

# Противовирусная терапия хронического гепатита С: 30-летняя история успеха

Д.Т. Абдурахманов, Т.П. Розина, Е.Н. Никулкина, Э.З. Бурневич, Е.Л. Танашук, М.В. Северов, А.Л. Филатова, С.Ю. Милованова, В.В. Карпов, С.В. Моисеев

Клиника ревматологии, нефрологии и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Ровно 30 лет назад был идентифицирован вирус гепатита С. За эти годы достигнут огромный успех в лечении гепатита С, который в настоящее время рассматривается как практически полностью излечимое заболевание. В обзоре представлены основные этапы становления противовирусной терапии гепатита С, эффективность различных схем лечения. Наибольший прогресс в лечении отмечен в течение последних 5 лет, когда появились и стали широко применяться, в том числе и в России, препараты с прямым противовирусным действием, которые обеспечивают элиминацию вируса в 90–95% случаев.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, противовирусная терапия, интерферон-альфа, рибавирин, ингибиторы протеазы, ингибиторы полимеразы.

Для цитирования: Абдурахманов Д.Т., Розина Т.П., Никулкина Е.Н. и др. Противовирусная терапия хронического гепатита С: 30-летняя история успеха. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (11): 110–115. DOI: 10.26442/00403660.2019.11000470

## Antiviral therapy of chronic hepatitis C: 30 years success story

D.T. Abdurakhmanov, T.P. Rozina, E.N. Nikulkina, E.Z. Burnevich, E.L. Tanashuk, M.V. Severov, A.L. Filatova, S.Yu. Milovanova, V.V. Karpov, S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Disease, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Exactly 30 years ago, hepatitis C virus was identified. Over the years, tremendous success has been achieved in the treatment of hepatitis C, which is currently considered to be an almost completely curable disease. The review presents the main stages in the development of hepatitis C antiviral therapy, the efficacy of various treatment regimens. The greatest progress in treatment was noted over the past 5 years when drugs with direct antiviral action appeared and began to be widely used, including in Russia, which ensure the elimination of the virus in 90–95% of cases.

**Keywords:** HCV, antiviral therapy, interferon-alfa, ribavirin, protease inhibitors, polymerase inhibitors.

For citation: Abdurakhmanov D.T., Rozina T.P., Nikulkina E.N., et al. Antiviral therapy of chronic hepatitis C: 30 years success story. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (11): 110–115. DOI: 10.26442/00403660.2019.11000470

ВГС – вирус гепатита С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ИФН-α – интерферон-альфа

ПППД – препараты прямого противовирусного действия

ПЭГ-ИФН-α – пегилированный интерферон-альфа

РБВ – рибавирин

РФ – Российская Федерация

УВО – устойчивый вирусологический ответ

ХГС – хронический гепатит С

HCV – вирус гепатита С (Hepatitis C Virus)

RAS – резистентные штаммы вируса

Первое упоминание о существовании вируса, отличного от вирусов гепатита А и В, который ассоциировался с развитием посттрансфузионного гепатита, сделано в 1975 г., тогда же дана первая детальная характеристика посттрансфузионного гепатита ни А, ни В [1]. В течение последующих 10 лет было показано, что посттрансфузионный гепатит ни А, ни В может приводить к хроническому поражению печени с исходом в цирроз печени [2]. Но еще задолго до этого в классической работе «Вирусная желтуха» авторы предварили эти открытия, описав вспышку желтухи у людей, вакцинированных против лихорадки паппатачи, и представили впервые в России клиническую картину сывороточного гепатита, в том числе с эпидемиологических позиций [3].

В 1989 г. группа исследователей из Chiron Corporation (USA) идентифицировала новый вирус, ответственный за развитие посттрансфузионного гепатита, и разработала методику выявления в сыворотке крови антител к нему [4]. Он был назван вирусом гепатита С (ВГС).

В настоящее время известно, что около 80–100 млн человек в мире инфицированы ВГС, который рассматривается как один из основных этиологических факторов острого гепатита (примерно в 20% случаев), хронического гепатита (70%), цирроза печени (40%) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК; 60% случаев) [5]. Самые высокие показатели заболеваемости в наиболее густонаселенных странах – Китае, Пакистане, Нигерии, Египте и Индии [6].

В России число больных гепатитом С достигает почти 3 млн. Заболеваемость острым гепатитом С в Российской Федерации (РФ) с каждым годом заметно снижается, в то время как хроническим гепатитом С (ХГС) – сохраняется на достаточно высоком уровне. Выделяют 6 основных генотипов ВГС [Hepatitis C Virus (HCV)] и множество субтипов. Наиболее часто в РФ встречается инфекция 1b (почти в 50–60% случаев) и 3a (почти 30–40% случаев) генотипом HCV. Почти у каждого пятого больного выявляется тяжелый фиброз или цирроз печени. В большинстве случаев заболевание имеет латентное течение

и клинические симптомы появляются, как правило, только на стадии цирроза печени и его осложнений. В среднем у 20–30% больных ХГС отмечается развитие цирроза печени и его осложнений.

Еще до идентификации ВГС в 1989 г. были представлены первые результаты лечения интерфероном-альфа (ИФН-α) больных хроническим гепатитом ни А, ни В, у большинства из которых впоследствии был подтвержден гепатит С [7]. Добавление рибавирина (РБВ; нуклеозидный аналог гуанозина) к ИФН-α значительно (почти в полтора раза) увеличило эффективность лечения ХГС [8]. Следующим шагом в лечении ХГС стало использование новой лекарственной формы ИФН-α – пегилированного интерферона-альфа (ПЭГ-ИФН-α), в которой молекула интерферона соединена с молекулой полиэтиленгликоля, что обеспечивает препарату более длительный период полувыведения и, соответственно, стабильную концентрацию в плазме. Это привело не только к более удобному режиму введения (1 раз в неделю), но и более высокой эффективности по сравнению с ИФН-α. На протяжении почти 15 лет сочетание ПЭГ-ИФН-α и РБВ было основой лечения ХГС и приводило к элиминации вируса в среднем в 50–60% (соответственно в 40–50% и 70–90% при генотипах вируса 1 и 2 или 3) случаев [9, 10].

В клинике им. Е.М. Тареева одной из первых в России препараты ИФН-α, а затем и РБВ стали применяться в лечении ХГС. За эти годы накоплен огромный научный и практический опыт их применения (несколько тысяч больных ХГС). Разработаны и внедрены в клиническую практику принципы индивидуализации лечения больных (адаптация различных по длительности схем комбинированной терапии ПЭГ-ИФН-α и РБВ под конкретного больного в зависимости от его генетически детерминированных вариантов иммунного ответа на вирус, генотипа вируса, исходного уровня виремии и ее динамики в ходе лечения), выделены прогностически неблагоприятные факторы ответа на лечение (ожирение, инсулинорезистентность, внепеченочные поражения, выраженный фиброз и цирроз печени).

#### Сведения об авторах:

*Розина Тэона Павловна* – к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

*Никулкина Елена Николаевна* – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

*Бурневич Эдуард Збигневич* – к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

*Танащук Елена Львовна* – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

*Северов Михаил Викторович* – к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

*Филатова Анна Львовна* – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

*Милованова Светлана Юрьевна* – д.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

*Карнов Владимир Владимирович* – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

*Моисеев Сергей Валентинович* – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

В целом ряде длительных ретро- и проспективных исследований показано, что успешная противовирусная терапия ассоциируется со значительным улучшением печеночной и общей выживаемости, прежде всего за счет снижения риска развития цирроза печени, а у больных циррозом – частоты декомпенсации и развития ГЦК. В длительном исследовании, проведенном во Франции у больных циррозом печени (почти 1700 пациентов), достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) по сравнению с неудачей лечения ассоциировалось с достоверным уменьшением риска декомпенсации цирроза (5-летний риск 22% против 6,5%;  $p < 0,001$ ) и ГЦК (5-летний риск 18,5% против 6,7%;  $p < 0,001$ ) [11]. В другом масштабном исследовании (33 360 больных ХГС) успешная противовирусная терапия снижала общую летальность у больных ХГС на 50%, больных на стадии цирроза печени – на 74% и с коинфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) – на 79% по сравнению с пациентами с неудачей лечения [12].

В то же время лечение ИФН-α и РБВ ассоциировалось с целым рядом нежелательных явлений (лихорадка, цитопения, поражение щитовидной железы, депрессия, развитие аутоиммунных нарушений и др.), что достаточно часто (примерно в 10–15% случаев) приводило к досрочному прекращению лечения и значительно ограничивало возможности его применения, особенно у лиц с сопутствующими заболеваниями и декомпенсированным циррозом печени. Кроме того, почти у половины больных лечение было неэффективным.

В течение последних 10 лет благодаря достижениям молекулярной биологии установлены основные механизмы внутриклеточной репликации ВГС, что послужило основанием для разработки принципиально нового класса препаратов с прямым противовирусным действием (ПППД).

На сегодняшний день выделяют две основные возможные мишени для специфического лечения («таргетная» терапия): РНК (рибонуклеиновая кислота)-зависимую РНК-полимеразу (NS5A и NS5B-участок вируса) и геликазу-протеазу вируса (NS3 участок вируса).

Первыми ПППД, которые стали использоваться для лечения гепатита С, были телупрепир и боцепрепир (ингибиторы протеазы I поколения) [13, 14]. Они применялись в сочетании с ПЭГ-ИФН-α и РБВ, что позволило увеличить эффективность лечения гепатита С у больных с генотипом вируса 1 почти в 1,5 раза (в среднем с 40–50 до 60–70%) и у части больных сократить длительность лечения вдвое (с 48 до 24 нед). Новый шанс на излечение получили больные с неудачей предыдущей терапии ПЭГ-ИФН-α и РБВ. Сразу после появления этих препаратов в клинике им. Е.М. Тареева началось их изучение и использование (в том числе в рамках международных рандомизированных исследований) в клинической практике [15, 16].

Однако вследствие высокой частоты развития нежелательных явлений, большого риска межлекарственных взаимодействий, неудобного режима дозирования (прием 2–3 раза в сутки от 6 до 12 таблеток), необходимости их использования совместно с ПЭГ-ИФН-α и РБВ и, самое главное, стремительного прогресса молекулярной биологии и клинической фармакологии, они вскоре стали вытесняться новыми представителями группы ингибиторов

#### Контактная информация:

*Абдурахманов Джамаля Тинович* – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, тел.: +7(926)280-34-31; e-mail: abdjama@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3160-2771

**Таблица 1. Возможные и рекомендуемые схемы лечения при ХГС, в том числе компенсированном циррозе печени, в РФ**

Схема лечения	Длительность	Примечание
ПЭГ-ИФН+РБВ + симепревер («SOVRIAD»)	24 нед (12 нед 3 препарата и еще 12 нед ПЭГ-ИФН+РБВ)	1. Только генотипы 1 и 4 2. 48 нед (12 нед 3 препарата и еще 36 нед ПЭГ-ИФН+РБВ) у пациентов с отсутствием ответа или частичным ответом на ПЭГ-ИФН+РБВ
ПЭГ-ИФН+РБВ + нарлапревир/ритонавир («АРЛАНСА»)	24 нед (12 нед 3 препарата и еще 12 нед ПЭГ-ИФН+РБВ)	1. Только генотип 1 2. Рекомендуется преимущественно не леченным ранее или с рецидивом после ПЭГ-ИФН+РБВ пациентам с мягким фиброзом (F0-F2)
ПЭГ-ИФН+РБВ + софосбувир («SOVALDI»)	12 нед	
Асунапревир («SUNVEPRA») + Даклатасвир («DAKLINZA»)	24 нед	1. Только генотип 1b
Паритапревир/Ритонавир/Омбитасвир + Дасабувир («VIEKIRA PAK») [3D-терапия]	8–12 нед	1. Только генотип 1 2. 24 нед и плюс РБВ у пациентов с генотипом 1a и циррозом печени
Софосбувир + Даклатасвир	12 нед	1. Плюс РБВ при циррозе печени
Глекапревир/Пибрентасвир («МАВИРЕТ»)	8 нед	1. 12 нед – у пациентов с циррозом печени и генотипом 3 2. 16 нед у больных циррозом печени с генотипом 3 и ранее получавших лечение
Гразопревир/Элбасвир («ЗЕПАТИР»)	12 нед	1. Только генотипы 1 и 4 2. При генотипе 3 в сочетании с софосбувиром 3. 8 нед – у первичных пациентов с генотипом 1b и фиброзом 0–2 балла по METAVIR 4. 16 нед – у пациентов с генотипом 1a и вирусной нагрузкой >800 000 ME/мл или исходными NS5A RAS
Софосбувир/Ледипасвир («ХАРВОНИ»)	8–12 нед	Только генотип 1, 4, 5, 6
Софосбувир/Велпатасвир («ЭПКЛУЗА»)	12 нед	

протеазы (вначале симепревер и нарлапревир, далее – асунапревир, паритапревир и гразопревир) и полимеразы (софосбувир, даклатасвир, дасабувир, омбитасвир, элбасвир, пибрентасвир) вируса. Это позволило создать принципиально новые, гораздо более эффективные схемы лечения без ИФН-α. Первая схема лечения без интерферона, которая включала в себя комбинацию софосбувира и симепревира, стала, по сути, началом революции в лечении гепатита С. Впервые продемонстрирована эффективность лечения выше 90%, в том числе и у больных на стадии цирроза печени, за относительно короткий курс лечения (12 нед) [17]. В дальнейшем появились и другие подобные схемы, в частности, асунапревир + даклатасвир, паритапревир/ритонавир/омбитасвир + дасабувир и софосбувир + даклатасвир [18–20]. Последняя схема стала первой пангенотипной (эффективной при всех генотипах HCV) и безопасной у больных на стадии декомпенсированного цирроза печени.

Следующим шагом в лечении ХГС стала разработка препаратов с фиксированной комбинацией (2 или 3 действующих вещества в одной таблетке). Первым подобным препаратом стала комбинация софосбувира и ледипасвира. Далее появились софосбувир/велпатасвир, глекапревир/пибрентасвир, гразопревир/элбасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир. В частности, в исследовании софосбувира/велпатасвира в России у больных ХГС с генотипом вируса 1 и 3 частота УВО составила 99% [21]. Удобство приема (1 раз в сутки), высокая эффективность (близкая к 100%) и безопасность (практически не отличается от плацебо) сделали эти препараты основными в лечении ХГС. На сегодняшний день в России для лечения ХГС используются как схемы

с ИФН-α, так и комбинации только ингибиторов протеазы и полимеразы вируса (табл. 1).

В США и странах Западной Европы сейчас для лечения гепатита С применяются только ПППД.

ПППД существенно расширили возможности лечения «особых» категорий больных гепатитом С: с почечной недостаточностью и на диализе («ВИКЕЙРА ПАК», «ЗЕПАТИР» и «МАВИРЕТ» имеют преимущественно печеночный клиренс), декомпенсированным циррозом печени («ХАРВОНИ», «ЭПКЛУЗА», «СОВАЛДИ» + «ДАКЛИНЗА»), после трансплантации печени и других органов, с системными аутоиммунными нарушениями, с коинфекцией ВИЧ, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В настоящее время практически нет противопоказаний к современной противовирусной терапии, которая может быть назначена любому больному гепатитом С.

Другим безусловным достижением современной противовирусной терапии стала возможность сокращения длительности лечения (менее 12 нед) у большинства больных гепатитом С, в том числе с компенсированным циррозом печени. Возможность сокращения лечения до 8 нед пока обсуждается только у больных, не получавших ранее ингибиторы протеазы и/или полимеразы вируса. В исследованиях POLARIS-2 и -3 [606 больных с различными генотипами HCV, не получавшие ранее ПППД] при лечении софосбувиром/велпатасвиром/воксилапревиром (в течение 8 нед) УВО наблюдался у 98% пациентов без резистентных штаммов вируса (RAS) и 94% пациентов с исходными RAS [22]. При этом у пациентов с циррозом печени и генотипом 3 УВО составил 96% [22]. В исследовании ENDURANCE-1 при лечении глекапревиром/пибрентасвиром (в течение 8 нед)

у больных с генотипами 1 или 2 и без цирроза печени частота УВО составила 99% [23].

Лечение гепатита С в большей степени индивидуализировано, но в то же время наличие различных, приблизительно одинаковых по эффективности и безопасности препаратов и их сочетаний предоставляет врачу и пациенту большой выбор вариантов и схем терапии. Во многих странах, в том числе и России, с учетом ограниченности финансовых ресурсов важное значение играет оценка соотношения стоимость/польза при выборе схемы лечения. В то же время в ближайшей перспективе подавляющее большинство больных ХГС могут получать лечение амбулаторно под наблюдением врача общей практики.

По-прежнему определенные трудности представляет собой лечение больных на стадии декомпенсированного цирроза печени, особенно при генотипе 3 HCV, когда необходимы более длительный курс и часто использование РБВ, при этом могут применяться только ингибиторы полимеразы вируса в различных сочетаниях (табл. 2).

При исходно тяжелом поражении печени (класс С по Чайлд-Пью и индекс MELD больше 18–20 баллов) противовирусную терапию рекомендуют проводить после трансплантации печени.

Неудача терапииПППД (примерно в 5–10% случаев), как правило, обусловлена наличием или развитием в ходе лечения RAS. Наиболее часто встречаются штаммы вируса с изменениями NS5A белка (L31M, Y93H, A30K), устойчивые к ингибиторам полимеразы, реже – NS3 белка (Q80K, D168V, A156S), устойчивые к ингибиторам протеазы. Количество таких пациентов относительно невелико, но с расширением доступности и распространенности этой терапии постепенно увеличивается. В этих случаях, особенно для пациентов с тяжелым фиброзом и циррозом печени, необходима повторная терапия, стандарты которой пока не разработаны. Обсуждаются более длительные курсы терапии (24 нед) с добавлением РБВ (если он не использовался изначально), новые комбинации из нескольких противовирусных препаратов (например, софосбувир плюс глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир). В исследовании POLARIS-1 при лечении софосбувиром/велпатасвиром/воксилапревиром (12 нед) у больных с неудачей лечения с использованием ингибиторов NS5A (ледипасвир, даклатасвир, омбитасвир), в том числе с RAS и компенсированным циррозом печени, частота УВО составила в среднем 96% [24]. В исследовании MAGELLAN-1 терапия глекапревиром/пибрентасвиром (в течение 12 или 16 нед) у больных с генотипом 1 или 4 HCV и неудачей лечения ингибиторами протеазы и полимеразы вируса частота УВО составила 89–91% [25]. Нами описаны клинические наблюдения успешного повторного лечения у больных циррозом печени с мультирезистентными штаммами вируса [26].

У части больных (почти в 30% случаев) ХГС с криоглобулинемическим васкулитом, несмотря на успешную элиминацию вируса, могут сохраняться или рецидивировать системные внепеченочные проявления заболевания (кожная пурпура, артрит, поражение почек) [27–29]. Причины сохранения продукции криоглобулинов и соответственно возможного прогрессирования васкулита, несмотря на элиминацию вируса, остаются неуточненными, и этим больным необходимо дальнейшее наблюдение и иммуносупрессивная терапия, в том числе селективная (anti-CD20-терапия).

У больных циррозом печени после элиминации вируса значительно снижается риск прогрессирования заболевания и развития ГЦК, но не устраняется полностью. Как показал целый ряд исследований, в том числе и в нашей кли-

**Таблица 2. Рекомендуемые схемы лечения при декомпенсированном циррозе печени**

Схема терапии	Длительность лечения	Примечание
Софосбувир/ледипасвир	24 нед	Только генотип 1 12 нед при сочетании с РБВ (1000–1200 мг/сут) <sup>§</sup>
Софосбувир/велпатасвир	24 нед	12 нед при сочетании с РБВ (1000–1200 мг/сут) <sup>§</sup>
Софосбувир + Даклатасвир + рибавирин <sup>§</sup>	12 нед	24 нед при генотипе 3

<sup>§</sup>При классе С по Чайлд-Пью РБВ в начальной дозе 600 мг/сут.

нике, ежегодный риск развития ГЦК составляет примерно 1–4% [30–32]. Среди факторов риска развития ГЦК выделяют исходно более тяжелое поражение печени (декомпенсированный цирроз), ожирение, сахарный диабет, прием алкоголя. В настоящее время всем больным циррозом печени после элиминации вируса рекомендуется пожизненное динамическое наблюдение (ультразвуковое исследование печени и определение альфа-фетопротеина 1 раз в 6 мес), а у пациентов с наличием факторов риска или обнаружением диспластических очагов в печени – выполнение компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии с гепатоспецифичным контрастом. Ранняя диагностика ГЦК повышает шансы на выполнение радикальных и потенциально курабельных вмешательств (резекция или трансплантация печени).

Одним из важных условий эффективности, безопасности и доступности противовирусной терапии ХГС является низкий риск или отсутствие межлекарственных взаимодействий. Больные гепатитом С достаточно часто получают лечение в связи с сопутствующими заболеваниями. Так, в исследовании в гепатологическом отделении Университетской клиники Ганновера только каждый пятый из 261 больного гепатитом С не получал сопутствующей терапии. Половина пациентов принимали от 1 до 3 препаратов, каждый четвертый – от 4 до 6 препаратов, каждый десятый – от 7 и более препаратов одновременно [33]. В крупном исследовании в Великобритании (6278 больных гепатитом С) возможные опасные лекарственные сочетания сПППД отмечены почти в 20% случаев, а клинически значимые – у более чем половины больных [34]. У больных циррозом печени в силу более тяжелого поражения печени, как правило, более старшего возраста и соответственно большего количества сопутствующих заболеваний, риск лекарственных взаимодействий выше. В нашей клинике среди 192 больных циррозом печени только каждый четвертый не получал сопутствующую терапию, больше половины принимали от 1 до 3 препаратов, почти 20% – от 4 до 6. Противовирусные препараты могут вступать во взаимодействие с различными ферментными системами организма, которые регулируют всасывание в кишечнике, печеночный метаболизм, экскрецию с желчью и почечный клиренс различных лекарств. Так,ПППД могут увеличивать концентрацию статинов в крови и, соответственно, риск нежелательных явлений. Поэтому большинство статинов либо не рекомендуют назначать совместно сПППД, либо применяют их в минимальной дозе. При оценке взаимодействия с сердечно-сосудистыми препаратами необходимо помнить прежде всего об амиодароне (нельзя



применять практически ни с одним из ПППД из-за высокого риска развития тяжелой брадикардии) и дигоксине (увеличивается риск гликозидной интоксикации). Серьезного внимания требует совместное назначение ПППД с препаратами для иммуносупрессии и антикоагулянтами. Ингибиторы протеазы не рекомендуется применять совместно с циклоспорином и такролимусом (значительно увеличивается концентрация последних в крови) и с осторожностью – совместно с прямыми ингибиторами тромбина или фактора Ха (из-за риска кровотечения). При совместном применении с ПППД в ряде случаев необходима коррекция дозы или режима приема средств, подавляющих продукцию соляной кислоты в желудке. Конечно, врачу невозможно знать и запомнить все возможные лекарственные взаимодействия, поэтому существуют различные информационные ресурсы, самый

крупный DRUG INTERACTION CHECKER на сайте DRUGS.COM [http://www.drugs.com/drug\_interactions.php]. А также специальный ресурс для оценки возможных лекарственных взаимодействий при лечении гепатита С [www.hep-druginteractions.org].

## Заключение

Таким образом, сегодня, через 30 лет после идентификации вируса, можно с уверенностью говорить о том, что гепатит С является полностью курабельным заболеванием и основные усилия должны быть направлены на увеличение его выявляемости и доступности лечения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975;292:767-70. doi: 10.1056/NEJM197504102921502
- Berman M, Alter HJ, Ishak KG, Purcell RH, Jones EA. The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med*. 1979;91:1-6. doi: 10.7326/0003-4819-91-1-1
- Сергиев П.Г., Тареев Е.М., Гонтаева А.А. и др. Вирусная желтуха (эпидемический гепатит в связи с иммунизацией человеческой сывороткой). *Терапевтический архив*. 1940;17(6):596-611 [Sergieva PG, Tareev EM, Gontaeva AA, et al. Viral jaundice (epidemic hepatitis after immunization by human serum). *Therapeutic Archive*. 1940;17(6):596-611 (In Russ.)].
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-62. doi: 10.1126/science.2523562
- Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver International*. 2009;29(s1):1-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01947.x
- Cooke G, Andrieux-Meyer I, Applegate T, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:135-84. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30270-X
- Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1989;321(22):1501-06. doi: 10.1056/NEJM198911303212203
- Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1994; 107(3):812-7. doi: 10.1016/0016-5085(94)90131-7
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(22):958-65. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06102-5
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-82. doi: 10.1056/NEJMoa020047
- Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 2017;152(1):142-56. doi: 10.1053/j.gastro
- Simmons B, Saleem J, Heath K, et al. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis*. 2015;61:730-40. doi: 10.1093/cid/civ396
- Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1010494
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, et al. *N Engl J Med*. 2011;364:2405-16. doi: 10.1056/NEJMoa1012912
- Colombo M, Fernández I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut*. 2014;63:1150-8. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305667
- Jacobson I, Zeuzem S, Flisiak R, Knys B, et al. Daclatasvir vs telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin for hepatitis C virus genotype 1. *World J Gastroenterol*. 2016;22(12):3418-31. doi: 10.3748/wjg.v22.i12.3418
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384(9956):1756-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61036-9
- Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014; 384(9954):1597-605. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61059-X
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-603. doi: 10.1056/NEJMoa1315722
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1306218
- Isakov V, Chulanov V, Abdurakhmanov D, Burnevich E, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of HCV: excellent results from a phase-3, open-label study in Russia and Sweden. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(2):131-9. doi: 10.1080/23744235.2018.1535186
- Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153(1):113-22. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.047
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):354-69. doi: 10.1056/NEJMoa1702417
- Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med*. 2017;376:2134-46. doi: 10.1056/NEJMoa1613512
- Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66(2):389-97. doi: 10.1002/hep.29081
- Abdurakhmanov DT, Rozina TP, Nikulkina EN, Nabatchikova EA, Chulanov VP, Moiseev SV. Sofosbuvir-based salvage therapy for HCV infection in cirrhotic patients with DAA failure and multidrug resistance. *Antivir Ther*. 2018;23(8):705-8. doi: 10.3851/IMP3266
- Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T, Mukhin N. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Vasculitis Following Virus Eradication After Direct-Acting Antiviral Therapy. *Hepatology*. 2017;65(5):1770-71. doi: 10.1002/hep.28981
- Zubkin ML, Abdurakhmanov DT, Sagalova OI, Bakulin IG, Maevskaia MV, Ivashkin VT. Persistent mixed cryoglobulinemia after

- successful antiviral treatment of chronic hepatitis C virus infection: What's the next? *Scandinavian J Gastroenterology*. 2018;53(7):883-4. doi: 10.1080/00365521.2018.1477988
29. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, Urraro T, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*. 2016;64:1473-82. doi: 10.1002/hep.28753
  30. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2018;155(2):411-21. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.008
  31. Lleo A, Aglitti A, Aghemo A, Maisonneuve P, et al. Predictors of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients treated with direct acting antivirals. *Dig Liver Dis*. 2019;51(2):310-17. doi: 10.1016/j.dld.2018.10.014
  32. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;68:25-32. doi.org: 10.1016/j.jhep.2017.08.030
  33. Höner Zu Siederdissen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, et al. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):561-7. doi: 10.1093/cid/civ973
  34. Hudson B, Walker AJ, Irving WL. Comorbidities and medications of patients with chronic hepatitis C under specialist care in the UK. *J Med Virol*. 2017;89(12):2158-64. doi: 10.1002/jmv.24848

Поступила 30.08.2019