизма (SNP) участка 19 хромосомы, расположенного рядом с геном IL-28B в локусе rs12979860. Этот тест помогает спрогнозировать ответ на лечение как PegIFN α с RBV, так и на трехкомпонентные схемы ПБТ (с добавлением теллапревира или боцепревира).

У больных, имеющих генотип CC (IL-28B), наблюдается наиболее высокая эффективность терапии, сопоставимая при двух- и трехкомпонентных схемах. Пациенты с генотипами, отличными от CC (CT или TT), как показано в исследованиях IDEAL, SPRINT-2 и ADVANCE, выздоравливают достоверно реже [5–7] — рис. 2.

Спрогнозировать ответ на терапию, включающую препарат интерферона- α , помогают и некоторые схемы лечения. В частности, схема ПБТ с так называемой «вводной фазой», предусматривающая начало лечения комбинацией PegIFN α и RBV в течение 4 недель с последующим добавлением DAA (боцепревира), позволяет (по степени снижения за этот период вирусной нагрузки от ее исходного уровня) выявить лиц с высокой чувствительностью к интерферону и потенциальных «неответчиков» на терапию [8, 9].

Однако, несмотря на доступность и простоту методов определения чувствительности пациентов к действию интерферона- α , способов ее модификации (повышения) пока не существует. Вероятно, своеобразный «потолок» возможностей влияния на иммунную систему организма больного ХГС уже достигнут.

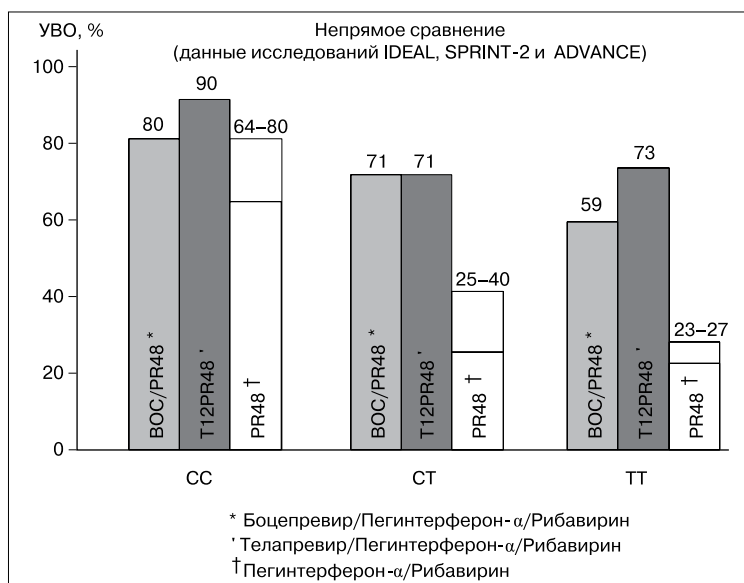


Рис. 2. Генотипы IL-28B (rs12979860) и эффективность противовирусной терапии

Безусловно, уникальным препаратом из арсенала противовирусных средств является рибавирин. Его не вполне ясный механизм действия (предположительно — иммуномодулирующее влияние на организм больного и подавление репликации РНК ВГС) [10, 11] в синергизме с работой других противовирусных препаратов позволяет значительно повышать эффективность ПБТ. При этом существенными недостатками рибавирина являются: слабость противовирусного влияния, значительность вызываемых НЯ и тератогенность.

Ингибиторы вирусной протеазы 1-го поколения (телапревир и боцепревир) также далеки от «идеала», что обусловлено рядом обстоятельств, к которым можно отнести: избирательность действия (только на вирус генотипа 1), недостаточную мощность и профиль резистентности, диктующие необходимость комбинации с PegIFN α и RBV, а также высокий риск НЯ и межлекарственных взаимодействий. Основными «слабыми местами» ингибиторов протеазы 2-го поколения, в частности симепревира, являются: отсутствие активности в отношении ВГС генотипа 3 и также значительный риск НЯ и межлекарственных взаимодействий (табл. 1). Общий недостаток указанных выше лекарственных средств (пожалуй, за исключением рибавирина и стандартного интерферона- α) — ограниченная доступность для больных в силу высокой стоимости. Очевидные недостатки существующих препаратов и схем противовирусной терапии диктуют необходимость поиска новых вариантов лечения хронического гепатита С.

Проблемы эффективности при монотерапии препаратами прямого действия

При сравнении профилей противовирусных агентов прямого действия (см. табл. 1), наряду со слабостью характеристик ингибиторов протеазы 1-го поколения, обращает на себя внимание класс DAA с отличными качествами,

а именно — нуклеоз(т)идные ингибиторы NS5B полимеразы.

Исходя из великолепных характеристик данной группы DAA, легко предположить, что приема только одного препарата этого класса будет достаточно для достижения эрадикации вируса у больного ХГС. На практике, однако, подобный подход не оправдывает ожиданий. Применение нуклеоз(т)идных ингибиторов вирусной полимеразы, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с рибавирином, дает достаточно скромные результаты.

В исследовании QUANTUM ингибиторы полимеразы (софосбувир и GS-0938) продемонстрировали скудные показатели эффективности. В группах больных ($\frac{3}{4}$ из которых составляли пациенты с вирусом генотипа 1), получавших софосбувир в комбинации с рибавирином в течение 12 и 24 недель, частота устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после окончания лечения (УВО₁₂) составила 56 и 52% соответственно. Монотерапия ингибитором полимеразы GS-0938 на протяжении 1–9 недель позволила достичь УВО₁₂ только в 18% случаев [13].

В исследовании ELECTRON больные ХГС, инфицированные вирусом генотипа 1, в одной из групп в течение 12 недель получали терапию софосбувиром и рибавирином. УВО₁₂ достигли всего 84% из числа пациентов, ранее не получавших ПБТ, и лишь 10% лиц с нулевым ответом на предыдущий курс лечения [14].

24-недельный курс терапии софосбувиром с рибавирином у больных, инфицированных ВГС генотипа 1, в исследовании SPARE завершился УВО у 48% пациентов, получавших рибавирин в фиксированной дозе (600 мг/сут) и у 68% — при дозировке рибавирина по массе тела [15].

Накопленный к настоящему моменту опыт ПБТ указывает на то, что наиболее вероятной причиной неудач при безинтерфероновых вариантах лечения

Таблица 1

Сравнение профилей противовирусных агентов прямого действия (адаптировано по [12])

Характеристики	Классы препаратов				
	Ингибиторы протеазы 1-го поколения	Ингибиторы протеазы 2-го поколения	Ингибиторы NS5A	Нуклеоз(т)идные ингибиторы NS5B	Ненуклеоз(т)идные ингибиторы NS5B
Пангенотипическая эффективность	☹	☺	☺	☺	☺
Противовирусное действие	☺	☺	☺	☺	☺
Нежелательные явления	☹	☺	☺	☺	☺
Межлекарственные взаимодействия	☹	☺	☺	☺	☺
Профиль резистентности	☹	☺	☺	☺	☹

является резистентность вируса к воздействию ДАА. Под «противовирусным прессингом» препарата происходит элиминация чувствительных штаммов ВГС с селекцией и последующим развитием его устойчивых вариантов. Клиническим эквивалентом этого может являться как вирусологический прорыв в ходе ПВТ, так и рецидив репликации ВГС после окончания лечения.

Вирусная резистентность и эффективность терапии с ДАА

С появлением препаратов, обладающих принципиально новым механизмом действия (непосредственным влиянием на ВГС) возникла и новая проблема — вирусная резистентность, что обусловлено формированием мутаций, в результате которых вирус изменяет свои свойства, а противовирусный препарат теряет эффективность.

Устойчивость вируса к воздействию ДАА играет важную роль (хотя и меньшую, чем чувствительность к интерферону) при неэффективности схем ПВТ, сочетающих PegIFN α с противовирусным агентом прямого действия, и является основной причиной неудач при безинтерфероновых вариантах лечения.

В многочисленных клинических исследованиях показано, что у большинства пациентов, не достигших УВО в результате терапии с применением ДАА как в сочетании с PegIFN α [16–20], так и в безинтерфероновых схемах [21–23], обычно выявляются мутации, обуславливающие устойчивость ВГС к действию препарата.

Формирование вирусной резистентности зависит от характеристик препарата, особенностей вируса и от некоторых качеств самого пациента.

Важной характеристикой любого препарата прямого противовирусного действия является его генетический барьер к резистентности, определяющийся количеством аминокислотных замен, необходимых вирусу для приобретения устойчивости. Если для формирования последней достаточно лишь одной замены, то препарат считается имеющим низкий генетический барьер к резистентности, в то время как необходимость трех или более замен представляется как высокий генетический барьер.

Варианты вируса с многочисленными аминокислотными заменами обычно репликативно менее активны, поэтому вероятность их существования в значительном количестве до начала ПВТ невелика. В связи с этим препараты с высоким генетическим барьером имеют меньше шансов столкнуться с клинически значимой резистентностью и потенциально более эффективны.

Одним из основных свойств вируса является его способность выживать и активно размножаться в организме. Для формирования клинически значимой резистентности устойчивые к действию ДАА варианты вируса должны быть способны

заполнить собой пространство, освобожденное диким типом ВГС под влиянием ПВТ. Поэтому штаммы вируса, обладающие высокой устойчивостью к действию препарата, но репликативно «бедные» клинически не столь значимы в плане неуспешности лечения по сравнению с вариантами ВГС, менее устойчивыми к терапии, но способными на ее фоне активно размножаться.

Непременным условием эффективного воздействия на ВГС является достаточная концентрация противовирусного препарата в организме. При адекватном количестве действующего вещества подавляется репликация не только дикого штамма ВГС, но и его менее чувствительных к терапии вариантов. В связи с этим при проведении ПВТ с применением ДАА особое значение имеют приверженность больного к лечению и точное соблюдение им схемы терапии.

Важной особенностью, касающейся формирования устойчивости к ДАА, являются различия в профиле резистентности в зависимости от субтипа ВГС.

Опыт ПВТ с ингибиторами протеазы 1-го поколения указывает на то, что субтип 1b вируса ассоциируется с более низким уровнем селекции резистентных вариантов и лучшим ответом на терапию, чем субтип 1a [16, 17, 24–26]. Причиной этого может служить разница в количестве нуклеотидных замен, необходимых для формирования некоторых мутаций устойчивости. Например, для формирования мутации в 155-м кодоне NS3/4A протеазы вируса, ассоциирующейся со значительным снижением чувствительности к действию ингибиторов протеазы, для субтипа 1a ВГС требуется только одна нуклеотидная замена, в то время как для субтипа 1b их необходимо две [27] (рис. 3).

Аналогичные закономерности относительно селекции резистентных вариантов и эффективности лечения в зависимости от субтипа вируса наблюдаются при проведении ПВТ и с другими

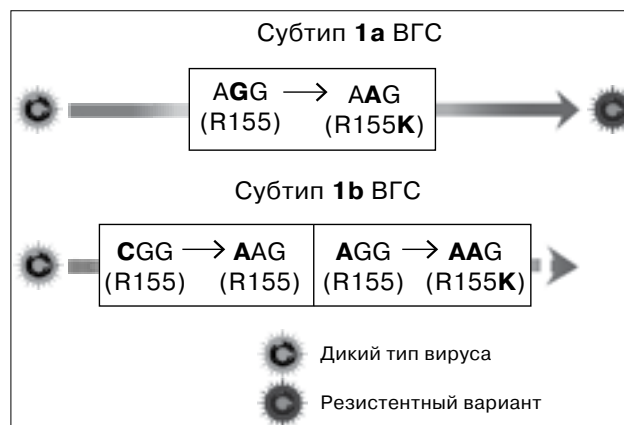


Рис. 3. Формирование мутации устойчивости в 155-м кодоне протеазы у различных субтипов вируса

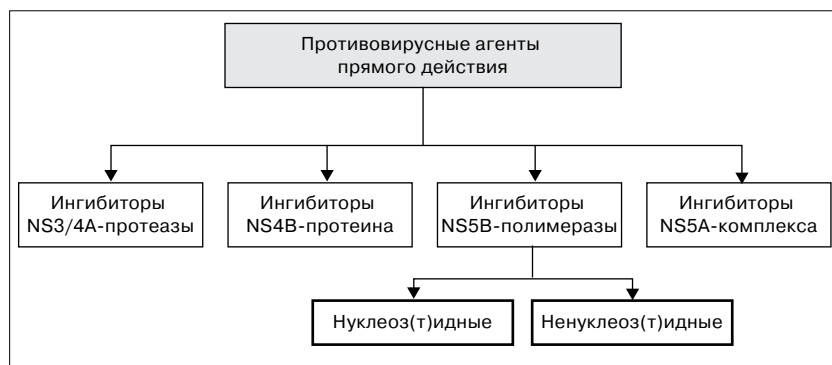


Рис. 4. Классификация противовирусных препаратов прямого действия

ДАА — ингибиторами протеазы 2-го поколения [2, 18, 28, 29], ингибиторами NS5A-комплекса [30–33] и ненуклеоз(т)идными ингибиторами полимеразы [34–36].

Классификация противовирусных препаратов прямого действия и возможности их комбинированного применения

Уменьшить вероятность развития резистентности и повысить эффективность ПВТ позволяет комбинированное применение агентов с прямым воздействием на вирус. Добавление к ДАА еще одного (или нескольких) препаратов с аналогичными фармакотерапевтическими свойствами дает возможность значительно повысить генетический барьер, существенно увеличив таким образом вероятность эрадикации ВГС.

Учитывая широкий спектр ДАА и их различные точки приложения относительно вируса (рис. 4), сочетания препаратов могут быть разнообразными.

Одной из наиболее перспективных представляется комбинация ингибитора NS3/4A протеазы с нуклеоз(т)идным ингибитором полимеразы и ингибитором NS5A-комплекса ВГС.

Такой подход уже успешно реализован на практике. Существует схема ПВТ, состоящая из сочетания ингибитора протеазы ABT-450

(Veruprevir), бустированного ритонавиром, с ингибитором NS5A-комплекса ABT-267 (Ombitasvir) и ингибитором полимеразы ABT-333 (Dasabuvir). Описанную комбинацию трех ДАА неофициально принято называть «3D-терапией». *In vitro* даже небольшие концентрации этих трех препаратов, действуя одновременно, не позволяют выживать резистентным колониям ВГС генотипа 1.

Сочетанное применение препаратов с различными точками приложения относительно вируса, реализованное в 3D-схемах ПВТ, сводит до минимума его шансы на выживание в организме больного. Многочисленные клинические исследования (в том числе фазы III) продемонстрировали впечатляющие результаты эффективности короткого (12-недельного) курса 3D-терапии у различных категорий пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1 (табл. 2) [37].

Таблица 2

Эффективность 3D-схем противовирусной терапии по данным клинических исследований III фазы

Исследование (продолжительность терапии)	Категория пациентов	Режим терапии	УВО ₁₂
PEARL-II (12 недель)	Безуспешно леченные, генотип 1b ВГС (n=179)	3D-терапия + RBV (n=88)	97% (85/88)
		3D-терапия (n=91)	100% (91/91)
PEARL-III (12 недель)	Не леченные, генотип 1b ВГС (n=419)	3D-терапия + RBV (n=210)	99% (209/210)
		3D-терапия (n=209)	99% (207/209)
PEARL-IV (12 недель)	Не леченные, генотип 1a ВГС (n=305)	3D-терапия + RBV (n=100)	97% (97/100)
		3D-терапия (n=205)	90% (185/205)
TURQUOISE-II (12 и 24 недели)	Не леченные и безуспешно леченные (генотип 1 ВГС) с компенсированным циррозом (n=380)	3D-терапия + RBV, 12 недель (n=208)	92% (191/208)
		3D-терапия + RBV, 24 недели (n=172)	96% (165/172)
SAPPHIRE-I (12 недель)	Не леченные, генотип 1 ВГС (n=631)	3D-терапия + RBV (n=473)	96% (455/473)
SAPPHIRE-II (12 недель)	Безуспешно леченные, генотип 1 ВГС (n=394)	3D-терапия + RBV (n=297)	96% (286/297)

Показана также высокая безопасность новых вариантов ПВТ. Во всех указанных исследованиях случаи прекращения лечения из-за нежелательных явлений были крайне редки (от 0 до 2,3%), в том числе у пациентов с циррозом печени. Чаще других НЯ отмечались: утомляемость, головная боль и тошнота.

Влияние рибавирина на эффективность и безопасность 3D-терапии

Несмотря на большое количество создаваемых в последние годы лекарственных препаратов для лечения ХГС, обязательным компонентом большинства схем ПВТ остается рибавирин. В ряде исследований оценена эффективность и безопасность 3D-терапии при ее сочетании с RBV.

Весьма интересные данные были получены в исследовании Ib фазы AVIATOR [38]. Варианты лечения с применением только 3D-терапии в группе не леченных ранее больных, инфицированных ВГС генотипа 1, продемонстрировали значимо лучшие показатели безопасности по сравнению с наблюдавшимися при добавлении RBV к 3D-схеме ПВТ. Нежелательные явления у пациентов, получавших вместе с 3D-терапией еще и RBV, встречались существенно чаще (табл. 3).

Вместе с тем сочетание 3D-режима с RBV позволяло добиваться достоверно более высокой эффективности лечения. В группе не леченных ранее пациентов частота достижения УВО при использовании данного варианта составила 96% по сравнению с 89% у лечившихся только в режиме 3D-терапии.

Описанные закономерности в виде повышения эффективности лечения ценой роста нежелательных явлений при добавлении RBV к 3D-схеме ПВТ кажутся на первый взгляд непреодолимой преградой. При детальном рассмотрении, однако, оказывается, что значимое увеличение частоты

УВО наблюдается при добавлении RBV только у лиц, инфицированных субтипом 1a ВГС. Для больных ХГС с субтипом 1b такой зависимости не прослеживается.

В исследовании AVIATOR у не леченных ранее пациентов с вирусом субтипа 1a частота УВО составила 83% в группе получавших только 3D-режим терапии и 94% в случае сочетания 3D-терапии с RBV. При этом эффективность лечения у инфицированных субтипом 1b, независимо от сочетания 3D-схем ПВТ с RBV, была абсолютной (УВО был достигнут у всех пациентов, получавших только 3D-терапию, и у всех больных, сочетавших 3D-схему с RBV) [39]. Очевидно, возможность достижения желаемой эффективности 3D-терапии даже без добавления к ней рибавирина (в отличие от больных с субтипом 1a) у лиц, инфицированных субтипом 1b ВГС, связана с описанными выше особенностями профиля резистентности.

Чрезвычайно высокая эффективность 3D-терапии без добавления RBV у пациентов с субтипом 1b вируса подтверждена в клинических исследованиях III фазы PEARL-II и PEARL-III (см. табл. 2). Частота достижения УВО₁₂ в результате 12-недельного курса 3D-терапии (без RBV) в указанных исследованиях у безуспешно леченных и не леченных ранее больных ХГС составила 100 и 99% соответственно [37, 40].

Перспективы противовирусной терапии препаратами прямого действия у отдельных категорий больных

Особенности профиля резистентности и связанная с этим высокая эффективность комбинации DAA у больных с субтипом 1b ВГС позволяет надеяться на появление в перспективе для данной категории пациентов возможности достижения максимального результата меньшими средствами.

Таблица 3

Частота основных нежелательных явлений в зависимости от использования рибавирина в схеме терапии у не леченных ранее больных (исследование AVIATOR), абс. число (%)

Нежелательные явления	Режимы терапии	
	ABT-450/г ABT-267 ABT-333 (n=79)	ABT-450/г ABT-267 ABT-333 RBV (n=79)
Утомляемость	16 (20)	22 (28)
Головная боль	15 (19)	21 (27)
Тошнота	11 (14)	19 (24)
Бессонница	6 (8)	16 (20)
Диарея	13 (16)	10 (13)
Кашель	2 (3)	8 (10)
Повышение уровня билирубина (grade 3 или 4)	0	4 (5)
Прекращение терапии из-за НЯ	0	2 (3)

В исследовании PEARL-I у инфицированных субтипом 1b ВГС продемонстрирована высокая эффективность режимов терапии не только без применения рибавирина, но и без включения в схему ПВТ ингибитора полимеразы [41, 42].

Прием в течение 12 недель комбинации только из двух ДАА — ингибитора протеазы АВТ-450 (Vemprevir), бустированного ритонавиром, с ингибитором NS5А-комплекса АВТ-267 (Ombitasvir) позволил добиться УВО₁₂ у 95% не леченных ранее пациентов и у 90% больных с нулевым ответом на предыдущий курс терапии.

Учитывая тот факт, что в нашей стране лица с субтипом 1b составляют подавляющее большинство в когорте инфицированных ВГС генотипа 1 и доминируют в общей популяции больных ХГС, можно надеяться на появление в ближайшем будущем компактной, простой и высокоэффективной схемы ПВТ для основной массы пациентов.

Заключение

Появление в клинической практике 3D-схем ПВТ, безусловно, будет большим шагом впе-

ред, «качественным скачком» на пути прогресса в лечении больных ХГС. Значительно возрастет эффективность терапии у всех категорий пациентов (в том числе у больных с циррозом печени и у безуспешно леченных ранее лиц). Новые варианты сулят упрощение схемы ПВТ и существенное сокращение сроков ее проведения. Возможность избавиться от заболевания получают пациенты, имеющие противопоказания к интерферону и/или рибавиру.

Высокая эффективность и безопасность новых схем терапии позволяют надеяться на то, что при обеспечении их широкой доступности хронический гепатит С может стать первым инфекционным заболеванием вирусной природы, побежденным не в результате программ вакцинации населения, а путем тотального охвата больных лечением. Несомненно, что такие варианты противовирусной терапии, предусматривающие использование ДАА без применения интерферона и рибавирина, можно считать новой парадигмой лечения хронического гепатита С.

Список литературы

1. *Gilead Sciences I.* Sofosbuvir [package insert]. 2013. Foster City, CA, Gilead Sciences, Inc.
2. *Janssen Therapeutics.* Simeprevir [package insert]. 2013. Titusville, NJ, Janssen Therapeutics.
3. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD. 2014.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2014.
5. *Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S., et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139(1):120-9.
6. *Poordad F., Bronowicki J.P., Gordon S.C., et al.* IL28B polymorphism predicts virological response in patients with chronic hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy. *J Hepatol* 2011; 54(suppl 1):6.
7. *Jacobson I.M., Catlett I., Marcellin P., et al.* Telaprevir substantially improves SVR rates across all IL28b genotypes in the advanced trial. *J Hepatol* 2011; 54(suppl 1):542.
8. *Poordad F., McCone J., Bacon B.R., et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1195-206.
9. *Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1207-17.
10. *Te H.S., Randall G., Jensen DM.* Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol (N-Y)*. 2007; 3(3):218-25.
11. *Hofmann W.P., Herrmann E., Sarrazin C., Zeuzem S.* Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms. *Liver Int* 2008; 28(10):1332-43.
12. *Farnik H., Zeuzem S.* New antiviral therapies in the management of HCV infection. *Antivir Ther* 2012; 17:771-83.
13. *Lalezari J.P., Nelson D.R., Hyland R.H., et al.* Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: the QUANTUM study. *J Hepatol* 2013; 58:346.
14. *Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H., et al.* Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368(1):34-44.
15. *Osinusi A., Meissner E.G., Lee Y.J., et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(8):804-11.
16. *Barnard R.J., Howe J.A., Ogert R.A., et al.* Analysis of boceprevir resistance associated amino acid variants (RAVs) in two phase 3 boceprevir clinical studies. *Virology* 2013; 444(1-2):329-36.
17. *Sullivan J.C., de Meyer S., Bartels D.J., et al.* Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Clin Infect Dis* 2013; 57(2):221-9.
18. *Jacobson I., Dore G.J., Foster G.R., 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. *J Hepatol* 2013; 58:574.
19. *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. *Gastroenterology* 2013; 144:151.
20. *Forns X., Lawitz E., Zeuzem S., et al.* Simeprevir (TMC435) with peg-interferon a-2a/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE phase III trial. *Hepatology* 2013; 58:737-8.
21. *Gane E.J., Pockros P., Zeuzem S., et al.* Interferon-free treatment with a combination of mericitabine and danoprevir/r with or without ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 1-infected patients. *J Hepatol* 2012; 56(suppl. 2):555-6.
22. *Poordad F., Lawitz E., Kowdley K.V., et al.* Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368:45-53.
23. *Jensen D., Brunda M., Elston R., Gane E., et al.* Interferon-free regimen containing setrobuvir (STV) in

- combination with ritonavir-boosted danoprevir (DNVr) and ribavirin (R) with or without mericitabine (MCB) in HCV genotype (G) 1 treatment-naïve patients: interim SVR4 results from the ANNAPURNA study. *Hepatology* 2013; 58(4):741.
24. Volpe J.M., Choe S.S., Reeves J.D., et al. Cross-sectional assessment of telaprevir and boceprevir resistance-associated mutations of 500 clinical samples submitted for HCV NS3/4A protease inhibitor drug resistance testing in the US. *Hepatology* 2012; 56(suppl. 1):1007.
 25. Velazquez C., Macartney M.J., Irish D.N., et al. The impact of virologic resistance and adherence on treatment failure in a cohort of hepatitis C virus (HCV) infected patients treated with telaprevir (TVR) and boceprevir (BOC). *Hepatology* 2012; 56(suppl. 1):716-7.
 26. Kuntzen T., Timm J., Berical A., et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology* 2008; 48:1769-78.
 27. McCown M.F., Rajyaguru S., Kular S., et al. GT-1a or GT-1b subtype-specific resistance profiles for hepatitis C virus inhibitors telaprevir and HCV-796. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2129-32.
 28. Lenz O., Fevery B., Verbinen T., et al. Resistance analyses of HCV isolates from patients treated with simeprevir in phase IIB/III studies. *Hepatology* 2013; 58:743.
 29. Ferenci P., Asselah T., Foster G.R., et al. Faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2A and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: Final results from startverso1, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:157-8.
 30. Gao M., Nettles R.E., Belema M., et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010; 465:96-100.
 31. Hezode C., Hirschfield G.M., Ghesquiere W., et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. *Hepatology* 2012; 56(suppl. 1):553.
 32. Krishnan P., Beyer J., Koev G., et al. Antiviral activity and resistance profiles for ABT-267, a novel HCV NS5A inhibitor, in vitro and during 3-day monotherapy in HCV genotype-1 (GT1) -infected treatment-naïve subjects. *Hepatology* 2012; 56(suppl. 1):1069.
 33. Lawitz E.J., Gruener D., Hill J.M., et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, 3-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Hepatol* 2012; 57:24-31.
 34. Lagace L., Cartier M., Laflamme G., et al. Genotypic and phenotypic analysis of the NS5B polymerase region from viral isolates of HCV chronically infected patients treated with BI 207127 for 5-days monotherapy. *Hepatology* 2010; 52(suppl. 1):1205-6.
 35. Zeuzem S., Buggisch P., Agarwal K., et al. The protease inhibitor, GS-9256, and non-nucleoside polymerase inhibitor tegobuvir alone, with ribavirin, or pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C. *Hepatology* 2012; 55:749-758.
 36. Zhang E.Z., Tigges A., Jiang M., et al. On behalf of the ZENITH Study Group. Characterization of HCV variants in genotype 1 treatment-naïve patients administered the combination of TVR and VX-222 in DUAL arms of ZENITH study. *J Hepatol* 2012; 56(suppl. 2):468-9.
 37. AbbVie press release 2014 [Accessed 21-03-14].
 38. Kowdley K.V., Lawitz E., Poordad F., et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014; 370:222-32.
 39. Supplementary Appendix to: Kowdley K.V., Lawitz E., Poordad F., et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014; 370:222-32.
 40. Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J., et al. ABT-450/r-ombitasvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* DOI:10.1056/NEJMoa1402338.
 41. Lawitz E., Hezode C., Varunok P., et al. Interferon- and Ribavirin-free Regimen of ABT-450/r + ABT-267 in HCV Genotype 1b-infected Treatment-naïve Patients and Prior Null Responders. *Hepatology* 2013; 58:244.
 42. Lawitz E. Interferon- and ribavirin-free regimen of ABT-450/r + ABT-267 in HCV genotype 1b-infected treatment-naïve patients and prior null responders. Oral presentation. American Association for the Study of Liver Diseases: The liver meeting 2013, Nov 1-5, 2013; Washington, DC.