

2/2010

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

На допомогу
практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: [616.36-002.2-022.7:578.891]-085.281

МЕСТО РИБАВИРИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

И. А. АНАСТАСИЙ

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев,
кафедра инфекционных болезней

ключевые слова:

хронический гепатит С, противовирусная терапия, рибавирин, устойчивый вирусологический ответ

Вирусные гепатиты очень широко распространены по всему миру и являются важнейшей проблемой для здравоохранения многих стран, в т.ч. и Украины [4,15]. Наибольшую социально-экономическую значимость имеют парентеральные гепатиты, поскольку для них более характерно развитие тяжелого течения болезни и формирование неблагоприятных исходов. Особенную роль среди парентеральных гепатитов играет вирусный гепатит С (ГС): в мире инфицировано, по меньшей мере, 170 млн человек, что составляет 3% популяции. Ежегодно в мире от ГС погибает около полумиллиона человек. Хроническая HCV-инфекция является одной из основных причин смерти больных циррозом печени (ЦП) и наиболее частым показанием для ортотопической трансплантации печени [15].

Инфицирование ГС может произойти при проведении различных медицинских и немедицинских (татуировка, пирсинг, маникюр и др.) манипуляций, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и гемотрансфузий — при использовании контаминированных инструментов или препаратов крови, полученных от инфицированных вирусом ГС лиц. Риск инфицирования ГС половым путем существует, но он невысок. Перинатальная пе-

редача ГС реализуется у 2% новорожденных, если к моменту родов в крови матери определяются антитела к ГС, у 7% — если зарегистрирована вирусемия (РНК ГС в сыворотке крови), и у 20% — если беременная женщина коинфицирована ВИЧ и ГС [1].

Важность проблемы HCV-инфекции обусловлена также возможностью бессимптомного течения острого и хронического ГС (только у 25% больных острым ГС заболевание манифестируется появлением желтухи), в связи с чем подавляющее большинство инфицированных лиц не обращаются вовремя за медицинской помощью, не знают о существовании у них патологического процесса в печени и не придерживаются в связи с этим рекомендаций, которым необходимо следовать при остром вирусном гепатите (ограничение физической нагрузки, исключение приема алкоголя, контакта с токсическими веществами и др.). Кроме того, бессимптомное течение заболевания создает эпидемиологические предпосылки для дальнейшего распространения этой инфекции, поскольку инфицированные лица являются источником вирусного ГС для окружающих. Острый вирусный ГС характеризуется необычно высокой для подавляющего большинства инфекционных заболеваний частотой формирования хронического поражения пе-

чени, которая составляет 75-80%. Элиминация вируса ГС из организма больного затруднена из-за отсутствия активного клеточного иммунитета на инфицирование, высокой мутационной изменчивости генома вируса и его способности длительно персистировать в организме хозяина, избегая иммунного ответа. ВГС реплицируется главным образом в гепатоцитах, однако его прямое цитопатическое действие выражено незначительно. Течение и исходы хронического ГС различны. У многих больных на протяжении многих лет заболевание протекает бессимптомно при минимальном воспалении и фиброзе (однако отдаленный исход у них неизвестен), у части больных (25-30%) гепатит быстро прогрессирует. Значительно чаще это наблюдается при инфицировании лиц старше 40 лет, мужчин, при коинфекции с вирусным гепатитом В и ВИЧ-инфекцией, злоупотреблении алкоголем [22, 32, 34, 36]. По данным некоторых авторов, курение сигарет также усиливает тяжесть поражения печени у больных хроническим ГС [29]. Прогрессирование хронического ГС через 10-20 лет может привести к развитию ЦП, исходом которого является либо декомпенсация с явлениями печеночной недостаточности и гибелью больного, либо развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у 1-4% больных ЦП в год, обычно через 20-40 лет от момента инфицирования [33, 37]. При отсутствии ЦП ГЦК у больных хроническим ГС развивается реже. У части больных хроническим ГС могут выявляться иммуноопосредованные внепеченочные проявления (смешанная криоглобулинемия, гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, ревматоидные симптомы и др.). Учитывая слабовыраженные клинические проявления хронической HCV-инфекции, в большинстве случаев решающее значение для диагностики имеют лабораторные данные: обнаружение в сыворотке крови иммунокомпетентных лиц антител к ВГС (анти-ВГС); РНК ВГС, свидетельствующей о репликации вируса; повышенного уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). Однако течение хронического ГС может сопровождаться и нормальными показателями АЛТ, а концентрация РНК ВГС в сыворотке крови может быть очень незначитель-

ной. Уровень АЛТ не является показателем, позволяющим судить о стадии болезни и темпах ее прогрессирования, так как большинство исследователей указывают на слабую корреляцию между повышенным уровнем фермента и тяжестью гистопатологических изменений, выявляемых при биопсии печени [19].

История специфического лечения ХГС препаратами интерферонового ряда насчитывает более 20 лет: в 1986 г. J. Hoofnagle предложил использовать рекомбинантный интерферон (ИФН)-альфа для лечения хронического гепатита ни А ни В с учетом его иммуномодулирующего, антипролиферативного и противовирусного действия. С тех пор схема использования ИФН непрерывно совершенствуется. В первых клинических исследованиях его доза составляла 1 млн МЕ, в которой ИФН вводился 3 раза в неделю подкожно или внутримышечно; курс лечения длился 3-6 месяцев. Затем, в начале 90-х гг., было доказано преимущество более высоких доз ИФН (3 млн МЕ), длительность курса была увеличена до 12 месяцев, и эта схема терапии была признана "золотым стандартом" лечения больных хроническим ГС. Однако в дальнейших исследованиях ни увеличение дозы ИФН, ни увеличение длительности курса терапии не позволило достигнуть устойчивого вирусологического ответа (УВО) более, чем у 15-20% больных [11,30]. Это послужило основанием для разработки новых подходов к противовирусной терапии: использование метода индукционной терапии, при которой применялись высокие дозы ИФН-альфа — 5-6-10 млн МЕ ежедневно в первые 2-4 недели лечения или на протяжении всего курса лечения, составляющего 12 месяцев [10, 13, 17], применения пегилированных интерферонов, полученных путем соединения нативной молекулы ИФН с полиэтиленгликолем. Эти препараты обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами, характеризуются большей длительностью периода полувыведения, что дает возможность применять их 1 раз в неделю [16]. При 48-недельной монотерапии пегилированным ИФН-альфа частота УВО у больных хроническим ГС в 2 раза превышает таковую при лечении стандартным ИФН. Однако при монотерапии, проводи-

мой с использованием даже пегилированных ИНФ-альфа, наблюдаются рецидивы заболевания, а у части больных, инфицированных 1в генотипом, не удается добиться УВО [38]. Было доказано преимущество комбинированной терапии, при которой используется сочетание ИФН и рибавирина [24], что давало возможность снизить частоту рецидивов хронического ГС и значительно увеличить частоту УВО, особенно при сочетании пегилированных форм ИФН и рибавирина [16, 26]. Это позволило Согласительным конференциям-консенсусам, проведенным в 2002 г. в США и Европе [1, 2], рекомендовать указанную комбинацию препаратов в качестве наиболее предпочтительной для лечения больных хроническим ГС.

Рибавирин — пуриновый аналог нуклеозидов — был синтезирован J.T. Witkowski и R.K. Robins в 1970 г., его антивирусный спектр включает около 20 РНК- и ДНК-содержащих вирусов (респираторно-синцитиальный, гриппа, герпеса, кори, геморрагической лихорадки с почечным синдромом и др.). Были предприняты попытки использования рибавирина в качестве монотерапии для лечения больных хроническим ГС, при этом оказалось, что препарат временно снижает уровень АЛТ, но не влияет на уровень вирусии [8, 12]. С 1998 г. рибавирин стал использоваться в комплексной терапии хронического ГС в сочетании с ИФН [26]. Механизм действия рибавирина окончательно не выяснен, однако, согласно современным представлениям [21], его противовирусный эффект является результатом нескольких процессов. Предполагается, что рибавирин может влиять на иммунный ответ организма, выступая в качестве иммуномодулятора и способствуя иммунному клиренсу: индуцирует переход иммунного ответа Th2 типа в Th1 тип, делая этот вариант преобладающим. Рибавирин после абсорбции клетками быстро разлагается путем фосфорилирования с образованием метаболитов — рибавирин моно- (РМФ), ди- (РДФ) и трифосфата (РТФ). РМФ способен ингибировать фермент хозяина — инозинмонофосфатдегидрогеназу (ИМФДГ), сокращая таким образом пулы гуанозинтрифосфата (ГТФ), который является основным строительным блоком для синтеза РНК

ВГС. Истощение внутриклеточного ГТФ может способствовать подавлению вирусной репликации. Такой же эффект достигается за счет ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) основным метаболитом рибавирина — РТФ. Кроме того, РТФ может выступать в качестве РНК-мутагена, индуцируя продукцию дефектных частиц вируса ГС и реализуя, таким образом, еще один механизм противовирусного действия рибавирина. Преимуществом рибавирина является возможность его перорального приема и относительно небольшое число побочных явлений, основными из которых являются гемолитическая анемия, нейтро- и тромбоцитопении, аллергические реакции, тератогенное действие. В связи с последним обстоятельством необходимо проводить тест на беременность перед началом лечения и оговаривать необходимость обязательной контрацепции обоих партнеров на весь срок лечения и в течение 6 месяцев после окончания курса лечения для женщин и мужчин соответственно. Длительность курса лечения (24 или 48 недель) определяется в зависимости от генотипа вируса, данных пункционной биопсии печени (ПБП), а также от категории пациентов, которым лечение проводится: противовирусная терапия назначается впервые или повторно (лицам с рецидивом заболевания или ранее не ответившим на лечение) [1, 2].

Согласно современным представлениям, все пациенты, инфицированные ВГС, являются потенциальными кандидатами для противовирусного лечения [27]. Однако в каждом случае необходим тщательный дифференцированный подход при определении группы лиц, подлежащих лечению. Для этого требуется динамическое клиническое наблюдение за больным, повторное биохимическое исследование крови, определение вирусологических показателей (генотип ВГС, вирусная нагрузка), детальное обследование для выявления внепеченочных поражений, возможных сопутствующих неблагоприятных факторов (коинфекция ВИЧ, HBV, избыточный вес, курение, злоупотребление алкоголем, наркомания) и противопоказаний для противовирусной терапии. Перед началом лечения необходимо исключить или свести к минимуму веро-

ятность употребления наркотиков или алкоголя, особое внимание должно быть уделено выявлению психических расстройств и других сопутствующих заболеваний (с этой целью исследуется уровень тиреотропного гормона, антинуклеарного фактора — АНФ, креатинина, глюкозы и др.), которые могут затруднить проведение противовирусной терапии [1, 2]. Помимо эрадикации вируса, проведение противовирусной терапии хронического ГС предполагает сохранение (стабилизацию) функции печени. Лечение показано, в первую очередь, пациентам, имеющим повышенный риск прогрессирования заболевания в ЦП. У этой группы лиц в крови обнаруживается РНК ВГС, при морфологическом исследовании печени выявляются признаки ее поражения с определенной степенью гистологической активности процесса, а также повышенные уровни активности АЛТ [1]. При выраженном фиброзе печени показано проведение противовирусного лечения независимо от степени активности воспалительных изменений в органе. У пациентов с ЦП противовирусная терапия проводится для стабилизации процессов в печени и предупреждения развития ГЦК, однако декомпенсированный ЦП является противопоказанием для ее проведения. Вероятность прогрессирования заболевания существенно ниже, если хронический ГС протекает с нормальным уровнем АЛТ или гистологическое исследование выявляет легкую степень тяжести заболевания — F0 или F1 по шкале METAVIR (при отсутствии таких отягощающих факторов, как злоупотребление алкоголем, коинфицирование ВИЧ или вирусом гепатита В, избыточный вес и др.). По мнению большинства исследователей, в этих случаях целесообразно динамическое наблюдение пациентов без проведения специфического лечения [2]. Однако существует целый ряд факторов, которые позволяют рекомендовать лечение даже при нормальном уровне активности АЛТ — генотип вируса, степень фиброза, наличие внепеченочных проявлений, мотивация пациента, возраст и др. [1]. Согласно общепринятым рекомендациям, эффективность лечения оценивается с учетом биохимических и вирусологических показателей, а также на основании выявленных до и после курса тера-

пии гистологических изменений. Ответом на лечение считается нормализация уровня АЛТ (биохимический ответ), исчезновение РНК ВГС из сыворотки крови (вирусологический ответ), уменьшение индекса гистологической активности и стадий фиброза при исследовании ткани печени (морфологический ответ). Эффект лечения оценивают непосредственно на момент завершения курса терапии, а также спустя 6 месяцев после его окончания. В том случае, если через полгода после окончания курса интерферонотерапии в сыворотке крови больных хроническим ГС отсутствует РНК ВГС, то регистрируется наличие УВО [1, 2].

Так как рибавирин имеет важное значение в схеме комбинированного лечения гепатита С, необходимо соблюдать ряд важных правил во время терапии. Прежде всего, дозировка рибавирина должна быть адекватна. В ряде клинических исследований было показано увеличение частоты УВО при применении более высоких начальных доз рибавирина [18]. Эти результаты подтверждены и в реальных условиях. Применение более высокой начальной дозы рибавирина приводит к увеличению частоты УВО [7]. Представляют практический интерес результаты пилотного исследования ($n = 10$) у нелеченных пациентов с 1 генотипом и высокой вирусной нагрузкой. Пациенты получали: ПЕГАСИС 180 мкг/нед. и высокие дозы КОПЕГУСА в течение 48 недель. (Средняя доза КОПЕГУСА через 24 недели терапии — 2540 мг/день.) УВО достигнут у 9/10 (90%) пациентов. Проводился тщательный мониторинг и коррекция побочных эффектов (эритропоэтин и гемотрансфузии) [23].

Следует отметить, что увеличение дозы рибавирина также увеличивает частоту УВО у пациентов, трудно поддающихся лечению [14]. При поддержании дозы рибавирина достигается высокая частота УВО [31] и предотвращается рецидив [9]. Отмена рибавирина крайне нежелательна. Следует стремиться к максимально возможному получению пациентом адекватной дозы рибавирина. При непереносимости этой дозы уменьшение ее должно быть постепенным (по 200 мг). Прием рибавирина должен быть обязательным весь период лечения [31].

О важности адекватной дозы рибавирина в достижении УВО могут говорить и результаты исследования IDEAL. В ноябре 2003 г. Shering-Plough анонсировала начало исследования IDEAL по требованию FDA. Первоначальная цель запроса FDA — выяснить эффективность дозы Пегинтрона 1,0 мкг/кг по сравнению с 1,5 мкг/кг при применении в комбинации с аналогичной дозой рибавирина. В исследование была включена третья группа — терапии Пегасисом 180 мкг при применении в комбинации с другим дозовым режимом рибавирина. Результаты исследования показали, что устойчивый вирусологический ответ зависит от дозы рибавирина, полученной суммарно за весь период лечения. Снижение дозы рибавирина (для коррекции побочных эффектов) в данном исследовании проводилось не одинаково для Пегинтрона и Пегасиса: 200 мг для Пегинтрона и 400 мг для Пегасиса. Дизайн IDEAL позволил McNut-chison (Reuters, Январь '05) высказать предположение, что "Снижение дозы рибавирина не эквивалентны в двух группах исследования и могут, соответственно, вызвать погрешность в пользу ПегИнтрона".

В 2010 году опубликованы работы итальянских авторов, которые свидетельствуют о большей эффективности Пегасиса в достижении УВО, по сравнению с Пегинтроном. Целью исследований было сравнение эффективности и безопасности пегинтерферон альфа-2а в сравнении с пегинтерферон альфа-2b в комбинации с одинаковой дозой рибавирина у больных с хронической инфекцией ГС. В период с марта 2004 по декабрь 2006 года 408 пациентов были обследованы, из которых 320 (78%) были включены (проспективное, рандомизированное, открытое, неконтролируемое, одноцентровое) в исследование. Каждая группа состояла из 160 больных. Все пациенты были белыми, а базовые характеристики обеих групп были сходными. Больше больных в группе А, чем в группе В достигли УВО: 110 из 160 (68,8%) против 87 из 160 (54,4%), $p = 0,008$ [6]. Второе (независимое, рандомизированное, открытое, неконтролируемое, одноцентровое) исследование проводилось в период с сентября 2003 года по июнь 2007 года. 431 больной хроническим гепатитом С были включены

в исследование: 212 пациентов получали PegIFNa2a и 219 больных — PegIFNa2b. Базовые характеристики обеих групп были сходными. УВО в первой группе достигнут в большем количестве случаев: 66% против 54% соответственно, $p = 0,02$ [25].

О значении рибавирина в терапии ГС свидетельствуют и результаты 45-й международной конференции Европейского Общества по Изучению Печени (EASL), которая состоялась с 14 по 18 апреля 2010 г. в Вене, Австрия. Несмотря на то, что в этом году было представлено большое количество данных относительно новых препаратов для лечения ВГС (ингибиторы протеазы и полимеразы ВГС и др.), оптимизация текущего стандарта терапии с использованием ПегИФН и РБВ является актуальным вопросом, тем более, что при появлении первых ингибиторов протеазы ВГС, что ожидается в 2011–2012 г.г., ПегИФН и РБВ останутся основой терапии.

Таким образом, рациональная противовирусная терапия хронического ГС предполагает тщательное определение показаний и противопоказаний для ее проведения, которое осуществляется с учетом выявленных клинических, биохимических, вирусологических и гистологических показателей, а также влияния дополнительных факторов (алкогольная интоксикация, наркомания и др.) и сопутствующих заболеваний. При проведении специфической терапии хронического ГС должны использоваться противовирусные препараты и их комбинации с доказанной в контролируемых исследованиях эффективностью, в оптимальных для конкретного пациента дозах (расчет производится исходя из массы тела). Длительность курса проводимой терапии определяется с учетом особенностей течения заболевания у данного пациента (стадия болезни), свойств ВГС (генотип, уровень вирусной нагрузки) и кратности проводимой противовирусной терапии. На протяжении всего курса противовирусного лечения хронического ГС необходимо постоянное клиничко-лабораторное сопровождение больного, позволяющее оценить эффективность проводимой терапии и своевременно выявлять возможные побочные эффекты лекарственных средств для проведения в соответствии с этим коррекции схемы проводимой терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гепатит С: консенсус 2002, Национальный институт здоровья (США), 10-12 июня 2002. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. Информационный бюллетень № 2 (15). — 2002. — С. 3 — 11.
2. Лечение гепатита С. Конференция-консенсус. Париж, Франция, 27-28 февраля 2002 // Медицинская кафедра. — 2003. — Т. 1. — С. 124 — 141.
3. Материалы Парламентских слушаний. Наркомания в России: угроза нации. М. — 1998. — С. 2 — 3.
4. Онищенко Г.Г. О состоянии заболеваемости вирусными гепатитами в Российской Федерации и неотложных медицинских мерах по ее стабильности // Вопросы вирусологии. — 2001. — С. 4 — 7.
5. Шаханина И.Л., Радута О.И. Вирусные гепатиты в России: официальная статистика и экономические потери // Вакцинация. — 2001. — Т. 6. — № 18.
6. ANTONIO ASCIONE, MASSIMO DE LUCA, MARIA TERESA TARTAGLIONE, et al. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Is More Effective Than Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for Treating Chronic Hepatitis C Virus Infection. *GASTROENTEROLOGY* 2010;138:116 — 122.
7. Bain V, et al. 57th AASLD 2006; Abstract 388.
8. Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL, et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997;26:473 — 7.
9. Bronowicki J-P, et al. *Gastroenterology* 2006; 131: 1040
10. Diago M, Suarez D, Garcia-Villarreal L, et al. Multicenter randomized study comparing initial daily induction with high dose lymphoblastoid interferon vs. standard interferon treatment for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2001;64:460 — 5.
11. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, et al. Recombinant interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1506 — 10.
12. Dusheiko G, Main J, Thomas H, et al. Ribavirin treatment for patient with chronic hepatitis C: result of placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996;25:591 — 8.
13. Fried MW, Shiffman M, Sterling RK, et al. A multicenter, randomized trial of daily high-dose interferon-alfa 2b for the treatment of chronic hepatitis c: pretreatment stratification by viral burden and genotype. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3225 — 9.
14. Fried M, et al. 57th AASLD 2006; Abstract 3350
15. Global Epidemiology of HCV infection. Public health challenges for controlling HCV infection. Geneva, Switzerland, May 13-14, 2002. *Viral Hepatitis* 2002;11:7.
16. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:674 — 83.
17. Hadziyannis AS, Papaioannou C, Spanou F, et al. Induction interferon therapy in naive patients with chronic hepatitis C: increased end-of-treatment virological responses but absence of long-term benefit. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:551 — 7.
18. Hadziyannis S, et al. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346.
19. Herve S, Savoye G, Riachi G, et al. Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:495 — 500.
20. Hoofnagle J, Mullen K, Jones D, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha-interferon. *N Engl J Med* 1986;315:1575 — 8.
21. Lau JYN, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002;35:1002 — 9.
22. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;15:132:296 — 305.
23. Lindahl K, et al. *Hepatology* 2005; 41: 275
24. Manns MN, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: results of a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958 — 965.
25. MARIA GRAZIA RUMI, ALESSIO AGHEMO, GIAN MARIA PRATI, et al. Randomized Study of Peginterferon-a2a Plus Ribavirin vs Peginterferon-a2b Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C. *GASTROENTEROLOGY* 2010;138:108 — 115.
26. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485 — 92.
27. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26 (suppl. 1):2 — 10.
28. Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carries with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118:760 — 4.
29. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:121 — 5.
30. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778 — 89.
31. Reddy K, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 124
32. Seef LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999;27:10S-5S.

33. Tran TT, Martin P. Chronic Hepatitis C. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001;4:503–10.

34. Wendland BE. Nutritional guidelines for persons infected with the hepatitis C virus: a review of the literature. *Can J Diet Pract Res* 2001;62:7–15.

35. Witkowski JT, Robins RK, Sidwell RW, et al. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1-B-D-Ribofuranosil-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J Med Chem* 1972;15:1150–4.

36. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, et al. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000;47:845–51.

37. Yim CK. Understanding hepatitis C. *CANNT J* 2001 Jul – Sep; 11 (3): 24-30, 33-40, quiz 31-2:41–2.

38. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenach J et al. Peginterferon Alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666–72.

УДК: [616.36-002.2-022.7:578.891]-085.281

I.A. Анастасій

МІСЦЕ РИБАВІРИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

У статті представлені дані з історії терапії хронічного гепатиту С. Наведені сучасні протоколи ведення цих хворих, з точки зору доказової медицини. Показано значення рибавіріну в комплексній протівірусній терапії. Наголошується на важливості дозування рибавіріну для досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

UDC: [616.36-002.2-022.7:578.891]-085.281

Anastasiy I.A.

RIBAVIRINA ROLE IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

The article presents data on the history of therapy for chronic hepatitis C. The modern protocols of these patients from the standpoint of evidence based medicine. The importance of ribavirin in the complex antiviral therapy. Emphasized the importance of dosing of ribavirin in achieving sustained virological response.