

УДК [616.36-002.12:578.891]-036.12-085

Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.А. Морозова, Е.О. Люсина
(ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ)

Modern modes of chronic hepatitis C treatment

V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, M.A. Morozova, Ye.O. Lyusina

Цель обзора. Осветить современные схемы лечения хронического гепатита С.

Основные положения. На сегодняшний день общепризнанным «золотым стандартом» лечения хронической HCV-инфекции остается комбинированная противовирусная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином. В последнее время принципы противовирусного лечения серьезно пересматриваются, что неизбежно ведет к усложнению терапевтических схем. Так, сегодня признана целесообразной модификация схемы терапии в зависимости от вирусологического ответа.

В ближайшей перспективе станет возможным добавление к стандартной комбинированной схеме лечения третьего препарата – ингибитора протеазы. Опубликованные результаты масштабных исследований свидетельствуют о значительно более высокой эффективности тройной терапевтической схемы у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С, что открывает новые широкие перспективы в лечении больных данной группы.

Заключение. В последнее время становится все более актуальным индивидуальный подход к лечению пациентов с хронической HCV-инфекцией.

The aim of review. To highlight up-to-date modes of chronic hepatitis C treatment.

Original positions. Nowadays conventional «gold standard» treatment of chronic HCV-infection is antiviral therapy by pegylated interferon and ribavirin combination. Recently principles of antiviral treatment were seriously reconsidered, that inevitably leads to sophistication of therapeutic algorithms. So, modification of treatment mode according to virologic response is rational today.

In near-term prospect addition of the third agent — protease inhibitor to the standard combination treatment mode will become possible soon. Published results of large investigations prove significantly higher efficacy of triple therapeutic mode in patients with the 1-st hepatitis C virus genotype, that opens new wide perspectives in treatment of these patients.

Conclusion. Recently individual approach to treatment of patients with chronic HCV-infection becomes more actual. In particular, the algorithm of therapeutic mode modification according to virologic response to treatment at the specific patient is developed. In some cases it enables reduction of treatment terms, decrease of cost and increase of patient's compliance. Moreover, in the close perspective new antiviral agents -

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава.

Контактная информация: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава.

Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

Морозова Мария Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация: morozova-maria@mail.ru

В частности, разработан алгоритм модификации терапевтической схемы в зависимости от вирусологического ответа на лечение у конкретного больного. В ряде случаев это дает возможность сократить сроки терапии, снизить ее стоимость и повысить приверженность пациента к лечению. Кроме того, в ближайшей перспективе ожидается появление на рынке новых противовирусных агентов – ингибиторов протеазы, которые позволят повысить эффективность противовирусного лечения у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С.

Ключевые слова: гепатит С, противовирусная терапия, вирусологический ответ, ингибиторы протеазы, телапревир, боцепревир.

protease inhibitors will appear at the market, that allows to increase antiviral treatment efficacy in patients with the 1-st hepatitis C virus genotype.

Key words: hepatitis C, antiviral therapy, virologic response, protease inhibitors, telaprevir, boceprevir.

Сегодня общепризнанным «золотым стандартом» лечения хронической HCV-инфекции служит комбинированная *противовирусная терапия* (ПВТ) пегилированным интерфероном и рибавирином [7].

На данный момент присутствующие на рынке пегилированные интерфероны представлены пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и $\alpha 2b$. Большинство проведенных исследований показали их сравнимую эффективность [14]. Фармакокинетика указанных препаратов различается, что диктует необходимость применения разных режимов дозирования. При этом схемы терапии также различаются в зависимости от генотипа вируса и наличия у пациента факторов, снижающих эффективность лечения [5, 8, 13, 19].

Основной целью противовирусной терапии *хронического гепатита С* (ХГС) служит элиминация вируса. Положительным результатом лечения считается достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО), являющегося основной мерой профилактики прогрессирования заболевания печени, предупреждения развития цирроза и его осложнений, в том числе *гепатоцеллюлярного рака* (ГЦР) [7].

У большинства пациентов вероятность УВО можно прогнозировать. К предикторам последнего относятся: не 1-й генотип вируса, менее выраженная стадия фиброза, низкая вирусная нагрузка на момент начала терапии, правильные дозы противовирусных препаратов и необходимый по длительности курс лечения. Со стороны пациента определяющими факторами УВО служат: нормальные показатели *индекса массы тела* (ИМТ), отсутствие инсулиновой резистентности и других сопутствующих заболеваний, женский пол и т. д. [11].

В последние годы появилось много публикаций, показавших, что полиморфизм гена, кодирующего интерлейкин 28 (ИЛ28), ассоциируется с УВО на лечение пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином. ИЛ28 (интерферон

лямбда) принимает участие в адаптивном иммунном ответе человека, аллель «СС» в сравнении с аллелями «СТ» или «ТТ» ИЛ28 достоверно увеличивает частоту УВО у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С, а также ассоциируется со спонтанным клиренсом инфекции.

Необходимо отметить, что показания к проведению противовирусного лечения больных ХГС в настоящее время вполне четко определены. Все пациенты с ХГС, желающие лечиться и ранее не получавшие противовирусной терапии, при отсутствии противопоказаний и вне зависимости от «биохимической активности» заболевания, в первую очередь от уровня *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), должны считаться кандидатами для ее проведения. При этом сроки начала лечения устанавливаются с учетом стадии заболевания:

- больным с выраженным фиброзом (METAVIR F3–F4) показано срочное начало противовирусной терапии;

- у пациентов с умеренным фиброзом (METAVIR F2) начинать лечение крайне желательно;

- решение о лечении пациентов с более легкими стадиями заболевания, особенно длительно инфицированных, принимается на основании анализа предполагаемого риска и ожидаемой пользы от проведения терапии; должны учитываться также перспективы разработки и скорого появления на рынке новых лекарственных препаратов, ожидаемая продолжительность жизни пациента [8].

Режим дозирования и длительность ПВТ определяются прежде всего генотипом вируса. Признано, что стандартный курс для пациентов с генотипом 1 должен составлять 48 нед, для пациентов с генотипами 2 и 3 – 24 нед. В процессе терапии исследуется уровень HCV RNA в сыворотке крови и оценивается вирусологический ответ, что лежит в основе решения вопроса о продолжительности лечения, которая может быть либо сокращена, либо, напротив, – удлинена. Такая тактика получила название Response Guide Therapy, что

может быть переведено как «терапия согласно вирусологическому ответу» [8]. Для того чтобы легко оперировать этой тактикой, необходимо напомнить основные определения, которые применяются для описания динамики вирусной нагрузки в процессе противовирусного лечения.

Быстрый вирусологический ответ — отрицательный тест на HCV RNA в сыворотке крови, выполненный с помощью чувствительных методов (нижний предел обнаружения <50 МЕ/мл) на 4-й неделе терапии, сохраняющийся до окончания лечения.

Ранний вирусологический ответ — отрицательный тест на HCV RNA в сыворотке крови, выполненный с помощью чувствительных методов (нижний предел обнаружения <50 МЕ/мл) на 12-й неделе терапии, сохраняющийся до окончания лечения.

Медленный вирусологический ответ — снижение уровня HCV RNA в сыворотке крови на $2 \log_{10}$ (в 100 раз) ниже исходного уровня на 12-й неделе терапии, но отрицательный тест на HCV RNA через 24 нед лечения, сохраняющийся до окончания терапии.

Отсутствие ответа на лечение (NullResponse) — на 12-й неделе терапии уровень HCV RNA снизился менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл (менее чем в 100 раз) от исходного.

Частичный ответ — уровень HCV RNA снизился более чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл от исходного на 12-й неделе лечения, но HCV RNA определяется на 12-й и 24-й неделе терапии.

Вирусологический прорыв — повторное появление HCV RNA в сыворотке крови после достижения вирусологического ответа в любое время в процессе ПВТ.

Рецидив заболевания — появление HCV RNA в сыворотке крови после окончания успешного курса терапии (достижение неопределяемого уровня HCV RNA на момент окончания лечения).

Устойчивый вирусологический ответ — неопределяемый уровень HCV RNA в сыворотке крови через 24 нед после прекращения терапии.

По результатам большого количества крупных исследований признано, что при применении стандартной схемы лечения (пегилированный интерферон $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$ в сочетании с рибавирином) среди пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С частота УВО составляет около 40–54% в течение 48 нед; пациенты со 2-м и 3-м генотипами достигают УВО в 65–82% случаев при длительности лечения 24 нед [4, 8]. Режим дозирования препаратов следующий.

- **Генотипы 1 и 4–6.** Пегилированный интерферон $\alpha 2a$ в дозе 180 мкг/нед или $\alpha 2b$ в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином 15 мг/кг/сут [8].

- **Генотипы 2 и 3.** Пегилированный интерферон $\alpha 2a$ в дозе 180 мкг/нед или $\alpha 2b$ в дозе

1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином 800 мг/сут (при ИМТ <25 кг/м²) и 15 мг/кг/сут (при ИМТ >25 кг/м²). Пациенты, у которых имеются факторы, снижающие прогнозируемую эффективность лечения (инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз, цирроз, пожилые и т. д.) получают рибавирин в дозе 15 мг/кг/сут [8].

В соответствии с современными рекомендациями по ведению и лечению больных ХГС с использованием принципов «терапии согласно вирусологическому ответу» длительность стандартного лечения может быть изменена следующим образом.

Для пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С в случае регистрации быстрого вирусологического ответа (отсутствие HCV RNA через 4 нед противовирусной терапии) и исходно низкой вирусной нагрузки ($\leq 400\,000$ – $800\,000$ МЕ/мл) продолжительность лечения может быть сокращена до 24 нед. Если у больного имеются факторы, снижающие прогнозируемую эффективность лечения (например, выраженный фиброз, инсулинорезистентность и др.), сроки терапии сокращать не рекомендуется [8].

При достижении пациентами с 1-м генотипом вируса гепатита С раннего вирусологического ответа (HCV RNA определялась после 4-й недели терапии и не определяется после 12-й недели) длительность лечения должна составлять 48 нед вне зависимости от уровня вирусной нагрузки. В случае медленного вирусологического ответа (на 12-й неделе лечения регистрируется HCV RNA в количестве более чем на $2 \log_{10}$ ниже исходного уровня и HCV RNA не определяется на 24-й неделе) лечение может быть продлено до 72 нед в целях снижения риска рецидива заболевания (табл. 1) [8].

Для пациентов со 2-м и 3-м генотипами вируса гепатита С в случае быстрого вирусологического ответа и исходно низкой вирусной нагрузки ($<400\,000$ – $800\,000$ МЕ/мл) возможно сокращение длительности курса лечения до 12–16 нед. При наличии негативных прогностических факторов (выраженный фиброз или цирроз, метаболический синдром, инсулинорезистентность, жировая дистрофия печени и т. д.) сокращать сроки терапии нецелесообразно ввиду высокой вероятности рецидива заболевания [8].

Если у пациентов наблюдается ранний вирусологический ответ, длительность лечения должна составлять 48 нед независимо от уровня вирусной нагрузки. Когда регистрируется медленный вирусологический ответ, оно может быть продлено до 72 нед в целях снижения риска рецидива заболевания (табл. 2) [7].

Противовирусное лечение прекращается в том случае, если у пациента после 12 нед терапии определяется HCV RNA и ее уровень снизился

Таблица 1

Модификация схемы лечения больных хроническим гепатитом С (генотипы 1 и 4)
согласно вирусологическому ответу

Вирусологический ответ	Исходный уровень вирусной нагрузки	Наличие факторов, снижающих эффективность лечения	Длительность лечения, нед
Быстрый	Высокая	Есть	48
		Нет	48
	Низкая	Есть	48
		Нет	24
Ранний	Высокая	Есть	48
		Нет	
	Низкая	Есть	
		Нет	
Медленный	Высокая	Есть	72
		Нет	
	Низкая	Есть	
		Нет	
Частичный/Нет ответа	Прекращение терапии		

Таблица 2

Модификация схемы лечения больных хроническим гепатитом С (генотипы 2 и 3)
согласно вирусологическому ответу

Вирусологический ответ	Исходный уровень вирусной нагрузки	Наличие факторов, снижающих эффективность лечения	Длительность лечения, нед
Быстрый	Высокая	Есть	24
		Нет	24
	Низкая	Есть	24
		Нет	12–16
Ранний	Высокая	Есть	48
		Нет	
	Низкая	Есть	
		Нет	
Медленный	Высокая	Есть	72
		Нет	72
	Низкая	Есть	48
		Нет	48
Частичный/Нет ответа	Прекращение терапии		

менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл (отсутствие ответа на лечение — Null Response). У таких больных вероятность достижения УВО по окончании стандартного курса терапии составляет менее 2% [3, 4, 6]. Лечение также следует прекратить в связи с минимальной вероятностью достижения УВО (1–3%) у пациентов с определяемым уровнем HCV RNA на 24-й неделе (≥ 50 МЕ/мл) [7].

Таким образом, следует еще раз обратить внимание на новые рекомендации по продолжительности противовирусной терапии, которые

были приняты в 2011 г. и которые опираются на исходный уровень вирусной нагрузки и тип вирусологического ответа. Для пациентов с генотипом 1 курс противовирусного лечения может быть сокращен до 24 нед либо удлинен до 72 нед; для пациентов с генотипами 2 и 3 он может быть удлинен до 48 и даже до 72 нед. Ранее принятый 24-недельный курс терапии для больных с генотипами 2 и 3 возможен только в случае исходно низкой вирусной нагрузки и достижения пациентом быстрого вирусоло-

гического ответа. Особое внимание следует обратить на то, что исследование уровня HCV RNA должно проводиться только высокочувствительными методами (порог определения менее 50 МЕ/мл).

В настоящее время четко определены показания для изменения дозы препаратов и прекращения лечения вследствие ожидаемых побочных действий. Так, снижение дозы пегилированного интерферона необходимо в случае развития следующих побочных эффектов:

- депрессия;
- уменьшение абсолютного числа нейтрофилов ниже 750/мм³;
- снижение уровня тромбоцитов менее 50 000/мм³.

Дозу пегилированного интерферона рекомендуется снижать ступенчато: для пегилированного интерферона $\alpha 2a$ 180 мкг/нед — 135 мкг/нед — 90 мкг/нед, для пегилированного интерферона $\alpha 2b$ 1,5 мг/кг/нед — 1,0 мг/кг/нед — 0,5 мг/кг/нед. Отмена пегилированного интерферона целесообразна при развитии тяжелой депрессии, уменьшении абсолютного числа нейтрофилов ниже 500/мм³, снижении уровня тромбоцитов менее 25 000/мм³. В последующем лечение может быть возобновлено с применением более низкой дозы пегилированного интерферона в случае увеличения числа нейтрофилов и тромбоцитов.

Уменьшение дозы рибавирина (на 200 мг за один прием) необходимо при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л. Прекратить прием рибавирина следует при падении содержания гемоглобина до 85 г/л и ниже.

В качестве альтернативной лечебной тактики для сохранения дозы противовирусных препаратов могут быть использованы факторы роста.

Новые направления в лечении больных хроническим гепатитом С

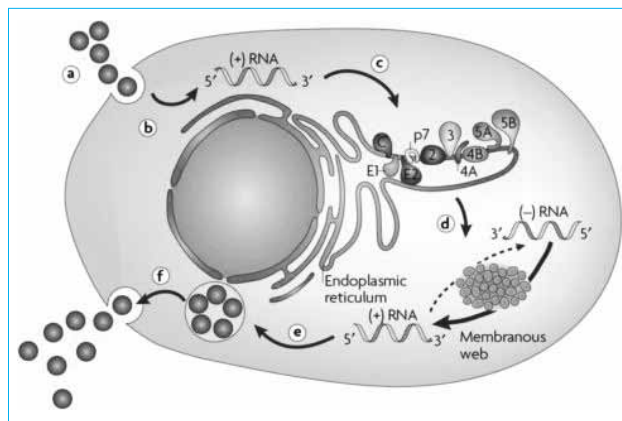
В последнее время принципы противовирусного лечения серьезно пересматриваются, поскольку стандартная противовирусная терапия не решает в полной мере поставленной задачи — достижения УВО. В основном это касается пациентов с 1-м генотипом — только у половины из них лечение оказывается успешным. Проведение повторного курса терапии таким больным теми же препаратами нецелесообразно, так как УВО у них достигается не более чем в 10–15% случаев. У пациентов с 1-м генотипом и рецидивом заболевания вероятность достижения УВО при повторном курсе лечения составляет 30–40% [8]. Решить эти проблемы помогут новые препараты, которые получили название «прямые противовирусные агенты», в первую очередь к ним относятся ингибиторы протеазы.

Известно, что геном вируса гепатита С представлен односторонней позитивной линейной моле-

кулой RNA протяженностью около 9400 нуклеотидов. Он содержит два некодирующих региона и одну большую открытую рамку считывания, кодирующую структурные и неструктурные белки. Гены, кодирующие структурные белки, расположены в 5'-области генома, а неструктурные — в 3'-области. К структурным белкам относятся core-протеин (белок нуклеокапсид) и белки E1 и E2 — гликопротеины внешней оболочки вируса. Неструктурными являются 6 белков: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Функции NS2 и NS4 предположительно связывают с клеточной мембраной. Белок NS3 — это вирусная протеиназа (протеаза), играющая важную роль в процессинге вирусных белков. Белок NS4A действует как эффектор или кофактор для NS3, он регулирует фосфорилирование белка NS5A, который обладает функцией репликазы. Белок NS5B является вирусной RNA-зависимой RNA-полимеразой [1, 2].

Протеаза NS3/NS4A — сериновая протеаза, расщепляющая полипротеин в четырех последовательных активных участках с образованием N-концевых белков NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Кроме того, NS3 является не только протеазой, но и составной частью репликационного комплекса вирусной RNA, действующей как RNA-хеликаза и нуклеотид-трифосфатаза. Таким образом, протеаза NS3 играет важную роль в жизненном цикле вируса гепатита С, что делает ее привлекательной мишенью для противовирусных препаратов (см. рисунок) [2, 16].

В начале изучения ингибиторов протеазы исследовалась эффективность и безопасность их использования в качестве монотерапии HCV-инфекции. Однако проведенные исследования



Жизненный цикл вируса гепатита С [16]

а) прикрепление и внедрение вируса; б) высвобождение RNA вируса в цитоплазму клетки; в) IRES — опосредованная трансляция и процессинг; д) репликация RNA; на данном этапе протеаза NS3 является составной частью репликационного комплекса вирусной RNA, действующей как RNA-хеликаза и нуклеотид-трифосфатаза; е) упаковка и сборка вирусной частицы; ф) высвобождение вириона.

показали, что препараты данной группы вызывают развитие лекарственной резистентности в течение 2 нед, что делает невозможным применение подобной терапевтической схемы [2]. Дальнейшие изыскания были направлены на оценку эффективности и безопасности тройной схемы, предусматривающей добавление ингибиторов протеазы к стандартной схеме лечения ХГС пегилированным интерфероном и рибавирином.

На настоящий момент завершено несколько исследований, изучавших новые схемы противовирусной терапии с применением двух основных ингибиторов протеазы — телапревира и боцепревира.

Одним из наиболее важных представляется международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 3-й фазы ADVANCE [11]. Оно включило 1088 пациентов с ХГС, генотипом 1, ранее не получавших лечение. Цель исследования заключалась в оценке эффективности двух режимов по длительности приема *телапревира* (8 и 12 нед) в комбинации с пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином, а также в сравнении результатов тройной терапии с эффективностью стандартной терапии. Общая продолжительность лечения составила 24 или 48 нед.

Для первых 12 нед терапии с включением телапревира пациенты распределялись в одну из групп: принимали препарат либо в течение 12 нед в сочетании с пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином (T12PR), либо в той же комбинации в течение 8 нед, что завершалось в последнем случае приемом плацебо, пегилированного интерферона $\alpha 2a$ и рибавирина еще в течение 4 нед (T8PR). Если пациенты из групп T12PR и T8PR соответствовали критериям «расширенного» вирусологического ответа, что предполагало неопределяемый уровень HCV RNA в сыворотке крови на 4-й и 12-й неделе лечения, то они дополнительно еще на протяжении 12 нед получали завершающую терапию пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином. Таким образом, курс лечения составлял 24 нед.

При условии определяемого уровня HCV RNA либо на 4-й, либо на 12-й неделе пациенты получали завершающее лечение пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином в течение 36 нед, при этом его общая продолжительность составила 48 нед.

Еще одна группа пациентов в течение 12 нед получала плацебо, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин, далее — только пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин еще 36 нед (PR группа).

Первичной точкой оценки эффективности терапии служила пропорция пациентов с УВО.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные, получавшие комбинированное лече-

ние телапревиром, пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 8 или 12 нед с последующим продолжением терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, значительно чаще достигали УВО — 69 и 75% соответственно в сравнении с получавшими стандартный курс лечения, эффективность которого составила 44%.

Особенно важно, что в 58% случаев имелись основания для сокращения курса терапии до 24 нед. Такие побочные эффекты, как анемия, гастроинтестинальные расстройства и кожные высыпания, чаще наблюдались у лиц, получавших телапревир [11].

Следующим этапом в изучении эффективности и безопасности тройной схемы лечения ХГС с включением телапревира у пациентов с генотипом 1, ранее не получавших противовирусную терапию ($n=540$), стало мультицентровое рандомизированное исследование ILLUMINATE, построенное по принципу «терапия согласно вирусологическому ответу — Response Guide Therapy». Основная цель исследования — доказать сопоставимую эффективность 24- и 48-недельного курса противовирусной терапии, включавшей телапревир, у тех пациентов, у которых достигнут «расширенный» вирусологический ответ с неопределяемым уровнем HCV RNA в сыворотке крови на 4-й и 12-й неделе лечения.

В течение 12 нед все больные получали тройную терапию: телапревир в дозе 750 мг перорально каждые 8 ч, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ 180 мкг подкожно 1 раз в неделю, рибавирин в дозе 1000 мг/сут (если масса тела пациента была менее 75 кг) или 1200 мг/сут (если она была более 75 кг). После 12 нед лечения все обследуемые продолжали принимать два препарата — пегилированный интерферон и рибавирин. После 20-й недели пациенты с «расширенным» вирусологическим ответом (неопределяемый уровень HCV RNA на 4-й и 12-й неделе при чувствительности метода менее 10 МЕ/мл) были рандомизированы в пропорции 1:1 в две группы: T12PR24 — общая продолжительность терапии 24 нед и T12PR48 — общая продолжительность терапии 48 нед.

В ходе исследования установлено, что в общей сложности УВО составил 72%; из 540 больных у 352 (65%) наблюдался «расширенный» вирусологический ответ. Из числа пациентов с «расширенным» вирусологическим ответом УВО составил в группе T12PR24 92%, а в группе T12PR48 — 88%. Эти результаты дают возможность у ранее не леченных пациентов с ХГС, генотипом 1, сократить курс тройной терапии до 24 нед при условии достижения «расширенного» вирусологического ответа (неопределяемая в сыворотке крови HCV RNA на 4-й и 12-й неделе лечения) [17].

Также была показана эффективность тройной терапии с применением *боцепревира* (исследование SPRINT-2 при участии 1097 пациентов с ХГС,

генотипом 1, ранее не получавших противовирусное лечение). Все больные в течение первых 4 нед получали пегилированный интерферон $\alpha 2b$ и рибавирин [вводный (Lead-in) период], после чего их разделили на 4 группы. Первая группа (контрольная) продолжала принимать два препарата и плацебо (без боцепревира). Во 2-й группе на 24-й неделе назначали боцепревир, пегилированный интерферон $\alpha 2b$ и рибавирин; при условии положительного теста на HCV RNA между 8-й и 24-й неделями еще на 20 нед дополнительно назначали пегилированный интерферон $\alpha 2b$, рибавирин и плацебо. Обследуемые 3-й группы получали тройную терапию: боцепревир, пегилированный интерферон $\alpha 2b$ и рибавирин в течение еще 44 нед.

Эффективность лечения анализировалась отдельно для пациентов нечерной ($n=938$) и черной ($n=159$) расы. У обследуемых нечерной расы в 1-й группе УВО составил 40%, во 2-й и 3-й группах — 67 и 68% соответственно. В когорте пациентов черной расы частота УВО была ниже — 23, 42 и 53% соответственно для 1, 2 и 3-й групп. По итогам исследования можно сделать заключение: тройная терапия в сочетании с боцепревиrom более эффективна в сравнении со стандартной схемой, частота УВО достоверно не отличается при 24- и 44-недельном курсе лечения с включением в него боцепревира [18].

Результаты выполненных исследований послужили основанием для включения тройной схемы противовирусной терапии (телапревир или боцепревир; пегилированный интерферон $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$; рибавирин) как схемы первой линии для пациентов с ранее не леченным хроническим гепатитом С, генотипом 1, в методические рекомендации *Американской ассоциации по изучению печени (AASLD) 2011 г.* по ведению и лечению пациентов с хроническим гепатитом С. Акцент сделан на том, что ни телапревир, ни боцепревир не должны использоваться без пегилированного интерферона и рибавирина [8].

С появлением прямых антивирусных агентов найдено также решение для больных с генотипом 1, ранее не ответивших на стандартную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином.

В исследовании REALIZE были изучены эффективность и безопасность применения тройной схемы противовирусного лечения у 662 пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С, ранее не ответивших на лечение, имевших рецидив или частичный ответ. Больные были рандомизированы в одну из двух групп: с лечебной схемой, включавшей телапревир (с или без вводного периода — Lead-in, когда назначался только пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин); контрольная группа получала плацебо с пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином [22].

Группа T12PR48 ($n=266$) получала телапревир, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин в

течение 12 нед, затем — плацебо, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин на протяжении еще 4 нед, далее — только пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин курсом 32 нед. Группа T12PR48 с периодом Lead-in ($n=264$) принимала плацебо, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин (4 нед), после этого — телапревир, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин (12 нед) и затем только пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин (32 нед). В группе контроля ($n=132$) назначали плацебо, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин в течение 16 нед, далее — только пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин в течение 32 нед. Таким образом, пациенты из всех трех групп получали полный курс лечения, который составил 48 нед.

Первичным критерием эффективности в данном исследовании служила частота УВО. У пациентов обеих групп с рецидивом ХГС на фоне стандартной терапии, получавших телапревир, этот показатель был достоверно выше, чем в группе контроля: 83% для T12PR48; 88% для «Lead-inT12PR48» и 24% для PR48. У пациентов с частичным ответом на предыдущую стандартную терапию частота УВО была следующей: в группе T12PR48 — 59%, в группе «Lead-inT12PR48» — 54% и в группе PR48 — 15%. Для пациентов, ранее не ответивших на стандартную терапию, УВО составил 29, 33 и 5% соответственно. Из сказанного следует: телапревир в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином достоверно повышает эффективность лечения у пациентов с ранее неудачным курсом стандартной противовирусной терапии [22]. Побочные действия (анемия, нейтропения, лейкопения и др.) чаще встречались у получавших тройную схему в сравнении со стандартным лечением.

Несомненно, что в ближайшей перспективе практикующие врачи получают новый инструмент для лечения ХГС, который позволит повысить эффективность современной противовирусной терапии как у тех, кто никогда не получал лечение, так и у больных, не ответивших на предыдущие курсы противовирусной терапии.

Существуют особые группы пациентов, у которых эффективность стандартной ПВТ заведомо ниже, чем у больных на стадии хронического гепатита. К ним, в первую очередь, относятся лица с выраженным фиброзом и циррозом печени. Лечение этих пациентов необходимо с целью профилактики развития осложнений заболевания, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы. Использование тройной терапии может значительно повысить ее результаты.

Заключение

В последнее время становится все более актуальным индивидуальный подход к лечению паци-

ентов с хроническим гепатитом С. В частности, разработан алгоритм модификации терапевтической схемы в зависимости от вирусологического ответа у конкретного больного. В ряде случаев это дает возможность сократить сроки лечения, снизить его стоимость и повысить приверженность пациента к терапии. Установлено, что для пациентов с генотипом 1 курс противовирусной терапии может быть сокращен до 24 нед либо удлинен до 72 нед, при генотипах 2 и 3 увеличен до 48 и даже 72 нед. Ранее принятый 24-недельный курс лечения для больных с генотипами 2 и 3 возможен лишь в случае исходно низкой вирусной нагрузки и достижения пациентом быстрого вирусологического ответа. Особое внимание следует обратить на то, что исследование уровня HCV RNA должно проводиться только высокочувствительными методами (порог определения менее 50 МЕ/мл).

В ближайшей перспективе ожидается появление на рынке новых противовирусных агентов — ингибиторов протеазы, которые позволят повысить эффективность противовирусного лечения у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С — как тех, кто ранее не получал противовирусных препаратов, так и тех, у кого успеха от стандартного лечения добиться не удалось.

Важным этапом в изучении эффективности и безопасности тройной схемы лечения ХГС с включением теллапревира у пациентов с генотипом 1, ранее не получавших противовирусной терапии, стало мультицентровое рандомизированное исследование ILLUMINATE, построенное по принципу «терапия согласно вирусологическому ответу —

Response Guide Therapy». В ходе исследования показана возможность у ранее не леченных пациентов с ХГС, генотипом 1, сократить курс тройной терапии до 24 нед при условии достижения «расширенного» вирусологического ответа (неопределяемая в сыворотке крови HCV RNA на 4-й и 12-й неделе лечения).

Другое исследование позволяет сделать заключение: тройная терапия с включением второго ингибитора протеазы боцепревира более эффективна в сравнении со стандартной схемой, а частота УВО достоверно не отличается при 24- и 44-недельном курсе лечения.

Результаты выполненных исследований послужили основанием для включения тройной схемы противовирусной терапии (теллапревир или боцепревир; пегилированный интерферон $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$; рибавирин) как схемы первой линии для больных с ранее не леченым хроническим гепатитом С, генотипом 1, в методические рекомендации AASLD (2011 г.) по ведению и лечению пациентов с хроническим гепатитом С.

Очень важно, что теллапревир в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином достоверно повышает эффективность лечения у наиболее трудной категории пациентов — с ранее неудачным курсом стандартной противовирусной терапии.

Полученные к настоящему времени данные, а также предварительные результаты исследований новых прямых антивирусных агентов дают право говорить о том, что мы находимся на пороге новой эры в лечении хронического гепатита С.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2009; 19(6):4–10.
1. *Ivashkin V.T.* Immune system and liver damages at chronic B and C hepatitis. Ros zhurn gastroenterol hepatol coloproctol. 2009; 19 (6):4–10.
2. Никитин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита С: современное состояние проблемы и перспективы. Best Clinical Practice. Русское изд. 2011; 5:3–12.
2. *Nikitin I.G.* Antiviral therapy of chronic hepatitis C: state-of-the-art and prospects. Best Clinical Practice. Russian ed. 2011; 5:3–12.
3. Anand B, Currie S, Dieperink E, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. Gastroenterology. 2006; 130:1607–16.
4. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. Hepatology. 2003; 37:600–9.
5. Davis G, Wong J, Mc Hutchison J, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003; 38:645–52.
6. De Bruijne J, Buster E, Gelderblom H, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection — Dutch national guidelines. Netherlands J Med. 2008; 66:311–22.
7. Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. Hepatology. 2009; 50:1351–59.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2011; 55:245–64.
9. Ghany G, Nelson D, Strader D, et al. Updated treatment guidelines genotype 1 chronic HCV infection. Hepatology. 2011; 54(4):1433–44.
10. Italian Association for the study of the liver, Italian Society of infectious diseases, Italian Society for the study of sexually transmitted diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from AISF/SIMIT/SIMAST. Dig Liver Dis. 2010; 42:81–91.
11. Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011; 364:2405–16.
12. Kenneth E. Sherman, Steven L. Flamm, Nezam H. Afdhal et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011; 365:1014–24.
13. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut. 2006; 55:1350–9.
14. McCaughan GW. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22:615–33.
15. McHutchison J, Lawitz E, Shiffman M, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of

- hepatitis C infection. *New Engl J Med.* 2009; 361:580–93.
16. *Moradpour D, Penin F, Rice C.* Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007; 5:453–63.
 17. *Pawlotsky JM.* The results of Phase III clinical trials with telaprevir and boceprevir presented at the Liver Meeting 2010: a new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterology.* 2011; 141(2):778.
 18. *Poordad F, McCone J, Bacon B, et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13):1195–206.
 19. *Romero-Gomez M, Andrade R, Salmeron J, et al.* Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005; 128:636–41.
 20. *Sarrazin C, Berg T, Ross R, et al.* Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol.* 2010; 48:289–351.
 21. *Sarrazin C, Susser S, Doehring A, et al.* Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol.* 2011; 54:415–21.
 22. *Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011; 364:2417–28.