

Телапревир: возможности применения у отдельных групп больных

М.В. Маевская, И.Н. Тихонов, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Telaprevir: options of application in separate patient groups

M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть возможности применения телапревира у больных с 1-м генотипом хронического гепатита С (ХГС), представляющих определенные трудности в лечении, у лиц, имевших опыт противовирусной терапии, пациентов с циррозом печени, в том числе, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, а также после нее, у пациентов с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека, а также нефрологических больных, находящихся на заместительной почечной терапии.

Основные положения. Введение в схему лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 1-го генотипа, ингибитора NS3/4A протеазы – телапревира – в течение 12 нед позволило значительно повысить эффективность терапии. Доказана возможность сокращения продолжительности *противовирусной терапии* (ПВТ) до 24 нед, исходя из динамики вирусной нагрузки во время ПВТ, а именно наличия продленного быстрого вирусологического ответа (неопределяемая РНК HCV на 4-й и 12-й неделе лечения) у лиц, ранее не получавших ПВТ, а также в группах, как правило, представляющих трудности для лечения (пациенты с рецидивом ХГС или отсутствием ответа/частичным ответом на предшествующую ПВТ).

The aim of review. To discuss potential of telaprevir application in patients with the 1-st genotype of *chronic hepatitis C* (CHC) representing certain difficulties in treatment, in patients having antiviral therapy experience, patients with liver cirrhosis, including, those, enrolled to liver transplantation waiting list, and after liver transplantation, in patients with human immunodeficiency virus coinfection, as well as nephrologic patients receiving renal substitution therapy.

Key points. Adding of NS3/4A protease inhibitor telaprevir to treatment mode for patients infected with 1-st genotype of hepatitis C virus for 12 wks allowed to increase treatment response rate considerably. The potential of decreasing of *antiviral therapy* (AVT) duration to 24 wks is proved, based on dynamics of viral load at AVT, at week 4 and 12 of treatment in patients who receiving no AVTs earlier, and in groups, representing as a rule, difficulty for treatment (patients with CHC relapse or absence the response/incomplete response to previous AVT).

Patients with liver cirrhosis who represent quite heterogenic group require special approach. AVT in patients with compensated cirrhosis, those, enrolled to liver transplantation waiting list (if MELD index ≤ 18 and Child-Pugh score ≤ 8 points), with good efficacy

Тихонов Игорь Николаевич – врач-терапевт отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Университетская клиническая больница № 2, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: antihbs@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Tikhonov Igor N – doctor-physician of hepatology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: antihbs@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Mayevskaya Marina V – MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

В особом подходе нуждаются больные циррозом печени, которые представляют собой достаточно неоднородную группу. В настоящее время возможно проведение ПВТ у лиц с компенсированным циррозом, в том числе находящихся в Листе ожидания трансплантации печени (при условии MELD \leq 18 и \leq 8 баллов по Child–Pugh), с хорошей эффективностью и достаточным профилем безопасности лечения.

Известными факторами риска смерти или тяжелых нежелательных явлений являются уровень тромбоцитов менее 100 000 кл./мкл, концентрация сывороточного альбумина ниже 35 г/л, а также градиент печеночного венозного давления, превышающий 10 мм рт. ст.

Продолжается изучение возможностей применения теллапревира для лечения пациентов с рецидивом ХГС в посттрансплантационном периоде, лиц с хронической болезнью почек, включая находящихся на заместительной почечной терапии. Первичные сведения, полученные в исследованиях, посвященных данным проблемам, дают возможность надеяться на расширение показаний и возможностей применения трехкомпонентной ПВТ.

Заключение. Согласно результатам проведенных исследований, включение теллапревира в схему лечения пациентов с 1-м генотипом хронического гепатита С повышает эффективность терапии в группе больных с неудачным опытом ПВТ, выраженным фиброзом или циррозом печени, а также открывает новые возможности лечения пациентов из Листа ожидания трансплантации печени, после ее проведения и в группе страдающих хронической болезнью почек.

Ключевые слова: ингибиторы протеазы, теллапревир, хронический гепатит С, 1-й генотип, рецидив, продленный быстрый вирусологический ответ, цирроз печени, трансплантация, хроническая болезнь почек, гемодиализ.

Около 170 млн человек на Земле инфицировано *вирусом гепатита С* (HCV) [9]. Хроническая HCV-инфекция является одной из главных причин развития цирроза печени и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), 5-летний кумулятивный риск развития которой у больных циррозом достигает 17% [14, 16, 28]. *Хронический гепатит С* (ХГС) – одна из самых распространенных причин смерти от заболеваний печени, а цирроз в исходе ХГС является наиболее частым показанием к трансплантации печени в странах Западной Европы и США [46, 48, 53].

Спонтанное выздоровление от острого гепатита С отмечается у 30% больных. Прогрессирование фиброза печени при трансформации процесса в хроническую форму происходит медленно, но постоянно и составляет от 0,10 до 0,13 ед/год, при естественном течении заболевания цирроз печени формируется через 15–20 лет от момента

and adequate treatment safety profile is now available.

Known risk factors of death or severe adverse events are level of platelets under 100 Gi/L, serum albumin level less than 3,5 g/dl, and HVPG \geq 10 mm Hg.

Studying of telaprevir application options for treatment of patients with CHC relapse in post-transplantation period, patients with chronic renal disease, including those, receiving renal substitution therapy is still in progress. The primary data received in studies, devoted to these issues, enable to expect expansion of indications and options of three-componential AVT application.

Conclusion. According to data of original studies, inclusion of telaprevir in treatment mode of patients with 1-st genotype of chronic hepatitis C increases treatment response rate in group of patients with unsuccessful AVT experience, severe fibrosis or liver cirrhosis, and unseals new options of treatment of patients from the liver transplantation waiting list, after transplantation and in group of chronic renal disease.

Key words: protease inhibitors, telaprevir, chronic hepatitis C, 1-st genotype, relapse, prolonged rapid virologic response, liver cirrhosis, transplantation, chronic disease of kidneys, hemodialysis.

инфицирования [44]. Эрадикация HCV и достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) являются первичными конечными точками *противовирусной терапии* (ПВТ), которые ассоциированы с лучшим прогнозом больных и отсутствием осложнений ХГС, в первую очередь развития ГЦК [7, 10, 22, 44, 54].

В течение последнего десятилетия стандартная схема ПВТ у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, предполагала назначение *пегилированного интерферона α -2a* (Пег-ИФН- α -2a) или α -2b в сочетании с рибавирином в течение 48 нед, однако частота достижения УВО среди пациентов, ранее не получавших лечения, не превышала 40–50% [23, 26]. Определение структуры белков HCV, понимание репликационных процессов вируса и его жизненного цикла создало предпосылки для разработки препаратов с прямым противовирусным действием (DDAs, *direct acting antivirals*), позволяющих значительно повысить

частоту достижения УВО и сократить продолжительность лечения ХГС [33, 34, 38].

Одной из точек приложения действия препаратов указанной группы являются вирусные протеазы NS2 и NS3/4A, участвующие в пост-трансляционном этапе репликации HCV — цис- и транс-расщеплении полипротеинов вируса. NS3 — это многофункциональный белок, включающий в себя домен сериновой протеазы (примерно в 180 аминокислотных последовательностей) на N-конце и домен хеликазы/нуклеотид-трифосфатазы на C-конце, последний входит в состав репликационного комплекса вирусной РНК. Белок NS3 обладает типичной химотрипсиноподобной активностью, а NS4A является кофактором для его протеазной активности. Областью распознавания для фермента является последовательность Asp/Glu/XXXXCys/Thr-Ser/Ala. Протеаза NS3/NS4A расщепляет полипротеин в четырех последовательных активных участках с образованием N-концевых белков NS4A, NS4B, NS5A и NS5B.

Телапревир (VX-950) является мощным ингибитором сериновой NS3/4A протеазы с хорошей биодоступностью при пероральном приеме. Альфа-кетоамидный участок молекулы теллапревира ковалентно связывается с активным центром вирусной протеазы и таким образом блокирует дальнейшую репликацию вирусных частиц [41]. Препарат прошел 3 фазы клинических исследований и в мае 2011 г. был зарегистрирован и одобрен FDA для лечения пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа, ранее не получавших лечения или имевших неудачный опыт терапии по стандартной схеме. В феврале 2013 г. теллапревир разрешен к применению и поступил в продажу в России.

Исследования I—III фазы

Исследования I фазы проводились в 2004—2005 годах в 2 этапа на базе двух клинических центров в Нидерландах и одного в Германии с участием здоровых добровольцев, а также больных ХГС. В результате была продемонстрирована безопасность и эффективность назначения теллапревира в составе комбинированной тройной терапии в дозе 750 мг каждые 8 ч в течение 28 дней. Кроме того, показана возможность развития мутантных теллапревиррезистентных штаммов (в каталитическом домене NS3), которые, однако, оказались чувствительными к стандартной схеме ПБТ, что подтвердило целесообразность монотерапии теллапревиром и необходимость трехкомпонентной схемы. Случаев вирусологического прорыва отмечено не было. За период ПБТ у каждого из пациентов развилась, как минимум, одна нежелательная реакция, наиболее частыми были гриппоподобный синдром, общая слабость, головная боль, тошнота, анемия, депрессия и кожный зуд [31, 35].

В исследованиях II фазы (PROVE 1, 2 и 3) была доказана большая эффективность тройной схемы ПБТ с включением теллапревира по сравнению со стандартной схемой для пациентов, ранее не получавших лечения. Сравнивались также результаты лечения относительно различной продолжительности как ПБТ, так и применения самого теллапревира.

По данным исследования PROVE 1, частота УВО составила 41, 35, 61 и 67% в группах стандартной схемы терапии (PR48), T12/PR12, T12/PR24 и T12/PR48 соответственно, а частота *быстрого вирусологического ответа* (БВО) — 59, 81, 81% в группах T12/PR12, T12/PR24, T12/PR48 по сравнению с 8% в группе PR48, что продемонстрировало возможность сокращения курса назначения теллапревира до 12 нед, а самой ПБТ — до 24 нед. Вирусологический прорыв наблюдался в 7% в группах, леченных теллапревиром, причем большинство случаев зарегистрировано среди пациентов, у которых не отмечалось полной эрадикации HCV в течение лечения. Частота прекращения терапии в связи с развитием нежелательных реакций (кожная сыпь, кожный зуд, тошнота, диарея, анемия) была выше в группах, получавших теллапревир (21% против 11% в контрольной группе). У 12 (7%) пациентов развилась выраженная кожная сыпь, что потребовало прекращения лечения, по сравнению с 1 случаем (1%) в контрольной группе. Средняя величина снижения гемоглобина составила 3 г/л в контрольной группе и 0,5—1 г/л сверх того в группах, получавших теллапревир [36].

В исследовании PROVE 2 была показана необходимость включения рибавирина в схемы ПБТ с применением теллапревира: частота достижения УВО составила 46, 36, 60, 69% в контрольной группе (PR48) и группах T12/P12, T12/PR12, T12/PR24 соответственно, а частота достижения БВО — 13, 50, 69 и 80% в тех же группах; рецидив отмечен у 22% пациентов в контрольной группе, у 48% не получавших рибавирин и у 14 и 30% в группах T12/PR24 и T12/PR12 соответственно. Показано, что вирусологический прорыв (имевший место в период приема теллапревира) связан с селекцией штаммов вируса со сниженной чувствительностью к препарату. Выявлено, что исходный уровень вирусной нагрузки является независимым предиктором ответа на ПБТ, в том числе трехкомпонентную схему лечения [25, 29].

В задачу исследования PROVE 3 входило изучение эффективности теллапревира в составе трехкомпонентной схемы ПБТ для пациентов, при лечении которых по стандартной схеме (Пег-ИФН + рибавирин) в течение, как минимум, 12 нед не был получен УВО (т. е. с предшествующим неудачным опытом ПБТ). Кроме того, в данное исследование были включены пациенты с циррозом печени (16% от исследуемой когорты).

Результаты, полученные в группах T12/PR12 и T24/PR48, продемонстрировали наибольшую эффективность данных схем лечения и статистически значимо не отличались друг от друга: частота УВО составила 51 и 53% соответственно против 24 и 14% в группах T24/PR24 и PR48. В то же время, прекращение терапии ввиду развития нежелательных явлений потребовалось в меньшем количестве случаев в группе T12/PR24, чем в группе T24/PR48. Частота УВО была выше у пациентов, имевших в анамнезе рецидив ХГС (69, 76, 42 и 20% в группах T12/PR24, T24/PR48, T24/PR24 и PR48 соответственно), чем у пациентов, не ответивших на стандартную схему ПВТ (39, 38, 11 и 9% в группах T12/PR24, T24/PR48, T24/PR24 и PR48 соответственно). Рецидив заболевания реже отмечался в группах T12/PR24 и T24/PR48 (30 и 13%) в сравнении с группами T24/PR24 и PR48 (суммарно 53%). Суммарная частота рецидива составила 4% в группе T24/PR48 (4% среди пациентов с отсутствием ответа на предшествующее лечение и 0% среди пациентов с рецидивом после первого опыта ПВТ). Частота вирусологического прорыва была выше в случае 1а генотипа HCV (24% против 11% для генотипа 1b).

При проведении дополнительного анализа показано, что частота достижения УВО у больных циррозом печени была сравнима с таковой у пациентов без цирроза в исследуемой популяции (см. ниже). Регрессионный анализ выявил, что достижение УВО ассоциировано с режимом терапии T12/PR24, T24/PR48, неопределяемой РНК HCV в течение предыдущего (первичного) курса ПВТ по стандартной схеме и исходно низкой вирусной нагрузкой (<800 000 МЕ/мл). Прекращение терапии из-за развития нежелательных реакций потребовалось в меньшем количестве случаев в группе T12/PR24, чем в группе T24/PR48. Таким образом, обобщенные данные свидетельствовали о наилучшем соотношении риск—польза для схемы лечения T12/PR24 (рис. 1 и 2) [37].

В последующих исследованиях получены результаты, свидетельствовавшие о возможности сокращения продолжительности ПВТ для не леченных ранее пациентов в зависимости от динамики вирусной нагрузки и эрадикации HCV. Это позволило сформулировать так называемые правила проведения ПВТ в зависимости от вирусологического ответа (от англ. *response-guided therapy*, RGT) на определенных этапах лечения. В исследовании 108 (ADVANCE) на когорте из 1088 пациентов, ранее не получавших лечения, продемонстрировано отсутствие разницы в эффективности 8- и 12-недельного курса терапии теллапревиром (T8/T12) в сочетании со стандартной схемой в зависимости от достижения *продленного раннего вирусологического ответа* (пРВО), т. е.

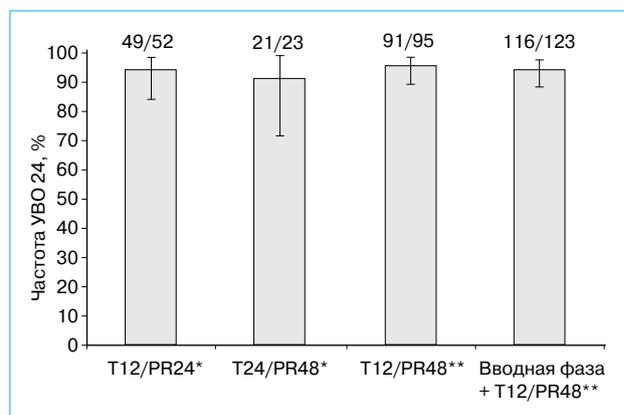


Рис. 1. Частота УВО среди пациентов с рецидивом ХГС после лечения по стандартной схеме, достигших продленного БВО при проведении трехкомпонентной ПВТ [32, 56].

Частота УВО среди пациентов с рецидивом ХГС после стандартной ПВТ в исследованиях 106/107 (*) и REALIZE (**). Вводная фаза предполагает проведение стандартной терапии в течение 4 нед перед началом терапии теллапревиром. Как видно на рисунке, частота УВО во всех группах превышала 90%, и достоверных различий в эффективности указанных режимов ПВТ не выявлено

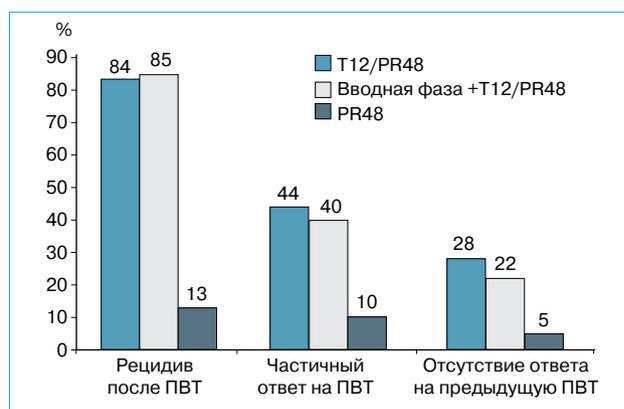


Рис. 2. Частота УВО при проведении тройной ПВТ в группах пациентов с выраженным фиброзом/циррозом печени, имевших опыт стандартной ПВТ [56]

неопределяемого уровня РНК HCV на 4-й и 12-й неделях трехкомпонентной ПВТ. Суммарно в течение 24 или 48 нед (T8-12/PR24-48): УВО был достигнут в 75 и 69% случаев в группах T12PR и T8PR соответственно по сравнению с 44% при стандартной схеме ПВТ (PR), при этом частота пБВО составила 58 и 57% соответственно, а у 89 и 83% пациентов из групп T12PR и T8PR, имевших пБВО, наблюдался УВО. Среди пациентов, которые не достигли пБВО, в 54, 50 и 39% случаев (в группах T12PR, T8PR, PR) отмечен УВО [27].

В исследовании III фазы (ILLUMINATE) с участием 322 пациентов проведено сравнение эффективности 24- и 48-недельного курса трехкомпонентной ПВТ (T12 + PR24/PR48), ранее не получавших лечения, у 11% из которых имелся цирроз печени. Продemonстрировано достоверное

отсутствие разницы в частоте достижения УВО в группах T12/PR24 и T12/PR48 в случае наличия пБВО (92 и 88% соответственно). Таким образом, было показано, что наличие пРВО позволяет сократить длительность всего периода ПБТ до 24 нед, а в случае его отсутствия ПБТ необходимо продолжать в течение еще 36 нед по стандартной схеме (суммарно 48 нед) [49, 50].

Большого внимания заслуживают так называемые «сложные для лечения» пациенты, имевшие неудачный предшествующий опыт ПБТ по стандартной схеме, включая лиц, не ответивших на лечение, ответивших частично, а также больных с рецидивом гепатита С. Перед исследователями оставался открытым вопрос: можно ли экстраполировать правила проведения ПБТ в зависимости от достижения пРВО на данную группу пациентов.

В регистрационном исследовании C216 (REALIZE) изучалась эффективность и безопасность трехкомпонентной схемы ПБТ (T12/PR48) на группе из 662 человек, имевших неудачный опыт ПБТ. Общая частота достижения УВО составила 65% в группе T12/PR48 по сравнению с 17% в контрольной группе (PR48). Важным выводом было отсутствие достоверной разницы в эффективности так называемого вводного периода в течение 4 нед (PR4-T12PR). Большая эффективность трехкомпонентной схемы продемонстрирована на подгруппе пациентов с рецидивом ХГС, в которой частота УВО достигала 86%. Пациенты с частичным ответом на предшествующую стандартную терапию (снижение вирусной нагрузки на >2lg на 12-й неделе) продемонстрировали УВО в 57%, а пациенты с так называемым нулевым ответом – в 31% случаев.

Важно заметить, что наличие цирроза печени у пациентов с рецидивом ХГС в целом не влияло на показатели достижения УВО. В то же время частота УВО была значительно ниже в группах лиц с частичным и нулевым ответом на ПБТ на стадии цирроза и составила лишь 34 и 14% соответственно. В исследовании не рассматривалась возможность изменения продолжительности ПБТ в зависимости от наличия пБВО [56].

В дополнительных исследованиях фазы II – 106 и 107, включавших 52 пациента с рецидивом ХГС после стандартной ПБТ и наличием пБВО, которые получали тройную терапию по схеме T12/PR24, проведено ретроспективное сравнение полученных данных с результатами лечения аналогичной группы больных из исследования REALIZE. Установлено, что частота УВО выше у больных с первичным рецидивом ХГС (более 90%) независимо от длительности ПБТ (24 или 48 нед).

Сравнение данных, полученных при лечении пациентов, имевших опыт ПБТ, и лиц, не получавших лечение из ветви PR48 исследова-

ния ADVANCE и ветвей PR48 и PR4-T12PR36 исследования REALIZE, показало, что среднее снижение вирусной нагрузки на 4-й неделе ПБТ сопоставимо во всех группах двух исследований (–2,7lg, –1,4lg, –1,0lg среди пациентов с рецидивом ХГС, с частичным и нулевым ответом соответственно). Очевидным стало заключение о том, что потенциальная частота рецидива сравнима в группах как не получавших лечения, так и у имевших опыт стандартной ПБТ. Таким образом, обращают внимание следующие данные.

1. В исследовании ADVANCE среди пациентов, получавших терапию по схеме PR48, 44% ответили на ПБТ, у 18% отмечен рецидив, 19% продемонстрировали частичный ответ, у 9% вирусологического ответа не наблюдалось (что соответствовало результатам по стандартной ПБТ).

2. В том же исследовании у 60% пациентов, у которых отмечен пБВО при лечении по тройной схеме, было возможным сокращение продолжительности ПБТ до 24 нед. В последующем у 90% из них наблюдался УВО.

3. У 44 из 60% пациентов с пБВО на фоне тройной ПБТ можно было ожидать ответа на стандартную терапию. Оставшиеся 16% больных с пБВО также не ответили бы на лечение в случае использования двойной схемы ПБТ.

4. В группе не ответивших на лечение частота ответа на применение интерферона у пациентов с рецидивом ХГС сопоставима с таковой в группе ответивших на стандартную терапию. В то же время при достижении пБВО пациенты из данной группы демонстрируют большую частоту УВО и таким образом назначение тройной схемы ПБТ имеет у них очевидные преимущества.

5. Ожидаемая частота УВО в группах больных, имевших опыт ПБТ и получавших лечение по схеме T12PR (74%) в исследовании REALIZE, была сравнима с фактической частотой УВО в исследовании ADVANCE (75%) – см. таблицу. Аналогично ожидаемая частота УВО среди не леченных ранее пациентов с пБВО на фоне ПБТ по схеме T12PR в исследовании ADVANCE была сопоставима с наблюдаемой частотой УВО (88–92%) в исследовании ILLUMINATE.

Был сделан важный практический вывод о том, что результаты терапии ранее не леченных пациентов (фактические и ожидаемые) можно экстраполировать на больных, имевших неудачный опыт двойной ПБТ, в том числе возможное сокращение общей продолжительности ПБТ до 24 нед в случае достижения пБВО в группах лиц с рецидивом ХГС или отсутствием ответа/частичным ответом на предшествующую ПБТ.

При дополнительном анализе результатов исследований II и III фазы (включая исследования 106 и 107) стало очевидным, что частота достижения УВО была почти одинаковой у пациентов с частичным ответом и отсутствием ответа

Частота УВО при лечении по трехкомпонентной схеме с включением теллапревира в популяции пациентов, ранее не получавших ПВТ, по сравнению с получавшими стандартную ПВТ [32]

Пациенты, имевшие опыт стандартной ПВТ	Распределение вариантов ответа на стандартную терапию к моменту ее завершения ¹ , %	Частота УВО среди пациентов, ответивших ² или не ответивших ³ на стандартную терапию	Разница между частотой УВО в группе по сравнению с результатами ПВТ для не леченных ранее пациентов
Ответ на ПВТ	44	100	44
Рецидив	18	88	16
Частичный ответ	19	61	12
Отсутствие ответа	9	33	3
Суммарная частота УВО у не леченных ранее пациентов	—	—	74*

¹ Данные из контрольной (PR) группы исследования ADVANCE; ² Частота УВО в группе пациентов, ответивших на стандартную ПВТ, принята за 100%; ³ Данные из группы, получавшей теллапревир, в исследовании REALIZE.

* Сопоставимо с частотой УВО (75%) в группе не леченных ранее пациентов, получавших тройную схему ПВТ, в исследовании ADVANCE.

на стандартную ПВТ в случае достижения пБВО (62–77% и 62–71% соответственно – в среднем 68%), независимо от продолжительности лечения (24 или 48 нед), т. е. сокращение длительности ПВТ возможно и для данных групп «сложных для лечения» больных и необходимо учитывать опыт первичной ПВТ (PR) – см. рис. 1. Сокращение продолжительности лечения привлекательно с позиций уменьшения риска развития нежелательных явлений во время самой двухкомпонентной терапии, но, с другой стороны, примерно в трети случаев остается риск неудачи ПВТ, даже после достижения пБВО [32].

Данные полученные на когорте российских пациентов в рамках программы раннего доступа к теллапревиру, сопоставимы с представленными выше. В промежуточный анализ вошел 61 пациент, 62% из которых имели уровень вирусной нагрузки $\geq 800\,000$ МЕ/мл, у 41% больных найден фиброз F4, у 59% – F3; 51% пациентов ранее продемонстрировали частичный ответ на лечение или не ответили на него, или у них зарегистрирован вирусологический прорыв. У 33% больных во время ПВТ развилась анемия 3-й или 4-й степени тяжести (7% из них прекратили лечение). Ни у одного пациента не наблюдалось сыпи 3-й или 4-й степени выраженности. В 7% случаев анемия была расценена как серьезное нежелательное явление. Быстрый вирусологический ответ и пБВО отмечены у 67% пациентов (РНК HCV < 25 МЕ/мл), у 90% пациентов РНК HCV не определялась на 12-й неделе терапии [1, 2].

Результаты исследования EXTEND, в котором проводилось наблюдение за пациентами после лечения в исследованиях II и III фазы в течение 3 лет, свидетельствовали о высокой частоте сохранения УВО – до 99%.

Ретроспективный анализ данных исследований ILLUMINATE и REALIZE показал, что сниже-

ние дозы рибавирина, равно как и применение Пег-ИФН- α -2а или α -2b, продиктованное развитием анемии той или иной степени тяжести, не оказывает существенного влияния на частоту достижения УВО во всех группах пациентов, получающих трехкомпонентную противовирусную терапию [30, 47, 52].

Отдельного дифференциального подхода при проведении трехкомпонентной ПВТ требуют пациенты с циррозом печени, что, в первую очередь, связано с высокой частотой развития нежелательных явлений и в ряде случаев с необходимостью прекратить ПВТ. Интересны результаты исследований CUPIC и EAP, в которые вошли 169 и 335 пациентов с компенсированным циррозом печени, имевших опыт противовирусной терапии, средняя продолжительность которой составила 16 нед. Частота серьезных нежелательных реакций в группе, принимавшей теллапревир, достигала 54%. Снижение уровня гемоглобина до 80–100 г/л (анемия 2-й степени) отмечено в 20% случаев, в то время как его дальнейшее снижение – не более чем в 14%. Применение эритропоэтина потребовалось почти в $\frac{2}{3}$ наблюдений, а проведение гемотрансфузий – в 19%. Тромбоцитопения 3–4-й степени выявлена у 22% больных, развитие выраженной кожной сыпи – у 7%. В 9,1% случаев отмечено присоединение тяжелой инфекции, а примерно 2,5% пациентов умерло во время проведения ПВТ. Терапия была прекращена в 19% случаев в связи с персистированием РНК HCV, в 14,7% – из-за развития тяжелых нежелательных явлений, в 27% наблюдался вирусологический прорыв, в 27% – рецидив ХГС.

Вместе с тем частота достижения УВО среди ранее не леченных пациентов была достаточно высокой и составила 59–71% после 16 нед ПВТ в двух исследованиях. Среди лиц, имевших неудачный опыт стандартной ПВТ, УВО

на 12-й неделе после завершения повторного лечения (УВО12) отмечен у 53, 32 и 29% из них – с рецидивом в анамнезе, частичным вирусологическим ответом или его отсутствием соответственно (в среднем около 40%). Предикторами УВО12 были 1b генотип HCV, а также исходно высокая (>800 000 МЕ/мл) вирусная нагрузка. Дальнейшее наблюдение за 20 больными из Листа ожидания трансплантации печени показало, что РНК HCV не определялась в 71% на 12-й неделе терапии по сравнению с 44% на 4-й неделе.

Трехкомпонентная ПБТ была прекращена в 25% случаев, а у 10% пациентов отмечена декомпенсация цирроза в результате проведения лечения. Было показано, что предикторами смерти или развития тяжелых нежелательных явлений, в том числе инфекционной природы, во время трехкомпонентной ПБТ у пациентов с циррозом печени являются исходно низкое количество тромбоцитов ($\leq 100\ 000/\text{мкл}$) и уровень сывороточного альбумина менее 35 г/л – наличие двух неблагоприятных факторов ассоциировано с высоким (44,1%) кумулятивным риском указанных осложнений терапии. Дополнительным предиктором развития тяжелых инфекционных осложнений для данной группы пациентов является градиент печеночного венозного давления ≥ 10 мм рт. ст. Наоборот, при достаточном уровне сывороточного альбумина и количестве тромбоцитов величина названного показателя не превышает 3,5%. Неблагоприятными факторами, предрасполагающими к развитию анемии на фоне ПБТ, как было показано, помимо наличия собственно цирроза печени, являются мужской пол, возраст старше 65 лет, низкий индекс массы тела, а также исходно низкий уровень гемоглобина [3–5, 24, 43, 55].

В исследованиях теллапревира III фазы, в которые также было включено небольшое количество пациентов с циррозом печени, достигших пБВО, частота УВО достигала 70% (от 14 до 83%) при продолжительности лечения 24 нед, что значительно ниже по сравнению с результатами ПБТ в течение 48 нед, где УВО наблюдался в 92% случаев (см. рис. 2). Таким образом, было установлено, что больным циррозом требуется проведение 48-недельного курса ПБТ независимо от наличия пБВО.

Частота УВО в группе пациентов с циррозом печени и рецидивом ХГС после проведения стандартной ПБТ и достигших пБВО при лечении по схеме T12/PR24, по данным исследований 106 и 107, была сопоставима с таковой при лечении по схеме T12/PR48 в исследовании ADVANCE и достигала 90% (у 31 из 42 пациентов), однако количество больных в первых двух исследованиях было недостаточно велико для того, чтобы делать достоверные выводы. Дополнительный анализ также подтвердил, что 48-недельный курс ПБТ предпочтительнее как для пациентов с рецидивом,

так и для группы не леченных ранее больных, у которых имеется потенциально высокий риск рецидива после стандартной ПБТ. Преимущество вводной фазы (PR4) в лечении больных циррозом печени при анализе результатов исследования REALIZE выявлено не было. Более того, показано, что наличие вводной фазы повышает риск отсутствия ответа на ПБТ (по сравнению с вероятностью рецидива) у пациентов с циррозом печени [57].

Интересной иллюстрацией к приведенным статистическим данным является собственное наблюдение авторов. Мужчине 41 года с циррозом печени в исходе хронического гепатита C 1b генотипа, класс A по Child–Pugh (6 баллов), с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия) и наличием системного осложнения – криоглобулинемического васкулита с поражением кожи (пурпура) и суставов (артралгии крупных суставов), не получавшего ранее противовирусного лечения, была назначена трехкомпонентная ПБТ: Пег-ИФН- α -2a 180 мкг/нед + рибавирин 1200 мг/сут + теллапревир 750 мг каждые 8 ч ежедневно с пищей, содержащей достаточное количество жира (≈ 20 г). Гаплотип пациента по гену интерлейкина-28b был не самым благоприятным – CT/TG. Ранних нежелательных явлений (гриппоподобный синдром, местные кожные реакции), а также кожной сыпи в течение 12 нед приема теллапревира не отмечено. Зуд в периаанальной области, наблюдавшийся на 2-й неделе терапии, не потребовал дополнительного лечения и разрешился самостоятельно. Наблюдался регресс кожной пурпуры. Артралгии не рецидивировали.

На 8-й неделе пациента стал беспокоить выраженный в течение всего дня кожный зуд, который удалось купировать назначением антигистаминных препаратов (разрешенных к применению в сочетании с теллапревиром), а также дексаметазона в виде внутримышечных инъекций. В целом общее состояние оставалось относительно удовлетворительным.

Большого внимания заслуживает динамика гематологических показателей. На протяжении всего периода лечения содержание гемоглобина не падало ниже 100 г/л, сохраняясь на уровне 105–120 г/л, однако разница по сравнению с исходными показателями составила в среднем 35 г/л. Вероятно, отсутствие развития анемии во время лечения рибавирином связано с индивидуальными генетическими особенностями пациента (а именно благоприятным полиморфизмом генов инозинтрифосфатазы). К концу 4-й недели наблюдалось снижение количества нейтрофилов до 560–800 клеток/мкл, что потребовало снижения дозы Пег-ИФН- α -2a до 135 мкг/нед и назначения филграстима (5 инъекций по 300 мкг еженедельно за 4 дня до очередной инъекции

Пег-ИФН), в результате чего удалось достичь плато содержания нейтрофилов на уровне 900–1200 клеток/мкл.

Наибольшие опасения вызывала исходная тромбоцитопения — 88 тыс./мкл. Действительно, в течение 4 нед ПВТ отмечалось снижение количества тромбоцитов до 56–60 тыс./мкл (что также служило дополнительным аргументом в пользу снижения дозы Пег-ИФН), затем количество тромбоцитов достигло 33–36 тыс./мкл, в связи с чем потребовалось назначение *агонистов тромбоцитарных рецепторов* (АПР) в дозе 50 мг/сут в течение 2 нед. В результате отмечена положительная динамика в виде повышения количества тромбоцитов до 76–90 тыс./мкл, и стимуляция тромбоцитопоэза была приостановлена. К 12-й неделе терапии вновь отмечено снижение содержания тромбоцитов до 29 тыс./мкл, и возобновлен прием АПР в дозе 75 мг/сут, продолжающийся по настоящее время. Важно отметить, что РНК HCV не определялась как на 4-й, так и на 12-й неделе ПВТ. Стоит еще раз подчеркнуть: несмотря на полученные положительные результаты (по факту наличие пБВО), пациент с циррозом печени должен получить полноценный 48-недельный курс ПВТ, ориентируясь на приведенные выше данные.

Учитывая развитие трансплантологической службы в России в последние годы, все больший интерес привлекают больные циррозом в исходе ХГС, находящиеся в Листе ожидания пересадки печени, а также пациенты с рецидивом ХГС после трансплантации, который наблюдается в 100% случаев. Сегодня проведение ПВТ считается целесообразным и безопасным в случае, если количество баллов по Child–Pugh ≤ 8 и ≤ 18 по шкале MELD, однако требуются данные дополнительных исследований, посвященных этой проблеме [17]. Проведение ПВТ пациентам с декомпенсированным циррозом сопряжено с весьма высоким риском осложнений и ее неэффективности, что создало предпосылки для разработки так называемой схемы с использованием Пег-ИФН и рибавирин в постепенно возрастающих дозах (англ. *low accelerating dose regimen*, LADR) для назначения лечения в предтрансплантационном периоде [18]. Недавно опубликованы данные одного мультицентрового исследования, которые подтвердили эффективность и приемлемый профиль безопасности при использовании указанной схемы, в первую очередь, у пациентов после родственной трансплантации печени [19].

Стоит отметить, что возможности посттрансплантационного лечения рецидива ХГС препаратами с прямым противовирусным действием, в том числе теллапревиром, ограничены необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии после операции и наличием лекарственных взаимодействий, которые являются в таких случаях

крайне важным клиническим аспектом. На группе здоровых добровольцев показано, что теллапревир способен вызывать значительное повышение сывороточной концентрации циклоспорина и такролимуса в 5 и 70 (sic!) раз соответственно, в основе чего лежит ингибирование препаратом цитохрома P450 3A [21]. В настоящее время опубликованы результаты применения теллапревира в посттрансплантационном периоде лишь в отдельных медицинских центрах. Необходимость смены такролимуса на циклоспорин потребовалось в большом количестве случаев, вместе с тем авторы указывают на возможность адекватной коррекции дозы такролимуса без изменения режима иммуносупрессии [12, 13, 30, 40, 42, 45, 47, 51]. Использование вводной фазы (по схеме PR12) даже в случае применения теллапревира, возможно, является предпочтительным, так как позволяет оценить переносимость ПВТ в целом.

Количество пациентов, включенных в представленные исследования, мало, и на сегодняшний день имеются сведения о наличии только раннего или быстрого вирусологического ответа. Данных о частоте УВО, развитии лекарственной устойчивости HCV и отдаленных результатах ПВТ пока нет, однако первичные ранние итоги лечения являются обнадеживающими. Ожидаются материалы исследования III фазы REPLACE, касающиеся применения теллапревира у пациентов после трансплантации печени со стабильной функцией трансплантата и отсутствием цирроза печени [6, 11].

Недавно опубликованы первые данные небольших исследований, посвященных проблеме применения теллапревира у пациентов с коинфекцией HCV 1-го генотипа и вирусом иммунодефицита человека. Показано, что УВО12 отмечается у 74% больных, получающих тройную ПВТ в сочетании с *высокоактивной антиретровирусной терапией* (ВААРТ), по сравнению с 45% в случае проведения ПВТ по стандартной схеме и у 71% пациентов, не получающих одновременно ВААРТ, по сравнению с 33% соответственно [15].

Возможности применения теллапревира для лечения больных со 2-м или 3-м генотипом HCV изучались в одном недавно проведенном исследовании ($n=23+26$). Снижение вирусной нагрузки наблюдалось у всех пациентов со 2-м генотипом вируса, включая тех, кто получал монотерапию теллапревиром. Частота УВО составила 56, 89 и 100% у лиц, получавших монотерапию теллапревиром с последующим лечением по схеме PR24, в группе PR48 и у получавших трехкомпонентную ПВТ соответственно. В то же время добавление теллапревира в схему лечения пациентов с 3-м генотипом HCV не оказывало существенного влияния на частоту УВО и, таким образом, вряд ли будет применимо на практике [20].

Известные трудности возникают при проведении ПВТ у пациентов с *хронической болезнью почек* (ХБП), в том числе у лиц, находящихся на заместительной почечной терапии. Частота инфицирования HCV у последних достигает 3%. Кроме того, наличие ХГС является независимым фактором риска смерти пациента и почечного трансплантата после выполнения трансплантации почки/почек. Как правило, у пациентов с ХБП имеется исходно низкий уровень гемоглобина/анемия, что ограничивает применение рибавирина в стандартных дозах. Рядом авторов продемонстрирована возможность назначения рибавирина в сочетании с Пег-ИФН в сниженных дозах (800–200 мг/сут и 135 мкг/нед Пег-ИФН соответственно), но в подавляющем большинстве случаев требуется сочетанное назначение эритропоэтина *a priori*. Частота УВО при этом не превышает 30%. Важно заметить, что применение рибавирина при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин не рекомендуется, а наличие терминальной почечной недостаточности является противопоказанием к проведению ПВТ, кроме редких случаев, когда развивается фиброзирующий холестатический гепатит [39].

В настоящее время практически отсутствует опыт применения теллапревира у больных с ХБП. На международном конгрессе Европейского общества по изучению печени в апреле 2013 г. представлены первичные результаты исследования TARGETC, посвященного данной проблеме. В исследование было включено 36 больных, находящихся на гемодиализе, у 5 (14%) из которых имелся цирроз печени. Пациентам проводилась ПВТ Пег-ИФН- α -2b 135 мкг/нед, рибавирином 400–200 мг/сут, а также теллапревиром суммарно в течение 36–24 нед. Частота БВО достигала 50%, а УВО – 63% по сравнению с 50% в груп-

пе, получавшей двойную терапию со сниженной дозой рибавирина (200 мг/сут), и 25% в группе контроля (PR48). Несмотря на хорошие первичные данные, очевидно, требуется проведение дополнительных исследований на большей когорте пациентов [8].

Заключение

Внедрение в практику трехкомпонентной схемы ПВТ с включением ингибитора NS3/4A протеазы – теллапревира позволило значительно улучшить результаты лечения пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, в том числе больных циррозом печени. Показано, что при наличии продленного быстрого вирусологического ответа возможно сокращение продолжительности ПВТ до 24 нед не только у лиц, ранее не получавших лечения, но и у имевших неудачный опыт ПВТ (пациентов с рецидивом ХГС, частичным ответом на стандартную ПВТ или его отсутствием). Однако необходим дифференцированный отбор на ПВТ больных циррозом печени, которым требуется лечение на протяжении 48 нед, и тщательный мониторинг лабораторных показателей, учитывая большую вероятность развития осложнений ПВТ.

Продолжаются исследования, посвященные возможности применения теллапревира у пациентов, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, назначения препарата в посттрансплантационном периоде, лицам с хронической болезнью почек и находящимся на заместительной почечной терапии.

Первичные данные представленных исследований демонстрируют хороший профиль эффективности и безопасности трехкомпонентной схемы ПВТ и требуют подтверждения на больших группах пациентов.

Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т., Кижло С.Н., Бурневич Э.З.* и др. Терапия хронического гепатита, вызванного вирусом генотипа 1, у пациентов с тяжелым фиброзом или компенсированным циррозом: Российская программа раннего доступа теллапревира // Материалы V ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – 2013. – С. 5.
1. *Abdurakhmanov D.T., Kizhlo S.N., Burnevich E.Z.* et al. Treatment of chronic hepatitis caused by virus genotype 1, in patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: the Russian program of telaprevir early access // Proceedings of the V annual All-Russia congress on infectious diseases. – 2013. – P. 5.
2. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Люсина Е.О.* Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012 – Т. 22, № 1. – С. 36–44.
2. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina Ye.O.* Modern modes of treatment of patients with chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012 – Vol. 22, N 1. – P. 36–44.
3. *Игнатова Т.М.* Новые перспективы в лечении компенсированного цирроза печени, обусловленного вирусом гепатита С // Инфекционные болезни. – 2012. – № 4. – С. 49–59.
3. *Ignatova T.M.* New prospects in treatment of the compensated liver cirrhosis caused by hepatitis C virus // Infectious diseases. – 2012. – N 4. – P. 49–59.
4. *Моисеев С.В.* Тройная противовирусная терапия у больных выраженным фиброзом или циррозом печени, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С // Инфекционные болезни. – 2012. – № 1. – С. 56–63.
4. *Moiseyev S.V.* Triple antiviral therapy in patients with severe fibrosis or liver cirrhosis, infected by hepatitis virus C genotype 1 // Infectious diseases. – 2012. – N 1. – P. 56–63.
5. *Никитин И.Г., Логова Л.М., Байкова И.Е.* и др. Теллапревир: новые возможности противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С // Тер. арх. – 2012. – № 11. – С. 75–80.
5. *Nikitin I.G., Logova L.M., Baykova I.E.* et al. Telaprevir: new options of antiviral treatment of patients

- with chronic hepatitis C // Ter. arkh. – 2012. – N 11. – P. 75–80.
6. An efficacy and safety study of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C infection after liver transplantation (REPLACE). Clinicaltrials.gov: NCT01571583. Accessed November 1, 2012.
 7. *Barks R.E., Ganne-Carrie E., Fontaine H.* et al. // Effect of sustained virological response on longterm clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 5648–5653.
 8. *Basu P.P.* Telaprevir with adjusted dose of ribavirin in naïve CHC-G1: efficiency and treatment in CHC in hemodialysis population. // The 48th annual meeting of the European Association for the study of the liver. – Amsterdam, 2013.
 9. *Brownell J., Polyak S.J.* Molecular pathways: hepatitis C virus, CXCL10, and the inflammatory road to liver cancer // Clin. Cancer Res. – 2013. – Epub ahead of print.
 10. *Bruno S., Stroffolini T., Colombo M.* et al. Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study // Hepatology. – 2007. – Vol. 45. – P. 579–587.
 11. *Burton J.R., Everson G.T.* Initial experience with telaprevir for treating hepatitis C virus in liver recipients: virologic response, safety and tolerability // Am. J. Transplant. – 2012. – Vol. 12. – P. 188–190.
 12. *Burton J.R., O'Leary J., Verna E.* A multicentre study of protease inhibitor-triple therapy in HCV infected liver transplant recipients: report from the CRUSH-C group // Hepatology. – 2012. – Vol. 56. – P. 247–251.
 13. *De Oliveira Pereira A.P., Shin H.J., Safdar A.* Post liver transplant therapy with telaprevir for recurrent hepatitis C // Am. J. Transplant. – 2012. – Vol. 12. – P. 430.
 14. *Di Bisceglie A.M., Lyra A.C., Schwartz M.* et al. Liver cancer network: Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 2060–2063.
 15. *Dieterich D., Soriano V., Sherman K.* et al. Telaprevir in combination with pegylated interferon-alfa-2a 1 ribavirin in HCV/HIV-coinfected patients: a 24-week treatment interim analysis // The 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012). – 2012.
 16. *El-Serag H.B.* Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – P. 1264–1273.
 17. *Everson G.T., Terrault N.A., Lok A.S.* et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis c after liver transplantation // Hepatology. – 2012. – Epub ahead of print.
 18. *Everson G.T., Trotter J., Forman L.* Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy // Hepatology. – 2005. – Vol. 42 – 255–262.
 19. *Forestier N., Reesink H.W., Weegink C.J.* Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 640–647.
 20. *Foster G.R.* et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141. – P. 881–889.
 21. *Garg V.* et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus // Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – P. 20–27.
 22. *Gentile I., Borgia G.* Surrogate endpoints and non-inferiority trials in chronic viral hepatitis // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 52. – P. 778–780.
 23. *Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L.* AASLD Practice Guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 1335–1375.
 24. *Hezode C., Dorival C., Zoulim F.* Safety and efficacy of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferonalfa/ribavirin, in 455 cirrhotic non-responders. Week 16 analysis of the French early access program (ANRSCO20-CUPIC) in real-life setting // Hepatology. – 2012. – Vol. 56, N 4. – Abstract 51, 217A.
 25. *Hezode C., Forestier N., Dusheiko G.* Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection // N. Eng. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1839–1850.
 26. *Jacobson I.M.* Treatment options for patients with chronic hepatitis C not responding to antiviral therapy // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7. – P. 921–930.
 27. *Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G.* et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 2405–2416.
 28. *Kanda T., Yokosuka O., Omata M.* Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma // Biology. – 2013. – Vol. 2. – P. 304–316.
 29. *Kieffer T.L., Sarrazin C., Miller J.S.* Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis c virus replication in patients // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 631–639.
 30. *Kwo P., Ghabril M., Lacerda M.* Use of telaprevir plus PEG interferon/ribavirin for null responders post OLT with advanced fibrosis/cholestatic hepatitis C // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P. 86.
 31. *Lawitz E., Rodriguez-Torres M., Muir A.J.* Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 49. – P. 163–169.
 32. *Lindenbach B.D., Evans M.J., Syder A.J.* Complete replication of hepatitis C virus in cell culture // Science. – 2005. – Vol. 309. – P. 623–626.
 33. *Liu J., Florian J., Birnkrant D.* et al. Interferon responsiveness does not change in experienced hepatitis C subjects: implications for drug development and clinical decisions // The 62nd annual meeting of the American Association for the study of liver diseases. – San Francisco, 2011.
 34. *Lohmann V., Koerner F., Koch J.* Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line // Science. – 1999. – Vol. 285. – P. 110–113.
 35. *Marcellin P., Fornis X., Goeser T.* Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. – P. 459–468.
 36. *McHutchinson J.G., Everson G.T., Gordon S.C.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection // N. Eng. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1827–1838.
 37. *McHutchinson J.G., Manns M.P., Muir A.J.* Telaprevir for previously treated chronic HCV infection // N. Eng. J. Med. – 2010. – Vol. 14. – P. 1292–1303.
 38. *Pawlotsky J.M.* The hepatitis C viral life cycle as a target for new antiviral therapies // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 1979–1998.
 39. *Pol S., Vallet-Pichard A., Fontaine H., Lebray P.* HCV infection and hemodialysis // Semin. Nephrol. – 2002. – Vol. 22 (4). – P. 331–339.
 40. *Pungpapong S., Murphy J., Henry T.* P234-III Initial experience utilising telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment of hepatitis C genotype 1 after liver transplantation // Am. J. Transplant. – 2012. – Vol. 12. – P. 430.
 41. *Reesink H.W.* Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-

- controlled, randomized study // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 997–1002.
42. *Rogers C.C., Stevens D.R., Kim M.* P239-III telaprevir can be used safely with concomitant tacrolimus in the post-transplant setting // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – P. 431.
43. *Rutter K.* Safety of triple therapy with telaprevir or boceprevir in hepatitis C patients with advanced liver disease-predictive factors for sepsis // The 48th annual meeting of the European Association for the study of the liver. – Amsterdam, 2013.
44. *Ryder S.D., Irving W.L., Jones D.A.* et al. Treat Hepatitis C Study Group: Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study // *Gut*. – 2004. – Vol. 53 – P. 455–460.
45. *Sam T., Tichy E., Emre S.* P237-III pharmacokinetic effects of boceprevir co-administration of cyclosporine exposure in liver transplant recipients // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – P. 430–434.
46. *Sarin S.K., Kumar M.* Natural history of HCV infection // *Hepatol. Int.* – 2012. – Vol. 6. – P. 684–694.
47. *Schilsky M.* Boceprevir, peginterferon and ribavirin (PEGIFN/RIB) as triple antiviral therapy for recurrent hepatitis C post liver transplant: an early single center experience // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – P. 433–435.
48. *Seeff L.B.* Sustained virologic response: is this equivalent to cure of chronic hepatitis C? // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57 – P. 438–440.
49. *Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H.* et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1014–1024.
50. *Shiffman M.L.* Treatment of hepatitis C in 2011: what can we expect? // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 70–75.
51. *Sicilia M., Sandeep Mukherjee S., Fedja A.* Early experience with triple drug therapy (telaprevir, pegylated interferon a 2A and ribavirin) in patients on cyclosporine A for hepatitis C recurrence after liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2012. – Vol. 18. – P. 99.
52. *Sulkowski M.S., Roberts S., Afdhal N.H.* Ribavirin dose modification in treatment-naïve and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: no impact on sustained virologic response in phase 3 studies // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56 (suppl.). – P. 459–460.
53. *Thomas D.L., Seeff L.B.* Natural history of hepatitis C // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 9. – P. 383–398.
54. *Tsuda N., Yuki N., Mochizuki K.* et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74. – P. 406–413.
55. *Verna E.C., Terry N., Lukose T.* High early response rates with protease inhibitor triple therapy in a multi-center cohort of HCV infected patients awaiting liver-transplantation // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 56, N 4. – Abstract 52, 218A.
56. *Zeuzem S., Andreone P., Pol S.* et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 2417–2428.
57. *Zeuzem S., Foster G.R., Andreone P.* et al. Different likelihood of achieving SVR on a telaprevir containing regimen among null responders, partial responders and relapsers irrespective of similar responses after a peginterferon/ribavirin 4-week lead-in phase realize study sub-analysis // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 56. – Abstract 1331.