

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.recipe.by

3 (14) 2015

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)

Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.
220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 814
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине

ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 1500 экземпляров. Заказ 2010
Цена свободная.
Подписано в печать: 09.10.2015 г.

Отпечатано в типографии
ФЛП Нестерова Л.О. тел. +3 8068 22 62 444

Подписка в Украине:
через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

Подписка в Беларуси:
ведомственная – 000842
индивидуальная – 00084

Электронная версия журнала доступна
в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,
в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., проф., Киев
Заместитель главного редактора
Шкурба А.В., д.м.н., проф., Киев
Ответственный секретарь Подолок О.А., к.м.н., Киев
E-mail: opodolyuk@ukr.net

Редакционный совет:

Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуда А.К., проф., д.м.н., Киев;
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Рябоконе Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Ширококов В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепрпетровск.

Редакционная коллегия:

Антоненко М.Ю., проф., д.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.Ч., доцент, к.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Свинцицкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Утепбергенова Г.А., доц., д.м.н., Шикмент;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для
украинских соискателей ученых степеней на основании
приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112
приравняются к зарубежным публикациям.

УДК 616.36-002.2-022.7:578.891]-085

Голубовская О.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Особенности применения современных безинтерфероновых схем лечения пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных 1-м генотипом вируса

Features of using modern interferon-free treatment regimens in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1

Резюме

Статья посвящена проблеме хронического гепатита С в современном мире и глобальным усилиям по ее преодолению. Отмечена роль Всемирной организации здравоохранения в этом вопросе. Большое внимание уделено новым препаратам прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Применение таких лекарств привело к значительному повышению эффективности лечения, сокращению сроков терапии при значительном снижении различных побочных эффектов. Однако назначение таких лекарственных средств связано со многими лекарственными взаимодействиями и может привести к развитию резистентности вируса. Определены группы пациентов, которым необходимо назначать противовирусную терапию в первую очередь, акцентировано внимание на трудностях диагностики продвинутых стадий фиброза печени, что важно для назначения правильных схем терапии. Дана информация о новых противовирусных препаратах прямого действия, которые проходят завершающие стадии клинических исследований.

Ключевые слова: хронический гепатит С, безинтерфероновая терапия, препараты прямого действия, мутации вируса гепатита С.

Abstract

The problem of chronic hepatitis C in the modern world and global efforts to overcome it are presented in the article. The role of the World Health Organization concerning this issue is emphasized. Much attention is paid to new direct antiviral agents who are used for the treatment of chronic hepatitis C. The use of these drugs has led to a significant increase in the effectiveness of the treatment, reduction of the terms of the treatment accompanied with significant reduce in various side effects. However, administration of these drugs is associated with multiple drug interactions and may lead to the development of viral resistance. The groups of patients who should receive antiviral therapy in the first place are determined. Attention is focused on the difficulties of diagnosis of advanced stages of liver fibrosis that is essential for administration of the correct regimens. The information on the new direct antiviral agents which are now at the final stages of clinical trials is given.

Keywords: chronic hepatitis C, Interferon-free therapy, direct antiviral agents, hepatitis C virus mutation.

Хронический гепатит С (ХГС) является глобальной проблемой систем здравоохранения в мире. Это обусловлено не только высоким уровнем инфицированности населения гепатитом С (в Украине до 9% населения старше 15 лет), но и значительными проблемами в лечении этого заболевания, не позволяющими до недавнего времени достичь уровня выздоровления, который способствовал бы сдерживанию его распространения в популяции. Кроме того, на сегодняшний день доступ к лечению заболевания остается крайне ограниченным и нет системного подхода к проблеме на глобальном уровне. Так, на сегодняшний день ВОЗ не имеет глобальной стратегии сектора здравоохранения по гепатиту С, а Государственная целевая программа диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов В и С, действующая в Украине с 2013 г., финансируется только в рамках лечения и только всего на 20% от расчетной потребности, которая, несомненно, гораздо ниже реальной. Все это способствует распространению заболевания, создает напряженность в обществе, чревато в дальнейшем ростом инвалидности, связанной с терминальными заболеваниями печени либо тяжелыми формами внепеченочных проявлений заболевания. Поэтому весьма важным в преодолении эпидемии этого заболевания в Украине и мире есть консолидация усилий, направленных на усовершенствование систем эпидемиологического надзора, с одной стороны, и разработка эффективных средств лечения с повышением его доступа, с другой стороны.

Именно поэтому в июне 2015 г. в Копенгагене (Дания) состоялась консультация ВОЗ по Глобальной стратегии сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. В рамках этого совещания было задекларирована весьма амбициозная цель – элиминация вирусного гепатита (в том числе и гепатита С) как важной проблемы общественного здравоохранения к 2030 г. Прежде всего, это стало возможным благодаря внедрению в широкомасштабную клиническую практику нового класса препаратов прямого действия (direct-acting antivirals – DAAs) для лечения ХГС, резко увеличивающих шансы достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Многолетнее применение для противовирусной терапии (ПВТ) препаратов непрямого действия – пегилированного интерферона-альфа (ПегИИФ-α) и рибавирина – позволило вылечить от этого заболевания большое количество людей, однако показало весьма скромную эффективность при лечении пациентов, инфицированных «трудными» генотипами вируса гепатита С (ВГС), прежде всего, наиболее распространенных в нашей стране и странах Западной Европы 1-го генотипа, а также 4-го генотипа вируса. Именно поэтому в мире интенсивно ведется поиск новых препаратов для лечения ХГС, направленных на пациентов, инфицированных этими генотипами. Появление DAAs первой генерации (ингибиторов NS3 протеазы вируса), таких как телупревив и боцепревив, воздействующих непосредственно на вирусные частицы, позволило увеличить эффективность терапии до 68–75%, сократив при этом в ряде случаев ее сроки, однако использование их только в комбинации с ПегИИФ-α и рибавирином по-прежнему ограничивает применение у пациентов, которым такая комбинация не показана или противопоказана по клиническим показаниям. Кроме

того, оценка ответа на эту тройную терапию среди пациентов, получавших ранее лечение двойной терапией, различалась в зависимости от первичного ответа на лечение. Так, у пациентов с рецидивом заболевания эффективность такой тройной терапии составила от 69 до 88%, у пациентов с замедленным (частичным) вирусологическим ответом – в 40–59% случаев и у пациентов, не ответивших на предыдущую стандартную терапию, – в 29–33% [1–3].

Дальнейшее внедрение в широкомасштабную клиническую практику новых DAAs позволило не только резко сократить сроки терапии у разной категории больных (в том числе и не ответивших на предыдущую терапию), но и максимально повысить ее эффективность и безопасность путем отказа от приема интерферона. К их преимуществам следует отнести высокую активность, охват всех патогенетических механизмов развития инфекции и умеренный или даже высокий барьер к развитию резистентности [12]. Эти препараты открыли путь к возможности применения оральных безинтерфероновых схем. Кроме того, режим назначения этих препаратов включает одно-/двукратный прием в сутки, что обеспечивает высокий комплаенс и в ближайшем будущем открывает реальную возможность выполнения поставленных задач по элиминации ХГС как глобальной проблемы [13].

На сегодняшний день в клинической практике применяется 3 основных класса противовирусных препаратов прямого действия: ингибиторы протеазы NS3/4A, ингибиторы РНК-полимеразы NS5B и ингибиторы вирусного белка NS5A (рис. 1). Ингибиторы РНК-полимеразы NS5B, кроме того, разделены на 2 группы: нуклеозидные ингибиторы полимеразы (НИП) и нуклеозидные ингибиторы полимеразы (ННИП). НИП взаимодействуют с каталитическим сайтом для NS5B, тем самым нарушая синтез вирусной РНК. Для них характерен высокий порог формирования резистентности. ННИП связываются с различными пространственными сайтами белка NS5B и предотвращают эффективный синтез вирусной РНК. Их эффективность различна в зависимости от генотипов HCV и его подтипов. Все они характеризуются более низким порогом к формированию резистентности [8, 9].

Схемы лечения препаратами прямого действия и, чаще, их комбинацией существенно различаются у разных групп пациентов: неотвечивших, частичных ответчиков, с рецидивами после предшествующей терапии и особенно у пациентов с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR). Ведение больных с продвинутыми стадиями фиброза печени является наиболее ответственным в практике врача, потому что такие пациенты не только традиционно хуже отвечают на лечение, но и сама терапия сопровождается развитием множеством побочных явлений. Повторные курсы лечения у таких больных имеют весьма сомнительную эффективность при еще больших побочных эффектах.

Важнейшим негативным эффектом при применении препаратов прямого действия является возможность формирования устойчивости вируса вследствие развития различных мутаций. Именно поэтому отбор пациентов на лечение такими препаратами должен быть не менее ответственным для предотвращения рецидивов с формированием множественной резистентности к препаратам прямого действия вследствие выбора неправильной схемы лечения у «трудных» пациентов; все

Основные классы противовирусных препаратов прямого действия

Ингибиторы протеазы NS3 / 4A:	Ингибиторы РНК-полимеразы NS5B:	Ингибиторы вирусного белка NS5A:
– Симепревивир	– Софосбувир	– Даклатасвир
– Паритапревивир	– Мерцитабин	– Ледипасвир
– Фалдапревивир	– VX-135	– Омбитасвир
– МК-5172	– Дасабувир	– МК-8742
– Ванипревивир	– GS-9669	– АСН-3102
– Данопревивир	– BMS-791325	– Саматасвир
– АСН-608		– PPI-668
		– GSK-2336805
		– GS-5816
		– АСН-2928
		– PPI-461

Рис. 1. Различные классы противовирусных препаратов прямого действия – DAAc

последующие схемы терапии у них будут обладать не только меньшей эффективностью, но и гораздо большей стоимостью, что в наших условиях ограниченных ресурсов делает прогноз для такой категории больных весьма сомнительным [5–8].

Известно, что риск развития резистентности ниже для лекарственных препаратов с быстрой и мощной супрессией вирусной репликации и высоким генетическим барьером к мутациям, связанных с резистентностью. Выделяют 2 основных пути преодоления устойчивости к химиопрепаратам: комбинированное применение лекарственных средств с различными механизмами действия и воздействие на ранние этапы репродукции, что резко снижает вероятность появления резистентности. Весьма перспективным на сегодняшний день представляется применение комбинированных препаратов для лечения ХГС; такие препараты должны показывать меньшую индукцию резистентных штаммов.

УВО при применении DAAc соответствует неопределяемому уровню РНК ВГС молекулярно-генетическими методами с порогом чувствительности не выше 15 МЕ/мл на 12-й (УВО12) или 24-й (УВО24) неделе после окончания терапии. Совпадение УВО12 и УВО24 при терапии препаратами прямого действия составляет 99% [27].

У пациентов, ранее не получавших лечение, перед началом терапии 1-й линии не проводят тест на резистентность ВГС, так как наличие резистентных вариантов в этом случае не влияет на эффективность терапии и, соответственно, на ее выбор. Исключением является мутация Q80K у больных, инфицированных Та-субтипом вируса, при назначении комбинированной терапии препаратами PegИНО-а, рибавирина и симепревивира [4].

Особенностью современного лечения ХГС препаратами прямого действия также является отсутствие необходимости в большинстве случаев определения генотипа ИЛ28В для прогнозирования вероятности достижения УВО. Только в нескольких исследованиях (PEARL-IV, COSMOS, ION-4 и др.) было показано, что у пациентов, инфицированных 1-м генотипом вируса, среди многочисленных клинических и демографических характеристик пациентов (пол, раса, возраст, ИМТ) ИЛ28В не СС-генотипа имел прогностически менее благоприятное значение для достижения УВО [19]. Также потерял свое прогностическое значение мониторинг вирусной нагрузки с оценкой ответа по времени ее снижения/исчезновения, имеет важнейшее значение только выбор оптимального режима терапии [3, 10, 28].

Также особенностью применения современных схем ПВТ препаратами прямого действия являются многочисленные лекарственные взаимодействия. Взаимодействие лекарственных средств – это изменение фармакологического действия (или его силы) одного препарата при одновременном назначении другого препарата. Это может привести либо к усилению, либо к ослаблению действия препарата, появлению токсичности одного или обоих препаратов. Лекарственные взаимодействия могут приводить к очень серьезным последствиям. По имеющимся данным мировой медицинской практики, в результате взаимодействия лекарственных средств развивается около 50% всех побочных реакций, а среди умерших от них пациентов 30% погибли именно в результате взаимодействия препаратов [28].

Наиболее часто метаболизм лекарственных средств происходит в печени прежде всего путем окисления при помощи системы цитохромов P450 (cytochrome P450, CYP). Эти ферменты могут индуцироваться или ингибироваться, что ведет к ускорению или замедлению метаболизма лекарственных веществ. Индукция ферментов приводит к увеличению синтеза CYP450. В результате ускоряется метаболизм лекарственных препаратов, что может привести к снижению или отсутствию их эффекта.

Лекарственные взаимодействия при терапии ХГС чаще всего связаны с цитохромом CYP450, но могут быть обусловлены и трансмембранным белком-переносчиком Р-гликопротеином (P-GP), белком резистентности рака молочной железы (BCRP), также известным как ABCG2 (играет важную роль во всасывании лекарственных средств из кишечника и проникновении их в ткани), транспортерами органических анионов OATP (organic anion-transporting polypeptides), играющими важную роль в биодоступности и распределении лекарственных средств в организме человека. Через механизм взаимодействия с CYP450 реализуется действие ингибиторов вирусной протеазы, особенно усиленных ритонавиром, и ННИП. Напротив, ингибиторы NS5B (софосбувир) и некоторые ингибиторы NS5A ВГС (ледипасвир), которые не влияют или только незначительно влияют на CYP450, относительно свободны от существенных фармакологических влияний; взаимодействия для некоторых ингибиторов NS5A (даклатасвир), как правило, умеренные и могут управляться коррекцией дозы.

Необходимо также помнить, что некоторые часто употребляемые вещества растительного происхождения также влияют на концентра-

Все многочисленные лекарственные взаимодействия указаны в расширенных инструкциях производителя, рекомендациях EASL (2015) и на сайте Ливерпульского университета (<http://www.hep-druginteractions.org/>) [28, 29].

цию лекарственных средств, применяемых для лечения ХГС, так как способны воздействовать на вышеуказанные ферментные системы, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Например, грейпфрутовый сок является достаточно мощным ингибитором активности CYP450 (изоэнзима CYP3A4), в основном за счет содержащегося в нем вещества фуранокумарина бергамоттина и его производных; на P-GP он влияния не оказывает. Следует отметить, что после полной эвакуации сока из кишечника активность фермента восстанавливается не сразу, ингибирующий эффект сохраняется на протяжении не менее 3 дней, поэтому невозможно избежать взаимодействия путем разведения приема сока и лекарства во времени. Ряд других цитрусовых также содержат ингибиторы CYP3A4 – севильские (кислые) апельсины, помело. Апельсины, мандарины и лимоны и полученные из них соки не обладают выраженным ингибирующим эффектом на CYP3A4 [29].

Выбор пациентов и правила назначения терапии

Согласно современным представлениям, все пациенты, инфицированные ВГС, с наличием РНК в крови, должны рассматриваться как кандидаты на проведения ПВТ. С нашей точки зрения, учитывая тот факт, что ВГС может реплицироваться во многих органах и системах, не вызывая при этом длительное время клинически выраженных симптомов, а также тот факт, что вирусы в процессе репликации используют исключительно ресурс клетки человека в связи с отсутствием у них автономных систем для своего воспроизведения, лечить, вероятно, нужно всех пациентов, имеющих РНК ВГС в крови, не дожидаясь прогрессирования процесса в печени и/или дебюта внепеченочных проявлений. При решении вопроса о назначении терапии необходимо опираться не только на имеющиеся клиничко-лабораторные данные активности процесса и/или фиброза печени, но также и учитывать приоритеты больного, его профессию (важно при выборе длительности терапии, например у моряков), его возраст, сопутствующую патологию. Если человек имеет ограниченный непродолжительный срок жизни из-за тяжелой сопутствующей патологии и его стадия фиброза печени не является критической, ему вряд ли нужна ПВТ. Немаловажную роль также играют материальные возможности пациента, позволяющие ему обеспечить себе полный курс терапии. Крайне недопустимым является, особенно при назначении курса терапии, включающего DAAs, его прерывание в связи с невозможностью оплачивать дорогостоящее лечение, поскольку имеющийся высокий риск формирования резистентности, в том числе и перекрестной, к таким препаратам ставит под сомнение эффективность каждого последующего курса терапии, не говоря уже об удлинении его сроков, что делает такую терапию еще более недоступной в нашей стране.

Конечно же, в последнее время осуществились революционные преобразования в лечении ХГС, позволяющие достичь максимального эффекта при заметно сокращенных курсах терапии по сравнению с привычной нам стандартной ПВТ. Кроме этого, возросло количество различных схем лечения множеством препаратов прямого действия. С одной стороны, это значительно облегчило труд врача в связи с хорошей переносимостью современных схем терапии с минимальным

количеством побочных эффектов, не требующих, как правило, серьезной коррекции в лечении. Однако, как ни странно, именно здесь и кроется основная опасность как для каждого конкретного пациента, так и для популяции больных в целом – в правильном выборе схемы терапии препаратами прямого действия. Как уже отмечалось, в случае некорректно выбранной новой схемы терапии имеется опасность рецидива заболевания, которая для больного может иметь куда более серьезные последствия, чем рецидив после терапии пегилированными интерферонами и рибавирином. Как правило, рецидивы в данном случае возникают в результате развития мутаций вируса, которые не только ставят под сомнение эффективность последующего лечения, но и могут способствовать распространению мутантных штаммов в популяции в целом. Необходимо помнить, что ВГС является гораздо более изменчивым, чем ВИЧ и, к сожалению, на сегодняшний день гораздо менее изученным, что будет являться определенным препятствием для разработки новых препаратов с высоким порогом резистентности. Поэтому, выйдя из «эры интерферонотерапии», мы можем войти в «эру резистентности», и снизить вероятность такого прогноза может только одно, учитывая, что ХГС, в отличие от ВИЧ-инфекции, является излечимым заболеванием – выбор правильной схемы терапии, позволяющей достичь излечение более чем у 90% больных, является тем фактором, который исключает возможность возникновения мутантных штаммов вируса.

Что для этого необходимо помнить? Прежде всего, понятно, что у «идеального» пациента весьма велики шансы достичь желаемого полного выздоровления при назначении DAAs в количестве случаев, приближающихся к 100%. В отличие от интерферонотерапии, где большую роль играли пол, возраст, наличие ИЛ28В, инсулинорезистентность и некоторые другие факторы, на выбор препаратов прямого действия влияет, пожалуй, только стадия фиброза печени и предыдущая история лечения (рецидив, частичный ответчик, неотвеччик). Если с предыдущей историей лечения все более или менее понятно, то с правильностью определения фиброза печени, как показывает опыт, существуют определенные проблемы. Связано это как с объективными причинами (отсутствие возможности проведения неинвазивных методов определения фиброза печени или ее биопсии), так и с субъективными, заключающимися, прежде всего, в недооценке имеющихся клиничко-лабораторных данных, в первую очередь, у пациентов с компенсированным циррозом печени. Необходимо помнить, что все неинвазивные методы могут иметь как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты по ряду причин. Также необходимо помнить, что только весьма опытный врач УЗД может хотя бы заподозрить наличие компенсированного цирроза печени, часто мы наблюдаем у таких больных в лучшем случае описание паренхимы, характерное для хронического гепатита, поэтому опираться на данные УЗИ также не стоит.

Ошибка в определении стадии фиброза печени влечет за собой куда более серьезную ошибку – назначение неполных схем терапии (например, без рибавирина или интерферона) либо более короткие курсы терапии (например, 12 недель вместо 24). К сожалению, на сегодняшний день все утвержденные схемы лечения для пациентов

Оценивать стадию фиброза печени необходимо с учетом всех имеющихся клинико-лабораторных и инструментальных данных, а не опираться только на разные методы его определения, включая пункционную биопсию печени.

с неудачной терапией ДАА базируются исключительно на мнении специалистов, крупномасштабные клинические исследования ограничены либо только дебютируют, поэтому лечение в данном случае зависит от интуиции врача и возможности определения таких мутаций (в нашей стране такой возможности сейчас нет).

Следующий вопрос, который стоит перед клиницистом, – это выбор приоритетных групп больных, нуждающихся в первоочередном лечении. В Европе и США такими приоритетными группами являются пациенты с терминальными стадиями фиброза печени, ждущие трансплантацию печени, больные с некоторыми внепеченочными проявлениями ХГС, лица, подверженные высокому риску заражения – мужчины, имеющие секс с мужчинами, пациенты гемодиализа, инъекционные наркоманы, больные с высоким риском быстрого прогрессирования болезней печени (ВИЧ-инфицированные) и даже лица, имеющие выраженную хроническую усталость вне зависимости от стадии фиброза печени. В нашей стране приоритетные группы пациентов, нуждающиеся в неотложном лечении, регламентированы Приказом МЗ Украины № 233 от 02.04.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С», и пациентов, получающих лечение в рамках Государственной целевой программы лечения, диагностики и профилактики вирусных гепатитов до 2016 г. – приложением № 2 к Приказу МЗ Украины № 390 от 11.06.2014 «Про забезпечення дорослих, хворих на хронічний гепатит С, лікарськими засобами/лікарськими засобами (медицини) імунобіологічними препаратами».

Данные нашей клиники и многочисленных зарубежных исследований показывают, что лечение пациентов с компенсированным циррозом печени сокращает в результате количество баллов по оценкам по Чайлд – Пью и MELD (за исключением 12 баллов и выше по Чайлд – Пью и 20 – по MELD), заметно удлиняет сроки наступления декомпенсации, причем это касается в том числе и пациентов, не достигших в результате УВО.

Имеющиеся на сегодняшний день рекомендации по лечению ХГС основаны на множестве законченных исследований, подвергшихся математической обработке. Надо понимать, что широкомасштабная клиническая практика внесет свои коррективы в имеющиеся рекомендации, и насколько они будут эффективны, во многом зависит от качества отбора пациентов на лечение и назначения правильной схемы терапии.

Безинтерфероновые схемы лечения ХГС 1-го генотипа

Как уже отмечалось выше, среди многочисленных предикторов ответа на противовирусную терапию препаратами интерферона, для безинтерфероновых схем осталась, пожалуй, одна важнейшая категория пациентов, для которых имеются весьма существенные особые рекомендации в лечении – это больные с циррозом печени. На сегодняшний день пока что активно накапливаются данные об эффективности разных схем терапии у данной категории пациентов, полученные в широкомасштабной клинической практике (а не только в клинических исследованиях), однако в целом все рекомендации сводятся к более длительным

срокам терапии и дополнительного назначения рибавирина в ряде случаев. Как правило, подобные рекомендации также актуальны для пациентов, которые не ответили (или частично ответили) на предыдущую терапию, и для тех, кто имел рецидив заболевания после стандартной ПВТ препаратами интерферона и рибавирина.

Таким образом, на сегодняшний день рекомендованы следующие безинтерфероновые схемы терапии пациентов с ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса.

1. Комбинация софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в 1 таблетке с или без рибавирина в дозе 1000 мг при массе тела менее 75 кг и 1200 мг при массе тела 75 кг и выше. Принимается 1 раз в день с едой или без еды.

Софосбувир является предшественником 20-дезоксидефтор-20-метилуридин монофосфата. Это специфический нуклеотидный аналог ингибитора NS5B полимеразы, действующей в качестве ложного субстрата для RdRp (РНК-зависимая РНК-полимераза), что приводит к обрыву цепи РНК [20]. Характеризуется широким спектром противовирусной активности относительно всех генотипов ВГС [14–16, 21]. Софосбувир выпускается в форме капсул по 400 мг, назначается 1 раз в сутки во время еды или вне зависимости от приема пищи. Преимущественно экскретируется почками, средний период полувыведения составляет от 0,48 до 0,75 ч. Метаболизм софосбувира, подобно другим препаратам этой группы, не связан с цитохромом P450, что обуславливает низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными веществами [23, 24, 28] и тем самым увеличивает его безопасность.

Софосбувир был изучен в различных комбинациях. Эффективность добавления софосбувира к комбинации пегИФН плюс рибавирин у пациентов с 1-м генотипом впервые показана в двух исследованиях фазы II (PROTON и ATOMIC) [28]. В первом исследовании (PROTON) изучали добавление 400 мг софосбувира в сравнении с плацебо к комбинированной пегИФН/рибавирин-терапии в течение 12 недель с последующим дополнительным 12- или 36-недельным курсом ПВТ пегИФН/рибавирином. УВО12 при назначении софосбувира составил 91% по сравнению с 40% в группе плацебо. Во втором исследовании (ATOMIC) оценивали роль поддерживающей терапии после вводного 12-недельного курса. Частота УВО12 находилась в границах 90% и 94%, и ее показатели не зависели от назначения поддерживающей терапии. Это легло в основу 12-недельного тройного режима терапии III фазы исследования NEUTRINO. В этом исследовании 327 ранее не леченных пациентов с различными генотипами (1, 4, 5 и 6) получали ПВТ в течение 12 недель, включающую софосбувир 400 мг, рибавирин 1000–1200 мг в сутки в комбинации с пегИФН альфа в дозировке 180 мкг 1 раз в неделю. Результаты сравнивались с полученной ранее (исторической) частотой УВО12, равной 60%. В зависимости от генотипа получены следующие результаты: при 1-м генотипе – 89%, при 4-м генотипе – 96% и 100% – у 7 пациентов с генотипами 5 и 6. В целом ответ на терапию составил 90% [28].

Ледипасвир – это еще один ингибитор NS5A, продемонстрировавший многообещающие результаты в различных исследованиях, в которых оценивалось его действие в комбинации с софосбувиром. Прде-

монстрировал высокую активность против вирусов генотипов 1a, 1b, 4a и 6a и был менее эффективным в отношении 2a- и 3a-генотипов. Он не может быть использован отдельно в связи с быстрым развитием устойчивости [14].

В клиническом испытании LONESTAR оценивали использование софосбувира и ледипасвира с и без рибавирина у пациентов с 1-м генотипом HCV, которые либо уже получали лечение ранее, либо были ПБТ-наивными. УВО был действительно успешным (98%). В испытании ELECTRON получены подобные результаты: 100% УВО12 в лечении как ПБТ-наивных пациентов, так и неответчиков с 1-м генотипом ВГС. Эти результаты также были подтверждены в другом большом клиническом испытании с использованием фиксированных доз для лечения ПБТ-наивных больных с 1-м генотипом. Применение комбинации ледипасвира с софосбувиром привело к получению УВО у 99% из 865 пациентов (у 16% из которых был цирроз печени). Относительно больных, которым ранее проводилась ПБТ (n=440), частота УВО колебалась в порядке 94–99% в зависимости от продолжительности терапии (12–24 недели) и режима терапии (с или без рибавирина). Сокращение длительности терапии до 8 недель привело к частоте УВО 93–94% по сравнению с УВО 95% у пациентов, которым терапия проводилась в течение 12 недель [14, 28].

Таким образом, рекомендуются следующие схемы терапии указанным режимом:

- пациенты без цирроза печени (наивные и с неудачным опытом предыдущей терапии) должны получать софосбувир с ледипасвиром в течение 12 недель без рибавирина;
 - у наивных пациентов без цирроза печени лечение может быть сокращено до 8 недель при условии, что уровень вирусной нагрузки у них менее 6×10^6 МЕ/мл*;
 - всем пациентам с компенсированным циррозом печени вне зависимости от того, получали они ранее ПБТ или нет, рекомендуется комбинация софосбувира и ледипасвира с рибавирином в дозе 1000 мг (при массе тела менее 75 кг) и 1200 мг (если масса тела более 75 кг) в течение 12 недель**.
2. Комбинация омбитасвира 12,5 мг, паритапревира 75 мг и ритонавира 50 мг в 1 таблетке (2 таблетки 1 раз в день с едой) и дасабувира 250 мг (1 таблетка 2 раза в день).

Паритапревир (ABT-450) представляет собой мощный ингибитор протеазы NS3/4A с высокой активностью *in vitro*. Его эффективность была изучена в комбинации с другими препаратами с целью обеспечить возможность «безинтерфероновой/безрибавириновой» полностью пероральной схемы терапии в более короткие сроки. Ритонавир, назначаемый одновременно в низкой дозе, является фармакокинетическим усилителем: он повышает показатели экспозиции паритапревира и де-

лает возможным однократный прием препарата. Омбитасвир (ABT-267) представляет собой ингибитор белка NS5A, высокоактивен *in vitro* в отношении всех генотипов ВГС. Дасабувир (ABT-333) представляет собой нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B [16–18].

В исследовании AVIATOR изучались различные сочетания паритапревира/ритонавира с омбитасвиром, дасабувиром и рибавирином в течение 8, 12 или 24 недель у пациентов с 1-м генотипом ХГС без цирроза печени (как ранее не леченных, так и неответчиков). Для исследований 3-й фазы был выбран режим, показавший наилучшие результаты: комбинация всех трех DAA (так называемый «3D-режим») в течение 12 недель. В группах, получавших также рибавирин, УВО был достигнут у 96% ПБТ-наивных пациентов и у 93% неответчиков. Результаты 12 и 24 недель терапии оказались сопоставимы, однако вопрос целесообразности использования рибавирина оставался открытым [27].

В другом клиническом исследовании для лечения больных, инфицированных 1-м генотипом вируса без цирроза, использовали ABT-450/омбитасвира/дасабувира/рибавирином. В исследование были включены пациенты с рецидивом после лечения, пациенты с частичным и нулевым ответом. У 286 из 297 больных (96,3%) был достигнут УВО12 [17]. Feld и др. использовали ту же схему лечения для наивных пациентов без цирроза печени и отмечали достижение УВО у 96,2% [18]. В обоих этих плацебо-контролируемых исследованиях были также получены данные о хорошей переносимости, о чем свидетельствует низкая частота отмены терапии и развитие легких побочных эффектов. Кроме того, Poordad и др. проводили свое клиническое испытание у больных с циррозом печени, используя ту же схему терапии, и отмечали высокую ее эффективность в лечении такой сложной группы пациентов (УВО12 – 91,8%) [19].

В исследовании TURQUOISE-II у всех пациентов с циррозом печени вне зависимости от предшествующей истории терапии применение указанной комбинации с рибавирином позволило достичь УВО в 92% случаев при 12-недельном курсе терапии и в 96% случаев – при 24-недельном курсе терапии (92% у пациентов с 1a-генотипом вируса и 99% – с 1b-генотипом). Среди пациентов, инфицированных 1a-генотипом вируса с уровнем тромбоцитов $\geq 90 \times 10^9/\text{л}$, альбуминов ≥ 35 г/л и альфа-фетопротеина < 20 нг/мл, рецидивы отмечались всего у 1% и 0% после 12- и 24-недельного курса соответственно; среди пациентов, не отвечавших хотя бы одному из этих условий, рецидивы отмечались в 21% и 2% при 12- и 24-недельном курсе терапии соответственно [19].

В ряде исследований PEARL-II, III и IV исследовалась необходимость использования рибавирина совместно с комбинацией паритапревира/ритонавира + дасабувира. В исследовании у наивных пациентов без цирроза было обнаружено, что для генотипа 1a неудачи терапии были выше в группе, в которой не применялся рибавирин (7,8% и 2% соответственно). В то же время среди всех пациентов с генотипом 1b (n=419) вирусологический прорыв наблюдался только у одного из группы, получавших рибавирин [20]. Кроме того, в исследовании PEARL-II при лечении пациентов с 1b-генотипом, ранее получавших ПБТ, наблюдали 100% УВО в группе без рибавирина и 97% УВО в группе, получавшей рибавирин [21]. Наконец, данные исследования TURQUOISE-III, пред-

Примечания:

* – средний уровень доказательности, с осторожностью при фиброзе F3 (METAVIR);

** – пациентам, которым не может быть назначен рибавирин, а также пациентам с негативным прогнозом на лечение (низкий уровень тромбоцитов – менее $75 \times 10^9/\text{л}$), терапия должна быть продлена до 24 недель.

ставленные на 15-м Международном симпозиуме по проблеме вирусного гепатита и заболеваний печени (Берлин, Германия, 26 июня 2015 г.), показали, что применение данного режима без рибавирина в течение 12 недель у пациентов с 1b-субтипом вируса с компенсированным циррозом также позволяет добиться 100% УВО (60 из 60 пациентов).

В рекомендациях EASL (2015), основанных на результатах 7 исследований III фазы (SAPPHIRE-I, II, PEARL-II, III, IV и TURQUOISE-I, II), представлены следующие варианты назначения 3D-режима у разных категорий больных:

- пациенты без цирроза печени, инфицированные 1b-генотипом вируса, должны получать указанную комбинацию без рибавирина в течение 12 недель;
- пациенты с циррозом печени, инфицированные 1b-генотипом вируса, должны получать указанную комбинацию с рибавирином в течение 12 недель;
- пациенты без цирроза печени, инфицированные 1a-генотипом вируса, должны получать указанную комбинацию с рибавирином в течение 12 недель;
- пациенты с циррозом печени, инфицированные 1a-генотипом вируса, должны получать указанную комбинацию с рибавирином в течение 24 недель.

У пациентов, у которых наблюдался вирусологический прорыв или рецидив после окончания терапии, имелся по крайней мере один аминокислотный вариант вируса, определяющий резистентность к одному или нескольким лекарственным средствам прямого действия, включенным в терапию. Более часто определялись варианты, определяющие резистентность вируса, у пациентов с 1a-генотипом: D168V – в протеине NS3; M28T и Q30R – в протеине NS5A, S556G – в протеине NS5B. У пациентов с рецидивом, инфицированных 1b-генотипом вируса, определялась мутация Y56H и D168V в протеине NS3; L31M и Y93H – в протеине NS5A и S556G – в протеине NS5B на момент рецидива [17–19].

3. Комбинация софосбувира 400 мг 1 раз в день и симепревира 150 мг 1 раз в день с или без рибавирина в дозе 1000 мг при массе тела менее 75 кг и 1200 мг при массе тела 75 кг и выше.

Симепребир – новый противовирусный препарат прямого действия, относящийся к ингибиторам протеазы NS3/4A второй генерации. Он был представлен для перорального лечения больных с генотипом 1 и/или генотипом 4 ВГС. *In vitro* препарат показал активность в отношении всех 6 генотипов с несколько меньшей эффективностью против генотипа 3a вируса. Перед ингибиторами протеазы первой генерации симепребир имеет ряд существенных преимуществ: более высокая эффективность, лучший профиль безопасности, уменьшение кратности приема препарата – таблетки принимаются 1 раз в день [27, 28].

Рекомендации по данной комбинации основаны на результатах II фазы исследования COSMOS. Было показано, что неответчики с фиброзом печени F0–F2 (METAVIR) достигали УВО в 93% случаев без рибавирина, и в 96% – с рибавирином; при 24-недельном курсе УВО был достигнут в 93 и 79% соответственно. Неответчики с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR) достигли УВО в 93% случаев с и без применения рибавирина

при 12-недельном лечении и в 100 и 93% случаев при 24-недельном курсе лечения соответственно. Как и в предыдущих схемах, лучший ответ наблюдался у пациентов, инфицированных 1b-генотипом вируса, по сравнению с 1a – 95 и 89% соответственно. У пациентов, которые ранее получали терапию (в том числе боцепревирином и теллапревирином), УВО наблюдался в 87% у больных без цирроза печени и в 76% – с циррозом (исследование TRIO).

Симепребир следует вводить в дозе 150 мг (1 капсула) 1 раз в день. Симепребир активно связывается с белками плазмы крови (>99,9%), главным образом с альбумином. Препарат в первую очередь подвергается окислительному метаболизму в печени системой CYP3A. Выведение происходит через желчь, тогда как почечная экскреция незначительна. Его профиль безопасности значительно выше, чем у ингибиторов протеазы первой генерации (боцепревири и теллапревири). Наиболее частыми побочными эффектами в клинических исследованиях были кожные сыпи, зуд и тошнота [22, 23, 27].

Рекомендованы следующие безинтерфероновые схемы терапии:

- пациентам, инфицированным 1-м генотипом ВГС, рекомендован прием софосбувира и симепревира в течение 12 недель;
- пациентам с циррозом печени рекомендуется к комбинации софосбувира и симепревира добавлять рибавирин в зависимости от массы тела;
- если у пациента есть противопоказания к назначению рибавирина, можно рассмотреть удлинение длительности лечения до 24 недель.*

В Украине вскоре будут доступны все указанные схемы терапии (поданы на регистрацию препараты софосбувир, софосбувир/ледипасвир и омбитасвир, паритапревир/ритонавир и дасабувир). В Европе на сегодняшний день также доступна комбинация софосбувира и даклатасвира (с и без рибавирина).

Как указывалось выше, на сегодняшний день рекомендации по повторному лечению пациентов, получавших DAAs, большей частью основаны на ограниченных клинических исследованиях и мнении экспертов.

Следует помнить, что пациенты с неудачным опытом терапии с применением DAAs могут ожидать новых препаратов и комбинаций, если их состояние это позволяет; результаты тестирования на наличие мутаций у таких больных (в Украине недоступны подобные исследования) не имеют на сегодняшний день прикладного значения.

Помимо рассмотренных выше основных препаратов, существует множество лекарств и молекул на различных этапах производства и различных фазах клинических испытаний. В настоящее время вторая фаза клинических исследований включает ингибиторы NS3/4A, такие как данопревир, и ингибиторы NS5A, такие как ACH-3102, саматасвир, PPI-668, ГСК 2336805 и C-5816 [8–13, 23–27].

Примечание: * – средний уровень доказательности (B1).

Следует отметить, что рекомендации в США, Канаде и отдельных странах Европы несколько отличаются от тех, что вошли в EASL.

В заключение хочется отметить, что в последние годы действительно произошел настоящий прорыв в терапии ХГС, которого клиницисты ожидали много лет. Несомненно, это приведет к расширению доступа к лечению, в том числе и за счет международных усилий в реализации цели элиминации гепатита С в Европейском регионе. Однако необходимо помнить, что безинтерфероновая эра повлекла за собой новые особенности назначения препаратов, заключающиеся в многочисленных лекарственных взаимодействиях, и возможности возникновения мутаций вируса, что серьезно может повлиять на достижение УВО. Ближайшие разработки новых лекарственных средств обещают обеспечить почти 100% эффективность в лечении гепатита С, и мечта искоренения этого заболевания может реализоваться в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

- McHutchison M.G., Manns M.P., Muir A.J., Terrault N.A., Jacobson I.M., Afdhal N.H. (2010) Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, no 362 (14), pp. 1292–1303.
- Zeuzem S., Andreone P., Pol S., Lawitz E., Diago M., Roberts S. (2011) Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, no 364 (25), pp. 2417–2428.
- Chae H.B., Park S.M., Youn S.J. (2013) Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: open issues and future perspectives. *Sci World J*, p. 704912.
- Gaetano J.N. (2014) Benefit-risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. *Drug Healthc Patient Saf*, no 6, pp. 37–45.
- Kohler J.J., Nettles J.H., Amblard F., Hurwitz S.J., Bassit L., Stanton R.A. (2014) Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infect Drug Resist*, no 7, pp. 41–56.
- Ali S., Leveque V., Le Pogam S., Ma H., Philipp F., Inocencio N. (2008) Selected replicon variants with low-level in vitro resistance to the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor PSI-6130 lack cross-resistance with R1479. *Antimicrob Agents Ch*, no 52 (12), pp. 4356–4369.
- Gao M. (2013) Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex inhibitors. *Curr Opin Virol*, no 3 (5), pp. 514–520.
- Zeuzem S., Buggish P., Agarwal K., Manns M., Marcellin P., Foster G.R. (2010) Dual, triple, and quadruple combination treatment with a protease inhibitor (GS 9256) and a polymerase inhibitor (GS-9190) alone and in combination with ribavirin (RBV) or PegIFN/RBV for up to 28 days in treatment naive, genotype 1 HCV subjects. *Hepatology*, no 52 (S1), p. LB-1.
- Gane E.J., Roberts S.K., Stedman C.A., Angus P.W., Ritchie B., Elston R. (2010) Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*, no 376, pp. 1467–1475.
- Dahari H., Cotler S.J., Layden T.J., Perelson A.S. (2013) Understanding triphasic HCV decline during treatment in the era of IL28B polymorphisms and direct acting antiviral agents via mathematical modeling. *J Hepatol*, no 58 (4), pp. 840–842.
- Suzuki Y., Ikeda K., Suzuki F., Toyota J., Karino Y., Chayama K. (2013) Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol*, no 58 (4), pp. 655–662.
- Wong K.A., Worth A., Martin R., Svarovskaia E., Brainard D.M., Lawitz E. (2013) Characterization of hepatitis C virus resistance from a multiple dose clinical trial of the novel NS5A inhibitor GS-5885. *Antimicrob Agents Ch*, no 57 (12), pp. 6333–6340.
- Lawitz E.J., Gruener D., Hill J.M., Marbury T., Moorehead L., Mathias A. (2012) A phase 1, randomized, placebo-controlled, 3-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Hepatol*, no 57 (1), pp. 24–31.
- Lancet (2014) Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet*, no 383 (9916), pp. 515–523.
- Gane E., Stedman C.A., Hyland R., Ding X., Svarovskaia G.M., Subramanian G.M. (2014) Efficacy of nucleoside polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*, no 146 (3), pp. 736–743.
- Kowdley K.V., Lawitz E., Poordad F., Cohen D.E., Nelson D., Zeuzem S. (2012) A 12-week interferon-free treatment regimen with ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 and ribavirin achieves SVR rates (observed data) of 99% in treatment-naive patients and 93% in prior null responders with HCV genotype 1 infection. *Hepatology*, no 56, p. LB1.
- Zeuzem S., Jacobson I.M., Baykal T., Marinho R.T., Poordad F., Bourlière M. (2014) Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, no 370 (17), pp. 1604–1614.
- Feld J.J., Kowdley K.V., Coakley E., Sigal S., Nelson D.R., Crawford D. (2014) Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, no 370 (17), pp. 1594–1603.
- Poordad F., Hezode C., Trinh R., Kowdley K.V., Zeuzem S., Agarwal K. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*, no 370 (21), pp. 1973–1982.
- Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J., Cohen D., Y. Luo, Cooper C. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*, no 370 (21), pp. 1983–1992.
- Andreone P., Colombo M.G., Enejsa J.V., Koksai I., Ferenci P., Maieron A. (2014) ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*, no 147 (2), pp. 359–365.e1.
- Gentile L., Buonomo A.R., Borgia F., Zappulo E., Castaldo G., Borgia G. (2014) MK-5172: a second-generation protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs*, no 23 (5), pp. 719–728.
- Summa V., Ludmerer S.W., JA. McCauley, Fandozzi C., Burlein C., Claudio G. (2012) MK-5172, a selective inhibitor of hepatitis C virus NS3/4a protease with broad activity across genotypes and resistant variants. *Antimicrob Agents Ch*, no 56 (8), pp. 4161–4167.
- Vince B., Hill J.M., Lawitz E.J., W. O'Riordan, Webster L.R., Gruener D.M. (2014) A randomized, double-blind, multiple-dose study of the pan-genotypic NS5A inhibitor samatasvir in patients infected with hepatitis C virus genotype 1, 2, 3 or 4. *J Hepatol*, no 60 (5), pp. 920–927.
- Lalezari J., Farrell G., Shah P., Lawitz E., Schwabe C., Walsh D. (2012) PPI-668, a potent new pan-genotypic HCV NS5A inhibitor: phase 1 efficacy and safety. Paper presented at the 63rd annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Boston, November 9–13, 2012).
- Spreen W., Wilfred D., Bechtel J., Adkison K., Lou Y., Willis S. GSK2336805 HCV NS5A inhibitor demonstrates potent antiviral activity in chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 infection: results from a first time in human (FTIH) single and repeat dose study. Paper presented at the 62nd annual meeting of the American association for the study of liver diseases (San Francisco, November 6–9, 2011).
- Elbaz T., El-Kassas M., Esmat G. *New era for management of chronic hepatitis C virus using direct antiviral agents: A review* (electronic resource). Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123214001374?np=y>.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology* (electronic journal). Available at: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>.
- Ushlakova E. *Vzaimodejstvie lekarstv s grejfrutovym sokom* [Drug interactions with grapefruit juice] (electronic resource). Available at: <http://www.pharmateca.ru/archive/article/5937>.

Поступила в редакцию 29.09.2015
Контакты: suinf@mail.ru

Received 29.09.2015
Contacts: suinf@mail.ru