

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.recipe.by

2016, том 5, № 1

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: 31.03.2016 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;
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;
Рябокоть Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;
Ширококов 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;
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;
Нетьяненко 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.

Зайцев И.А.

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

Zaytsev I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Современная терапия пациентов с хроническим гепатитом С, генотип 1, не ответивших на предшествующий курс противовирусной терапии

Modern retreatment options for patients with chronic HCV GT1 infection which failed previous antiviral treatment

Резюме

Результаты повторного применения интерферон-содержащих схем терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С зависят от разновидности неудачи предшествующей терапии: эффективность выше у пациентов с рецидивом, чем с частичным или нулевым ответом на лечение. Поэтому изучение анамнеза и результатов предшествующей терапии должно быть объектом пристального внимания врача. Однако перечисленные факторы оказывают меньшее влияние на результаты повторной терапии с применением комбинации противовирусных препаратов прямого действия (ППД) с различными точками приложения.

В данном обзоре содержатся сведения об эффективности интерферон-содержащих и безинтерфероновых комбинаций ППД для лечения пациентов, не ответивших на лечение пегилированным интерфероном и рибавирином (Peg-IFN+RBV) или Peg-IFN+RBV в сочетании с ингибитором протеаз 1-го поколения. Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности современных схем противовирусной терапии ХГС, генотип 1. Типичным для всех ППД является меньшая эффективность терапии у пациентов с циррозом, имеющих негативный опыт лечения в прошлом, а также некоторые дополнительные предикторы негативного ответа на лечение, также ассоциированные с циррозом печени (уровень альбумина, тромбоцитов и пр.). Добавление в схему терапии рибавирина и/или увеличение продолжительности терапии до 24 нед. позволяют нивелировать негативные влияния предикторов на результаты лечения.

Безинтерфероновые схемы лечения, как правило, лучше переносятся, чем интерферон-содержащие, а продолжительность лечения существенно короче, чем у схем с применением только Peg-IFN+RBV, что увеличивает приверженность пациента к терапии. Большинство ППД могут использоваться у пациентов с компенсированным циррозом. Безопасность применения ППД у пациентов с субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом изучена недостаточно, поэтому лечение этой категории пациентов должно проводиться только под наблюдением опытных специалистов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, повторная терапия, неудача терапии, нуль-ответ, частичный ответ, рецидив, пегилированный интерферон, рибавирин, безинтерфероновые схемы, противовирусные препараты прямого действия.

Abstract

Outcomes of HCV-infected patients retreatment with interferon-containing regimens depends on the type of previous treatment failure – the efficacy is higher in patients with relapse than in those with partial or null-response. Therefore, thorough assessment of disease and treatment history must be performed by a physician. Nevertheless, the factors mentioned above have little effect on re-treatment efficacy when combination of direct acting antiviral agents (DAAs) with different mode of action is used.

This review summarizes data on efficacy of interferon-containing and interferon-free regimens based on DAAs in retreatment of patients failed on pegylated interferon and ribavirin (Peg-IFN+RBV) or Peg-IFN+RBV with a first generation protease inhibitor. Presented data demonstrate high efficacy of modern regimens of antiviral therapy for patients with chronic HCV GT1 infection. Typically, all DAAs show lower efficacy in patients having cirrhosis, having failed previous treatment or having negative predictors of response, such as albumin and thrombocytes levels which are, in turn, associated with cirrhosis. Addition of ribavirin to the regimen and/or extension of treatment to 24 weeks allow to abolish negative effect of predictors on treatment outcomes.

Interferon-free regimens are usually tolerated better than interferon-containing options and their duration is significantly shorter resulting in better patients' adherence to treatment. Most of DAAs can be used in patients with compensated cirrhosis. DAAs' safety in patients with subcompensated and decompensated cirrhosis is not well-studied; therefore, treatment of such patients should remain the competence of physicians having extended expertise in this field.

Keywords: chronic HCV-infection, retreatment, treatment failure, null-response, partial response, relapse, pegylated interferon, ribavirin, interferon-free regimens.

Известно, что результаты повторной терапии лучше у пациентов с рецидивом инфекции, чем у пациентов – частичных или 0-ответчиков на лечение. Поэтому изучение анамнеза и результатов предшествующей терапии должно быть объектом пристального внимания врача, особенно в том случае, если ранее пациент лечился у других специалистов. Иногда причиной неудач служит необоснованное снижение дозы противовирусных препаратов или терапия меньшей продолжительности, чем этого требовало состояние пациента. Если причиной неудачного лечения была недисциплинированность пациента, то без ее преодоления повторное лечение вряд ли будет удачным.

В эру противовирусных препаратов прямого действия (ППД) перечисленные факторы оказывают меньшее влияние на результаты повторной терапии. Главным образом, связано это с двумя причинами. Первая состоит в том, что ранее схемы повторной терапии так или иначе включали интерферон – препарат, который уже продемонстрировал ограниченную эффективность в лечении конкретного пациента-неответчика. И поэтому ожидаемые результаты повторного лечения более эффективной интерферон-содержащей схемой были заведомо ниже, чем, скажем, у наивных пациентов, получающих то же лечение. Сейчас нет необходимости назначать интерферон-содержащую схему лечения для повторной терапии: в большинстве случаев можно легко выйти из сложившейся ситуации комбинацией нескольких ППД с различным

механизмом действия (табл. 1). Этот же прием позволяет увеличить приверженность пациента к терапии, поскольку безинтерфероновые схемы лечения, как правило, лучше переносятся, чем интерферон-содержащие, а продолжительность лечения существенно короче.

В данном обзоре содержатся сведения об эффективности интерферон-содержащих комбинаций ППД и безинтерфероновых режимов в лечении пациентов, не ответивших на лечение пегилированным интерфероном и рибавирином (Peg-IFN+RBV) или Peg-IFN+RBV в сочетании с ингибитором протеаз 1-го поколения. К сожалению, большинство обсуждаемых схем лечения не доступно в Украине. Тем не менее, появление некоторых препаратов ожидается в ближайшее время, что делает актуальным обсуждение этой проблемы на страницах данного журнала уже теперь.

Вопросы повторного лечения пациентов, не ответивших на безинтерфероновые схемы лечения (табл. 2), намеренно не будут рассматриваться в данном обзоре, поскольку сила рекомендаций, касающихся этой части вопроса и содержащихся в последнем руководстве EASL, соответствует уровню B2, т.е. последующие исследования, скорее всего, приведут к ним, поскольку доказательства эффективности предлагаемых альтернативных схем лечения расцениваются пока как слабые. Кроме того, в Украине пока еще нет пациентов (или они единичные), которые бы не ответили на лечение ППД.

Телапревир и боцепревир (TVR и BOC)

TVR и BOC относятся к ингибиторам NS3/4 протеазы вируса 1-го поколения, зарегистрированы в Украине и могут использоваться только

Таблица 1
Особенности ППД в зависимости от генерации и механизма действия

	Противовирусные препараты прямого действия					
	ИП, 1-я генерация	ИП, 2-я генерация	Ингибиторы NS5A, 1-я генерация	Ингибиторы NS5A, 2-я генерация	Ингибиторы NS5B, нуклеозидные	Ингибиторы NS5B, нуклеозидные
Эффективность	○	●	●	●	●	○
Профиль резистентности	■	○	○	○	●	■
Все генотипы HCV	■	○	○	○	●	■
Побочные эффекты	■	●	○	●	●	○
Межлекарственные взаимодействия	■	○	○	○	●	○
Зарегистрированные препараты	Боцепревир Телапревир	Асунапревир Симепревир Паритапревир	Ледипасвир Даклатасвир Омбитасвир	3-я фаза РКИ	Софосбувир	Дасабувир

Примечания:

- – хороший профиль;
- – средний профиль;
- – наименее благоприятный профиль.

Таблица 2
Рекомендуемые EASL схемы повторной терапии пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, с негативным опытом противовирусной терапии гепатита С в прошлом

Предыдущая ПБТ (неудачная)	Схемы повторной ПБТ,		
	доступные в Украине* (на конец 2015 г.)	рекомендованные EASL, 2015	
		сила рекомендации A1	сила рекомендации B2
PegIFN+RBV	PegIFN+RBV +TPV* PegIFN+RBV +BOC* PegIFN+RBV +SMV*† PegIFN+RBV+SOF SOF+SMV‡	SOF/LDV‡ OMB/PTV/r+DBV§ SOF+SMV‡ SOF+DCV‡	–
PegIFN+RBV +TPV или PegIFN+RBV +BOC	PegIFN+RBV+SOF	SOF/LDV‡ SOF+DCV‡	–
PegIFN+RBV +SOF	SOF+SMV‡	Рекомендации по повторному лечению пациентов с неудачей схем, включающих ППД 2-го поколения, основаны на косвенных доказательствах. Они будут изменены после появления новых данных	SOF+SMV‡ SOF/LDV‡ SOF+DCV‡ OMB/PTV/r +DBV§
PegIFN+RBV +SMV	–		SOF/LDV‡ SOF+DCV‡
SOF+SMV	–	Если для данного пациента нет срочной необходимости в терапии, то лечение можно отложить до появления новых данных и/или новых схем лечения	SOF/LDV‡ SOF+DCV‡
SOF/LDV SOF+DCV	SOF+SMV‡		SOF+SMV‡
OMB/PTV/r+DBV	SOF+SMV‡		SOF+SMV‡ SOF/LDV‡ SOF+DCV‡

Примечания:

* большей частью альтернативные режимы, не совпадающие с рекомендованными EASL, 2015; под «доступными» понимаются комбинации, которые можно составить из зарегистрированных в Украине препаратов;

* – терапия, основанная на ответе;

† – при ГТ1а обязателен пре-тест на Q80K;

‡ – требуется назначение RBV при наличии цирроза; если RBV противопоказан – необходимо удвоение срока лечения;

§ 3D-режим (OMB/PTV/r+DBV) требует назначения RBV при ГТ1а и/или наличии цирроза.

в комбинации с Peg-IFN+RBV. И хотя в последнем Европейском, как и в Североамериканском руководстве по лечению гепатита С, эти препараты уже не рассматриваются в качестве средств для лечения гепатита С, в Украине они актуальны, продолжают использоваться и, с учетом относительно невысокой стоимости, будут применяться еще некоторое время.

Эффективность их использования у пациентов с неудачей лечения в прошлом была изучена в нескольких исследованиях, основные из которых – REALIZE, RESPOND-2 и CUPIC – будут рассмотрены ниже.

В исследовании REALIZE были включены пациенты-неответчики, частичные ответчики и пациенты с рецидивом после лечения Peg-IFN+RBV. Частота УВО при перелечивании Peg-IFN+RBV+TVR составила 64,3% (83% – у пациентов с рецидивом, 59% – у частичных ответчиков и 29% – у 0-ответчиков) [1, 2].

В исследовании RESPOND-2 у пациентов, получавших терапию, основанную на ответе, эффективность лечения Peg-IFN+RBV+BOC составила 54,5% (69% – у пациентов с рецидивом и 40% – у частичных ответ-

чиков) [3]. В то же время результаты лечения фиксированной продолжительности (48 нед.) у этих пациентов были существенно выше – 66,5% (75% – у пациентов с рецидивом и 52% – у частичных ответчиков). 0-ответчики в исследование RESPOND-2 не включались.

Побочными эффектами, требующими пристального внимания при лечении этими препаратами, были сыпь, аноректальные симптомы (TVR), анемия и дисгевзия (ВОС). TVR может уменьшать скорость гломерулярной фильтрации, что ведет к снижению экскреции RBV и увеличивает риск развития гемолитической анемии [4].

В исследовании CUPIC были рекрутированы ранее лечившиеся Peg-IFN+RBV пациенты с циррозом печени (MELD<13 и Child-Pugh A на момент включения) [5]. Среди получавших Peg-IFN+RBV+TVR частота УВО12 составила 74% у пациентов с рецидивом, 40% – у частичных ответчиков и 19% – у 0-ответчиков, т.е. приблизительно на 10% меньше, чем в исследовании REALIZE. В группе пациентов, получавших ВОС, результаты были хуже: 54%, 38%, и 0% соответственно. Закономерным была большая частота значимых побочных эффектов, которые развились почти у половины пациентов. У 40 пациентов (10%) побочные эффекты были тяжелыми или наступила смерть, причем примерно в 50% случаев они развились в первые 12 нед. лечения. Как было отмечено в предыдущих исследованиях, тяжелая анемия, требовавшая прекращения лечения, снижения дозы RBV или гемотрансфузии, наблюдалась у 134 и 78 из 511 включенных в исследование пациентов. Мультивариантный анализ продемонстрировал высокий риск развития побочных эффектов у пациентов с тяжелой гипоальбуминемией и тромбоцитопенией, в связи с чем авторы рекомендуют избегать назначения подобной терапии пациентам с уровнем тромбоцитов менее 100 000/мм³ и альбумином менее 35 г/л.

Peg-IFN+RBV в комбинации с TVR и ВОС на момент написания обзора, является единственной доступной в Украине схемой лечения, пригодной для повторной терапии пациентов, не ответивших на Peg-IFN+RBV. Основными недостатками данного вида терапии следует считать (а) значительное число побочных эффектов; (б) необходимость приема препаратов в течение длительного времени (36–48 нед.); (в) невозможность использования у пациентов, имеющих противопоказания к лечению интерфероном (например, суб- и декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунный гепатит); (г) ограниченная эффективность.

В последнем руководстве AASLD нет ни одной категории пациентов, кому были бы рекомендованы интерферон-содержащие схемы лечения. В руководстве EASL в качестве возможных для использования рассматриваются комбинации Peg-IFN+RBV с симепревиrom и софосбувиrom.

Симепревиr (SMV)

SMV-ингибитор NS3/4 протеазы HCV 2-го поколения. Возможность его использования для лечения пациентов с гепатитом С в комбинации с Peg-IFN+RBV оговаривается в руководстве EASL, но не в AASLD.

В исследовании ASPIRE повторное лечение Peg-IFN+RBV+SMV пациентов, не ответивших ранее на лечение Peg-IFN+RBV, продемонстрировало частоту УВО 80%, если доза SMV составляла 150 мг ежедневно и 61% – если 100 мг. В обоих случаях продолжительность терапии была

48 нед. [6]. Частота УВО у 0-ответчиков составила 38–59%, у частичных ответчиков – 48–86% и у пациентов с рецидивом – 77–89% [7]. В исследовании PROMISE III фазы, где пациенты получали SMV 12 нед., а Peg-IFN+RBV – 24 или 48 нед., частота УВО была 79,2%. Исключение составили пациенты, инфицированные субтипом 1a HCV с Q80K-полиморфизмом вируса: у них частота УВО была существенно ниже – 47%. Побочные эффекты как в первом, так и во втором исследованиях встречались одинаково часто [8].

В РКИ III фазы ATAIN частота УВО12 составила 70% (101/145) у частичных ответчиков на предшествующую терапию Peg-IFN+RBV и 44% (102/234) – у 0-ответчиков. Практически идентичной была эффективность терапии в группе пациентов, получавших вместо SMV TVR (68% (100/146) и 46% (110/238) соответственно) [9].

Симепрепир является единственным в настоящее время препаратом, для которого существует правило досрочного прерывания лечения ввиду его возможной неэффективности: если после 4, 12 или 24 нед. терапии Peg-IFN+RBV+SMV в крови пациента определяется РНК ВГС (чувствительность тест-системы должна быть не менее 25 МЕ/мл), лечение должно быть остановлено. Также обязательным является пре-тест пациентов, инфицированных генотипом 1a, на мутацию Q80K HCV, наличие которой резко снижает эффективность лечения Peg-IFN+RBV+SMV.

Софосбувир (SOF)

EASL рекомендует комбинацию Peg-IFN+RBV+SOF для лечения как наивных, так и получавших ранее терапию пациентов с гепатитом С, инфицированных 1-м генотипом вируса, основываясь на результатах исследования NEUTRINO [10]. В него были рекрутированы только наивные пациенты с генотипами 1 (262 пациента), 4 (28), 5 (1) и 6 (6). У 17% из них был компенсированный цирроз. 95 человек имели СС-генотип IL28B, 181 – СТ и 81 – ТТ. Продолжительность лечения составляла 12 нед. независимо от генотипа. У 90% пациентов развился УВО.

Тем не менее, клинических исследований, доказывающих эффективность данной схемы у пациентов, получавших ранее Peg-IFN+RBV, проведено не было. FDA, основываясь на результатах статистической модели и данных исследования NEUTRINO, постулировало, что частота УВО у неответчиков должна быть около 78%, и рекомендовала 12-недельный курс Peg-IFN+RBV+SOF для лечения неответчиков.

С позиций сегодняшнего дня понятно, что это решение было верным. Проведенные позже клинические исследования, в которые были вовлечены пациенты-неответчики на терапию Peg-IFN+RBV в сочетании с ингибиторами протеаз, РНК-полимеразы или ледипасвиром, продемонстрировали эффективность комбинации Peg-IFN+RBV+SOF в 74% случаев [11]. Кроме того, мы располагаем данными постмаркетингового исследования TRIO, в котором частота УВО12 у неответчиков на Peg-IFN+RBV составила 77% у пациентов без цирроза и 62% – с циррозом [12].

Предварительные результаты постмаркетингового исследования HCVTARGET 2.0 говорят, скорее, о субоптимальной эффективности рассматриваемой схемы лечения у сложных пациентов: в среднем частота УВО4 составила 85% (140/164; 55% ранее не получали терапию, 45%

имели опыт лечения в прошлом) [13]. У пациентов без цирроза частота УВО4 была 90% (114/127), с циррозом – 70% (26/37).

Большая часть побочных эффектов данной схемы лечения связана с использованием Peg-IFN и RBV.

Согласно рекомендациям EASL, лечение Peg-IFN+RBV+SOF в течение 12 нед. показано всем пациентам, безотносительно к генотипу и субтипу вируса, предшествующему опыту противовирусной терапии и выраженности фиброза при отсутствии противопоказаний к назначению интерферона.

Софосбувир/симепревир (SOF/SMV)

EASL и AASLD рекомендуют данную комбинацию для лечения пациентов, инфицированных 1-м и 4-м генотипами вируса. Продолжительность лечения составляет 12 нед. (у пациентов с ЦП – 24 нед. или 12 нед. – в комбинации с RBV).

В исследовании COSMOS было рекрутировано 167 пациентов, как наивных, так и получавших лечение Peg-IFN+RBV ранее [14]. У 0-ответчиков с минимальным-умеренным фиброзом (Metavir scores of F0–2) частота УВО12 составила 93% в группе, получавшей SOF/SMV, и 96% – SOF/SMV+RBV. При тяжелом фиброзе (87 пациентов) она была ниже – 93%. Результаты не зависели от того, использовалась ли комбинация с рибавирином или пациенты получали только SOF/SMV. В обеих когортах увеличение продолжительности лечения до 24 нед. не давало прироста эффективности терапии. Во всех случаях неэффективность терапии была связана с развитием рецидивов после окончания терапии.

В реальной жизни эффективность SOF/SMV оказалась ожидаемо ниже, чем в РКИ, особенно у пациентов с циррозом [12, 13]. В исследовании HCVTARGET 2.0 частота УВО4 была 89% у пациентов без цирроза, 87% – с циррозом и 75% – с рекомпенсированным циррозом [12]. Частота УВО у неответчиков на лечение Peg-IFN+RBV+/- (TVR или ВОС) составила 85% у пациентов без ЦП и 79% – с ЦП. Похожие результаты продемонстрированы в постмаркетинговом исследовании TRIO: частота УВО у имевших опыт лечения пациентов с ЦП была 76%, без ЦП – 87% [12]. К сожалению, данные исследования не внесли ясности относительно целесообразности использования RBV в комбинации с SOF/SMV при лечении сложных пациентов, поскольку решение назначать или не назначать RBV принималось исследователями на основании разнообразных предшествующих началу терапии предикторов.

В рекомендациях EASL схема лечения SOF/SMV продолжительностью 12 нед. одинакова для наивных пациентов и неответчиков. Комбинация с RBV или увеличение продолжительности до 24 нед. рекомендуется пациентам с ЦП, в том числе – неответчикам на предшествующую терапию Peg-IFN+RBV+/- (TVR или ВОС).

Софосбувир/ледипасвир (SOF/LDV)

LDV относится к ингибиторам NS5A HCV, и в конце 2014 г. комбинация SOF/LDV была одобрена FDA для лечения пациентов вирусным гепатитом С, инфицированных 1-м генотипом вируса.

Эффективность SOF/LDV в комбинации с RIB или без него была изучена в исследовании ION-2 у 440 пациентов, не ответивших ранее на

Peg-IFN+RBV (или Peg-IFN+RBV+TVR/BOC) [15]. Продолжительность терапии составляла от 12 до 24 нед. При лечении в течение 12 нед. частота УВО мало отличалась среди пациентов, получавших или не получавших RBV (96% и 94% соответственно). При увеличении продолжительности лечения до 24 нед. частота УВО в обеих группах была 99%. Лечение большей длительности имеет смысл у пациентов с циррозом, так как приводит к увеличению частоты УВО до 100% по сравнению с 86% при 12-недельном курсе терапии (по данным исследования ION-2).

При комбинированном анализе результатов лечения 513 пациентов с генотипом 1 и компенсированным циррозом, которые получали лечение SOF/LDV±RBV в различных РКИ II и III фазы, частота УВО12 составила 95% (305/322) после 12 нед. лечения и 98% (188/191) – после 24 [16]. Ни увеличение продолжительности лечения, ни добавление к терапии RBV не влияет на результаты лечения пациентов, которые ранее не получали терапии. В то же время у пациентов, лечившихся ранее, частота УВО12 после 12 нед. терапии была 90%, после 12, но с добавлением RBV – 96%, после 24 – 98% и 100% – после 24 нед. лечения с добавлением RBV. Низкое количество тромбоцитов (менее 75 тыс.) было неблагоприятным предиктором УВО (выводы основаны на наблюдении за 28 пациентами).

В исследовании SIRIUS лечение в течение 12 нед. SOF/LDV+RBV или 24 нед. только SOF/LDV пациентов с компенсированным циррозом, получавших ранее Peg-IFN+RBV (или Peg-IFN+RBV+TVR/BOC), позволило достичь УВО12 в 96% (74/77) и 97% (75/77) случаев соответственно [17].

В исследовании LONESTAR включали пациентов, которые не ответили в прошлом на безинтерфероновую терапию или комбинацию Peg-IFN+RBV с BOC или TVR [18]. Терапия SOF/LDV в комбинации с RBV или без него продолжалась 12 нед. Частота УВО12 составила 95% (18/19) при двойной терапии и 100% (21/21) – при тройной. Таким образом, комбинация SOF/LDV может с успехом использоваться для повторной терапии пациентов, не ответивших как на лечение Peg-IFN+RBV, так и Peg-IFN+RBV с ингибиторами протеаз 1-го поколения.

Основным побочным эффектом лечения SOF/LDV в исследовании LONESTAR была анемия (у 6 из 21 пациента), которая, однако, не стала причиной неудачи или прерывания терапии. Другими частыми (1%) побочными эффектами следует считать головную боль, слабость, тошноту, бессонницу и диарею. Данная комбинация не может быть назначена пациентам со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м², так как это ведет к резкому возрастанию концентрации метаболитов SOF и связанных с этим побочных эффектов. Кроме того, SOF/LDV не должен назначаться пациентам, принимающим индукторы Р-гликопротеина (рифампицин, препараты зверобоя, некоторые противосудорожные и антиаритмические средства).

Согласно руководству EASL пациенты с компенсированным циррозом должны получать SOF/LDV в комбинации с RBV в течение 12 нед. Если у пациента имеются противопоказания к лечению RBV, продолжительность терапии SOF/LDV должна быть увеличена до 24 нед. Лечение в течение 24 нед. комбинацией SOF/LDV/RBV должно быть предложено пациентам с циррозом и негативными предикторами ответа на терапию, такими как тромбоцитопения (менее 75×10³/мкл).

Интересно, что в руководстве AASLD комбинация SOF/LDV/RBV в течение 12 нед. или SOF/LDV в течение 24 нед. рекомендуется только пациентам с компенсированным циррозом печени, не ответившим на предшествующую терапию Peg-IFN+RBV.

Софосбувир/даклатасвир (SOF/DCV)

Эффективность данной комбинации была изучена в нескольких исследованиях.

В первом открытом исследовании участвовали как получавшие, так и не получавшие ранее лечение пациенты с гепатитом С, инфицированные 1-м, 2-м и 3-м генотипами вируса. Однако все пациенты, имевшие опыт лечения в прошлом (Peg-IFN+RBV с BOC или TVR), имели 1-й генотип и получили лечение SOF/DCV с RBV или без него в течение 24 нед. [19]. В группе не получавших RBV частота УВО12 составила 100% (21/21), получавших – 95% (19/20).

Также доступны данные 3-й фазы РКИ ALLY-1 [20]. В него были рекрутированы 53 пациента после трансплантации печени и 60 – с циррозом печени, как получавшие, так и не получавшие ранее противовирусную терапию (59% и 41% соответственно). Это могла быть не только комбинация Peg-IFN+RBV, но и другие ППД за исключением ингибиторов NS5A. Курс терапии SOF/DCV+RBV продолжался 12 нед.

Частота УВО12 составила 83% (50/60) у пациентов с циррозом и 94% (50/53) – у пациентов с посттрансплантационным гепатитом. Не было выявлено различий в эффективности терапии в зависимости от пола, возраста полиморфизма гена IL28B, вирусной нагрузки. У пациентов с циррозом, инфицированных субтипом 1а, результаты были хуже (УВО12=76% (26/34)), в то время как при 1b-генотипе – существенно лучше (УВО12=100% (11/11)). На результаты оказывал существенное влияние класс цирроза (у пациентов с генотипом 1 частота УВО12 составила 91% (10/11) с классом А, 92% (22/24) – с классом В и только 50% (5/10) – с классом С). Среди 13 пациентов, не ответивших на терапию, четверо были инфицированы NS5A-резистентным вариантом вируса.

Значительный интерес представляет постмаркетинговое исследование эффективности комбинированной терапии SOF/DCV в течение 12 или 24 нед. во французской когорте моноинфицированных пациентов ANRS CO22 HEPATHER [21]. Из 409 пациентов данной когорты лечение SOF/DCV получили 317, остальные – SOF/DCV+RBV. Приблизительно половина пациентов была инфицирована субтипом 1а-вируса, 78% имели цирроз печени, включая 9% с декомпенсированным циррозом. ¾ пациентов ранее получали терапию Peg-IFN+RBV±TVR/BOC. Данные об УВО доступны для 237 пациентов, получавших SOF/DCV. Частота УВО12 составила 85% (45/53) после 12 нед. терапии и 93,4% (172/184) – после 24 нед. Комбинация с RBV увеличивает эффективность до 100% (11/11) при 12-недельном курсе терапии против 98,7% (61/62) при лечении в течение 24 нед. У пациентов с опытом лечения в прошлом эффективность (доступны только данные по УВО4) 12-недельного курса SOF/DCV составила 82,6% (19/23) против 96,7% (203/210) при лечении в течение 24 нед. Добавление RBV увеличивает эффективность 12-недельного курса до 100% (8/8), однако данные основаны на наблюдении только за 8 пациентами. Эффективность 24-недельного курса SOF/DCV+RBV со-

ставила 98,5% (65/66), из них у тех пациентов, которые ранее получали Peg-IFN+RBV вместе с ИП, – 100% (32/32). Интересно, что все пациенты с неудачей терапии имели цирроз, не получали RBV и лечились 12, а не 24 нед.

Частыми побочными эффектами были тошнота, слабость и головная боль.

3D-терапия (паретапревир/омбитасвир/дасабувир/ритонавир±рибавирин//Paretaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir/Ritonavir±RBV)

РКИ продемонстрировали наибольшую частоту развития УВО (98–100%) при применении 3D-терапии по сравнению с другими схемами лечения среди пациентов, не получавших ранее противовирусную терапию. Результаты повторного лечения пациентов с опытом противовирусной терапии в прошлом также обнадеживающие.

В исследовании SAPPHIRE-II 297 пациентов – неответчиков на Peg-IFN+RBV в прошлом, получали 3D-терапию в комбинации с RBV в течение 12 нед. [22]. Наличие ЦП было исключаяющим фактором участия в исследовании. Частота УВО12 составила 96,3% (286/297) без существенной разницы между субтипами 1a (96%) и 1b (97%). У пациентов с рецидивом частота УВО12 была 95% (82/86), частичных ответчиков – 100% (65/65) и у 0-ответчиков – 95% (139/146). Основными побочными эффектами были утомляемость, головная боль, тошнота, зуд, слабость и диарея, однако сходный профиль побочных явлений наблюдался и в группе плацебо. При этом разница между частотой встречаемости в основной группе и в группе плацебо превышала 10% лишь для тошноты и зуда – у наивных пациентов и для утомляемости – у неответчиков [22].

Для уточнения роли RBV в развитии УВО у пациентов с ХГС, генотип 1, без ЦП, получающих 3D-терапию, были предприняты плацебо-контролируемые исследования PEARL II–IV. В исследование PEARL-II были включены 179 пациентов – неответчиков на ПР, инфицированных генотипом 1b, в PEARL-III – 419 пациентов (генотип 1b), ранее не лечившихся, и в PEARL-IV – 305 пациентов (генотип 1a), также ранее не лечившихся. Частота развития УВО при генотипе 1b составила 99–100% в группе пациентов, не принимавших РБВ. Напротив, у пациентов с генотипом 1a включение в схему терапии RBV дало определенные преимущества: УВО12 был достигнут у 97% (97/100) пациентов, принимавших 3D+РБВ, и только у 90,2% (185/205) пациентов, принимавших 3D+плацебо. Также у пациентов, инфицированных генотипом 1a, получавших RBV, частота неудач терапии (вирусологический прорыв или рецидив) была меньше – 2% против 8% в группе без RBV.

Таким образом, в исследованиях PEARL II–IV была продемонстрирована высокая эффективность и достаточность 12-недельного курса 3D-терапии у пациентов – неответчиков на предшествующий курс ПВТ, инфицированных 1b-генотипом вируса. Сопоставимые по эффективности результаты у пациентов, инфицированных 1a-генотипом, могут быть получены при добавлении к 3D-терапии RBV [23, 24].

Целью исследования TURQUOISE-II было определение эффективности и безопасности 3D-терапии у пациентов с компенсированным ЦП (рекрутировано 380 пациентов). В 1-й исследуемой группе 12-не-

дельный курс терапии получили 58,7% (122/208) пациентов, имевших опыт лечения в прошлом, во 2-й терапия продолжалась 24 нед., 57,0% (98/172) пациентов ранее получали лечение [25].

В целом эффективность применения 3D+RBV была несколько выше при 24-недельном курсе (УВО12 – 95,9% (165/172), неудача – 2,3%) по сравнению с 12-недельным (УВО12 – 91,8% (191/208), неудача – 6,3%). Также частота УВО зависела от субтипа вируса: УВО12 удалось достичь у 91% пациентов (238/261), инфицированных субтипом 1а, и 99% (118/119) – субтипом 1b. Среди пациентов с опытом лечения в прошлом частота УВО в группе 12 нед. была самой низкой у 0-ответчиков с генотипом 1а (80,0% (40/50) против 100% (25/25) при генотипе 1b). Увеличение продолжительности лечения при генотипе 1а до 24 нед. повышало частоту УВО для пациентов с рецидивом или частичным ответом до 100% (13/13 и 10/10 соответственно) и для 0-ответчиков – до 93% (39/42) [25].

У пациентов с уровнем АФП < 20 нг/мл, числом тромбоцитов $\geq 90 \times 10^9$ /л и уровнем альбумина ≥ 35 г/л, предшествовавшими терапии, частота рецидивов была 1% (1/87) и 0% (0/68) после 12 или 24 нед. лечения соответственно. Если уровень АФП был ≥ 20 нг/мл, тромбоцитов $< 90 \times 10^9$ /л и альбумина < 35 г/л, частота рецидивов была высокой при 12 нед. терапии (21% (10/48)) и низкой – при 24 (2% (1/45)) [25].

Наиболее частыми побочными эффектами 3D-терапии в клинических исследованиях были слабость и тошнота, которые не были препятствием для продолжения лечения [22–25].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности современных схем противовирусной терапии ХГС, генотип 1. Интерферон-содержащие схемы лечения незначительно уступают по эффективности комбинации ППД, однако их применение ограничено противопоказаниями к лечению интерфероном, прежде всего – циррозом печени. В этом случае должна рассматриваться возможность лечения комбинацией ППД, не содержащих интерферон.

Типичным для всех ППД является меньшая эффективность терапии у пациентов с циррозом, имеющих негативный опыт лечения в прошлом, а также некоторые дополнительные предикторы негативного ответа на лечение, связанные прежде всего с тем же циррозом печени (уровень альбумина, тромбоцитов и пр.). В этом случае комбинация ППД с рибавирином и/или увеличение продолжительности терапии до 24 нед. позволяет нивелировать негативные влияния предикторов на результаты лечения.

Большинство ППД хорошо переносятся пациентами и могут использоваться в том числе у пациентов с компенсированным циррозом. Лечение пациентов с субкомпенсированным и рекомпенсированным циррозом должно проводиться только под наблюдением опытных специалистов, так как в клинических исследованиях безопасность ППД у этой категории пациентов изучена недостаточно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. (2011) Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, no 364, pp. 2417–2428.
2. Vierling J., Zeuzem S., Poordad F. (2014) Safety and efficacy of boceprevir/ peginterferon/ ribavirin for HCV G1 compensated cirrhosis: meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol*, no 61, pp. 200–209.
3. Bacon B., Gordon S., Lawitz E. (2011) Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, no 364, pp. 1207–1217.
4. Tempestilli M., Lionetti R., D'Offizi (2014) Increased plasma concentration of ribavirin as a result of renal dysfunction in hepatitis C virus patients treated with telaprevir. *Hepatology*, no 60, pp. 1109–1110.
5. Hézode C., Fontaine H., Dorival C. (2014) Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*, no 147, pp. 132–142.
6. A safety and effectiveness study of TMC435 in chronic, genotype 1, hepatitis C patients who failed to previous standard treatment (ASPIRE). *ClinicalTrials.gov*. (electronic journal). Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00980330>.
7. Zeuzem S., Berg T., Gane E. (2014) Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*, no 146, pp. 430–41.
8. Forns X., Lawitz E., Zeuzem S. (2014) 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*, no 146, pp. 1669–79.
9. Reddy K., Zeuzem S., Zoulim F. (2015) Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*, no 15, pp. 27–35.
10. Lawitz E., Mangia S., Wyles D. (2013) Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, no 368, pp. 1878–87.
11. Pol S., Sulkowski M., Hassanein T. (2014). Successful retreatment with sofosbuvir of HCV genotype 1-infected patients who failed prior therapy with peginterferon plus ribavirin plus one or two additional direct-acting antiviral agents. *J Hepato*, no 60, pp. 23.
12. Dieterich D., Bacon B., Flamm S. (2014) Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology*, no 60, pp. 220A.
13. Jensen D., O'Leary J., Pockros P. (2014) Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: realworld experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology*, no 60, pp. 219A.
14. Lawitz E., Sulkowski M., Ghalib R. (2014) 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*, no 384, pp. 1756–1765.
15. Afdhal N., Reddy K., Nelson D. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, no 370, pp. 1483–1493.
16. Bourlière M., Sulkowski M., Omata M. (2014) An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. *Hepatology*, no 60, pp. 239A.
17. Bourlière M., Bronowicki J., de Ledinghen V. (2014) Ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. *Hepatology*, no 60, pp. 1271A.
18. Lawitz E., Poordad F., Pang P. (2014) Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, no 383, pp. 515–523.
19. Sulkowski M., Gardiner D., Rodriguez-Torres M. (2014) Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, no 370, pp. 211–221.
20. Poordad F., Schiff E., Vierling J. (2015) Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study [EASL abstract LO8]. *J Hepatol*, no 62 (1).
21. Pol S., Bourlière M., Lucier S. (2015) Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER [EASL abstract LO3]. *J Hepatol*, no 62 (1).
22. Zeuzem S., Jacobson I., Baykal T. (2014) Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, no 370, pp. 1604–1614.
23. Andreone P., Colombo M., Enejosa J. (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, pp. 359–365.
24. Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J. (2014) ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *N Engl J Med*, vol. 370, pp. 1983–1992.
25. Poordad F., Hezode C., Trinh (2014) ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med*, no 370, pp. 1973–1982.

Поступила / Received: 10.03.2016

Контакты / Contacts: profidom@ukr.net