

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.recipe.by

4 (15) 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.
220012, 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 800 экз. (Беларусь)
Тираж 1500 экз. (Украина)
Заказ... ..
Цена свободная.
Подписано в печать: 18.12.2015 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 IPBooks

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

Редационный 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;
Харченко Н.В., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Широкобова В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепропетровск.

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;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Утепбергенова Г.А., доц., д.м.н., Шимкент;
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
приравниваются к зарубежным публикациям.

Голубовская О.А.

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

Golubovska O.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Современная противовирусная терапия хронического гепатита С в Украине: доступность и эффективность

Modern antiviral therapy of chronic hepatitis C in Ukraine: the accessibility and effectiveness

Резюме

В статье приведены данные о современном состоянии проблемы гепатита С в Украине в контексте Глобальной стратегии ВОЗ по элиминации этого заболевания в Европейском регионе до 2030 г., даны ссылки на законодательные документы, регламентирующие лечение этого заболевания.

Подробно описаны современные схемы лечения у пациентов, инфицированных различными генотипами вируса гепатита С, с обоснованием целесообразности их применения в современных условиях. Показано, что современные подходы к лечению хронического гепатита С препаратами прямого действия на вирус не только значительно повышают вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа, но и сокращают срок лечения, что значительно влияет на качество жизни пациентов. Обосновано применение различных схем терапии в зависимости от степени фиброза печени, предшествующей истории лечения, генетических особенностей вируса. Акцентируется внимание на нежелательных явлениях в процессе лечения и многочисленных медикаментозных взаимодействиях.

Ключевые слова: элиминация гепатита С, препараты прямого действия, устойчивый вирусологический ответ.

Abstract

The article presents the data on current state of hepatitis C problem in Ukraine in the context of the WHO Global Strategy for elimination of this disease in the European Region until 2030, contains links to legal documents that regulate treatment of this disease.

Detailed description of modern treatment regimens in patients infected with different genotypes of hepatitis C virus is presented in the article according to their reasonability nowadays. It is shown that modern approaches to the treatment of chronic hepatitis C with drugs of direct antiviral action not only increase the likelihood of achieving a sustained virologic response significantly, but also reduce the duration of treatment, that improves the quality of patients' life. The experience of administration of various treatment regimens depending on the degree of hepatic fibrosis prior treatment history and genetic properties of the virus is presented in the article. The attention is paid to adverse events during the treatment and numerous drug interactions.

Keywords: elimination of hepatitis C, direct-acting antiviral drugs, sustained virologic response.

Хронический гепатит С (ХГС) является серьезной проблемой общественного здравоохранения в мире: согласно глобальным оценкам, им страдает до 160 млн человек в мире (около 2,6% населения земного шара), хотя точное количество инфицированных неизвестно в связи со скрытым эпидемическим процессом и слабыми системами эпидемиологического надзора, особенно в странах с ограниченным ресурсом, где это заболевание наиболее распространено. К сожалению, Украина не является исключением, и уровень распространения хронических форм этой инфекции достигает 9% [1]. Вместе с тем наша страна демонстрирует достаточную приверженность в борьбе с этим недугом, о чем было отмечено на недавних консультациях, проводимых ВОЗ в Грузии и посвященных Глобальной стратегии по элиминации вирусных гепатитов в Европейском регионе до 2030 г. Так, уже в течение нескольких лет у нас в стране действует Государственная целевая программа профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов, в рамках которой утверждены протоколы лечения ХГС, полностью соответствующие международным рекомендациям. Кроме того, интенсивно проводится обучение по вопросам диагностики и лечения вирусных гепатитов как на додипломном, так и на последипломном уровне, в том числе и в рамках международного сотрудничества. Это дает все основания Украине рассчитывать на международную поддержку в вопросе элиминации вирусных гепатитов на своей территории и стать в авангарде Глобальной стратегии ВОЗ наряду с Грузией.

Современные подходы к диагностике и лечению ХГС в нашей стране регламентированы Приказом МЗ Украины № 233 от 2014 г., последние изменения в который были внесены в ноябре этого года и утверждены Приказом МЗ Украины № 723 от 04.11.2015. Согласно законодательству Украины, стандарты лечения ХГС содержат только лекарственные средства, которые прошли процедуру регистрации в стране. На сегодняшний день такими препаратами являются пегилированные интерфероны-альфа, рибавирин, боцепревир, теллапревир, симепревир и софосбувир. Однако профиль безопасности, затраты на достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) и серьезные побочные эффекты, такие как анемия и разнообразная сыпь при применении ингибиторов сериновой протеазы ВГС NS3-4A первой генерации (теллапревир и боцепревир) у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени и инфицированных 1-м генотипом ВГС, ограничивают их применение у данной категории пациентов. С другой стороны, применение двойной терапии препаратами пегилированного интерферона-альфа и рибавирина нецелесообразно в связи с сомнительными результатами лечения, особенно у пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, и длительностью терапии. Кроме того, длительное лечение комбинацией пегилированного интерферона и рибавирина противопоказано/нежелательно у пациентов с неконтролируемой депрессией, психозом, эпилепсией, беременных женщин и пар, которые не хотят применять контрацепцию во время проведения терапии, пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, включая болезни сетчатки, аутоиммунным тиреоидитом с нарушением функции щитовидной железы. Исключение могут составлять пациенты, инфицированные 2-м генотипом ВГС, для

которых остается приемлемой комбинация пегилированного интерферона-альфа и рибавирина [1, 2, 6, 10].

Таким образом, наиболее оптимальными схемами лечения ХГС на сегодняшний день в нашей стране необходимо считать интерферонсодержащие режимы, которые включают обязательное применение пегинтерферона-альфа с рибавирином в зависимости от массы тела (1000 и 1200 мкг у пациентов <75 кг и ≥75 кг соответственно) и безинтерфероновые схемы, состоящие из комбинаций нескольких ППД.

1. Для пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС:
 - пегилированный интерферон-альфа и рибавирин с симепреви-ром;
 - пегилированный интерферон-альфа и рибавирин с софосбуви-ром;
 - софосбувир с симепревином.
2. Для пациентов, инфицированных 3-м генотипом ВГС:
 - пегилированный интерферон-альфа и рибавирин с софосбуви-ром;
 - софосбувир с рибавирином (кроме пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени).

Таким образом, для всех генотипов вируса на сегодняшний день в Украине существуют как интерферонсодержащие схемы, так и безинтерфероновая схема лечения.

Ингибитор NS3-4A сериновой протеазы первого поколения второй генерации ВГС симепревир (ТМС 435) был изучен в США, Японии и Европе. Его действие заключается в блокировании протеазы, участвующей в расщеплении нескольких неструктурных белков ВГС от полипептида, который кодируется геномом вируса. Вследствие этого он показывает сильную противовирусную активность в отношении генотипов 1, 2, и 4–6 ВГС и показал в фазе 2а и 2b клинических исследований гораздо более высокий профиль безопасности, чем ингибиторы указанной протеазы первой генерации [2, 9].

Еще одним преимуществом симепревира является удобный режим применения – одна таблетка 150 мг один раз в сутки, что важно для соблюдения приверженности лечению. Лекарственное средство подвергается метаболизму в печени при помощи фермента СYP3A4 (нельзя исключить участие изоферментов СYP2C8 и 2C19), в связи с чем у него достаточно выражены лекарственные взаимодействия. Противопоказано одномоментное назначение симепревира с рядом противосудорожных средств, противотуберкулезных и противогрибковых препаратов, дексаметазона, блокаторов протеазы ВИЧ и др. Также симепревир блокирует печеночные транспортеры OATP1B1 и MRP2, в связи с чем одним из побочных явлений при его применении может быть изолированная гипербилирубинемия, не сопровождающаяся изменением других печеночных показателей [6].

Выводится препарат преимущественно желчью, почечная экскреция незначительна. Действие лекарственного средства не изучалось у пациентов с терминальными заболеваниями почек, в том числе и у пациентов на гемодиализе. Считается, что поскольку препарат тесно связан с альбуминами плазмы, то влияние на его концентрацию при проведении гемодиализа будет незначительно. Изменение концентрации

активного вещества (AUC) у пациентов с ХГС и умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) в 2,4 раза выше и в 5,2 раза выше у ВГС-негативных пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью), поэтому его применение у данной категории пациентов не показано [4–7].

Софосбувир является предшественником 20-дезоксидефтор-20-С-метилуридин монофосфата. Это специфический нуклеотидный аналог ингибитора NS5В полимеразы, действующей в качестве ложного субстрата для RdRp (РНК-зависимая РНК полимеразы), что приводит к обрыву цепи РНК [20]. Характеризуется широким спектром противовирусной активности относительно всех генотипов ВГС. Софосбувир выпускается в форме капсул по 400 мг, назначается один 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. Мочой выделяется метаболит софосбувира – GS331007, и только незначительное количество (не более 3,5%) – в виде неизменного вещества. Концентрация софосбувира в плазме практически не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени, в отличие от пациентов с умеренной печеночной недостаточностью, у которых наблюдается увеличение концентрации софосбувира более чем в 2 раза. У пациентов с терминальными заболеваниями почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), а также у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью концентрация активного вещества в плазме увеличивается почти в 20 раз, поэтому применение этого препарата у них не рекомендуется. Метаболизм софосбувира, подобно другим препаратам этой группы, не связан с цитохромом Р450, что обуславливает низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными веществами, в том числе антиретровирусными – эмтрицитабином, тенофовиrom, рилпривирином, эфавиренцом, дарунавиром/ритонавиром и ралтегравиrom [23, 24, 28]. Также софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами транспортеров лекарственных средств P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1, в связи с чем не наблюдается гипербилирубинемия в процессе приема препарата [6, 9, 15, 16].

Однако софосбувир транспортируется Р-гликопротеином (P-GP), и поэтому его мощные стимуляторы (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой и др.) снижают концентрацию активного вещества в плазме крови, это может влиять на его эффективность. В связи с высоким риском развития симптоматической брадикардии противопоказано совместное введение софосбувира в сочетании с ледипасвиром, даклатасвиром и симепревиrom с амиодароном и дронедароном. Брадикардия может развиваться в течение нескольких часов после начала применения вышеуказанных препаратов, длиться до 2 недель и даже приводить к летальному исходу [6].

Лечение пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС

1. Комбинация пегилированного интерферона-альфа, рибавирина (1000 мг/сут у пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг/сут с массой тела >75 кг) и симепревира 150 мг (одна капсула) один раз в сутки внутрь во время еды. Тип пищи не влияет на фармакокинетические параметры симепревира. Капсулы следует глотать целиком.

Данная комбинация не рекомендуется для пациентов, инфицированных 1a субтипом вируса и имеющих исходный полиморфизм Q80K в последовательности протеазы NS3 – УВО12 в таком случае составил всего 58% (исследование QUEST) [2, 6].

Длительность приема данной комбинации зависит только от исходной истории лечения и не зависит от стадии фиброза печени. Начинают лечение комбинацией симепревира, рибавирина и пегилированного интерферона-альфа в течение 12 недель. Далее длительность терапии зависит от предыстории лечения:

- 12 недель (общая длительность 24 недели) у наивных пациентов и пациентов с рецидивом на терапию препаратами пегилированного интерферона и рибавирина, в том числе у пациентов с циррозом печени;
- 36 недель (общая длительность 48 недель) у пациентов с частичным и нулевым ответом на предшествующую терапию препаратами пегилированного интерферона и рибавирина, в том числе у пациентов с циррозом печени.

В случае обнаружения РНК ВГС на 4-й, 12-й или 24-й неделе терапии в количестве 25 МЕ/мл и выше лечение необходимо прекратить [2].

Для оценки эффективности такой терапии были проведены ряд клинических исследований (QUEST-1, QUEST-2, ATTAIN) и метаанализ, включающий 2209 человек [2].

Для включения в метаанализ были отобраны пациенты старше 18 лет, инфицированные 1-м генотипом ВГС, без коинфекции с ВИЧ и ВГВ.

Все пациенты получали комбинацию пегилированного интерферона и рибавирина с симепревиrom. УВО оценивался по уровню РНК ВГС менее 25 МЕ/мл через 12 недель после окончания терапии, а быстрый вирусологический ответ (БВО) оценивался по уровню РНК ВГС менее 25 МЕ/мл через 4 недели после начала терапии. Сравнение проводили с пациентами, получавшими только пегилированный интерферон и рибавирин.

Метаанализ показал, что частота УВО12 была значительно выше в группе пациентов, принимающих симепревир, чем в контрольной группе (ОР (относительный риск)=1,69, 95% ДИ: 1,37–2,08, $p < 0,001$), и составила 82,4%, при этом отмечалась значительная неоднородность в разных группах пациентов.

Так, в зависимости от предшествующего статуса лечения («опытный» или «наивный» пациент) ОР составил 2,45, (95% ДИ: 1,79–3,37, $p < 0,001$) и ОР=1,46 (95% ДИ: 1,28–1,67, $p < 0,001$) соответственно [2, 6].

У пациентов с ранее наблюдавшимся рецидивом после предшествующей терапии пегилированными интерферонами-альфа и рибавирином УВО12 был достигнут у 86% с субтипом 1b ВГС и у 70% с подтипом 1a ВГС. Пациенты с нулевым ответом на терапию пегилированными интерферонами-альфа и рибавирином при добавлении симепревира ответили в 44% случаев (исследование ATTAIN), в связи с чем вряд ли стоит рекомендовать такую комбинацию у данной категории пациентов.

Анализ субпопуляции также был проведен в соответствии с IL28В генотипом (СС или не-СС). Частота УВО12 была значительно выше в группе, получающей симепревир, чем в контрольной группе (0,940 против 0,690 для IL28В СС генотипа и 0,747 против 0,354 для IL28В не СС генотипа).

Безопасность оценивалась по удельному весу пациентов, прекративших терапию из-за неблагоприятных событий.

У пациентов, получающих тройную терапию, БВО достигался в 10 раз чаще, чем у пациентов, получающих только пегилированный интерферон и рибавирин – 75,9% и 7,2% соответственно. При этом у пациентов, которые получали 24-недельное лечение, частота УВО была значительно ниже при выявлении РНК ВГС на 4-й неделе лечения, чем у пациентов с невыявляемым уровнем РНК ВГС на 4-й неделе терапии – 69% и 93% соответственно [2, 5].

Таким образом, данные метаанализа и клинических исследований показали, что симепревивер-содержащая терапия повышает УВО12 у naïвных и «опытных» пациентов с разным полиморфизмом ИЛ28В. При этом отмечалась весьма хорошая переносимость препарата: все побочные явления были незначительно или умеренно выражены и очень редко приводили к прекращению терапии. Наиболее частым побочным эффектом была кратковременная гипербилирубинемия в связи с ингибированием OATP1B1 и MRP2 транспортеров [2].

2. Комбинация пегилированного интерферона-альфа, рибавирина (1000 мг/сут у пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг/сут с массой тела >75 кг) и софосбувира 400 мг один раз в сутки во время еды (не деля на части и не разжевывая) в течение 12 недель. Если после приема препарата возникла рвота в течение первых 2 ч, следует принять дополнительную таблетку. Если с момента приема препарата прошло более 2 ч, дополнительный прием не показан. Если прием лекарства пропущен на срок до 18 ч, следует принять пропущенную таблетку. Если опоздание приема лекарственного средства более 18 ч, дополнительную таблетку не принимают, продолжают лечение следующей дозой в обычное время.

Эффективность добавления софосбувира к комбинации пегилированного интерферона-альфа и рибавирина у пациентов с 1-м генотипом ВГС впервые показана в исследованиях PROTON и ATOMIC (фаза II). В первом исследовании было показано, что добавление софосбувира в сравнении с плацебо в течение 12 недель с последующим дополнительным 12- или 36-недельным курсом ПВТ только пегилированным интерфероном-альфа и рибавирином приводило к достижению УВО12 в 91% случаев, по сравнению с 40% в группе плацебо. В 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 исследование NEUTRINO вошли ранее не леченные пациенты, инфицированные 1-м, 4-м, 5-м и 6-м субтипами ВГС. УВО12 составил около 90% (295 из 327 пациентов). Пациенты с циррозом печени имели несколько более низкую эффективность терапии, чем без цирроза (80% и 92% соответственно). Нет четких данных об эффективности терапии у пациентов с неудачным предыдущим опытом лечения. Тем не менее, FDA (Food and Drug Administration, США) сделало прогноз о возможной эффективности у данной категории пациентов тройной терапии на уровне 78%. После терапии указанной комбинацией не обнаруживались варианты ВГС, устойчивого к софосбувиру. В настоящее время остается открытым вопрос о том, необходимо ли увеличивать длительность терапии для ее большей эффективности [7–14].

3. Комбинация софосбувира 400 мг один раз в сутки и симепревира 150 мг один раз в сутки с/без рибавирина в зависимости от массы тела (1000 мг/сут у пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг/сут с массой тела >75 кг).

Эффективность и безопасность комбинации симепревира и софосбувира была оценена в исследовании COSMOS. Критериями включения были возраст старше 18 лет, 1-й генотип ВГС, вирусная нагрузка более 10 000 МЕ/мл, отсутствие коинфекции ВИЧ, компенсированное заболевание печени.

В зависимости от стадии фиброза печени выделены две группы: с фиброзом F0-F2 (группа 1) и с фиброзом F3-F4 (группа 2). Пациенты в каждой группе были разделены в зависимости от терапии на подгруппы: симепревивр и софосбувир с (подгруппа 1) или без (подгруппа 2) рибавирина в течение 24 недель, или симепревивр и софосбувир с (подгруппа 3) или без (подгруппа 4) рибавирина в течение 12 недель. Всего в исследовании участвовало 167 человек.

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали белые мужчины. Средний возраст – 57 лет. Превалировал 1а генотип, у 45% из них определялся полиморфизм Gln80Lys. СС генотип ИЛ28В выявлен у 23 (14%) пациентов [5–7].

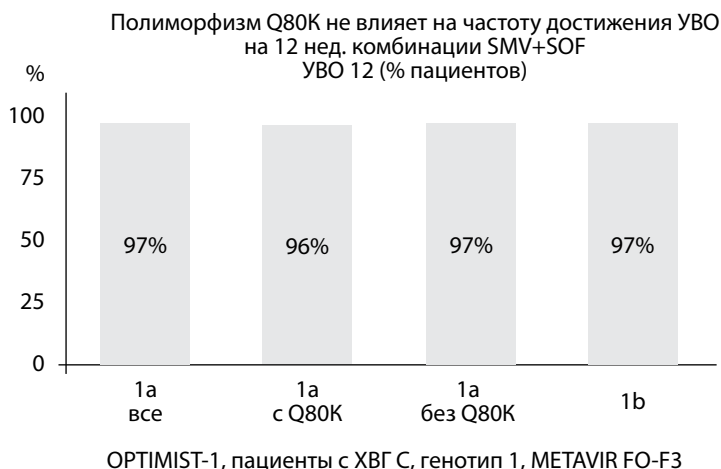
154 из 167 (92%) достигли УВО12, 90% в 1-й группе и 94% – во 2-й. Уровни УВО были высокими как среди пациентов с генотипом 1а, даже при наличии полиморфизма Gln80Lys, так и среди пациентов с 1в генотипом. Получены одинаковые уровни УВО у пациентов с СС и не СС генотипами ИЛ28В в группе 1, независимо от добавления к ПВТ рибавирина.

УВО12 наблюдался у 98 (91%) из 108 пациентов, которые дополнительно получали рибавирин, и у 56 из 59 (95%), которые не получали рибавирин. Частота УВО оказалась одинаковой при оценке предыдущей истории терапии – 38 из 40 (98%) наивных пациентов и 116 из 127 (91%) неотчетчиков, а также длительности терапии – 77 из 82 (94%) получали ПВТ 12 недель, 77 из 85 (91%) – 24 недели. Ни добавление рибавирина, ни длительность терапии не повлияли на частоту УВО у пациентов с полиморфизмом Gln80Lys (см. рисунок). Единственным показателем на старте терапии, который повлиял на достижение УВО, был возраст 45 лет и младше, который был связан с большим количеством неудач терапии, не связанной с вирусологическим компонентом [3–5].

Снижение гемоглобина менее 105 г/л наблюдалось реже при ПВТ в течение 24 недель без рибавирина по сравнению с другими группами (3% во 2-й группе против 17% в 1-й группе, 6% в 3-й группе и 4% в 4-й группе) [5].

Наиболее тяжелые побочные реакции развивались редко и наблюдались преимущественно в 1-й и 2-й группе (нарушение зрения, холелитиаз, анемия). Двое пациентов умерли: 1 вследствие острого нарушения мозгового кровообращения в период наблюдения по окончании ПВТ, второй – в результате токсического поражения печени алкоголем и приемом наркотических веществ во время ПВТ.

Таким образом, использование комбинированной терапии симепревивром и софосбувиром у пациентов, инфицированных генотипом 1, привело к высоким уровням УВО12, даже если пациенты имели



Влияние полиморфизма Q80K на частоту достижения УВО при применении софосбувира и симепревира у пациентов с ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса

множественные факторы, традиционно связанные с низким уровнем лечения пегинтерфероном и рибавирином, в том числе и с компенсированным циррозом, и у неответчиков. Лечение, как правило, хорошо переносится [5].

Быстрый вирусологический ответ (в течение 4 недель после начала лечения) был у 81% пациентов. Уровни SVR12 были одинаковы у пациентов с и без быстрого ответа (96% против 97%), и, следовательно, быстрый ответ не является в данном случае предиктором УВО. Лечение в течение 24 недель и добавление рибавирина нечетко улучшали УВО у пациентов с фиброзом или компенсированным циррозом, с предыдущим отсутствием ответа на терапию, или полиморфизмом Gln80Lys ВГС.

В целом сочетание симепревира и софосбувира оказалось эффективным и хорошо переносится пациентами, ранее не ответившими на лечение, и наивными пациентами с хроническим ВГС, 1-м генотипом. Также была показана эффективность у пациентов с компенсированным циррозом и без добавления рибавирина, однако это положение требует дальнейшего исследования.

Лечение пациентов, инфицированных 2-м генотипом ВГС

1. Комбинация софосбувира и рибавирина в зависимости от массы тела (1000 мг/сут у пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг/сут с массой тела >75 кг) в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени и 16–20 недель – у пациентов с циррозом печени, особенно с неудачным предшествующим опытом терапии.
2. Комбинация софосбувира и рибавирина в зависимости от массы тела (1000 мг/сут у пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг/сут с массой тела >75 кг) с пегилированным интерфероном-альфа в течение 12 недель.

Лечение пациентов, инфицированных 3-м генотипом ВГС

1. Комбинация пегилированного интерферона-альфа, рибавирина (1000 мг/сут у пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг/сут с массой тела >75 кг) и софосбувира 400 мг один раз в сутки во время еды (не деля на части и не разжевывая) в течение 12 недель. Данная комбинация показана в том числе и пациентам, не достигшим УВО после применения комбинации софосбувира и рибавирина.
2. У пациентов без цирроза печени возможна комбинация софосбувира и рибавирина в зависимости от массы тела (1000 мг/сут у пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг/сут с массой тела >75 кг) в течение 24 недель.

Указанные комбинации для терапии пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипом вируса, основаны на исследованиях FISSION, POSITRON и LONESTAR-2 [6].

В исследовании FISSION сравнивались ранее не леченные пациенты с 2-м и 3-м генотипом ВГС, получавшие комбинацию пегилированного интерферона-альфа, рибавирина в течение 24 недель и софосбувира с рибавирином в течение 12 недель. УВО12 был достигнут в одинаковом количестве случаев – 67% (162/243 и 107/253 соответственно). Также в этом исследовании оценивались пациенты, ранее получавшие терапию. Им назначался софосбувир и рибавирин в течение 12 недель или софосбувир и рибавирин в течение 16 недель. УВО12 был достигнут у 50% (50/100) в 1-й группе и 73% (69/95) – во 2-й группе.

В исследовании POSITRON сравнивались ранее не леченные пациенты с 2-м и 3-м генотипом ВГС, которые не переносили или отказывались применять препараты интерферонов. Пациентам назначались софосбувир и рибавирин (1-я группа), или софосбувир и плацебо (2-я группа) в течение 12 недель. УВО12 был достигнут в 78% случаев у пациентов 1-й группы и в 0% случаев – во 2-й группе.

В исследовании LONESTAR-2 пациенты, инфицированные 2-м генотипом ВГС и получавшие комбинацию пегилированного интерферона-альфа, рибавирина и софосбувира в течение 12 недель (в том числе 14 с циррозом печени), достигли УВО12 в 96% случаев. Пациенты, не ответившие на предыдущую терапию софосбувиром и рибавирином, при повторном лечении в 100% случаев получили ответ на тройную терапию пегилированными интерферонами-альфа, рибавирином и софосбувиром [6, 7, 9, 11, 12–16].

Таким образом, на сегодняшний день доступ к ПВТ ХГС в Украине расширяется. Имеющиеся на сегодня схемы лечения позволяют заметно увеличить количество пациентов, достигших УВО. Остаются открытыми вопросы о целесообразности назначения рибавирина в некоторых схемах и удлинении сроков терапии. По мере накопления клинического опыта, полученного в широкомасштабной клинической практике, будут вноситься изменения в имеющиеся на сегодняшний день рекомендации.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Голубовская О.А. Особенности применения современных безинтерфероновых схем лечения пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных 1-м генотипом вируса // Клиническая инфектология и паразитология. – № 3. – 2015. – С. 7–21.
2. Yundong Qu., Tao Li., Lei Wang et al. Efficacy and safety of simeprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: A meta-analysis – Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology. – January, 2011, vol. 55. – P. 35–48.
3. H.B. Chae, S.M. Park, S.J. Youn. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: open issues and future perspectives – Sci World J (2013), p. 704912.
4. J.N. Gaetano. Benefit-risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir – Drug Healthc Patient Saf, 6 (2014), pp. 37–45.
5. Eric Lawitz, Mark S Sulkowski, Reem Ghalib et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study: Published online July 28, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61036-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61036-9).
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. – Journal of hepatology – <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>.
7. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014; 146: 1669–79.
8. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, et al. A Phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment- experienced patients: the ATAIN study. Asian Pacific Association for Study of the Liver (APASL); Brisbane, Australia. March 12–15, 2014. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–87. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12.
10. Sitele M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther* 2013; 35: 190–7.
11. Thompson AJ, Locarnini SA, Beard MR. Resistance to anti-HCV protease inhibitors. *Curr Opin Virol* 2011; 1: 599–606.
12. Lin TI, Lenz O, Fanning G, Verbinnen T, Delouvroy F, Scholliers A, et al. In vitro activity and preclinical profile of TMC435350, a potent hepatitis C virus protease inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1377–85.
13. Reesink HW, Fanning GC, Farha KA, Weegink C, Vliet AV, Klooster GV, et al. Rapid HCV-RNA decline with once daily TMC435: a phase I study in healthy volunteers and hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2010; 138: 913–21.
14. Moreno C, Berg T, Tanwandee T, Thongsawat S, Vlierberghe HV, Zeuzem S, et al. Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2–6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. *J Hepatol* 2012; 56: 1247–53.
15. Ira M. Jacobson, M.D., Stuart C. Gordon et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. – The New England Journal of medicine – May 16, 2013. Vol. 658. – P. 1867–1877.
16. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. The New England Journal of medicine 2013; 368 (1): 34–44.

Поступила 02.12.2015
Контакты: suinf@mail.ru

Received 02.12.2015
Contacts: suinf@mail.ru