

УДК [616.36:578.891]-036.12-085.244

## Телапревир в лечении больных хроническим гепатитом С: вопросы безопасности

Т.М. Игнатова

Лаборатория изучения ревматологических проблем хронических заболеваний печени  
ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии»  
Российской академии медицинских наук

### Telaprevir in treatment of chronic hepatitis C: safety issues

T.M. Ignatova

Laboratory of rheumatological issues in chronic liver diseases. Federal state-funded institution  
«Scientific research institute of rheumatology», Russian academy of medical sciences

**Цель обзора.** Проанализировать результаты контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности телапуревира в составе тройной противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) с оценкой частоты и спектра возникающих нежелательных явлений (НЯ).

**Основные положения.** Проведенные к настоящему времени исследования показали, что добавление телапуревира к стандартной терапии пегилированным интерфероном  $\alpha$  и рибавирином почти в 2 раза повышает процент достижения устойчивого вирусологического ответа у больных ХГС с 1-м генотипом вируса.

Переносимость терапии с включением телапуревира в целом удовлетворительная, однако отмечено более частое, чем при стандартной двойной терапии (группа плацебо), появление кожных высыпаний и зуда (более 50%), анемии (около 40%) и аноректальных симптомов (26%). Наблюдалась несколько более высокая частота серьезных НЯ (7% случаев) и отмены из-за их развития всех препаратов (8%). Особое значение имеет повышение частоты и степени тяжести кожных реакций, которые были основной причиной отмены лечения. Спектр НЯ при применении телапуревира отличается от спектра НЯ при тройной терапии с включением другого нового

**The aim of review.** To analyze results of controlled clinical studies of efficacy and safety of telaprevir within triple antiviral therapy of *chronic hepatitis C* (CHC) with evaluation of frequency and spectrum of *adverse effects* (AE), and also approaches of their management.

**Original positions.** Investigations carried out to the present time demonstrated, that addition of telaprevir to standard therapy by pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin increases frequency of achievement sustained virologic response in CHC patients with the 1 genotype of virus almost 2-fold.

Tolerability of treatment with addition of telaprevir was satisfactory as a whole; however frequency of skin rashes and pruritus (over 50%), anemia (about 40%) and anorectal symptoms (26%) was higher, than at standard double therapy (placebo group). A little higher frequency of serious AE (7%), cancellation of all drugs due to AE (8%) was observed. Increase of frequency and severity of skin reactions, that was a principal cause of treatment cancellation, is of special importance. AE spectrum at telaprevir application differs from AE spectrum at triple therapy with addition of another new protease inhibitor – boceprevir (predominance of anemia, dysgeusia).

Original approach of monitoring and effective management of AE allowed to decrease frequency of can-

Игнатова Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения ревматологических проблем заболеваний печени ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН. Контактная информация: tmignatova@gmail.com; 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5

Ignatova Tatyana M. — MD, PhD leading scientific employee of laboratory of rheumatological issues in chronic liver diseases. Federal state-funded institution «Scientific research institute of rheumatology», Russian academy of medical science. Contact information: tmignatova@gmail.com; 119021, Moscow, Rossolimo street, 11, bld 5

ингибитора протеазы – боцепревира (преобладание анемии, дисгезии).

Разработанная тактика мониторингирования НЯ позволила снизить частоту отмены терапии из-за кожных реакций в исследованиях III фазы по сравнению с результатами исследований II фазы. Особое внимание уделяется профилактике взаимодействий теллапревира, являющегося субстратом и ингибитором P450 (CYP) 3A4, а также транспортера Р-гликопротеина, с другими лекарственными средствами.

**Заключение.** Применение теллапревира в составе тройной терапии ХГС приводит к изменению спектра НЯ. Основное значение имеет повышение частоты и тяжести кожных реакций. Тактика ранней диагностики НЯ, мониторингирования и активной терапии, профилактика лекарственных взаимодействий ведут к повышению безопасности и эффективности лечения.

**Ключевые слова:** теллапревир, противовирусная терапия, гепатит С, безопасность, нежелательные явления, кожные реакции, анемия.

## Общие данные о безопасности теллапревира

Стандартом в лечении больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) на протяжении последнего десятилетия являлась комбинированная противовирусная терапия *пегилированным интерфероном  $\alpha$  и рибавирином* (Пег-ИФН- $\alpha$ /РБВ), эффективность которой в отношении достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) достигает 90% среди пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами *вируса гепатита С* (HCV). В то же время частота УВО у больных, инфицированных 1-м генотипом HCV, составляет всего 40–50% [14].

В настоящее время наступает новая эра в лечении ХГС – эра применения препаратов с прямым противовирусным действием. Теллапревир – один из первых препаратов с прямым противовирусным действием для перорального приема, который зарегистрирован в некоторых странах мира для лечения больных ХГС с 1-м генотипом HCV. Он представляет собой обратимый селективный ингибитор сериновой протеазы NS3/NS4A HCV – фермента, функция которого имеет критическое значение для процесса репликации HCV [28].

Исследования Ib фазы показали быстрое снижение уровня HCV РНК в сыворотке крови пациентов с 1-м генотипом HCV при монотерапии теллапревиром. Однако в связи с селекцией вариантов вируса, обладающих сниженной чувствительностью к препарату, сделан вывод о необходимости применения теллапревира в составе комбинированной противовирусной терапии [32]. Многоцентровые (страны Европы, США, Канада) плацебоконтролируемые клинические исследова-

cellation of treatment due to dermal reactions in III phase investigations in comparison to results of II phase studies. Special attention is given to prophylaxis of interactions with other pharmaceuticals, as telaprevir is P450 (CYP) 3A4 substrate and inhibitor and P-glycoprotein transporter.

**Conclusion.** Application of telaprevir within triple therapy of CHC results in change of AE spectrum. The major importance has elevation of frequency and severity of skin reactions. Tactics of early diagnostics, monitoring and active treatment of AE, and drug interactions prophylaxes increase safety and efficacy of treatment.

**Key words:** telaprevir, antiviral therapy, hepatitis C, safety, adverse effects, dermal reactions, anemia.

ния II и III фазы продемонстрировали, что прием теллапревира каждые 8 ч в течение первых 12 нед применения Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ по сравнению со стандартным лечением статистически значимо повышает частоту УВО у больных ХГС с 1-м генотипом HCV, которая достигает более 80% [13, 15, 21, 22, 42].

При внедрении в клиническую практику новых мощных противовирусных препаратов наиболее важными являются вопросы безопасности их использования. Информация о безопасности монотерапии теллапревиром крайне ограничена, тем не менее, несмотря на малое число исследований, отмечены случаи развития анемии и кожной сыпи [8, 41]. Представление о безопасности тройной терапии с применением теллапревира у больных ХГС с 1-м генотипом HCV основывается на результатах многоцентровых плацебоконтролируемых [13, 15, 21, 22, 42] и неконтролируемых [20, 26, 33] исследований II и III фазы (табл. 1). Дополнительная информация о безопасности тройной терапии с включением теллапревира доступна также в небольшом исследовании тройной терапии у больных ХГС со 2-м и 3-м генотипами HCV [8], а также исследованиях III фазы, проведенных в Японии [11, 17].

Большинство исследований касалось больных ХГС, получавших противовирусное лечение впервые [8, 13, 15, 17, 20, 21, 33], в ряде исследований – пациентов, у которых проводившаяся прежде терапия Пег-ИФН/РБВ была неэффективна [11, 22, 26, 42]. Следует сказать, что почти во всех работах изучалась безопасность комбинации теллапревира с Пег-ИФН- $\alpha$ 2a и рибавирином [8, 13, 15, 21, 22, 26, 33, 42], тогда как количество больных,

Таблица 1

Многоцентровые исследования II и III фазы, в которых оценивалась безопасность применения *телапревира* (Т) в сочетании с Пег-ИФН/РБВ у больных ХГС с 1-м генотипом

| Исследования                                            | Фаза | Общее число и популяция больных                                    | Группы лечения                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PROVE 1 (Protease Inhibition for Viral Evaluation) [21] | IIb  | n=250, не получавшие ранее лечения                                 | Т 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 12 нед, n=17<br>Т 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 24 нед, n=79<br>Т 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 48 нед, n=79<br>Плацебо 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 48 нед, n=75 |
| PROVE 2 [13]                                            | IIb  | n=323, не получавшие ранее лечения                                 | Т 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 24 нед, n=81<br>Т 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 12 нед, n=82<br>Т 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 12 нед, n=78<br>Плацебо 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 48 нед, n=82     |
| PROVE 3 [22]                                            | IIb  | n=453, не достигшие ответа на курс терапии Пег-ИФН/РБВ             | Т 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 24 нед, n=115<br>Т 24 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 48 нед, n=113<br>Т 24 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 24 нед, n=111<br>Плацебо Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 48 нед, n=114    |
| C107 [26]                                               | IIb  | n=117, из группы плацебо PROVE 1–3, не достигшие ответа на лечение | Т 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 24–48 нед                                                                                                                                                                |
| C208 [20]                                               | IIa  | n=161, не получавшие ранее лечения                                 | Т 12 нед (каждые 8 или 12 ч) Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 24 или 48 нед, n=80<br>Т 12 нед (каждые 8 или 12 ч) Пег-ИФН- $\alpha$ 2b/РБВ 24 или 48 нед, n=81                                                     |
| ADVANCE [15]                                            | III  | n=1088, не получавшие ранее лечения                                | Т 8 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 24 или 48 нед, n=364<br>Т 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 24 или 48 нед, n=363<br>Плацебо 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 48 нед, n=361                                   |
| ILLUMINATE [33]                                         | III  | n=540, не получавшие ранее лечения                                 | Т 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 24 или 48 нед                                                                                                                                                            |
| REALIZE [42]                                            | III  | n=662, не достигшие ответа на курс терапии Пег-ИФН/РБВ             | Т 12 нед (с 1-й недели) Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 48 нед, n=266<br>Т 12 нед (с 5-й недели) Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 48 нед, n=264<br>Плацебо 12 нед Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ 48 нед, n=132                  |

у которых в составе тройной терапии применялся Пег-ИФН- $\alpha$ 2b, было невелико [11, 17, 20].

По результатам всех перечисленных исследований, переносимость тройной терапии с включением телапревира в целом удовлетворительная, однако отмечена более высокая, чем при стандартной двойной терапии, частота таких *нежелательных явлений* (НЯ), как кожные высыпания, зуд, анемия и аноректальные симптомы. Безусловный интерес представляет сравнение результатов исследований безопасности телапревира с аналогичными исследованиями другого препарата с прямым противовирусным действием — боцепревира, также являющегося специфическим ингибитором NS3/NS4A.

В табл. 2 представлена сравнительная частота НЯ, оцененная в плацебоконтролируемых исследованиях. Для *телапревира* эти данные основаны на изучении 1346 больных, получавших лечение по схеме — телапревир 12 нед + Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ (длительность различная), и 764 пациентов группы плацебо, получавших только Пег-ИФН- $\alpha$ 2a/РБВ [13, 15, 21, 22, 42]. Для *боцепревира* — суммарно 1057 больных, получавших тройную терапию, и 443 пациента группы плацебо в двух плацебоконтролируемых исследованиях III фазы, включавших впервые леченных больных (исследование SPRINT-2) [29] и больных, не ответивших на терапию Пег-ИФН/РБВ (исследование RESPOND-2) [5]. Если при тройной терапии с

Таблица 2

Сравнительные данные по наиболее часто встречающимся нежелательным явлениям в плацебоконтролируемых исследованиях с включением теллапревира [13, 15, 21, 22, 42] и боцепревира [5, 29], %

| Нежелательные явления                   | Теллапревир            |                | Боцепревир             |                  |
|-----------------------------------------|------------------------|----------------|------------------------|------------------|
|                                         | Группа тройной терапии | Группа плацебо | Группа тройной терапии | Группа плацебо   |
| Анемия (Hb<10 г/дл)                     | 32                     | 17,5           | 49                     | 29               |
| Нейтропения (<750/мм)                   | —                      | —              | 25                     | 14               |
| Кожные высыпания                        | 55                     | 33             | 22                     | 19               |
| Кожный зуд                              | 52                     | 26             | 32                     | 27               |
| Сухость кожи                            | —                      | —              | 21                     | 16               |
| Тошнота                                 | 39                     | 29             | 46                     | 42               |
| Дисгезия                                | 10                     | 3              | 41                     | 16               |
| Диарея                                  | 26                     | 19             | 25                     | 22               |
| Аноректальные симптомы                  | 26                     | 6              | —                      | —                |
| Серьезные НЯ                            | 7                      | 3              | 12 [29]*<br>12 [5]     | 9 [29]<br>5 [5]  |
| Частота отмены всех препаратов из-за НЯ | 8                      | 4              | 14 [29]*<br>10 [5]     | 16 [29]<br>2 [5] |

**Примечание.** Данные о частоте серьезных НЯ и отмены лечения при применении боцепревира представлены отдельно для первично [29] и повторно [5] получающих терапию больных.

включением теллапревира более частыми НЯ были кожные реакции и аноректальные симптомы, то при применении боцепревира — анемия и нарушение вкусовых ощущений (дисгезия).

Большинство НЯ были не тяжелыми, поддавались коррекции и не вели к преждевременной отмене лечения. Серьезные НЯ составили 7 и 12% в исследованиях теллапревира и боцепревира соответственно, превышая аналогичные показатели в группах плацебо (см. табл. 2). Частота отмены всех препаратов из-за НЯ также была несколько ниже в исследованиях теллапревира (8% против 10–14%). Однако в крупном исследовании ILLUMINATE (отсутствовала группа плацебо), не включенном в анализ, представленный в табл. 2, случаи отмены всех препаратов из-за нежелательных явлений составили 18% [33].

Таким образом, применение препаратов с прямым противовирусным действием в составе комбинированной противовирусной терапии способствует возникновению некоторых НЯ, что ведет к повышению частоты отмены лечения. Спектр наиболее частых НЯ при использовании теллапревира несколько отличается от такового при применении боцепревира. Предшествующий 20-летний опыт противовирусной терапии у больных ХГС показал значение стратегии активной профилактики, ранней диагностики и фармакотерапии НЯ, которая позволяет повысить безопасность и эффективность противовирусного лечения [1, 23, 35]. Внедрение в клиническую практику тройной противовирусной терапии ставит новые задачи по тщательной оценке безопас-

ности лечения и разработке дополнительных мер профилактики по каждому из НЯ.

### Анемия

Анемия является хорошо изученным НЯ противовирусной терапии, которое обусловлено индуцированным РБВ гемолизом и (в меньшей степени) супрессией костномозгового кроветворения препаратами ИФН-α. Частота анемии с уровнем гемоглобина <10 г/дл встречается в 23% наблюдений при проведении терапии Пег-ИФН-α2а/РБВ [9]. Развитие ее происходит в течение первых недель лечения и приводит к нарастанию астенического синдрома, снижению когнитивной функции, что значительно сказывается на качестве жизни больных и их приверженности к лечению. Кроме того, анемия повышает риск обострения или клинического дебюта ишемической болезни сердца, ишемии головного мозга при наличии системного атеросклероза и усугубляет проявления дыхательной недостаточности при заболеваниях легких.

Согласно клиническим рекомендациям EASL (European Association for the Study of the Liver), при содержании гемоглобина <10 г/дл первым шагом является снижение дозы РБВ. Предпочтение отдается ступенчатому (по 200 мг) ее снижению, отмена препарата требуется при падении уровня гемоглобина <8,5 г/дл. *Рекомбинантный эритропоэтин* (ЭПО) может быть назначен при уровне гемоглобина ниже 10 г/дл с целью избежать уменьшения дозы РБВ или прекращения

Таблица 3

Частота (%) и тактика устранения анемии в плацебоконтролируемых исследованиях с включением телапревира [13, 15, 21, 22, 42] и боцепревира [5, 29]

| Частота анемии и тактика                      | Телапревир                      | Боцепревир                  |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Частота анемии (гемоглобин <10 г/дл)          | 32,0 против 17,5 (контроль)     | 49,0 против 29,0 (контроль) |
| Частота тяжелой анемии (гемоглобин <8,5 г/дл) | 8,0 против 2,0 (контроль)       | —                           |
| Снижение дозы РБВ                             | 22,0 против 9,0 (контроль)      | 26,0 против 13,0 (контроль) |
| Применение ЭПО                                | Не допускалось протоколом (1,0) | 43,0 против 24,0 (контроль) |
| Гемотрансфузии                                | 4,6 против 1,6 (контроль)       | 3,0 против <1,0 (контроль)  |
| Отмена терапии:                               |                                 |                             |
| телапревир (или плацебо)                      | 2,0 против 0,5 (контроль)       | 0 против 0                  |
| все препараты                                 | 1,0 против 0,5 (контроль)       | 3,0 против 1,0              |

лечения [7]. Действительно, применение ЭПО позволяет повысить качество жизни больных и сохранять полную дозу препарата [3], что имеет большое значение, так как частота достижения УВО зависит от степени снижения дозы РБВ [30, 31]. Доказана роль ЭПО в повышении эффективности терапии Пег-ИФН/РБВ [4, 34], тем не менее сохраняются разногласия, касающиеся тактики его применения. Некоторые авторы считают, что ЭПО может назначаться только для предотвращения отмены противовирусной терапии при раннем начале анемии (до 8 нед и до достижения вирусологического ответа), тогда как рутинное его использование для предотвращения снижения дозы РБВ, повышения качества жизни, а также при позднем начале анемии не рекомендуется [35, 38].

Установлено, что добавление телапревира (как и боцепревира) учащает и утяжеляет анемию, что связывают не с гемолизом, а с супрессией костномозгового кроветворения. Снижение уровня гемоглобина <10 г/дл при проведении тройной терапии в плацебоконтролируемых исследованиях с включением телапревира и боцепревира наблюдалось соответственно в 32 и 49% случаев, что превышало данный показатель в группах плацебо (табл. 3). В неконтролируемых исследованиях эффективности и безопасности телапревира частота снижения гемоглобина <10 г/дл колеблется от 29% [26] до 42–45% [20], составляя 39% в крупном исследовании ILLUMINATE [33]. Тяжелая анемия (<8,5 г/дл) выявлена у 8% больных [13, 15, 21, 22, 42]. Показано, что после завершения 12-недельного курса лечения терапревиром уровень гемоглобина постепенно повышался, и частота анемии (<10 г/дл) к 20-й неделе приближалась к таковой в группе плацебо [21, 22]. Таким образом, дополнительное снижение уровня гемоглобина при применении телапревира не является длительным, так как препарат принимается всего 12 нед.

Развитие анемии не влияло на частоту УВО у больных ХГС, впервые получающих лечение тела-

превиром и Пег-ИФН- $\alpha$ 2а/РБВ в исследованиях ADVANCE и ILLUMINATE [37]. В исследованиях III фазы, посвященных боцепревиру, УВО достигался более часто у пациентов с анемией, чем без нее [36]. Из-за развития анемии лечение отменялось редко (см. табл. 3).

Тактика устранения анемии при применении телапревира и боцепревира различалась. В исследованиях эффективности и безопасности телапревира использование ЭПО не допускалось протоколом. Лечебные меры сводились к снижению дозы РБВ, которое потребовалось у 22% больных по сравнению с 9% в контрольных группах (см. табл. 3). Такая же частота снижения дозы РБВ была и в исследованиях боцепревира. Кроме того, в этих исследованиях значительная часть (43%) пациентов получала ЭПО, т. е. фактически комбинацию из четырех препаратов [5, 29]. Поскольку длительность лечения этим препаратом составляет от 24 до 44 нед, четырехкомпонентная терапия, требующая почти у половины больных, может представлять дополнительные проблемы в клинической практике. Гемотрансфузии применялись редко. Ретроспективный анализ исследований III фазы по телапревиру и боцепревиру показал, что уменьшение дозы РБВ не снижало частоты достижения УВО, не получено также значимых различий в частоте УВО у больных, получающих и не получающих ЭПО [36, 37].

Тактика применения ЭПО при проведении тройной противовирусной терапии продолжает уточняться в текущих исследованиях. Полная доза телапревира должна сохраняться во всех случаях, несмотря на развитие анемии. Считают, что сохранение полной дозы РБВ имеет значение до момента достижения вирусологического ответа, после его достижения может применяться тактика ступенчатого снижения дозы [12]. Внедрение в клиническую практику исследования полиморфизмов гена ИТРА (inosine triphosphate pyrophosphatase), определяющих риск развития

гемолиза, позволит индивидуализировать подходы к ведению больных в ходе противовирусного лечения [27].

### Дерматологические нежелательные явления

У больных ХГС нередко наблюдаются кожные проявления, которые обусловлены HCV-инфекцией, и кожные реакции, развивающиеся при проведении терапии Пег-ИФН/РБВ.

HCV является основным этиологическим фактором смешанной криоглобулинемии 2-го типа и системного криоглобулинемического васкулита, одним из наиболее частых проявлений которого является кожный васкулит (сосудистая пурпура, сетчатое ливедо, реже язвенно-некротические поражения). Доказана также роль HCV в качестве одного из этиологических факторов (роль триггера) в развитии таких заболеваний кожи, как поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай [6]. Во время противовирусной терапии могут наблюдаться обострения или клинический дебют этих проявлений, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики с индуцированными терапией кожными реакциями [2, 6, 19].

Кожные реакции — наиболее частые НЯ при применении многих лекарственных препаратов. При использовании ИФН/РБВ они обусловлены главным образом действием ИФН- $\alpha$  и включают широкий спектр местных и генерализованных кожных проявлений. Местные реакции обычно представлены эритемой (почти у всех пациентов, получающих Пег-ИФН- $\alpha$ ), алопецией, редко — дерматитом, уплотнением кожи, везикулярно-буллезными изменениями и некрозом кожи в местах инъекций препарата. Большинство местных кожных реакций клинически незначительны и не требуют изменения режима лечения [6, 19, 24].

Генерализованные реакции, как правило, представляют собой сухость кожи, зуд и дерматит. Наблюдаются также алопеция и нарушение роста волос, обострение предшествующих заболеваний кожи (красный плоский лишай, псориаз, саркоидоз, витилиго и некоторые другие), крайне редко — реакции гиперчувствительности (крапивница, отек Квинке). Патогенез кожных реакций недостаточно изучен, основное значение имеют иммуномодулирующие эффекты ИФН- $\alpha$  [19, 24].

Данные о случаях кожных реакций при применении препаратов ИФН- $\alpha$  значительно варьируют — от 11 до 62%. Предполагается, что частота их недооценивается, так как незначительные кожные проявления не всегда регистрируются. Установлено, что комбинированная терапия с применением Пег-ИФН- $\alpha$ 2а/РБВ более часто сопровождается развитием дерматита (21%), чем монотерапия (13%) [9], что связывают с гистаминоподобными эффектами рибавирина [39].

Дерматит, ассоциированный с комбинированным лечением ХГС, является довольно универсальной кожной реакцией, характеризующейся генерализованным зудом и сухостью кожи с экзематиформными изменениями, которые могут сопровождаться эритематозными папулами и микровезикулами. Изменения чаще всего локализуются на коже конечностей и туловища в местах, подверженных трению. Лечение в этих случаях такое же, как при хронической экземе (местное применение глюкокортикостероидов, смягчающих средств), обычно эффективное [19, 24]. Возможно положительное действие антигистаминных препаратов [39]. Кожные реакции на применение Пег-ИФН/РБВ в основном незначительные и не требуют прекращения лечения. Однако зарегистрированы единичные наблюдения серьезных кожных НЯ, таких как *токсический эпидермальный некролиз* (ТЭН), *синдром Стивенса—Джонсона* (ССД), распространенная многоформная эритема, кожный саркоидоз, ангионевротический отек, при которых приходилось немедленно отменять лечение [35].

В плацебоконтролируемых клинических исследованиях эффективности и безопасности тройной терапии с включением телапревира (II/III фазы), в которых 1346 больных получали препарат трижды в день в течение 12 нед, а 764 больных составили группу плацебо, изучалась частота двух кожных проявлений — высыпаний и кожного зуда. В группе лечения телапревиром они зарегистрированы соответственно в 55 и 51%, в группе плацебо — в 33 и 22% [13, 15, 21, 22, 42]. Типичные проявления кожных высыпаний у пациентов, получавших телапревир, были практически неотличимы клинически и морфологически (дерматит с периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и спонгиозом кожи) от высыпаний, наблюдавшихся при применении Пег-ИФН/РБВ. Подавляющее большинство (92%) кожных высыпаний были слабыми или умеренными (степень 1 и 2), не прогрессирующими до более тяжелых поражений. Приблизительно 50% из них развивались в первые 4 недели, но они могут появиться в любые сроки лечения. Начиная с 13-й недели (после отмены телапревира) частота развития кожной сыпи при продолжающейся терапии Пег-ИФН- $\alpha$ 2а/РБВ была одинаковой в группе телапревира и в группе плацебо [6].

Частота тяжелых кожных реакций (3-я степень тяжести) составила 4,8% против 0,4% в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2а/РБВ + плацебо. Кожная сыпь была причиной преждевременной отмены телапревира у 5,8% и всех препаратов у 2,6% больных, в то время как в группе пациентов, получавших Пег-ИФН- $\alpha$ 2а/РБВ + плацебо, отмены лечения из-за кожных реакций не потребовалось. После завершения терапии телапревиром или его отмены кожные симптомы постепенно (иногда в течение

нескольких недель) регрессировали и исчезали [13, 15, 21, 22, 33, 42].

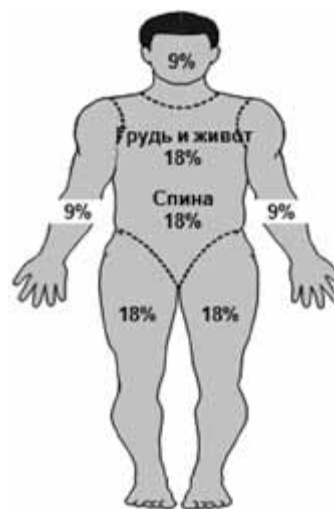
В редких случаях кожные реакции были классифицированы как серьезные НЯ, или SCAR (severe cutaneous adverse reactions), поскольку при несвоевременном распознавании или неправильной тактике лечения представляли угрозу жизни пациента и требовали немедленного прекращения всего противовирусного лечения. В плацебоконтролируемых исследованиях II/III фазы у 11 (0,4%) больных была диагностирована лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) и у 3 (<0,1%) предполагалось наличие ССД [6]. Из 11 случаев DRESS-синдрома 3 были подтверждены при систематической ретроспективной оценке экспертами-дерматологами. Один из них описан в литературе [25]. ССД в одном из 3 наблюдений развился через 11 нед после прекращения приема телпревира, и поэтому не может быть связан с этим препаратом. Два других наблюдения определены экспертами-дерматологами как «возможный» ССД в одном случае и как «вероятный» ССД в другом [13, 15, 21, 22, 33, 42]. Еще 2 наблюдения кожной реакции расценены как DRESS-синдром в исследованиях C107 [26] и исследовании, проведенном в Японии — в этом же исследовании описано наблюдение ССД [17]. Все указанные серьезные кожные НЯ полностью регрессировали после прекращения противовирусного лечения и терапии кортикостероидами.

До настоящего времени не идентифицированы предикторы тяжелых кожных реакций, которые могли бы помочь предупредить их возникновение. Механизмы развития также остаются не вполне ясными. Для предотвращения развития SCAR разработаны рекомендации, основными принципами которых являются: 1) тщательное мониторирование всех случаев с момента появления кожной сыпи, 2) умение врача, проводящего противовирусное лечение, правильно определить степень тяжести кожной реакции, 3) своевременное назначение адекватного лечения, 4) знание «правил остановки» лечения, 5) обязательное привлечение специалиста-дерматолога при прогрессировании кожных высыпаний. Рекомендации по оценке степени тяжести и мониторингованию кожной реакции, а также тактике лечения суммированы в табл. 4 [12].

Важным индикатором степени тяжести кожных высыпаний является их распространенность, т. е. площадь поражения кожи. Площадь поражения кожи определяется с учетом простой схемы, представленной на рисунке.

Лечение кожной сыпи должно быть начато сразу после ее появления. При 1–3-й степени тяжести (см. табл. 4) оно включает применение кортикостероидов местно (системная терапия ими может привести к потере эффекта противовирус-

| Тело взрослого человека | ППТ, % |
|-------------------------|--------|
| Промежность             | 1      |
| Рука                    | 9      |
| Голова (полностью)      | 9      |
| Нога                    | 18     |
| Грудь                   | 18     |
| Спина                   | 18     |



Оценка площади поверхности тела

ной терапии). Дозы кортикостероидов в 0,5 г (на кончике пальца) достаточно для поверхности кожи, равной площади двух ладоней. Если сыпь сопровождается зудом, назначаются антигистаминные препараты местного или системного действия. Разрешено применение следующих препаратов, для которых не ожидается клинически значимых взаимодействий с телпревиром: дифенгидрамин (местно), гидроксизин (внутри), дезлоратидин (внутри), левоцетиризин (внутри). Следует также ограничить воздействие солнечных лучей и тепла, носить просторную одежду [6, 18].

Чтобы не пропустить признаки прогрессирования поражения кожи или появление системных проявлений, необходимо регулярное наблюдение до полного исчезновения сыпи. Если, несмотря на проводимую терапию, отмечается прогрессирование сыпи умеренной степени тяжести, рекомендуется отмена телпревира. При отсутствии признаков ее разрешения в течение 7 дней после отмены препарата, целесообразно прекратить прием рибавирина. Лечение телпревиром никогда не возобновляется после его отмены. Терапия рибавирином может быть возобновлена после разрешения кожной сыпи.

При поражении кожи тяжелой степени (см. табл. 4) немедленно отменяется телпревир, обя-

Таблица 4

Классификация кожных нежелательных явлений в зависимости от степени их тяжести и рекомендации по лечению [12]

| Степень тяжести НЯ в зависимости от распространенности и клинических проявлений                                                                                                                                                                                             | Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Легкая:</i> отдельные очаги поражения кожи и/или ограниченные участки кожных высыпаний (на теле может быть несколько ограниченных участков поражения)                                                                                                                    | Отслеживать признаки прогрессирования сыпи или появление системных проявлений до полного исчезновения кожных реакций                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Умеренная:</i> диффузная сыпь с поражением $\leq 50\%$ площади поверхности тела                                                                                                                                                                                          | Отслеживать признаки прогрессирования сыпи или появление общих симптомов до полного исчезновения кожных реакций. Желательно проконсультироваться с дерматологом<br>При прогрессировании сыпи умеренной степени тяжести следует решать вопрос о постоянной отмене теллапревира. При отсутствии признаков разрешения сыпи через 7 дней после отмены теллапревира (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает) следует отменить РБВ. Лечение Пег-ИФН можно продолжать, если у пациента нет медицинских показаний к его отмене |
| <i>Тяжелая:</i> сыпь с поражением $>50\%$ площади поверхности тела или сопровождающаяся выраженными системными проявлениями, изъязвлением слизистых оболочек, появлением кольцевидных элементов, отслойкой эпидермиса                                                       | <b>Немедленно отменить теллапревир и никогда не возобновлять лечение им. Рекомендуется получить консультацию дерматолога</b><br>Отслеживать признаки прогрессирования сыпи или появление общих симптомов до полного исчезновения кожных реакций. При отсутствии признаков разрешения сыпи через 7 дней после отмены теллапревира (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает) следует решать вопрос о последовательной или одновременной временной или постоянной отмене РБВ и/или Пег-ИФН                                 |
| <i>Серьезные кожные НЯ (SCAR):</i> генерализованные буллезные высыпания, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема | <b>Немедленно отменить теллапревир, Пег-ИФН и РБВ и больше никогда не возобновлять лечение этими препаратами</b><br><b>Госпитализация больного, консультация дерматолога</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

зательно назначаются консультация и наблюдение дерматологом. При отсутствии признаков разрешения сыпи решается вопрос о последовательной или одновременной отмене РБВ и Пег-ИФН [6, 18]

Ряд критериев врач должен использовать для того, чтобы отличить обусловленный теллапревиром дерматит от потенциальной SCAR. Если присутствуют такие критерии, как появление кожных высыпаний в сроки между 5-й и 10-й неделями после приема первой дозы теллапревира, их быстрое прогрессирование с развитием экзантемы, отека лица, лихорадки (выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ ), не связанной с инъекцией Пег-ИФН, следует заподозрить DRESS-синдром и оценить следующие подтверждающие критерии: увеличение лимфатических узлов (как минимум две локализации), эозинофилия ( $\geq 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , или  $\geq 10\%$ ), атипичные лимфоциты, вовлечение в процесс внутренних органов (печени или почек) [6]. Если у пациента наблюдаются быстро прогрессирующая экзантема, болезненность кожи, появление пузырей или отслойки эпидермиса, поражение слизистых оболочек как минимум в двух локализациях, атипич-

ные или типичные кольцевидные повреждения, должен быть заподозрен ССД или ТЭН. В случаях развития серьезного кожного НЯ требуется немедленная отмена всех препаратов, госпитализация больного и лечение, которое проводится специалистом-дерматологом [6].

В результате выполнения разработанных рекомендаций в ходе исследований III фазы отмечено снижение частоты отмены всех препаратов из-за кожных НЯ (1%) по сравнению с соответствующим показателем (5,8%) в исследованиях II фазы [13, 15, 21, 22, 42]. Информированность врачей и следование указанным рекомендациям позволят повысить приверженность к лечению и его эффективность.

### Аноректальные симптомы

В плацебоконтролируемых исследованиях II/III фазы аноректальные симптомы наблюдались у 26% больных, получавших теллапревир, против 6% в группе плацебо [13, 15, 21, 22, 33, 42]. Впервые аноректальные симптомы выявлены в исследовании PROVE1 [21] и характеризовались

Таблица 5

Лекарственные препараты, не совместимые с теллапревиром и боцепревиром [12]

| Класс соединений                         | Препараты                                                   | Совместимость                                                         |                                                                        |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                          |                                                             | с теллапревиром                                                       | с боцепревиром                                                         |
| Антагонисты альфа-1 рецепторов           | Alfuzosin                                                   | Противопоказано                                                       | Нет рекомендаций                                                       |
| Антиаритмические                         | Amiodarone, bepridil, quinidine                             | Противопоказано (несовместим с классами Ia/III, кроме IV, лидокаином) | Bepidil противопоказан, amiodarone/quinidine назначать с осторожностью |
| Противосудорожные                        | Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin                     | Противопоказано                                                       | Нет данных; не рекомендуется                                           |
| Антигистаминные                          | Astemizole, terfenadine                                     | Противопоказано                                                       | Нет рекомендаций                                                       |
| Противомалярийные                        | Lumefantrine, halofantrine                                  | Нет рекомендаций                                                      | Противопоказано                                                        |
| Антимикобактериальные                    | Rifampicin                                                  | Противопоказано                                                       | Нет данных; не рекомендуется                                           |
| Антипсихотические                        | Pimozide                                                    | Противопоказано                                                       | Противопоказано                                                        |
| Бензодиазепины                           | Oral midazolam, oral tiazolam                               | Противопоказано                                                       | Противопоказано                                                        |
| Стимуляторы моторики ЖКТ                 | Cisapride                                                   | Противопоказано                                                       | Нет рекомендаций                                                       |
| Препараты из спорыньи                    | Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine | Противопоказано                                                       | Противопоказано                                                        |
| Вещества растительного происхождения     | Hypericum perforatum (зверобой)                             | Противопоказано                                                       | Нет рекомендаций                                                       |
| Средства для снижения уровня холестерина | Atorvastatin, simvastatin, lovastatin                       | Противопоказано                                                       | Нет данных. Рекомендовано наблюдение (atorvastatin, simvastatin)       |
| Ингибиторы PDE5                          | Sildenafil, tadalafil                                       | Противопоказано                                                       | Нет рекомендаций                                                       |
| Ингибиторы тирозинкиназы                 | Не специфично                                               | Нет рекомендаций                                                      | Противопоказано                                                        |

как обострение геморроя. В дальнейшем уточнено, что анарктальные симптомы обычно появляются в первые 2 недели лечения и включают признаки обострения геморроя, анальный зуд, ощущения дискомфорта или жжения в анальной области. В подавляющем большинстве случаев эти проявления слабой или умеренной степени выраженности крайне редко приводили к прекращению лечения. Они полностью исчезали после прекращения приема теллапревира.

Механизм таких проявлений не известен. Возможно, имеет значение преимущественное выведение метаболитов теллапревира с калом. Не найдено ассоциации анарктальных симптомов с генерализованным кожным зудом или кожными высыпаниями. Осмотр анальной области, как правило, выявляет неспецифическую эритему, расчесы. Стандартная симптоматическая терапия рекомендуется для уменьшения их проявлений — местное применение глюкокортикостероидов, анестетиков (в случаях жжения). Разрешенные антигистаминные средства могут быть использованы при наличии зуда [12].

## Лекарственные взаимодействия

Теллапревир относится к препаратам — субстратам и ингибиторам печеночного энзима P450 (CYP) 3A4, а также транспортера *P-гликопротеина* (P-gp). Несколько отличается взаимодействие боцепревира с ферментными системами печени. Он может быть субстратом CYP 3A4/5, P-gp и альдо-кеторедуктазы 1C2/1C3, а также индуктором CYP 3A4/5.

Вследствие особенностей фармакодинамики ингибиторов протеаз назначение теллапревира (как и боцепревира) противопоказано одновременно с приемом целого ряда лекарственных препаратов, особенно тех, клиренс которых зависит от CYP 3A (для теллапревира) или CYP 3A4/5 (для боцепревира) — табл. 5. Замедление выведения и повышение концентрации этих препаратов в плазме может приводить к тяжелым и опасным для жизни НЯ. Так, теллапревир нельзя использовать совместно с такими лекарственными средствами, являющимися субстратами цитохрома P450 3A (CYP 3A), как антиаритмические препараты (риск развития нарушений ритма сердца), медикаменты из спорыньи

(риск периферического вазоспазма или ишемии), статины (риск миопатии, в том числе рабдомиолиза), бензодиазепины (увеличение длительности или усиление седации, подавление дыхательной функции) и т. д. (см. табл. 5). Также противопоказано одновременное назначение телапревира с лекарственными средствами, которые являются мощными индукторами CYP 3A, которые могут ускорять метаболизм телапревира, снижать его концентрацию в плазме и соответственно вести к потере эффективности применения. К таким индукторам относятся: рифампицин, противосудорожные средства, препараты, содержащие в своем составе зверобой [12, 16, 40].

Установлено, что телапревир значительно повышает концентрацию в плазме циклоспорина и такролимуса, что может приводить к серьезным НЯ. Поэтому препарат не рекомендован для применения у HCV-инфицированных больных после трансплантации [10, 40]. Использование телапревира не разрешено и у другой очень важной категории больных — у ВИЧ-инфицированных, имеющих HCV-коинфекцию. Дальнейшие исследования

необходимы для оценки взаимодействия телапревира с антиретровирусными препаратами [40].

Перед назначением тройной противовирусной терапии важно изучить все лекарственные средства, применяемые пациентом. В клинической практике с целью предотвращения лекарственных взаимодействий необходимо пользоваться разработанной классификацией известных субстратов, ингибиторов и индукторов CYP 3A и доступной информацией о лекарственных взаимодействиях.

## Заключение

Применение телапревира в составе тройной противовирусной терапии значительно повышает шансы больных ХГС с 1-м генотипом HCV на эрадикацию вируса, однако несколько изменяет спектр НЯ. Особое значение имеет повышение частоты и степени тяжести кожных реакций. Соблюдение приведенных в статье рекомендаций чрезвычайно важно для повышения безопасности и эффективности лечения больных хроническим гепатитом С.

## Список литературы

1. *Игнатова Т.М.* Качество жизни больных на противовирусной терапии. Гепатологический форум 2006; 2: 4–8.
2. *Ignatova T.M.* Quality of life of patients on antiviral therapy. Hepatological forum 2006, 2: 4–8.
3. *Игнатова Т.М.* Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции. Клин гепатол. 2005; 1:3–11.
4. *Ignatova T.M.* Treatment of extrahepatic manifestations of chronic HCV-infection. Clinical hepatology 2005, 1:3–11.
5. *Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al.* Etoposin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. Gastroenterology 2004; 126: 1302–11.
6. *Alvian SM, Tabatabaei B, Behnava B.* Impact of erythropoietin on sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy for HCV infection: a systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat 2012; 19:88–93.
7. *Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364, 1207–17.
8. *Cacoub P, Bourliere M, Lubbe J, et al.* Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. J Hepatol 2012; 56:455–63.
9. *European Association for the Study of the Liver.* Clinical practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55: 245–64.
10. *Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, 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; 141: 881–9.
11. *Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975–82.
12. *Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, et al.* Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. Hepatology 2011; 54, 20–7.
13. *Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al.* Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2012; 19: 134–42.
14. *Hezode C.* Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. Liver Intern 2012; 32 (S1), 32–8.
15. *Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al.* for the PROVE2 study team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2009; 360: 1839–50.
16. *Jacobson IM.* Treatment options for patients with chronic hepatitis C not responding to antiviral therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 921–30.
17. *Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al.* ADVANCE study team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405–16.
18. *Kim JJ, Culley CM, Mohammad RA.* Telaprevir: an oral protease inhibitor for hepatitis C virus infection. Am J Health Syst Pharm 2012; 69: 19–33.
19. *Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 2012; 56: 78–84.
20. *Lawitz EJ.* Diagnosis and management of telaprevir-associated rash. Gastroenterol Hepatol 2011; 7: 469–71.
21. *Lubbe J.* Dermatological side effects. Hot Topics Viral Hep 2008; 9: 29–35.
22. *Marcellin P, Forns X, Gooser T, et al.* 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; 140: 459–68.
23. *McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al.* for the PROVE1 study team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV Genotype 1. N Engl J Med 2009; 360: 1827–38.
24. *McHutchison JG, Marns MR, Andrew JM, et al.* for the PROVE3 study team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med 2009; 362: 1292–303.
25. *McHutchison JG, Manns MR, Patel K, et al.* Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; 123: 1061–69.
26. *Mistry N, Shaper J, Crawford RI.* A review of adverse cutaneous reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. Can J Gastroenterol 2009; 23: 677–83.

25. *Montaudie H, Passeron T, Cardot-Leccia N*, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms due to telaprevir. *Dermatology* 2010; 221: 303–5.
26. *Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG*, et al. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology* 2011; 54: 1538–46.
27. *Nishimura T, Osaki R, Shiota M*, et al. Polymorphism of inosine triphosphate pyrophosphatase gene predicts ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C patients. *Mol Med Report* 2012; 5: 517–20.
28. *Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison JG*. The hepatitis C viral life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology* 2007; 132: 1979–98.
29. *Poordad F, McCone JJr, Bacon BR*. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364, 1195–206.
30. *Readdy KR, Nelson DR, Zeuzem S*. Ribavirin: current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 50: 402–11.
31. *Readdy KR, Shiffman ML, Morgan TR*, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 124–9.
32. *Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ*, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006; 131: 997–1002.
33. *Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH*, et al. ILLUMINATE study team. Response-Guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–24.
34. *Stickel F, Helbing B, Heim M*. Critical review of the use of erythropoietin in the treatment of anaemia during therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19: 77–87.
35. *Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B*, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 212–23.
36. *Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP*, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. *J Hepatol* 2011; 54 (S1):194.
37. *Sulkowski MS, Reddi R, Afdhal NH*, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimen in the advance and illuminate phase 3 studies. *J Hepatol* 2011; 54 (S1):195.
38. *Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH*, et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology* 2010; 139: 1602–11.
39. *Veluru C, Atluri D, Chadavalada R*, et al. Skin rash during chronic hepatitis C therapy. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6: 323–5.
40. *Wilby KJ, Grenya ED, Ford JE*, et al. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: implications for HIV and transplant patients. *Ann Hepatol* 2012; 11:179–85.
41. *Yamada I, Suzuki F, Kamiya N*, et al. Safety, pharmacokinetics and resistant variants of telaprevir alone for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Viral Hepat* 2012; 19: 112–9.
42. *Zeuzem S, Andreone P, Pol S*, et al. REALIZE study team. Telaprevir for retreatment of HCV-infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.