doi: 10.17116/terarkh20158711113-117

© И.Г. Бакулин, 2015

# Актуальные вопросы противовирусной терапии хронического гепатита С

И.Г. БАКУЛИН

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

# Topical problems of antiviral therapy for chronic hepatitis C

I.G. BAKULIN

Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

**Аннотация**

Противовирусная терапия хронического гепатита С (ХГС) с применением безинтерфероновых схем все активнее входит в практику гепатологов в связи с высокой эффективностью, коротким курсом лечения, минимальной частотой развития нежелательных явлений. В обзоре обсуждаются наиболее актуальные вопросы, которые появятся у практикующих гепатологов при лечении больных ХГС в современных условиях. Применение препаратов прямого противовирусного действия требует от врачей знаний и умения ориентироваться в списке препаратов прямого противовирусного действия для создания на основе этих фармакологических средств схем, эффективность и безопасность которых доказана с позиции доказательной медицины. В обзоре представлены данные об эффективности и безопасности 3D-терапии ХГС в зависимости от исходных характеристик пациентов.

*Ключевые слова: хронический гепатит С, HCV-цирроз печени, устойчивый вирусологический ответ, нежелательные явления, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия.*

Antiviral therapy using interferon-free regimens for chronic hepatitis C (CHC) is being more frequently practiced by hepatologists due to the high efficiency of a short treatment cycle and the lowest rate of adverse events. The review discusses the most topical problems that will present themselves in practicing hematologists when treating patients with CHC under the present-day conditions. The use of direct-acting antiviral drugs requires knowledge and skills for physicians to orient themselves in the list of these drugs to create their based regimens, the efficiency and safety of which are proven in the context of evidence-based medicine. The review gives data on the efficiency and safety of 3D therapy for CHC according to the baseline characteristics of patients.

*Keywords: chronic hepatitis C, HCV-related liver cirrhosis, sustained virological response, adverse events, antiviral therapy, direct-acting antiviral drugs.*

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
НЯ — нежелательные явления
ПВТ — противовирусная терапии
ПегИФН-α — пегилированный интерферон-α
ППРД — препараты прямого противовирусного действия
РБВ — рибавирин
УВО — устойчивый вирусологический ответ
ХГС — хронический гепатит С
ЦП — цирроз печени
AASLD — Американское общество по изучению болезней печении
EASL — Европейская ассоциация по изучению печени
FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США
HCV — вирус гепатита С

В настоящее время проблема хронического гепатита С (ХГС) становится все ближе к решению. Применение содержащих интерферон схем, в том числе с ингибиторами протеаз, уходит в прошлое. Противовирусная терапии (ПВТ) с использованием препаратов прямого противовирусного действия* (ППРД) приводит не только к излечению практически 100% больных ХГС, в том числе и не ответивших на применение содержащих интерферон схемы, но и к укорочению курса лечения, минимизации нежелательных явлений (НЯ). Однако при этом необходимо определять, какую схему лучше использовать у данного конкретного пациента.

Вместе с тем, несмотря на столь оптимистичный прогноз, актуальным остается вопрос о необходимости лечения пациентов «здесь и сейчас» в виду того, что заболеваемость сохраняется высокой и число пациентов при этом практически не уменьшается. Появляется все больше пациентов с выраженным фиброзом печени и циррозом печени (ЦП), которые с учетом существующих подходов нуждаются в немедленной ПВТ; все больше появляется больных с развернутыми стадиями заболевания, нуждающихся в госпитализации и трансплантации печени. Так, по данным F. Ponziani и соавт. [1], ежегодно пересадка печени примерно у $^1/_3$ взрослых пациентов проводится по поводу осложнений инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), в первую очередь декомпенсированного ЦП или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. Кроме того, отсутствие вакцин против HCV и имеющиеся убедительные доказательства растущей заболеваемости ГЦК в исходе HCV-инфекции дополняют картину сегодняшнего дня.

Все это — круг проблем и вопросов, которые, по-видимому, в ближайшие годы останутся актуальными и с которыми гастроэнтерологам, гепатологам, инфекционистам и терапевтам придется иметь дело.

Итак, перечислим вопросы, которые являются актуальными для гепатологов в нашей стране: какую схему лучше использовать у пациента с HCV 1-го и 3-го генотипов, учитывая, что это два доминирующих генотипа HCV в Российской Федерации, какова эф-

*Англ.: Direct-acting antiviral (DAA).

*Контактная информация:*

*Бакулин Игорь Геннадьевич* — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательским отд. гепатологии; 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86; e-mail: i.bakulin@mknc.ru

фективность и какие ожидаются побочные эффекты, какова длительность ПВТ и надо ли добавлять рибавирин, какова доступность препаратов, какова эффективность и безопасность при применении дженериков. Это не весь перечень вопросов. Попробуем ответить, на наш взгляд, на главные из них. И, конечно, основное внимание будет уделено безинтерфероновым схемам.

Пожалуй, самый главный вопрос, с которым пациенты приходят к гепатологу, — какая схема наиболее эффективна при ХГС 1-го и 3-го генотипов. Во-первых, специалисту нужно знать весь список доступных в нашей стране и за рубежом противовирусных препаратов. Во-вторых, нужно понимать, что критериями оценки для любой схемы являются эффективность и безопасность (т.е. наличие побочных эффектов).

Далее перечислены все известные в настоящее время ПППД.

**Ингибиторы протеазы NS3/4A**
- *— первого поколения*
  - телапревир (инсиво)*/**
  - боцепревир (виктрелис)*/**
- *— второго поколения*
  - симепревир (совриад)*/**
  - паритапревир (компонент викейра пак)*/**
  - асунопревир (сунвепра)**
  - danaprevir
  - faldaprevir
  - narlaprevir
  - sovaprevir
  - vaniprevir
  - GS-9451
  - MK-5172
  - ACH-2684

**Ингибиторы NS5A:**
- даклатасвир (даклинза)*/**
- омбитасвир (компонент викейра пак)*/**
- ledipasvir*
- ACH-3102
- MK-8742
- PPI-668

**Нуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B:**
- sofosbuvir *
- mericitabine
- VX-135

**Ненуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B:**
- дасабувир (компонент викейра пак)*/**
- deleobuvir
- setrobuvir
- ABT-072
- BMS-791325
- GS-9669
- VX-222

*Примечание.* * — препараты, зарегистрированные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и/или Европейское агентство лекарственных средств (EMEA); ** — препараты, зарегистрированные в Российской Федерации. В скобах приведены торговые названия; цифрами указаны препараты, находящиеся в клинических исследованиях.

Они делятся на 4 основные группы в зависимости от механизма действия и точки приложения: ингибиторы протеазы NS3/4A, ингибиторы NS5A, нуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B и ненуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B. Нами дан подробный анализ препаратов группы ингибиторов протеазы NS3/4A, в котором не только показано их место в различных схемах ПВТ и недостатки, но и представлены алгоритмы применения [2].

Большая часть из них одобрена для клинического применения FDA и EMEA и широко применяются в США и Европе, другие зарегистрированы в Российской Федерации, еще часть находится на различных стадиях клинических исследований.

Появление ПППД в течение последних нескольких лет привело к изменению подходов к лечению пациентов с ХГС, что иногда называют новой парадигмой в лечении таких больных [3]. Во-первых, применение новых антивирусных средств привело не просто к повышению их эффективности, а к кардинальному изменению частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО) — большинство вариантов ПВТ приводит к излечению практически в 100% случаев независимо от исходных характеристик пациента. Во-вторых, применение ППППД в корне изменило профиль безопасности схем ПВТ. Отсутствие интерферонов практически решило проблему побочных эффектов. И если таковые развиваются, то чаще всего у пациентов с ЦП, у которых нарушается метаболизм лекарственных препаратов, что приводит к появлению токсичности, а также из-за неучтенных межлекарственных взаимодействий. В-третьих, все препараты имеют пероральную форму с одно- или двукратным суточным режимом приема и минимальной длительностью терапии (8, 12 и 24 нед), что, несомненно, увеличивает степень соблюдения больными схемы назначенного лечения. Наконец, в-четвертых, идеология ПВТ заключается в правильном комбинировании нескольких ПППД с различным механизмом действия и применении схем, эффективность и безопасность которых подтверждена с позиции доказательной медицины (в клинических исследованиях).

Таким образом, отвечая на вопрос о лучшей схеме лечения, специалисту следует не только представлять все данные положения, но и информировать пациента о них. Кроме того, необходимо также принимать во внимание наличие и доступность препарата, так как вопрос соотношения цены и качества актуален для любой категории населения.

Продолжая обсуждать с пациентом тему «лучшей» схемы терапии, следует ориентироваться на современные рекомендации по поводу того или иного случая.

**Современные рекомендации по лечению больных ХГС.** Большинство препаратов, одобренных для клинического применения, в дальнейшем находят свое место в современных как международных (Европейской ассоциации по изучению печени — EASL, Американского общества по изучению болезней печении — AASLD, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени — APASL), так и российских клинических рекомендациях. В настоящее время самыми «свежими» являются рекомендации EASL, которые включают наибольшее число схем лечения, прошедших проверку с позиции доказательной медицины [4].

Последние рекомендации EASL построены по следующему принципу: во-первых, они включают 2 алгоритма **(табл. 1, 2)**, в которых учитывается отсутствие или наличие ЦП (при ЦП — только класс А), т.е. пациентам класс В—С (по Чайлд—Пью) лечение указанными препаратами противопоказано или не рекомендуется. Во-вторых, каждый алгоритм включает различные схемы ПППД в зависимости от генотипа HCV, которые отличаются по длительности терапии и наличию в схеме рибавирина. Кроме того, в оба алгоритма включены как нелеченые пациенты, так и не ответившие на комбинированную терапию (пег-ИФНα) и рибавирином. Наконец, в рекомендации включен третий алгоритм по проведению ПВТ в зависимости от генотипа HCV у не ответивших на лечение с применением одного или нескольких ПППД. Последний алгоритм, на наш взгляд, менее актуален для нашей страны по причине небольшого опыта применения ПППД и числа таких пациентов.

В апреле 2015 г. в России зарегистрирована первая схема лечения на основе ПППД для пациентов с 1-м генотипом HCV — викейра пак, включающая сразу 3 ПППД с различным механизмом действия (паритапревир, дасабувир, омбитасвир; фармацевтическая компания «AbbVie»), которые в настоящее время прошли все клинические исследования и с позиции доказательной медицины показаны их эффективность и безопасность. В литературе эта схема получила обозначение 3D от 3DAA (Direct Acting Antivaral). Кроме того, в августе 2015 г. одобрены для клинического применения в России асунопревир и даклатасвир, в 2015 г. также ожидается регистрация софосбувира.

Таким образом, для пациентов с 1-м генотипом HCV зарегистрированными на территории России на основе ППППД являются схема викейра пак и комбинация даклатасвир с асунопревиром. Для 2-го и 3-го генотипов HCV остается пока актуальной двухкомпонентная терапия с применением пег-ИФНα и рибави-

***Таблица 1.*** **Моноинфицированные HCV или ко-инфицированные ВИЧ/HCV пациенты без ЦП (рекомендации EASL, 2015)**

| Генотип HCV | Пег-ИФН-α, РБВ* и софосбувир | Пег-ИФН-α, РБВ и симепревир | Софосбувир и РБВ | Софосбувир и ледипасвир | Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир | Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир | Софосбувир и симепревир | Софосбувир и даклатасвир |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1a | 12 нед | 12 нед (лечение «наивных» или рецидивов) или 24 нед (частичный или нулевой ответ) | Нет | 8—12 нед без РБВ | 12 нед с РБВ | Нет | 12 нед без РБВ | 12 нед без РБВ |
| 1b | | | | | 12 нед без РБВ | | | |
| 2 | 12 нед | Нет | 12 нед | Нет | Нет | Нет | Нет | 12 нед без РБВ |
| 3 | 12 нед | Нет | 24 нед | Нет | Нет | Нет | Нет | 12 нед без РБВ |
| 4 | 12 нед | 12 нед (лечение «наивных» или рецидивов) или 24 нед (частичный или нулевой ответ) | Нет | 12 нед без РБВ | Нет | 12 нед с РБВ | 12 нед без РБВ | 12 нед без РБВ |
| 5 или 6 | 12 нед | Нет | Нет | 12 нед без РБВ | Нет | Нет | Нет | 12 нед без РБВ |

*Примечание.* РБВ — рибавирин; пег-ИФН-α — пегилированный интерферон-α.

***Таблица 2.*** **Моноинфицированные HCV или ко-инфицированные ВИЧ/ HCV пациенты с компенсированным ЦП (класс А по Чайлд—Пью; Рекомендации EASL, 2015)**

| Генотип HCV | Пег-ИФН-α, РБВ* и софосбувир | Пег-ИФН-α, РБВ и симепревир | Софосбувир и РБВ | Софосбувир и ледипасвир | Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир | Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир | Софосбувир и симепревир | Софосбувир и даклатасвир |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1a | 12 нед | 12 нед (лечение «наивных» или рецидивов) или 24 нед (частичный или нулевой ответ) | Нет | 12 нед с РБВ, или 24 нед без РБВ, или 24 нед с РБВ в случае негативных предикторов ответа | 24 нед с РБВ | Нет | 12 нед с РБВ, или 24 нед без РБВ | 12 нед с РБВ, или 24 нед без РБВ |
| 1b | | | | | 12 нед с РБВ | | | |
| 2 | 12 нед | Нет | 16—20 нед | Нет | Нет | Нет | Нет | 12 нед без РБВ |
| 3 | 12 нед | Нет | Нет | Нет | Нет | Нет | Нет | 12 нед с РБВ |
| 4 | 12 нед | 12 нед (лечение «наивных» или рецидивов) или 24 нед (частичный или нулевой ответ) | Нет | 12 нед с РБВ, или 24 нед без РБВ, или 24 нед с РБВ в случае негативных предикторов ответа | Нет | 24 нед с РБВ | 12 нед без РБВ, или 24 нед без РБВ | 12 нед с РБВ, или 24 нед без РБВ |
| 5 или 6 | 12 нед | Нет | Нет | 12 нед с РБВ, или 24 нед без РБВ, или 24 нед с РБВ в случае негативных предикторов ответа | Нет | Нет | Нет | 12 нед с РБВ, или 24 нед без РБВ |

рина, а после регистрации софосбувира альтернативными схемами станут комбинация софосбувира и даклатасвира, а также софосбувира, пег-ИФНα и рибавирина.

В 2015 г. в России будет практически полный набор ПППД (за исключением ледипасвира, клинические исследования которого в настоящее время проходят в нашей стране), и перед специалистами встанет вопрос, как разобраться в рекомендациях, какой схеме отдать предпочтение среди предлагаемых препаратов? С учетом исходных характеристик (генотип и подтип HCV, стадия фиброза, генотип интерлейкина-28B и др.), анамнеза пациента (опыт предшествующей ПВТ, сопутствующие заболевания и др.) и его предпочтений врач будет вынужден обращаться к результатам имеющихся данных клинических исследований. И на основании целого комплекса данных будет приниматься в каждом случае взвешенное решение о выборе схемы противовирусного лечения.

Ниже предлагаем вариант оценки эффективности и безопасности схем противовирусного лечения с применением ПППД на основании результатов клинических исследований. Учитывая, что первой схемой в России, в которой применялись бы только ПППД, стала викейра пак для пациентов с 1-м генотипом HCV, остановимся на ней.

Итак, схема викейра пак («AbbVie») включает 3 ПППД с различным механизмом действия: ингибитор протеазы NS3/4A (паритапревир), ингибитор NS5A (омбитасвир) и ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B (дасабувир), а также ритонавир (известный ингибитор протезы ВИЧ-1 и ВИЧ-2), который используется для усиления эффекта паритапревира без увеличения дозы последнего, и хорошо известный по двухкомпонентной терапии нуклеозидный аналог рибавирин, который может дополнительно применяться в определенных клинических ситуациях.

Сводные данные об эффективности викейра пак (предыдущее название схемы 3D-терапия) представлены выше (для пациентов без ЦП) и 4 (при ЦП) [5—8].

Эффективность схемы викейра пак показана в нескольких исследованиях III фазы длительностью 12 нед (SAPPHIRE-I и II, PEARL-II, III и IV). Каждое из них решало свои задачи, включало разные категории пациентов и каждое имело свою структуру. Так, в исследовании SAPPHIRE-I участвовали только нелеченые пациенты [5], в исследовании SAPPHIRE-II — только не ответившие на лечение [6]. При этом в обоих исследованиях схема лечения представлена комбинацией 3D-терапии и рибавирина, а критерием исключения служило наличие ЦП.

Цель исследований PEARL состояла в оценке влияния рибавирина на эффективность 3D-терапии. При этом формировались группы пациентов, получающих и не получающих рибавирин: в исследование PEARL-II включали только пациентов с генотипом 1b HCV, не ответивших на терапию [7], в PEARL-III — только нелеченых пациентов с генотипом 1b HCV [8], в PEARL-IV — только нелеченых пациентов с генотипом 1a [8]; во все перечисленные исследования также не включали пациентов с ЦП.

Показано, что у пациентов с ХГС без ЦП, с генотипом 1b HCV, который в России встречается в большинстве случаев, эффективность 12-недельного курса лечения составляет 97—100%, причем наличие рибавирина не влияло на достижение УВО **(табл. 3)**.

Наконец, исследование TURQUOISE-II посвящено пациентам с ЦП, причем сравнивалась эффективность в зависимости от длительности лечения (12 или 24 нед) и опыта предшествующей терапии. При этом все пациенты дополнительно получали рибавирин.

Следует обратить внимание на то, что TURQUOISE-II в настоящее время является самым крупным исследованием III фазы по оценке эффективности безинтерфероновой ПВТ у 380 больных с ЦП. При анализе результатов данного исследования показано, что у больных с компенсированным ЦП независимо от длительности лечения, подтипа, опыта предшествующей терапии частота УВО составила более 90% **(см. табл. 3)** [9].

При этом необходимо обратить внимание на наиболее сложную категорию пациентов с предшествующим опытом ПВТ — с «нулевым» ответом, у которых эффективность составила 100%,

***Таблица 3.*** **Эффективность викейра пак (3D-терапии) у пациентов с ХГС**

| Исследование | УВО в подгруппах | |
|---|---|---|
| | генотип HCV, группа | УВО, % |
| SAPPHIRE-I | 1b | 98 |
| | 1a | 95 |
| SAPPHIRE—II | 1b | 97 |
| | 1a | 96 |
| PEARL-II | РБВ (+) | 97 |
| | РБВ (–) | 100 |
| PEARL-III | РБВ (+) | 99 |
| | РБВ (–) | 99 |
| PEARL-IV | РБВ (+) | 97 |
| | РБВ (–) | 90 |

*Примечание.* РБВ(+) или РБВ(–) — данные о наличии или отсутствии в схеме рибавирина.

***Таблица 4.*** **Эффективность викейра пак (3D-терапии) у пациентов с ЦП**

| Название исследования | УВО в подгруппах, % | |
|---|---|---|
| | 1-й генотип HCV (весь) | подтип 1b |
| TURQUOISE-II | 12 нед — 92 | 12 нед — 98,5 |
| | 24 нед — 96 | 24 нед — 100 |

что указывает на возможности викейра пак в группе, так называемых трудных больных **(табл. 4)**.

Следует отметить, что именно результаты клинических исследований легли в основу рекомендаций EASL, в соответствии с которыми у пациентов с ЦП лечение с применением схемы викейра пак должно проводиться с дополнительным назначением рибавирина, а длительность лечения должна составлять при подтипе 1b HCV 12 нед, при подтипе 1a — 24 нед [4].

Ценными являются данные о возможности использования уровня тромбоцитов и альбумина для прогноза эффективности лечения. Оказалось, что исходные уровни тромбоцитов менее 100 000/мкл и альбумина менее 35 г/л могут быть предикторами неблагоприятного ответа. Но даже в этих группах больных частота УВО при 24-недельном курсе составила 97 и 88,9% соответственно [10].

Анализ развития побочных эффектов позволяет подтвердить ранее полученные данные о благоприятном профиле безопасности: частота НЯ, приведших к отмене лечения, составила 1,9 и 2,3% при 12- и 24-недельной длительности терапии соответственно; декомпенсация отмечена в 1,1% (у 4 больных), что, как указывают исследователи, не связано с лечением. Кроме того, развитие и спектр НЯ в большинстве случаев, по-видимому, могут быть связаны с анемией, индуцированной рибавирином [6].

Клиническая программа викейра пак в настоящее время расширяется за счет новых исследований, изучающих применение препарата у пациентов особых категорий. Так, в рамках протокола TURQUOISE CPB препарат применяется у пациентов с декомпенсированным ЦП класса B по Чайлд—Пью. Исследование началось в 2015 г., включает 2 группы для пациентов с 1-м генотипом HCV, длительность лечения составляет 12 и 24 нед. Официальная публикация первых результатов планируется в ноябре 2015 г. на конференции AASLD. Детальное описание исследование можно найти по ссылке https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02219477.

Еще одним исследованием схемы 3D у пациентов особых категорий стал проект RUBY-I [11]. В рамках этого исследования 12-недельный курс 3D с рибавирином или без него назначался пациентам с 1-м генотипом HCV, страдающим хронической болезнью почек IV и V (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м$^2$). У пациентов с подтипом HCV 1b схема

лечения не включала рибавирин. На момент написания статьи все 20 пациентов, участвующих в исследовании, прошли полный курс терапии и у всех получен вирусологический ответ. Терапия переносилась хорошо, большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести. В случае развития анемии ее удавалось купировать за счет коррекции дозы рибавирина. Данные об эффективности 3D, полученные в рамках этого исследования, будут доложены на AASLD-2015.

## Заключение

Несмотря на то что содержащие интерферон схемы и при 1-м, и особенно при 3-м генотипах HCV остаются актуальными, все больше пациентов при выборе схемы ПВТ предпочитают безинтерфероновые схемы лечения. Причин несколько: успех практически в 100% случаев, короткий курс лечения, практически отсутствие побочных эффектов.

В статье мы попытались ответить на первостепенные вопросы, которые могут возникнуть у практикующих гепатологов в современных условиях при лечении пациентов с ХГС. Ключевым вопросом является выбор оптимальной схемы лечения с точки зрения эффективности и безопасности. При этом алгоритм поиска оптимальной схемы обсуждался с учетом существующих подходов, современных международных рекомендаций и доказательной базы. Кроме того, важно уметь ориентироваться в списке ПППД для комбинирования нескольких препаратов с различным механизмом действия и применять на основе этих комбинаций схемы, эффективность и безопасность которых доказаны с позиции доказательной медицины.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Ponziani F, Gasbarrini A, Pompili M, Burra P, Fagiuoli S. Management of Hepatitis C Virus Infection Recurrence After Liver Transplantation: An Overview. *Transplant Proc*. 2011;43(1): 291-295.

   doi:10.1016/j.transproceed.2010.09.102.

2. Bakulin I, Pasechnikov V, Varlamicheva A, Sannikova I. NS3-protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: efficacy and safety. *World J Hepatol*. 2014;6(5):326-339.

   doi:10.4254 /wjh.v6.i5.326.

3. Бакулин И.Г. Можно ли говорить о смене парадигмы при лечении хронического гепатита? *Эффективная фармакотерапия*. 2014;7:36-40.

4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*. 2015;63:199-236.

   doi:10.1016/j.jhep.2015.03.025.

5. Feld J, Kowdley K, Coakley E, Sigal S, Nelson D, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xion J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-1603.

   doi: 10.1056/NEJMoa1315722.

6. Zeuzem S, Jacobson I, Baykal T, Marinho R, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski M, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen D, Di Bisceglie A, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r—Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1604-1614.

   doi:10.1056/NEJMoa1401561.

7. Andreone P, Colombo M, Enejosa J, Koksal I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink H, Rodrigues L, Hu Y, Podsadecki T, Bernstein B. 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*. 2014;147(2):359-365.

   doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.045.

8. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Rui T, Marinho R, Tsai N, Nyberg A, Box T,Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari B, Caruntu F, Sepe T, Chulanov V, Janczewska E, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy K. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983-1992.

   doi:10.1056 /NEJMoa1402338.

9. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman M, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida E, Forns X, Lovell S, Da Silva-Tillmann B, Collins C, Campbell A, Podsadecki. TURQUOISE-II: SVR12 rates of 92—96% in 380 hepatitis C virus genotype 1-infected adults with compensated cirrhosis treated with ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 plus Ribavirin (3D+RBV). *J Hepatol*. 2014;60:(Issue 1):523.

   doi:10.1016/S0168-8278(14)61458-6.

10. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman M, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida E, Forns X, Lovell S, Da Silva-Tillmann B, Collins C, Campbell A, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1973-1982.

    doi:10.1056/NEJMoa1402869.

11. Pockros P, Reddy K, Mantry P, Cohen E, Bennett M, Sulkowski M, Bernstein D, Podsadecki T, Cohen D, Shulman N, Wang D, Khatri A, Abunimeh M, Lawitz E. Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV Gt1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: the RUBY-I study. *J Hepatol*. 2015;62:257.

    doi:10.1016/s0168-8278(15)30147-1.


Поступила 01.09.2015