



# Тройная терапия в лечении хронического гепатита С: эффективность применения

*21 марта 2012 г. в рамках XVII Российского конгресса «Гепатология сегодня» при участии компании Janssen состоялся сателлитный симпозиум «Правильный выбор в лечении пациентов с хроническим гепатитом С», посвященный вопросам целесообразности применения ингибитора протеазы вируса гепатита С Телапревир у различных категорий пациентов: с выраженным фиброзом или циррозом печени у тех, кто уже проходил курс противовирусного лечения, но не достиг устойчивого вирусологического ответа, у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.*

## Лечить больного сегодня или отложить на завтра

**Н**и для кого не секрет, что именно сейчас, с появлением селективных ингибиторов протеазы вируса гепатита С, начинается новая эра в лечении гепатита С. Уже представлены данные международных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы, убедительно доказывающих преимущества тройной терапии, включающей в себя, помимо пегилированного интерферона и рибавирина, новый препарат Телапревир. Однако прежде чем появятся принципиально новые схемы лечения (возможно, вообще безынтерфероновые), должно пройти время. Инфекционисты, гастроэнтерологи и гепатологи стоят перед непростой дилеммой: следует ли начинать лечение пациентов с гепатитом С немедленно, применяя классическую схему «пегилированный интерферон + рибавирин», или разумнее подождать, пока новые препараты не будут одобрены для медицинского применения в лечении пациентов с хроническим гепатитом С

(ХГС) в РФ. Открывший работу симпозиума С.Н. БАЦКИХ, к.м.н., научный сотрудник НККДЦ ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, дал в своем выступлении развернутый ответ на этот непростой вопрос.

Принимая решение о начале терапии или предлагая пациенту подождать, врач должен руководствоваться рядом определяющих факторов. С.Н. Бацких условно разделил эти факторы на три группы – факторы пациента, вируса, терапии – и описал каждую группу подробно.

Одним из наиболее значимых факторов пациента является стадия фиброза печени. Как показали результаты исследования POWeR, устойчивого вирусологического ответа (УВО) удалось достичь у 74% пациентов с фиброзом 0-й или 1-й стадии и только у 38% больных с циррозом печени. Особенно актуально это для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 1-го генотипа, поскольку в этой группе больных прослеживается наиболее выраженная корреляция

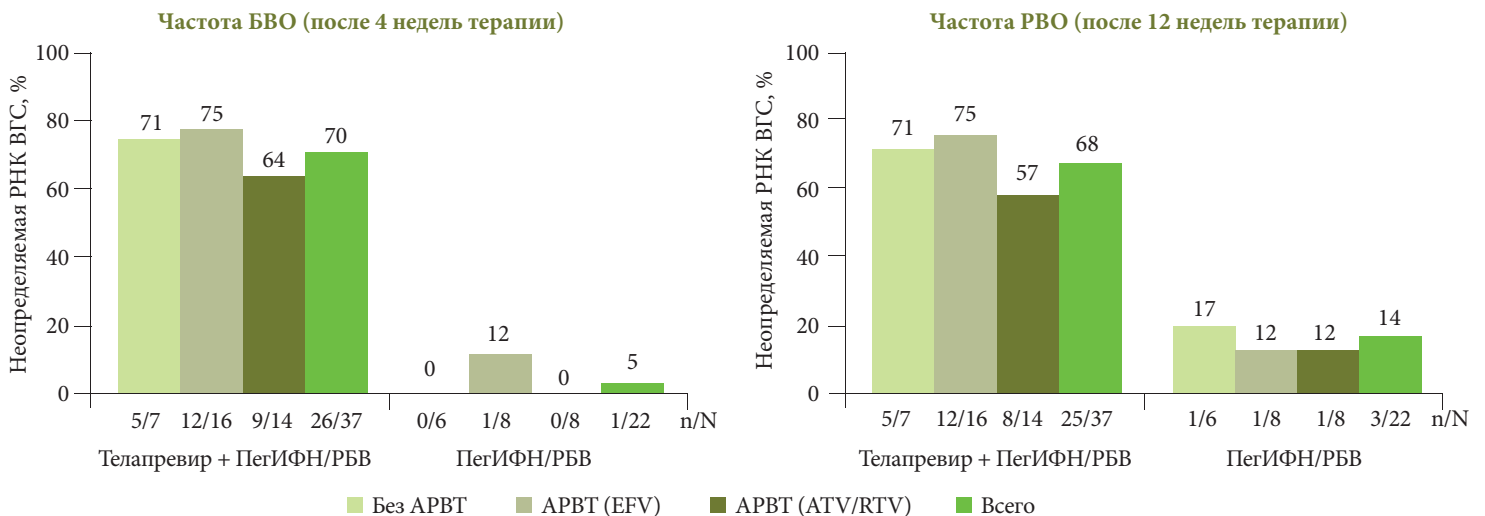


К.м.н. С.Н. Бацких

между стадией фиброза и ответом на классическую двойную противовирусную терапию.

Эффективность тройной терапии также зависит от стадии фиброза печени, но в меньшей степени, а значит, больные, у которых диагностирован фиброз 3-й или 4-й стадии по шкале Metavir, особенно остро нуждаются в новых схемах лечения. Ведущие эксперты – авторы международных рекомендаций по лечению гепатита С – считают, что лечение пациентов с продви-

## «Правильный выбор в лечении пациентов с хроническим гепатитом С»



ВГС – вирус гепатита С; БВО – быстрый вирусологический ответ; РВО – ранний вирусологический ответ; ПегИФН/РБВ – пегилированный интерферон/рибавирин; АРВТ – антиретровирусная терапия; EFV – эфавиренц; ATV/RTV – атазанавир/ритонавир.

Исследование 110: высокая частота БВО и РВО при терапии «Телапревир + ПегИФН/РБВ» у ВГС/ВИЧ-коинфицированных пациентов:

- одинаковая эффективность наблюдалась в группах с АРВТ и без АРВТ;
- тошнота, кожный зуд, головокружение и лихорадка чаще встречались при применении Телапревира;
- фармакокинетические взаимодействия с АРВТ были незначимыми.

Рис. 1. Эффективность противовирусной терапии «Телапревир/пегилированный интерферон/рибавирин» у ВГС/ВИЧ-коинфицированных пациентов\*

\* Sulkowski M. et al. // CROI. 2011. Abstract 146LB.

нутой стадией фиброза должно начинаться безотлагательно. Чтобы принять правильное решение о выборе терапии, необходимо обратить внимание на другие факторы пациента, например на полиморфизм гена, ответственного за синтез интерлейкина 28В (IL-28В), который является представителем интерферонов-лямбда, или интерферонов 3-го типа, обладающих сильным противовирусным действием и подавляющих репликацию вируса гепатита С. При этом следует помнить, что полиморфизм гена IL-28В оказывает выраженное влияние на прогноз лечения только у пациентов с 1-м генотипом вируса, причем это относится как к классическому методу лечения на основе интерферона и рибавирин, так и к новым схемам тройной терапии. Резюмируя эту часть своего доклада, С.Н. Бацких отметил, что приступать к лечению больных с 1-м генотипом вируса и

генотипом СС IL-28В, используя новые схемы тройной противовирусной терапии, можно уже сегодня, поскольку у этой группы пациентов классическая противовирусная терапия интерфероном и рибавирином достаточно эффективна. Следующим фактором, влияющим на эффективность лечения гепатита С, является инсулинорезистентность. Действительно, пациенты с 1-м генотипом вируса, у которых наблюдалась нарушенная толерантность к глюкозе, достоверно хуже отвечали на противовирусную терапию двумя препаратами. В настоящее время в исследованиях L. Serfaty и соавт. получены данные о влиянии инсулинорезистентности на вероятность достижения УВО у пациентов, инфицированных вирусом 1-го генотипа, на фоне тройной терапии (как среди больных, не получавших лечения, так и с предшествующей неудачей терапии). Было по-

казано, что даже наличие у пациента выраженной инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR > 4) не оказывало значимого эффекта на частоту достижения УВО при противовирусной терапии с включением ингибитора протеазы – Телапревира. Наоборот, УВО у таких больных был ассоциирован со снижением уровня инсулинорезистентности. Важным прогностическим фактором эффективности лечения гепатита С является наличие у больного сопутствующей ВИЧ-инфекции. Сочетание этих двух инфекций является весьма распространенным: по данным зарубежных источников, в США и Европе около 33% ВИЧ-инфицированных заражены также вирусом гепатита С (ВГС). В России количество пациентов с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с ВГС, достигает 80%. Как известно, ВИЧ-инфекция негативно влияет на течение гепатита С:



Исследования PROVE-1 и PROVE-2: не леченные ранее пациенты с 1-м генотипом вируса гепатита С.

Рис. 2. Эффективность противовирусной терапии с Телапревиром в зависимости от возраста больного\*

\* Everson G.T. et al. // AASLD. 2009. Abstract 1565.

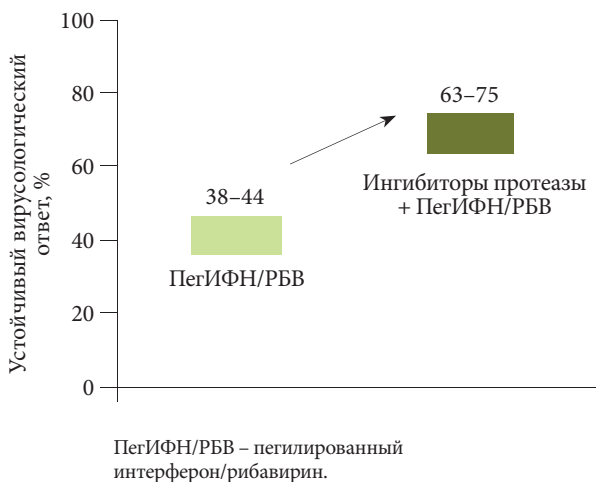


Рис. 3. Текущие и ожидаемые показатели эффективности противовирусной терапии у не леченных ранее пациентов с генотипом 1 вируса гепатита С\*

\* Адаптировано по [1, 2].

в нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС наблюдались более высокие уровни вирусной нагрузки, ускоренное прогрессирование фиброза печени и формирования цирроза и более тяжелое клиническое течение заболевания по сравнению с пациентами, инфицированными только ВГС, сниженные эффективности противовирусной терапии ВГС; кроме того, антиретровирусная терапия (АРВТ) при наличии гепатита С чаще приводит к развитию гепатотоксичности. ВИЧ-инфекция, усугубляя тяжесть и способствуя прогрессированию поражения печени, является ведущей причиной смерти у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Терапия интерфероном в сочетании с рибавирином у таких больных обладает не очень высокой эффективностью (УВО удается достичь менее чем в 40% случаев), но добавление Телапревир позволяет в большинстве случаев добиться раннего и/или быстрого вирусологического ответа (рис. 1). По предварительным результатам исследования I10, пациенты, получавшие Телапревир, чаще страдали от головной боли, лихорадки, головокружения и зуда, но значимых взаимодействий с препаратами АРВТ у Телапревир отмечено не было, а проведение АРВТ одновременно с лечением гепатита С на эффективность последнего влияния не оказывало. Безусловно, необходимы дополнительные исследования по эффективности и безопасности тройной терапии гепатита С у пациентов с коинфекцией ВИЧ, однако уже сейчас имеются данные, указывающие, что таким больным показано лечение с использованием препаратов прямого противовирусного действия – ингибиторов протеазы вируса гепатита С. Еще одним немаловажным фактором, влияющим на эффективность лечения гепатита С, является возраст. Молодые пациенты чаще отвечают на терапию пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином, чем пожилые. Исследования

WIN-R показало, что пациенты в возрасте 18–25 лет существенно чаще, чем люди более старшего возраста, достигают УВО (при этом эффективность лечения среди больных от 26 до 35 лет достоверно не отличалась от этого показателя среди пятидесяти- и шестидесятилетних). Для использования тройной терапии возраст не является серьезным препятствием – Телапревир существенно увеличивает вероятность достижения УВО у пациентов старших возрастных групп (рис. 2). Эффективность существующих схем лечения зависит от расовой принадлежности пациента: известно, что люди негроидной расы хуже, чем европеоиды, отвечают на терапию интерфероном и рибавирином. Эта закономерность прослеживается и после добавления в схему лечения ингибитора протеазы вируса гепатита С, однако тройная терапия у таких больных в среднем более эффективна, чем двойная, а «расовые» проблемы с ответом на лечение выражены меньше, поэтому чернокожие пациенты при прочих равных условиях в большей степени нуждаются в противовирусной терапии с использованием препаратов прямого противовирусного действия. Факторы вируса, влияющие на эффективность лечения, – генотип и уровень вирусной нагрузки. Известно, что эффективность лечения напрямую зависит от генотипа вируса: лучше всего прогноз на излечение у больных с вирусом 2-го генотипа, несколько хуже – с вирусом 3-го генотипа, хуже всего поддается терапии 1-й генотип вируса гепатита С. Ингибиторы протеазы наиболее эффективны и, соответственно, показаны для медицинского применения пациентам с вирусом гепатита 1-го генотипа. С.Н. Бацких подчеркнул, что тройная терапия направлена прежде всего на устранение имеющегося «перекоса» в эффективности лечения за счет повышения количества пациентов с 1-м генотипом вируса, достигающих устойчивого вирусологического ответа (УВО) (рис. 3)<sup>1,2</sup>. Обобщая сказан-

<sup>1</sup> Poordad F. et al. // AASLD. 2010. Abstract LB-4.

<sup>2</sup> Jacobson I.M. et al. // AASLD. 2010. Abstract 211.

## «Правильный выбор в лечении пациентов с хроническим гепатитом С»

ное о влиянии генотипа на прогноз лечения, С.Н. Бацких отметил, что пациентам со 2-м и 3-м генотипами вируса можно и нужно назначать имеющиеся в арсенале инфекционистов, гастроэнтерологов и гепатологов препараты – пегилированный интерферон и рибавирин. Лечение больных с 1-м генотипом лучше отложить (разумеется, если есть такая возможность) до того момента, когда ингибиторы протеазы будут внедрены в отечественную клиническую практику.

Уровень вирусной нагрузки не связан напрямую с активностью и скоростью прогрессирования гепатита С, однако он позволяет не только прогнозировать, но и оценивать эффективность лечения. Известно, что пациенты, у которых к моменту начала терапии интерфероном и рибавирином была сравнительно низкая вирусная нагрузка, демонстрируют лучшие результаты в ходе лечения, чем те, у кого она оценивалась как высокая. Как показывает исследование SPRINT-2, добавление к стандартной схеме терапии Боцепревира ситуацию не изменяет: больные с вирусной нагрузкой менее 800 000 МЕ/мл лучше отвечают на терапию, чем те, у кого этот показатель выше. Что же касается Телапревира, то, как показали исследования PROVE-1 и PROVE-2, статистически достоверных различий между эффективностью лечения у больных с исходно низкой и высокой вирусной нагрузкой не выявляется, следовательно, Телапревир можно рассматривать как средство для эффективного лечения пациентов, вирусная нагрузка которых составляет 800 000 и более МЕ/мл.

Следует помнить и о факторах терапии, также влияющих на прогноз и исход лечения, в первую очередь о продолжительности курса лечения. Согласно существующим рекомендациям, длительность противовирусной терапии при наличии исходно низкой вирусной нагрузки и быстрого вирусологического ответа (БВО) может

Таблица. Критерии срочности лечения пациентов с хроническим гепатитом С

Лечить	Отложить лечение
«Продвинутый» фиброз (для генотипов 2 и 3 вируса гепатита С)	«Продвинутый» фиброз (для генотипа 1 вируса гепатита С)
Генотип СС (rs 12979860) гена IL-28В	Генотипы СС и ТТ (rs 12979860) гена IL-28В
Отсутствие инсулинорезистентности	Наличие инсулинорезистентности
Отсутствие ВИЧ	Коинфекция ВИЧ
Молодой возраст	Возраст > 50 лет
Европеоидная раса	Негроидная раса
Генотипы 2 и 3 вируса гепатита С	–
Низкая вирусная нагрузка	Высокая вирусная нагрузка (для генотипа 1 вируса гепатита С)
Предпосылки к развитию быстрого вирусологического ответа (укорочение курса)	Предпосылки к развитию медленного вирусологического ответа (удлинение курса)
Низкий риск нежелательных явлений	Высокий риск нежелательных явлений (кроме анемии)
Хороший ответ на предыдущий курс	Плохой ответ на предыдущий курс

без потери эффективности уменьшаться до 24 недель. С другой стороны, почти треть пациентов демонстрируют медленный вирусологический ответ (МВО), поэтому срок терапии пегилированным интерфероном и рибавирином у них продлевается на 24 недели, и такие пациенты, по мнению С.Н. Бацких, особенно нуждаются в более эффективных схемах лечения по сравнению с классической терапией двумя препаратами на протяжении 72 недель.

Следующим фактором, влияющим на эффективность терапии, является развитие нежелательных побочных явлений: на фоне тройной терапии, помимо кожных проявлений, нередко регистрируются случаи анемии. Анемия относится к достаточно серьезным, но прогнозируемым нежелательным явлениям, так как чаще развивается на фоне уже имеющегося дефицита массы тела и цирроза печени. Такие пациенты нуждаются в щадящей классической терапии, поскольку лечение двумя препаратами реже приводит к анемии. Прочие нежелательные явления, например кожные реакции, депрессия, не относятся к серьезным и не являются основанием для отказа от применения тройной терапии. Наличие у пациента нарушений сна, выражен-

ной депрессии и тому подобных психических расстройств должно стать поводом для применения более коротких курсов лечения, то есть схем, предполагающих использование новых противовирусных препаратов.

Затронул С.Н. Бацких и проблему «перелечивания» – назначения повторных курсов при отсутствии удовлетворительного ответа на первый. Считается, что назначать терапию пегилированным интерфероном и рибавирином имеет смысл только в том случае, если первый курс лечения, не давший результата, был проведен обычным интерфероном или пегилированной формой, но без рибавирина. Те же пациенты, которые уже получали лечение в соответствии с «золотым стандартом», но не ответили на терапию, лишь в 6% случаев достигают УВО после повторного курса. Поэтому таким больным лучше дождаться появления в клинической практике новых противовирусных препаратов и уже тогда лечиться повторно.

Подводя итоги выступления, С.Н. Бацких изложил критерии, согласно которым можно сделать вывод, лечение каких пациентов нужно начинать безотлагательно, а каких – целесообразно отложить с целью проведения тройной терапии (табл.).





**Двойная или тройная терапия хронического гепатита С:  
классика или современность?**

Доклад был построен в форме дискуссии между приверженцами классической и новой схемы лечения. Оба докладчика – д.м.н. А.О. БУЕВЕРОВ, профессор кафедры поликлинической терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, выступавший за классическую терапию с использованием двух препаратов, и к.м.н. П.О. БОГОМОЛОВ, руководитель Московского областного гепатологического центра, отстаивавший преимущества применения ингибиторов протеазы вируса гепатита С, понимали, что спор в данной ситуации является условностью и решение о назначении той или иной формы терапии в каждом случае должно приниматься индивидуально. Тем не менее оба докладчика приводили аргументы в защиту своей позиции и опровергали тезисы оппонента.

Прежде всего, А.О. Буеверов отметил преимущества «золотого стандарта» терапии хронического гепатита С: сочетания пегилированного интерферона и рибавирина. Комбинация этих препаратов широко используется в практике (следовательно, хорошо знакома врачам), отличается удобством применения (пациент получает инъекции интерфероном 1 раз в неделю, в остальное время принимает таблетки), обладает доказанной эффективностью и хорошо изученным профилем безопасности. У пациентов со 2-м или 3-м генотипом вируса эффективность применения классической схемы терапии может составлять 81%, но даже у больных с вирусом 1-го генотипа при низкой стартовой вирусемии удается достичь УВО более чем в 50% случаев (рис. 4).



Профессор А.О. Буеверов

Однако П.О. Богомоллов тут же возразил своему оппоненту, что далеко не все пациенты с гепатитом С, приходящие на прием к врачу, заражены вирусом 2-го или 3-го генотипа. В реальной практике встречается много больных с выраженным фиброзом, инсулинорезистентностью, зараженных 1-м генотипом вируса. Кроме того, П.О. Богомоллов поставил под сомнение столь высокие цифры УВО, предположив, что часть пациентов в связи с давностью проведенного исследования были обследованы с использованием недостаточно чувствительных тест-систем, поэтому реальная картина результатов применения «золотого стандарта» выглядит отнюдь не так радужно. Даже если предположить, что достичь УВО при помощи пегилированного интерферона и рибавирина можно у 40–50% пациентов, остается еще 20–30% больных с рецидивами, 20% не отреагировавших на терапию и примерно столько же – прекративших курс лечения. П.О. Богомоллов привел данные исследования эффективности ингибиторов протеазы, проводившегося с участием пациентов, не получавших ранее противовирусную терапию (рис. 5)<sup>3-5</sup>. Была подробно обсуждена эффективность применения классической и тройной терапии у больных с выраженным фиброзом. А.О. Буеверов привел данные исследования S. Bruno и соавт. (2006, 57<sup>th</sup> AASDL), в котором было показано, что при низкой вирусемии и наличии 2-го или 3-го генотипа вируса даже у па-

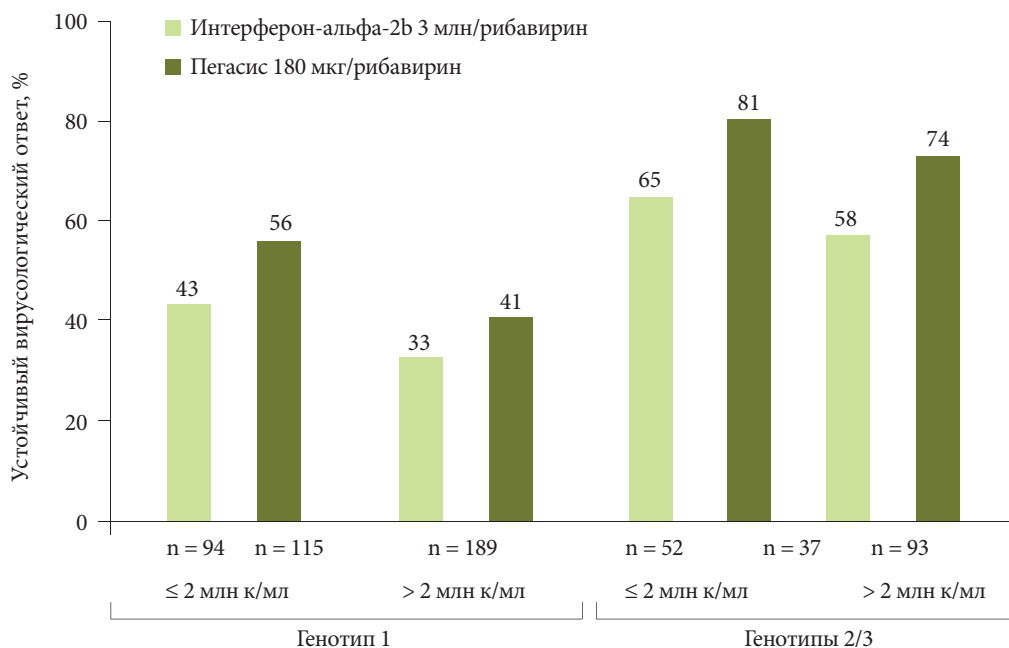


Рис. 4. Эффективность сочетания пегилированного интерферона и рибавирина в лечении хронического гепатита С\*

\* Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Gonçalves F.L. Jr., Häussinger D., Diago M., Carosi G., Dhumeaux D., Craxi A., Lin A., Hoffman J., Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. № 13. P. 975–982.

## «Правильный выбор в лечении пациентов с хроническим гепатитом С»

циентов с выраженным фиброзом можно достичь УВО в 100% случаев, на что П.О. Богомолов ответил, что у больных с 1-м генотипом вируса и высоким уровнем вирусемии показатели и вполнину не столь хороши и составляют 25–30%. В числе тем, поднятых докладчиками, были вопросы назначения повторных курсов пациентам, не достигшим УВО после первой попытки лечения. П.О. Богомолов представил первые результаты собственного исследования, проведенного на базе Московского гепатологического центра. БВО удалось достичь у всех больных, причем – и это особенно важно – определение РНК вируса проводилось

при помощи самых современных тест-систем – с чувствительностью 15 МЕ/мл. Были обсуждены особенности применения новых препаратов. Ингибиторы протеазы вируса гепатита С должны приниматься 3 раза в день каждые 8 часов. Это может создать ряд неудобств для пациентов, но вряд ли является значимым фактором, ведь в тройной терапии нуждаются прежде всего люди, для которых лечение хронического гепатита С является в буквальном смысле слова вопросом жизни и смерти. Кроме того, если речь идет о пожилых пациентах, они, как правило, принимают достаточно много препа-



К.м.н. П.О. Богомолов

ратов в связи с сопутствующими заболеваниями, и расширение списка назначений вряд ли будет рассматриваться ими как серьез-

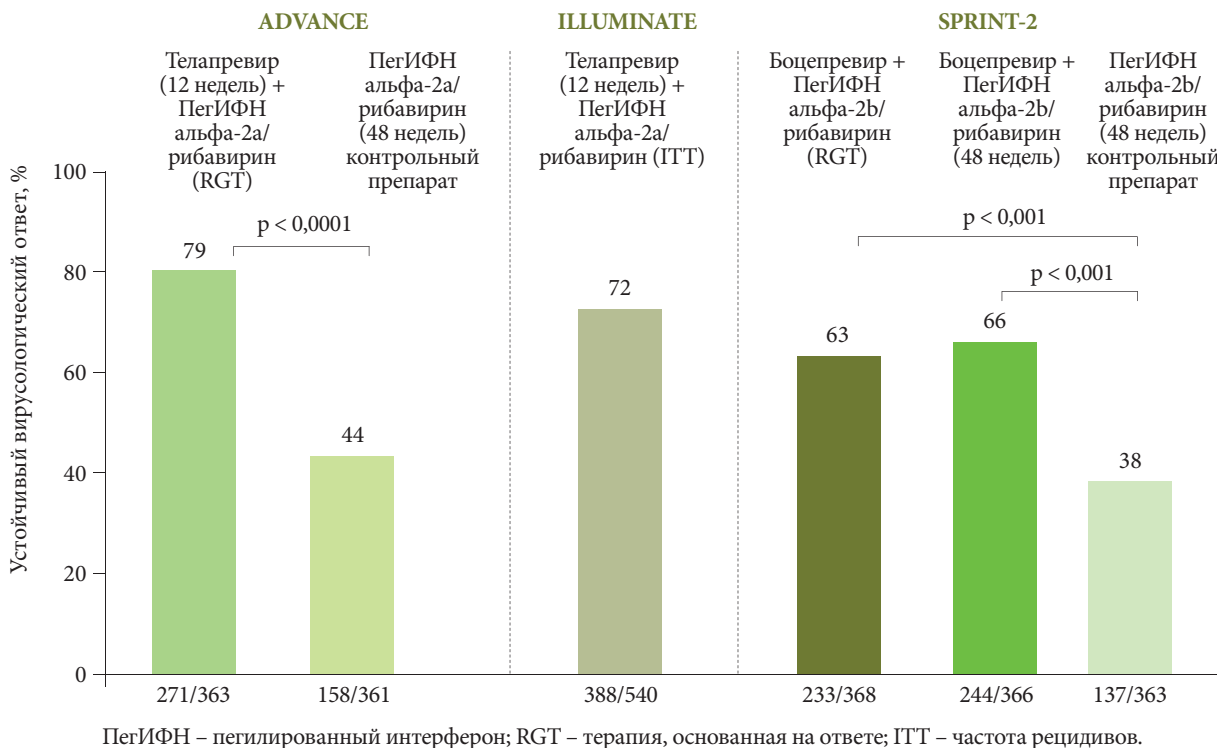


Рис. 5. Эффективность Телапревира и Боцепревира у пациентов с хроническим гепатитом С, ранее не получавших терапию\*

\* Существуют ограничения в зависимости от результатов исследования. Адаптировано по [3–5].

<sup>3</sup> Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G.M. et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of phase 3 ADVANCE study // Hepatology. 2010. Vol. 52. Suppl. P. 427A.

<sup>4</sup> Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H. et al. Telaprevir in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of phase 3 ILLUMINATE study // Hepatology. 2010. Vol. 52. Suppl. P. 401A.

<sup>5</sup> Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B.R., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S., Jacobson I.M., Reddy K.R., Goodman Z.D., Boparai N., DiNubile M.J., Sniukiene V., Brass C.A., Albrecht J.K., Bronowicki J.P.; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1195–1206.

гастроэнтерология



## XVII Российский конгресс «Гепатология сегодня» Сателлитный симпозиум компании Janssen

ное неудобство. Следует помнить, что курс терапии Телапревиром составляет всего 12 недель, то есть 3 месяца, а это совсем немного для тех, кто благодаря этому лечению сможет выиграть у болезни годы жизни. П.О. Богомоллов привел данные исследования Р. Marcellin и соавт., согласно которым частота достижения УВО при приеме Телапревира не зависит от того, принимает пациент препарат 2 или 3 раза в сутки.

В процессе диалога докладчиками были затронуты актуальные проблемы появления резистентных штаммов вируса гепатита С, снижения риска развития вирусологического прорыва и лечения пациентов, коинфицированных ВИЧ. Не обошли выступающие вниманием и фармакоэкономические аспекты, подчеркнув, что лечение поздних осложнений гепатита С обходится гораздо дороже, чем эффективная противовирусная терапия.

Завершая дискуссию, докладчики коротко сформулировали основную мысль своего выступления: классическая двойная терапия может и должна применяться у пациентов без отягчающих факторов, новую тройную терапию лучше прибегать для сложных и тяжелых случаев, когда от эффективности лечения напрямую зависит жизнь пациента, а также для тех пациентов, у которых на фоне предшествующей терапии не удалось достичь УВО.

### Как выбрать третий агент противовирусной терапии хронического гепатита С?

В своем докладе профессор И.Г. НИКИТИН (д.м.н., кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, член экспертной комиссии Совета Федерации России по здравоохранению) затронул наиболее важные вопросы, связанные с применением ингибитора протеазы вируса гепатита С – Телапревира. В сообщении была изложена эволюция подходов к лечению гепатита С (рис. 6)<sup>6-11</sup>, после чего были оценены сложности, связанные с исследованиями принципиально нового препарата Телапревира. Когда речь идет о неизвестной ранее группе препаратов, даже проведенные клинические исследования, не говоря уже о внедрении средства в реальную клиническую практику, вызывают определенную тревогу, особенно если поступают сооб-

щения о нежелательных явлениях или даже случаях смерти на фоне терапии. Профессор И.Г. Никитин призвал слушателей внимательно анализировать получаемую информацию, упомянув сообщение из Италии о смерти пациента, получившего тройную противовирусную терапию. Докладчик отметил, что причиной смерти больного явился бронхоальвеолярный рак 4-й стадии, то есть пациент был включен в работу без проведения надлежащих скрининговых исследований. Особенно настороженно врачебное сообщество относится к Телапревиру и Боцепревиру – первым препаратам, прошедшим третью фазу клинических исследований и находящимся на стадии регистрации. Однако «первый» ни в коем случае не означает «малоэффективный». Чтобы подтвердить этот тезис, профессор И.Г. Никитин напомнил аудито-



Профессор И.Г. Никитин

рии об индометацине, противоспалительном средстве, появившемся одним из первых в своей группе и обладающем столь выраженным терапевтическим эффектом, что он до сих пор считается своеобразным эталоном. Возможно, та же судьба ожидает и новые противовирусные препараты, которые должны вскоре появиться в широкой клинической практике в России. Пока же у врачей, не имеющих опыта работы с ингибиторами

<sup>6</sup> *McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R., Shiffman M.L., Lee W.M., Rustgi V.K., Goodman Z.D., Ling M.H., Cort S., Albrecht J.K.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. № 21. P. 1485–1492.

<sup>7</sup> *Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Gonçales F.L. Jr., Häussinger D., Diago M., Carosi G., Dhumeaux D., Craxi A., Lin A., Hoffman J., Yu J.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 13. P. 975–982.

<sup>8</sup> *Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., Shiffman M., Reindollar R., Goodman Z.D., Koury K., Ling M., Albrecht J.K.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9286. P. 958–965.

<sup>9</sup> *Hadziyannis S.J., Sette H. Jr., Morgan T.R., Balan V., Diago M., Marcellin P., Ramadori G., Bodenheimer H. Jr., Bernstein D., Rizzetto M., Zeuzem S., Pockros P.J., Lin A., Ackrill A.M.; PEGASYS International Study Group.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 140. № 5. P. 346–355.

<sup>10</sup> *Poordad F., McCone J., Bacon B., et al.* Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naïve patients with hepatitis C virus (HCV) genotype (G) 1: SPRINT-2 final Results. *Hepatology.* 2010. Vol. 52. P. 402A.

<sup>11</sup> *Foster G.R., Zeuzem S., Andreone P. et al.* Telaprevir-based therapy in genotype 1 hepatitis C virus-infected patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin: REALIZE trial final results // *Hepatology.* 2011. Vol. 53. Suppl. 1. P. 14.

## «Правильный выбор в лечении пациентов с хроническим гепатитом С»

протеазы вируса гепатита С, есть возможность ознакомиться с результатами исследований по этим препаратам (например ADVANCE, ILLUMINATE, REALIZE).

Клинические исследования – важнейший источник информации о препарате, однако следует помнить, что эффективность использования препарата в реальной клинической практике существенно отличается от «стерильных» условий исследований, поэтому, принимая решение о немедленном начале терапии или, наоборот, откладывая старт лечения, врач должен учитывать и лабораторные показатели, и выраженность фиброза, и даже личные планы пациента, а также его отношение к лечению.

С какими же клиническими ситуациями будут сталкиваться врачи, принимая решение о назначении тройной терапии? В первую очередь, со случаями, когда проведенный курс классической терапии не дал результата. И пациенту, и врачу в такой ситуации трудно преодолеть разочарование, избавиться от чувства бесполезности всех усилий. Но, как отметил профессор И.Г. Никитин, пациент, не достигший УВО при помощи классической схемы, при назначении тройной терапии может быть приравнен к первичному, настолько увеличиваются его шансы на исчезновение виремии. Результаты исследования REALIZE показали четырехкратное повышение эффективности лечения у «неответ-

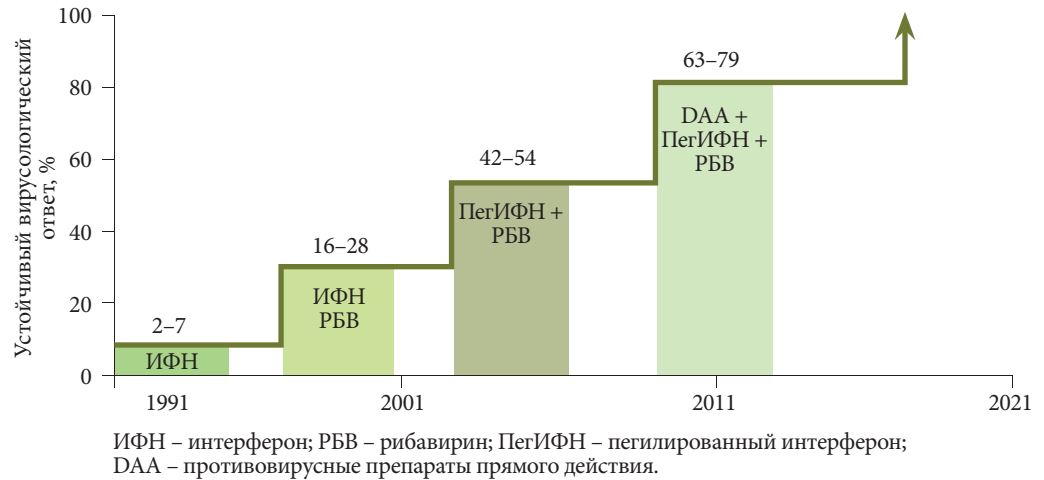


Рис. 6. Динамика изменений представлений об эффективности терапии хронического гепатита С I-го генотипа\*

\*Адаптировано по [3, 4, 6-11].

чиков» в результате проведения курса терапии Телапревиром. Включенные в исследование REALIZE пациенты с циррозом печени также получали определенный шанс на достижение УВО, то есть ингибиторы протеазы нивелируют различия в достижении УВО и, соответственно, шансах на излечение между группами больных с различными морфологическими стадиями поражения печени. Это утверждение в первую очередь справедливо для пациентов с рецидивом заболевания в анамнезе после курса пегилированного интерферона и рибавирина, а во вторую очередь – для тех, кто продемонстрировал частичный ответ или прежде не ответил на терапию.

Докладчик ознакомил аудиторию не только с данными зарубежных исследований, но и с промежуточными результатами работы, проводящейся на базе ЦКБ РАН. В исследовании приняли участие 6 пациентов, 4 из которых страдали хроническим гепатитом С и еще 2 – компенсированным циррозом печени. БВО на фоне применения Телапревира был достигнут у всех больных, и, что особенно важно, вирусная РНК не выявлялась у них ни на 8-й, ни на 12-й неделе терапии. В заключение И.Г. Никитин подчеркнул значимость выбора наиболее эффективного третьего терапевтического агента для лечения больных ХГС с неблагоприятным прогнозом.

имеют возможность получить всю необходимую информацию о новом противовирусном средстве на сателлитных симпозиумах, один из которых прошел в рамках XVII Российского конгресса «Гепатология сегодня». Подобные мероприятия вызывают огромный интерес у слушателей, и хотелось бы надеяться, что по мере поступления новой информации об ингибиторах вирусной протеазы вообще и Телапревире в частности компания Janssen будет проводить сателлитные симпозиумы и в дальнейшем. ☺

### Заключение

Применяющиеся в настоящее время схемы лечения ХГС обладают весьма ограниченной эффективностью: реальная возможность достижения УВО есть только у молодых пациентов без выраженного фиброза печени, инфицированных вирусом 2-го или 3-го генотипа и не обладающих такими ухудшающими прогноз факторами, как инсулинорезистентность или коинфекция ВИЧ. Более сложные категории па-

циентов все еще находятся в ожидании препарата, который повысил бы эффективность классического сочетания «пегилированный интерферон + рибавирин». Такой препарат – ингибитор протеазы вируса гепатита С Телапревир – в ближайшее время появится в повседневной клинической практике, в данный момент препарат проходит регистрационные испытания в России, и уже сегодня практикующие врачи