



УДК 616.36-085.616-035.1

DOI: 10.22141/2308-2097.3.61.2016.79160



ШИПУЛИН В.П.,

КУЗЬМИНЕЦ А.А.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ 1 И 4 ГЕНОТИПАМИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С, ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

**Резюме.** Гепатит С является сегодня актуальной проблемой из-за невысокой эффективности и значительного количества побочных эффектов традиционной терапии. Особенно острой является проблема лечения вирусного гепатита С (ВГС) 1 и 4 генотипов, как наиболее устойчивых к традиционным схемам лечения. Решением этой проблемы, по всей видимости, является применение относительно новой группы противовирусных препаратов прямого действия (ПППД). В данной статье рассматриваются различные схемы лечения этими препаратами, механизм их действия и эффективность, а также сравниваются два наиболее эффективных и перспективных из имеющихся на мировом рынке ПППД — Harvoni (софосбувир/ледипасвир) и Viekira Pak (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир). Сравниваются также имеющиеся на сегодняшний день рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Канадской ассоциации по изучению печени (CASL) по лечению пациентов с ВГС 1 и 4 генотипов.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С.

По данным ВОЗ, около 150 млн человек во всем мире заражены вирусом гепатита С (ГС). Высокая вирулентность, длительное латентное течение заболевания до начала проявлений цирроза, высокая частота осложнений вместе с отсутствием (до недавнего времени) доступных высокоэффективных препаратов делают данное заболевание очень опасным. У значительного числа пациентов с хроническим ГС развивается цирроз или рак печени. Смертность от гепатита С составляет более 500 тысяч человек ежегодно [4].

Генотип 1 (с субтипами 1a и 1b) — наиболее частый генотип вируса гепатита С в мире. На него приходится 46–60 % случаев заболевания. Субтип 1a более распространен в США, а субтип 1b — в Европе (примерно 50 % случаев ВГС). На Евразийском континенте субтип 1b более распространен в Восточной Европе и в Азии с преобладанием в странах Южной Европы

и постсоциалистических странах, кроме Польши, в том числе в Украине [1, 6, 7].

На 2013 год в Украине насчитывалось 998 850 инфицированных ВГС, что составляло 2,2 % населения, и она находилась по заболеваемости ВГС на 7 месте в Европе и на 17 — в мире [1].

В данной статье мы сделаем обзор современного состояния в сфере разработки новых препаратов этой группы и рассмотрим самые эффективные препараты, используемые для лечения ВГС 1 и 4 генотипов, которые, как известно, наиболее сложны в лечении

Адрес для переписки с авторами:

Шипулин В.П.

E-mail: redact@i.ua

© Шипулин В.П., Кузьминец А.А., 2016

© «Гастроэнтерология», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

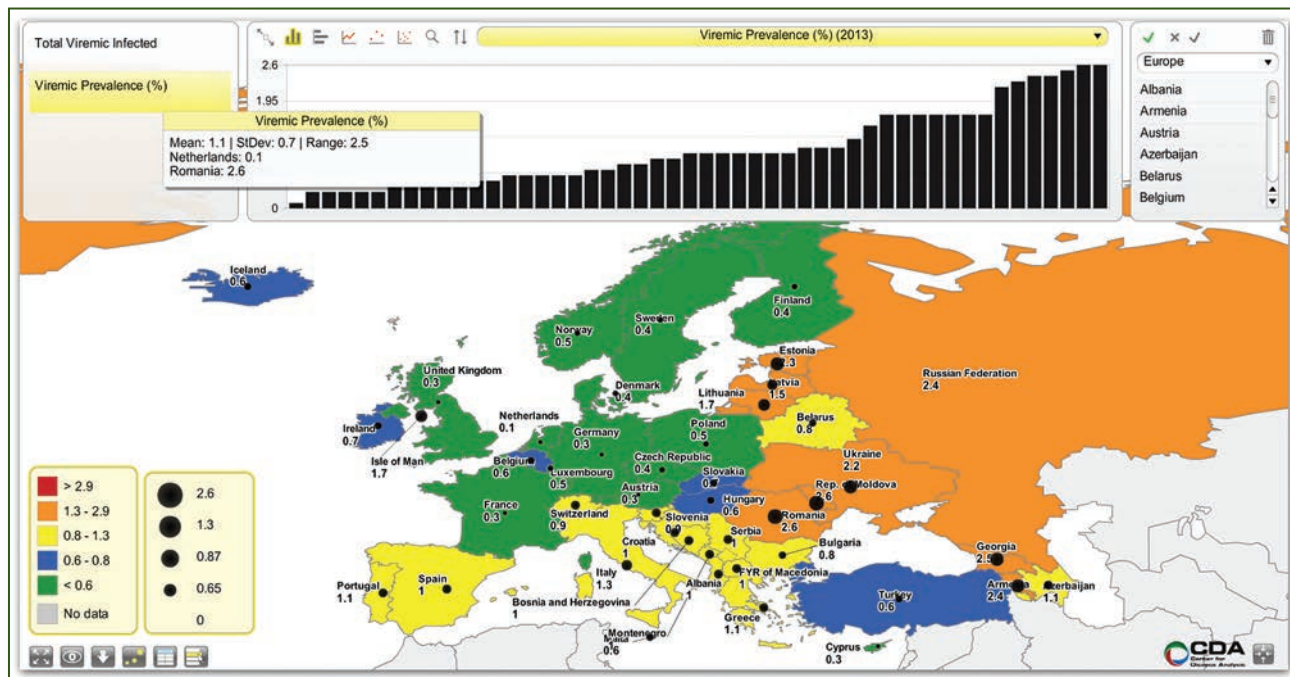


Рисунок 1 — Карта заболеваемости гепатитом С в Европе и мире [1]

и поэтому представляют наиболее актуальное направление в поиске новых препаратов.

Вирус гепатита С был открыт в 1989 году, до этого его называли «гепатит ни А ни В». Уже в 1990 году для его лечения использовался интерферон, в 1998 году к интерферону добавили рибавирин, а в 2001 году в схеме лечения появился пегилированный интерферон. В 2011 году в арсенале средств, применяемых для лечения хронического гепатита С, появился первый ингибитор протеаз (ИП) — боцепревир.

Схема пегинтерферон/рибавирин, которая до недавних пор являлась золотым стандартом лечения ХГС, имеет ряд существенных недостатков. К ним можно отнести недостаточную частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО). Она составляет до 79 % при генотипах 2 и 3 и до 45 % — при генотипе 1, а при высокой вирусной нагрузке при 1 генотипе ВГС (> 2 млн копий/мл) — всего 29 % [10]. Другим недостатком является высокая частота побочных эффектов, которая может уменьшать приверженность пациентов к лечению и обусловить отказ от лечения (более чем в половине случаев применения отмечались слабость и астения, головная боль, миалгии, в редких случаях наблюдались жизнеугрожающие состояния). Это обусловлено тем, что интерферон, обладая многогранным механизмом воздействия на организм, параллельно с противовирусным обладает и антипролиферативным действием, угнетая синтез белка и пролиферацию клеток, а также активируя иммунопротеасомы, стимулирует катаболические реакции. Вместе с тем он является мощным иммуномодулятором (в т.ч. активирует НК-клетки и макрофаги, способствуя цитотоксическим реакциям), что делает невозможным его применение у отдельных категорий пациентов, в частности с аутоиммунны-

ми заболеваниями и после трансплантации органов. Рибавирин — нуклеозидный ингибитор, также имеет побочные эффекты. Механизм его действия изучен не до конца. Предполагается, что в отношении РНК-содержащих вирусов он, будучи аналогом гуанозина или аденозина (в зависимости от вращения карбоксамидной группы), вызывает мутации в РНК-зависимой репликации вирусов. Абсолютными противопоказаниями к назначению интерферона и рибавирина являются: психозы или эпилепсия; беременность или нежелание пары соблюдать достаточную контрацепцию; тяжелые сопутствующие заболевания, включая заболевания сетчатки, аутоиммунные заболевания щитовидной железы; декомпенсированные заболевания печени. Серьезными противопоказаниями, при которых данная схема лечения не рекомендуется, являются нейтропения (< 1500/мм<sup>3</sup>) и/или тромбоцитопения (≤ 90 000/мм<sup>3</sup>); относительными (применение может быть возможным в квалифицированных центрах под тщательным контролем) — прогрессирующие заболевания печени (согласно рекомендациям EASL) [3]. Серьезным недостатком назначения ИФН-терапии является сильная зависимость результата от генотипа пациента (полиморфизма гена интерлейкина IL-28В).

С появлением ИП началась новая эра в развитии лекарственных средств для лечения ВГС — эра противовирусных препаратов прямого действия (ПППД). С тех пор арсенал средств для лечения гепатита С начал стремительно расширяться. После боцепревира на рынок вышел телапревир (препараты первого поколения), затем, спустя два года — софосбувир (первый из препаратов второго поколения). Последние же годы стали судьбоносными в разработке новых лекарственных средств для лечения ВГС. 2014 стал годом

появления первой безынтерфероновой схемы лечения ВГС — софосбувир + рибавирин. В том же году появились симепревивр и даклатасвир (для лечения генотипов 1 и 4), а также их безынтерфероновые комбинации с софосбувиром. На момент написания статьи существует более 26 анти-ВГС ПППД. Около 10 препаратов уже одобрены для этиотропного лечения вирусного гепатита С. Для лечения ВГС 1 и 4 генотипов в руководстве EASL предусмотрено четыре безынтерфероновые схемы: софосбувир/ледипасвир, омбитасвир/паритапревивр/ритонавир + дасабувир (без дасабувира для генотипа 4), симепревивр/софосбувир и софосбувир/даклатасвир (относительно новая, в рекомендации AASLD внесена 7 августа 2015 г.). Все эти препараты проходили рассмотрение в FDA как приоритетные. В 2014 году FDA выделило два инновационных: Harvoni (софосбувир/ледипасвир, в дальнейшем SOF/LDV), и Viekira Pak (омбитасвир/паритапревивр/ритонавир + дасабувир, в дальнейшем OMB/PTV/r + DBV), характеризуя их как «выдающиеся новые препараты», «первые в своем классе» и присвоив им статус «терапии прорыва» [2].

Эффективность ПППД обусловлена их таргетным воздействием на критические для жизненного цикла структуры вируса. Ингибиторы протеаз (препараты, которые заканчиваются на -превиг — паритапревивр, симепревивр и т.д.), останавливающие трансляцию и процессинг белка, нарушают работу вирусной протеазы NS3, которая в комплексе со своим кофактором NS4A выполняет функцию нарезания оставшейся части полипротеина на неструктурные белки ВГС и участвует в их процессинге. Из-за этого протеаза NS3 является жизненно необходимой в процессе ре-

пликации вируса. Данная группа препаратов является наиболее многочисленной на сегодняшний день. Белок NS5A, хотя и не является ферментом, играет важную роль в репликации РНК ВГС, модулируя клеточных сигнальных путей, а также имеет способность регулировать интерферон-опосредованную реакцию клеток-хозяев, поэтому является ключевым медиатором в регулировании функции клетки-хозяина и активности ВГС [12]. Также было показано, что он модулирует полимеразную активность белка NS5B [13]. На него воздействуют препараты, название которых оканчивается на -асвиг (даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир), которые останавливают сборку вируса. А ингибиторы NS5B (вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы), название которых оканчивается на -бувиг — софосбувир (нуклеозидный) и дасабувир (ненуклеозидный), нарушают репликацию вирусной РНК ВГС. Рекомендуемая продолжительность лечения в большинстве случаев составляет 12 недель или 24 недели для пациентов с циррозом печени [11].

Помимо уже присутствующих на рынке, в каждом классе ПППД существуют еще несколько препаратов, находящихся в стадии испытаний.

Изучаются такие виды лекарственных средств, как ингибиторы циклофилина (СурА) [23], эрлотиниб как ингибитор рецепторов эпидермального ростового фактора гепатоцитов, ингибитор рецепторов-«мусорщиков» SR-BI (ITX5061) и CD81, а также принципиально новый — анти-miR-122. Микро-РНК miR-122 является очень перспективной и пока малоиспользуемой в диагностике и лечении разнообразных заболеваний печени [24]. Так, будучи собственной клеточной РНК гепатоцита, она, соединяясь с 5'-концом

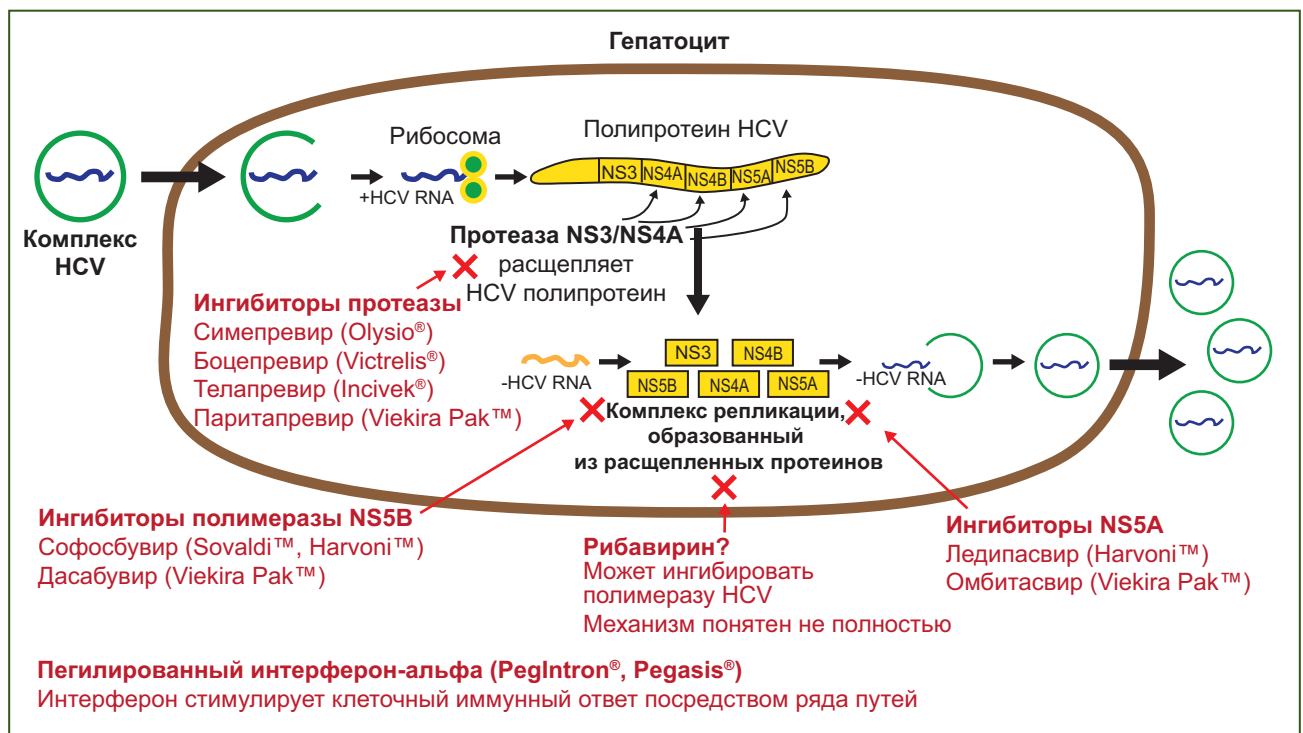


Рисунок 2 — Механизм действия анти-ВГС препаратов [15]



вирусной РНК, стимулирует ее трансляцию. Исследования *in vitro* показали, что витамин D может уменьшить вирусную репликацию [25]. Его клинические испытания только ожидаются [26, 27]. Было показано, что нарингенин блокирует внутриклеточную сборку вирусных частиц, не влияя на внутриклеточные уровни вирусных РНК или белков. Есть сведения, что оксиматрин, экстракт корня азиатского растения, имеет противовирусную активность в отношении HCV в клеточных культурах и моделях на животных. Малые исследования на людях показали положительные результаты и отсутствие серьезных побочных эффектов, но были недостаточны, чтобы обобщить выводы [28].

Как видим, все эти группы препаратов действуют на один из жизненно важных этапов репликации вируса. Однако, как показали исследования, наибольшая эффективность достигается при блокировании нескольких этапов жизненного цикла ВГС, поэтому ПППД, особенно при безынтерфероновом лечении, применяются в комбинациях. SOF/LDV и OMB/PTV/г + DBV, приведенные выше, являются именно такими комбинациями, обеспечивающими высочайшую эффективность лечения ВГС. Их мы и рассмотрим ниже. Также стоит заметить, что в Японии зарегистрирована схема лечения ВГС 1 генотипа асунапревир/даклатасвир (ингибитор протеаз NS3/NS4A и белка NS5A). В России тоже недавно зарегистрировали эту схему лечения (08.2015) [9] наряду со схемой OMB/PTV/г + DBV (04.2015). Заявлено об эффективности комбинации софосбувира и велпатасвира (экспериментального ингибитора белка NS5A) при всех генотипах ВГС. Главное преимущество исследуемой комбинации — отсутствие необходимости устанавливать генотип вируса [22]. Также FDA приняла заявку на регистрацию комбинации grazoprevir/елбасвир (grazoprevir/elbasvir) (ингибитор протеаз NS3/NS4A и белка NS5A) для лечения ВГС 1, 4 и 6 генотипов со статусом приоритетной к рассмотрению в конце июля 2015 года, которая в настоящее время проходит клинические исследования [10].

Следует отметить, что новое, второе поколение ПППД оказалось настолько эффективным, что даже повлекло за собой исключение из клинической практики ПППД первого поколения, которые теперь внесены в нерекомендуемые в протоколах AASLD и CASL и оставлены как альтернатива в случае недоступности ПППД 2 поколения в рекомендациях EASL. Производитель оригинального боцепревира (Vidtelis) даже объявил о добровольном прекращении производства и дистрибуции этого препарата на территории США к декабрю 2015 года и не рекомендовал врачам назначать этот препарат новым пациентам [21]. В настоящий момент в Украине из ПППД зарегистрированы боцепревир (Віктреліс, 26.07.2012), телапревир (Інсиво, 18.03.2014), симепревир (Олізіо, 06.03.2015) и софосбувир (Совалді, 09.10.2015) [19].

Эффективность ПППД, как следует из прямой противовирусной направленности, не зависит от ге-

нотипа пациента. В отличие от интерферона перечень противопоказаний для их применения невелик. На основании имеющихся данных не существует абсолютных противопоказаний к использованию ПППД, утвержденных в регионе Европейского сообщества в 2015 году [3]. Беременность не является абсолютным противопоказанием (оба рассматриваемых препарата — SOF/LDV и OMB/PTV/г + DBV — относятся к категории В). В графе «противопоказания» для SOF/LDV указано «нет», для OMB/PTV/г + DBV — рибавирин при его использовании вместе с данным препаратом, тяжелая печеночная недостаточность и совместное назначение с препаратами, являющимися сильными индукторами цитохромов P3A и P450 2C8. Осторожность необходима при использовании софосбувира у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Сочетание OMB/PTV/г + DBV проходит оценивание в лечении пациентов с декомпенсированным циррозом стадии В по Чайлду — Пью и противопоказано пациентам с декомпенсированным циррозом стадии С по Чайлду — Пью [3]. Побочные эффекты с частотой  $\geq 5\%$ , такие как тошнота, бессонница, усталость, головная боль, диарея, зуд, кожные реакции (особенно при применении с рибавирином), также оцениваются как незначительные [8, 18]. Здесь нужно уточнить, что многие из приведенных жалоб характерны и для клинической симптоматики ВГС (интоксикация — слабость, быстрая утомляемость, астения, снижение или полное отсутствие аппетита, тошнота), из-за чего можно предположить, что блокировка жизнедеятельности вируса приводит к временному нарушению работы органов и систем, в клетках которых он реплицируется. Не исключена и возможная роль психогенного фактора в развитии вышеуказанных нарушений самочувствия. Эти предположения подтверждаются результатами анализа плацебо-контролируемых исследований, например SAPPHERE II. Из него следует, что объективность таких нежелательных явлений (НЯ), как усталость, головная боль, а для ранее лечившихся — и всех остальных НЯ, кроме зуда, недостоверна, что позволяет заподозрить в их развитии роль факторов, отличных от действия исследуемых препаратов.

Из лабораторных нарушений выделяют: при применении OMB/PTV/г + DBV — повышение активности АЛТ в 5 и более раз ( $< 3\%$ ); SOF/LDV — повышение уровня билирубина более чем в 1,5 раза ( $< 3\%$ ), кратковременное асимптоматическое повышение липазы более чем в 3 раза ( $< 3\%$ ); сообщалось об изолированных бессимптомных повышениях креатинкиназы. При применении этих препаратов с рибавирином частота побочных эффектов заметно возросла, наблюдалось также повышение уровня билирубина в 2 и более раза выше нормы (15%). Снижение уровня гемоглобина на 2–4 г/дл наблюдалось при применении OMB/PTV/г + DBV в сочетании с рибавирином (на 0,5 г/дл — без рибавирина).

Что касается лекарственных взаимодействий, то четко описан только риск развития серьезной сим-

птомной брадикардии с потенциальным летальным исходом при одновременном приеме с амиодароном и другим ПППД (другим ингибитором NS5A или симепревиrom). Остальные взаимодействия, вероятнее всего, внесены из единичных сообщений о случаях несовместимости.

3D (от 3DAA — 3-ПППД) режим включает усиленный ритонавиром ингибитор протеазы паритапревир (ABT-450), NS5A-ингибитор омбитасвир (ABT-267) и нуклеозидный ингибитор полимеразы дасабувир (ABT-333). Сочетание трех различных механизмов действия прерывает процесс репликации вируса гепатита С и способствует достижению устойчивого вирусологического ответа у разных групп пациентов [14]. Утвержден для лечения 1 генотипа и без дасабувира — для 4 генотипа.

Препарат Harvoni представляет собой комбинацию нуклеотидного ингибитора NS5B — софосбувира (также доступен отдельно под брендовым торговым названием Sovaldi) и ингибитора NS5A — ледипасвира. Данная комбинация оказалась очень эффективной и позволяет в большинстве случаев достичь УВО без назначения рибавирина. Утвержден для лечения 1, 4–6 генотипов [14].

По обоим препаратам проведено немало исследований.

Есть результаты обширной программы клинических исследований, посвященных изучению эффективности OMB/PTV/г + DBV, среди разных категорий пациентов: не леченных ранее и ранее пролеченных интерферонсодержащей терапией, с генотипом ВГС 1a и 1b в специфических популяциях (у пациентов с циррозом, ВИЧ-коинфекцией, после трансплантации печени и т.д.). Исследовалась различная длительность терапии (12 и 24 недели) и необходимость использования рибавирина. В рекомендации вошли только те схемы назначения, которые показали наилучшую эффективность: 99 % для генотипа 1b, включая пациентов с циррозом (исследования PEARL II, PEARL III, TURQUOISE II), 96 % для генотипа 1a без цирроза (SAPPHIRE I, SAPPHIRE II и PEARL IV) и 94 % для генотипа 1a с циррозом (TURQUOISE II). Более того, эффективность лечения достигала 100 % в безрибавириновых схемах у пациентов с генотипом ВГС 1b без цирроза (исследование PEARL II) и с генотипом 1b и циррозом печени (исследование TURQUOISE III). При этом у подавляющего большинства пациентов во всех исследованиях эффективность была достигнута уже на этапе быстрого вирусологического ответа через 4 недели после начала лечения (RVR).

Имеются данные по результатам трех исследований, посвященных изучению эффективности SOF/LDV у пациентов с 1a и 1b генотипами ВГС: среди ранее не леченных пациентов без цирроза при длительности терапии 8 и 12 недель, среди ранее не леченных пациентов с циррозом и без него и среди пациентов, ранее неудачно лечившихся от ВГС, в том числе с применением ИП. SVR12 в подавляющем большин-

стве из них превышает 95 %. Лишь для пациентов с генотипом 1a, циррозом печени, «неответчиков» на лечение ИП при применении неадекватных схем лечения SVR12 снижался до 86 %, а также у пациентов с ВГС с полиморфизмом NS5A, ассоциированным с резистентностью к лечению, уровень рецидивов составил 22 %. При применении максимально агрессивных схем SVR12 во всех исследованных категориях не опускался ниже 96 % (доходя до 100 % в безрибавириновых схемах) и число рецидивов стремилось к 0.

На сегодняшний день оба препарата одобрены FDA и внесены в европейское, американское и канадское руководства профессиональных гепатологических ассоциаций [3, 16, 17]. В руководстве США — AASLD — до 7 августа 2015 года, помимо вышеупомянутых двух схем, была внесена рекомендация софосбувир 400 мг + даклатасвир 80 мг (ингибитор NS5A, аналог ледипасвира) 12 недель при ВГС генотипов 1–3 без цирроза (класс I, уровень B) и 24 недели + рибавирин при заболевании с циррозом (класс IIА, уровень B), а в европейском руководстве это сочетание препаратов рекомендуется для всех генотипов; в то время как в канадском руководстве оно причислено к схемам лечения на этапе разработки.

Далее мы приведем сравнение рекомендаций из руководств EASL, AASLD и CASL по ведению пациентов с вирусным гепатитом С 1 и 4 генотипов и попробуем найти общие принципы ведения пациентов на терапии ПППД. Европейское руководство EASL содержит таблицы по ведению нелеченых пациентов разных генотипов без цирроза, с компенсированным циррозом (класс А по Чайлду — Пью), включая ранее не получавших терапию; и пациентов, не достигших SVR при терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, а также пациентов, ранее потерпевших неудачу в лечении ВГС при помощи ПППД-содержащих схем. Американское руководство AASLD лишено сводных таблиц и имеет лишь блоки рекомендаций и контррекомендаций с пояснениями в тексте, что несколько затрудняет сравнение. Канадское руководство CASL содержит таблицы с рекомендациями по лечению ВГС каждого генотипа отдельно, причем разделяя нелеченых и ранее лечившихся пациентов, больных с циррозом и без него. В таблице есть колонки «рекомендуемая схема», «альтернативная схема», «альтернативная (ИФН-содержащая) схема» и «нерекомендуемая схема». Генотипы 4, 5 и 6 имеют одинаковые рекомендации.

### **Ведение нелеченых пациентов**

В рекомендациях EASL у пациентов с 1 и 4 генотипами ВГС рекомендуется применять SOF + LPV в течение 12 недель. При наличии цирроза схема дополняется рибавирином или, при наличии противопоказаний к его применению, продлевается до 24 недель. В рекомендациях AASLD уточняется, что при применении этой схемы нет разницы в частоте достижения SVR12 у пациентов с циррозом или без него. Для комбинации OMB/PTV/г + DBV во всех руковод-

ствах (EASL, AASLD и CASL) основной схемой является применение в течение 12 недель с рибавирином, за исключением пациентов с генотипом 1b без цирроза, у которых в схему не включают рибавирин, и пациентов с генотипом 1a и циррозом. Для последних EASL рекомендует продлить основную схему (с рибавирином) до 24 недель. CASL же рекомендует такое продление только у тех пациентов с генотипом 1a, которые были «нуль-ответчиками» на предшествующую двойную терапию PegIFN/RBV.

AASLD не делает различий между пациентами с ВГС 4 генотипа с циррозом или без него и вообще не рекомендует ИФН-содержащие схемы как менее оптимальные. В рекомендациях AASLD указано, что SOF + DAC и SOF + SMV при циррозе следует применять в течение 24 недель, тогда как в EASL и CASL при циррозе — 12 недель с рибавирином и 24 недели без рибавирина при наличии противопоказаний к последнему.

В то же время в консенсусных руководствах Канадской ассоциации по лечению печени ледипасвир/софосбувир рекомендуется дополнять рибавирином для лечения всех пациентов с ВГС 1 генотипа, сопровождающегося циррозом, ранее завершивших лечение неудачей; эту схему CASL, как и AASLD, рекомендуют использовать 12 недель даже у пациентов с циррозом. Для лечения 4 генотипа руководства CASL и AASLD предлагают безинтерфероновую схему SOF + RBV, которая не рекомендуется в руководстве EASL.

### Ранее пролеченные пациенты

Тактика ведения ранее лечившихся пациентов в руководствах EASL и AASLD зависит от примененной схемы лечения и поэтому затруднительна для сравнения в таблице. В руководствах CASL таблица намного проще, но под ней даются обширные пояснения и сноски, что усложняет восприятие. В целом многие из них сводятся к тому, что не следует лечить повторно теми же схемами, лечение которыми привело к неудаче, не следует лечить ИФН- и SMV-содержащими схемами пациентов-«неответчиков», длительность терапии для таких пациентов обычно максимальна, пациенты с рецидивом и частичным ответом должны быть проверяемы на HCV RNA; если она  $\leq 25$  МЕ/мл, то применение текущей схемы продолжается, если нет — лечение следует прекратить. Для генотипа 4 в CASL отдельной таблицы схем лечения данной категории пациентов не предусмотрено.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что руководства EASL и CASL дают во многом сходные рекомендации, а AASLD ощутимо отличается от них, в частности давая одни рекомендации для лечения пациентов как с генотипом 4 ВГС с компенсированным циррозом, так и без него, а также тем, что они ориентированы на последние разработки и заносят в нереконструируемые ИФН-содержащие схемы лечения и схемы, включающие ПППД 1-го поколения. EASL сначала описывает ИФН-содержащие схемы лечения, а потом безинтерфероновые, тогда как руководство CASL де-

лает упор на безинтерфероновую терапию, приводя ИФН-содержащие схемы как альтернативные.

В руководстве AASLD указано: «Профили безопасности всех рекомендованных выше режимов превосходят. В фазах III многочисленных программ исследований менее 1 % пациентов без цирроза прекратили лечение досрочно и побочные эффекты были умеренными. Большинство побочных явлений наблюдались в рибавириносодержащих схемах. Частота прекращения лечения была выше у пациентов с циррозом печени (примерно 2 % в некоторых исследованиях), но по-прежнему она была весьма низка».

Канадские рекомендации можно считать самыми щадящими, простыми для понимания, в особенности в разделе лечения пациентов, ранее потерпевших неудачу в лечении.

В применении ПППД имеет значение определение резистентности ВГС к назначаемым препаратам. На сегодня известно три типа мутаций вирусного генома, ответственных за резистентность ВГС к ПППД. Из них, согласно рекомендациям EASL, только наличие Q80K-полиморфизма должно быть проверено при лечении пациентов Пег-ИФН + РБВ + СИМ, так как только он имеет существенное влияние на результат лечения у пациентов с генотипом ВГС 1a. Однако есть данные о возможной значимости мутаций, вызывающих резистентность к другим препаратам. Так, в исследовании схемы SOF/LDV (ION-2, пациенты, ранее безуспешно лечившиеся) у пациентов с полиморфизмом NS5A уровень рецидивов при 12-недельном лечении составил 22 % против 2 % у не имевших этого полиморфизма. Но при 24-недельном курсе он составил 0 % для обеих категорий.

### Выводы

Лечение гепатита С составляет серьезную проблему для здравоохранения на сегодняшний день. Особенно актуальной является проблема лечения ВГС 1 и 4 генотипов, как наиболее устойчивых к традиционным схемам лечения генотипов. В Европе, в том числе в Украине, более распространен субтип 1b. Лечение интерфероном имеет ряд существенных недостатков и невысокую эффективность даже при применении с рибавирином. Решением этой проблемы является применение противовирусных препаратов прямого действия, и в частности переход на безинтерфероновые схемы лечения, эффективность которых приближается к 100 %. Их недостатком можно назвать разве что очень высокую стоимость лечения, которая, надеюсь, будет уменьшаться с появлением новых представителей этой группы препаратов, а также генериков. На сегодняшний день в высокоразвитых странах, особенно в США, имеется тенденция к постепенному переходу на безинтерфероновые схемы лечения.

Наиболее передовыми в мире сейчас являются безинтерфероновые схемы SOF/LDV и OMB/PTV/r + DBV (т.н. 3D-режим).

Получено 04.06.16 ■

Шипулін В.П., Кузьминець А.А.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### ОСОБЛИВОСТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ІНФІКОВАНИХ 1 І 4 ГЕНОТИПАМИ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С, ПРОТИВІРУСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОЇ ДІЇ

**Резюме.** Лікування ВГС 1 і 4 генотипів є актуальною проблемою на сьогодні через високу стійкість до традиційної терапії. Вирішенням цієї проблеми, вочевидь, є застосування відносно нової групи противірусних препаратів прямої дії (ПППД). У даній статті розглядаються різні схеми лікування цими препаратами, механізм їх дії та ефективність, а також порівнюються два найбільш ефективні й перспективні із наявних сьогодні на світовому ринку ПППД — Harvoni (со-

фосбувір/ледіпасвір) та Viekira Pak (омбітасвір/паритапревір/ритонавір + дасабувір). Порівнюються також наявні на сьогодні рекомендації Європейської асоціації з дослідження печінки (EASL), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) та Канадської асоціації з дослідження печінки (CASL) щодо лікування пацієнтів із ВГС 1 та 4 генотипів.

**Ключові слова:** вірусний гепатит С.

Shypulin V.P., Kuzminets A.A.

National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

### FEATURES OF TREATMENT OF PATIENTS INFECTED WITH HEPATITIS C VIRUS GENOTYPES 1 AND 4 BY DIRECT-ACTING ANTIVIRAL DRUGS

**Summary.** Hepatitis C is an urgent problem today because of the low efficiency and a significant number of side effects of conventional therapy. The problem of the treatment of hepatitis C virus (HCV) genotypes 1 and 4 is particularly acute, as they are the most resistant to traditional treatment regimens. The solution to this problem, apparently, is the use of a relatively new group of direct-acting antiviral drugs (DAAD). This article discusses the various schemes of treatment with these products, their mechanism of action and effectiveness, as well as

compares two of the most effective and promising DAAD available on the global market — Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir) and Viekira Pak (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir). Current guidelines of the European Association for the Study of the Liver (EASL), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the Canadian Association for the Study of the Liver (CASL) on the treatment of patients with HCV genotypes 1 and 4 are also compared.

**Key words:** viral hepatitis C.