

Оптимальные комбинации пероральных средств для эрадикации вируса гепатита С: роль рибавирина

Christophe Hezode^{1,*}, Jean-Pierre Bronowicki²

1 Department of Hepatology and Gastroenterology, Hopital Henri Mondor, AP-HP, Universite Paris-Est, INSERM U955, Creteil, France; 2 Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Universite de Lorraine, INSERM U954, Vandoeuvre-les-Nancy, France

Реферат

Современные полностью пероральные схемы без интерферона обеспечивают достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) в 90 % случаев и позволяют сократить длительность лечения до 12 нед. у большинства пациентов с хроническим гепатитом С, включая больных с циррозом печени и без него, не лечившихся ранее и уже получавших терапию. Существует множество комбинаций противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), с помощью которых можно достичь оптимального соотношения эффективности и безопасности терапии. Каждую из этих схем можно модифицировать по различным параметрам, включая применение рибавирина (RBV). При использовании комбинаций на основе софосбувира (SOF) применение RBV целесообразно в следующих ситуациях: у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1, уже получавших ранее лечение и имеющих цирроз или декомпенсированный цирроз печени, и у пациентов, инфицированных HCV генотипа 3, с циррозом печени. В этих ситуациях добавление RBV позволяет сократить продолжительность лечения до 12 нед. в большинстве случаев, что приводит к уменьшению его стоимости. Предстоит выяснить необходимость применения

RBV у больных с циррозом печени, получающих лечение SOF и симепревиrom. RBV рекомендуется при лечении всех пациентов, инфицированных HCV генотипа 1a, получающих комбинацию из трех ПППД: паритапревир/ритонавир, омбитасвир, дасабувир. В целом добавление RBV к различным комбинациям ПППД несколько повышает риск анемии. Тем не менее тяжелая анемия наблюдается редко и хорошо поддается коррекции путем сокращения дозы RBV без влияния на достижение УВО.

Практически в связи с тем, что RBV является недорогим препаратом, который хорошо переносится при комбинации со схемами, не содержащими интерферон, он остается эффективным средством для усовершенствования схем терапии гепатита С и оптимизации результатов их применения.

© 2015 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) протекает с прогрессирующим поражением печени, которое может привести к развитию цирроза и гепатоцеллюлярного рака. Согласно современным оценкам, ХГС страдает около 130–150 млн человек, смертность от него составляет 350 000 случаев в год [1, 2]. На сегодня выделено 7 генотипов вируса гепатита С (HCV), из которых наиболее распространенным во всем мире является генотип 1 [3].

Для лечения ХГС в настоящее время применяется софосбувир (SOF), аналог нуклеотида уридина, который подавляет неструктурный белок полимеразу 5В (NS5В) [4, 5] и применяется в сочетании с другими препаратами, включая пегилированный интерферон (PegIFN), рибавирин (RBV) и противовирусные препараты прямого действия (ПППД). Применение безынтерфероновых схем на основе SOF приводит к повышению частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО) более 90 % на фоне сокращения продолжительности лечения (≤ 12 нед.). Ожидается одобрение и других безынтерфероновых схем на основании результатов исследований III фазы, в кото-

Ключевые слова: рибавирин, противовирусные препараты прямого действия, без интерферона, софосбувир.

Получено 22 февраля 2015 г.; получено с поправками 9 сентября 2015 г.; принято в печать 15 сентября 2015 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Service d'Hepato-logie, Hopital Henri Mondor, 51 Avenue du marechal de Lattre de Tassigny, 94000 Creteil, France. Tel.: +33149812325; fax: +33 149812352.

E-mail: christophe.hezode@hmn.aphp.fr (C. Hezode).

Сокращения: ASV — асунапревир; APRI — индекс аспаратами-нотрансфераза/тромбоциты; DCV — даклатасвир; HCV — вирус гепатита С; IFN — интерферон; LDV — ледипасвир; PegIFN — пегинтерферон; RBV — рибавирин; SMV — симепревир; SOF — софосбувир; ГФТ — гуанозинтрифосфат; ИМФДГ — инозинмоно-фосфатдегидрогеназа; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; УВО — устойчивый вирусологический ответ; ХГС — хронический гепатит С.

рых была обнаружена такая же их эффективность, как у безынтерфероновых схем, содержащих SOF.

Комбинированная терапия с применением RBV позволила существенно повысить частоту ответа на PegIFN за счет предупреждения рецидивов [6]. RBV был важным компонентом схем на основе PegIFN, которые включали ингибиторы протеазы первого поколения, применявшиеся для профилактики вирусологического прорыва или рецидива [7], однако результаты исследований II фазы, посвященных изучению схем без интерферона на основе ПППД, свидетельствуют о том, что включение RBV в схему требуется не всегда [8, 9]. Несмотря на то что RBV характеризуется менее выраженной токсичностью в отсутствие PegIFN, он тератогенен и вызывает развитие гемолитической анемии. Таким образом, целью настоящего обзора было определить группы пациентов, для которых сохраняются рекомендации по применению RBV в составе различных схем ПППД, уже одобренных на сегодняшний момент или одобрение которых ожидается в ближайшем будущем.

Механизм действия рибавирина

Исчезновение (излечение) инфицированных клеток (вторая фаза кривой) на фоне противовирусной терапии происходит под влиянием множества параметров, часть из которых можно модифицировать для оптимизации ответа на лечение. К ним относятся противовирусная эффективность комбинации препаратов, продолжительность лечения и применение RBV. Таким образом, пациентам с медленным снижением кривой во вторую фазу (таким, как больные с неблагоприятным генотипом IL28B, циррозом печени, HCV генотипа 3 или 1a и т. д.) требуется применение схемы с более выраженной противовирусной эффективностью в течение соответствующего периода времени. Кроме того, применение RBV может быть эффективным как для сокращения продолжительности лечения, так и для повышения частоты УВО при заданной продолжительности терапии. Это связано с ускорением второй фазы сокращения вирусной нагрузки на фоне RBV посредством до сих пор не установленных механизмов у пациентов, у которых было достигнуто эффективное подавление продукции вируса с помощью безынтерфероновых схем [10, 11].

Обнаружено, что RBV может вызывать выраженный, умеренный или преходящий противовирусный эффект у значительной доли пациентов, получающих его в качестве монотерапии [10–14]. Более того, на фоне монотерапии RBV наблюдалось снижение уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке, что не зависело от противовирусной активности препарата [12–14]. Предполагается ряд возможных механизмов прямого подавления препаратом вирусной РНК-полимеразы. Однако умеренный противовирусный эффект монотерапии RBV *in vivo* делает эту гипотезу (прямое подавление РНК полимеразы) маловероятной. Высказано предположение о том, что противовирусная активность RBV обусловлена истощением внутриклеточного запаса гуанозинтрифосфата, вызванным подавлением инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ) под действием препарата. Однако другие мощ-

ные специфические ингибиторы ИМФДГ, используемые отдельно или в комбинации с RBV либо IFN, не оказывают существенного влияния на репликацию HCV у больных ХГС. Это свидетельствует о том, что подавление ИМФДГ не имеет отношения к противовирусной активности RBV [15]. У HCV-инфицированных больных, получающих RBV, была изучена также концепция мутагенных свойств RBV, приводящих к развитию «катастрофы ошибок», т. е. нарушению распределения мутантных вариантов в квазивидях и появлению поколения нежизнеспособных вирусных популяций. При этом были получены противоречивые результаты. Тем не менее недавно было выполнено исследование, в котором анализ RBV-индуцированных мутаций проводился с помощью высокочувствительного метода глубокого секвенирования. В этом исследовании было установлено, что RBV оказывает мутагенное действие на HCV путем индукции замены нуклеотидов, за счет чего можно объяснить противовирусную активность RBV [12]. Но RBV-индуцированный мутагенез не объясняет развитие биохимического ответа. И наконец, гипотеза о том, что RBV может действовать в качестве фактора, стимулирующего сигнальный путь IFN за счет повышения индукции IFN-стимулированных генов, не была подтверждена *in vivo* [14]. Таким образом, несоответствие между противовирусным и биохимическим ответом на RBV свидетельствует о том, что RBV может действовать посредством различных механизмов. При этом прямой противовирусный эффект препарата отчасти объясняется его мутагенными свойствами, а непрямой биохимический эффект реализуется посредством неизвестного еще механизма.

Влияние RBV на эффективность лечения у пациентов без цирроза печени, инфицированных HCV генотипа 1

Схемы на основе софосбувира

In vitro была продемонстрирована выраженная пангенотипическая активность SOF против HCV (генотипы 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a) в концентрациях, подавляющих репликацию вируса на 50 %, равных 0,014–0,11 мкмоль. В исследованиях *in vitro* с применением комбинаций препаратов было продемонстрировано аддитивное взаимодействие SOF и IFN. Для комбинации SOF и RBV был обнаружен лишь незначительный синергизм. Однако в исследовании II фазы ELECTRON все 10 не лечившихся ранее пациентов, инфицированных HCV генотипов 2 и 3, которые получали терапию SOF + RBV в течение 12 нед., достигли УВО к 24-й неделе (УВО₂₄). Другие 10 не лечившихся ранее пациентов, инфицированных HCV генотипов 2 и 3, получали монотерапию SOF в течение 12 нед., и только 6 из них достигли УВО₂₄. В этой группе у всех 10 пациентов был получен быстрый ответ и отмечался неопределяемый уровень РНК HCV к 4-й неделе лечения, который сохранялся на протяжении всего оставшегося периода лечения. У 4 больных развился рецидив после завершения лечения [16]. Несмотря на ограниченную статистическую значимость исследования, обусловленную небольшим размером выборки, полученные результаты

подчеркивают важную роль RBV в профилактике рецидивов и сохранении противовирусного ответа.

Софосбувир и рибавирин

В независимом исследовании оценивалась эффективность SOF в комбинации с RBV в течение 24 нед. у не получавших ранее лечения пациентов, инфицированных HCV генотипа 1. Во второй части исследования 50 пациентов были в рандомизированном порядке разделены на группы, получавшие SOF в комбинации с RBV, который назначался либо в зависимости от массы тела, либо в низкой дозе 600 мг/сут. Частота УВО₂₄ составила 68 % у больных, которым RBV назначался в зависимости от массы тела, и только 48 % у пациентов, получавших низкую дозу RBV [17]. Однако, учитывая низкий показатель соотношения эффективности/стоимости, применение данной стратегии у больных, инфицированных HCV генотипа 1, не рекомендуется.

Софосбувир и ледипасвир

В 3 исследованиях III фазы оценивалась эффективность комбинации SOF с ледипасвиром (LDV) (ингибитором NS5A) с RBV и без него (1000 мг/сут у пациентов с массой тела менее 75 кг и 1200 мг/сут у больных с массой тела 75 кг и более) в разных группах пациентов, инфицированных HCV генотипа 1 (табл. 1). Важно отметить, что эти исследования не обладали достаточной мощностью для сравнения ответов на применение схем с RBV и без него или эффективности терапии в течение 12 и 24 нед. У не получавших ранее лечения пациентов без цирроза, инфицированных HCV генотипа 1, схема SOF + LDV в течение 8 нед. была так же эффективна, как и схема SOF + LDV с RBV в течение 8 нед. и схема SOF + LDV в течение 12 нед. Частота УВО составила 94 vs 93 vs 95 % соответственно [18]. У не получавших ранее лечения пациентов с циррозом печени или без него, инфицированных HCV генотипа 1, схема SOF + LDV в течение 12 нед. была так же эффективна, как и схема SOF + LDV с RBV в течение 12 нед. и схема SOF + LDV или SOF + LDV + RBV в течение 24 нед. (99 vs 97 vs 98 vs 99 % соответственно). У пациентов без цирроза печени добавление RBV не оказывало влияния на УВО [19]. В третьем исследовании оценивалась эффективность тех же самых схем, что и в первых 2 исследованиях, но у пациентов с циррозом печени или без него, уже получавших ранее лечение. Частота УВО была аналогичной на фоне схем с RBV (96 и 99 % при применении в течение 12 и 24 нед. соответственно) и без него (94 и 99 % при применении в течение 12 и 24 нед. соответственно). У паци-

ентов без цирроза печени использование RBV не влияло на УВО [20]. Исходя из вышесказанного, у пациентов без цирроза печени, инфицированных HCV генотипа 1, могут применяться SOF и LDV без RBV.

Софосбувир и даклатасвир

Даклатасвир (DCV) представляет собой мощный пангенотипический ингибитор NS5A с противовирусной активностью в отношении HCV генотипов 1–6 [21], который для лечения ХГС используется в комбинации с SOF. Эффективность этой комбинации (SOF + DCV) с RBV и без него (1000 мг/сут у пациентов с массой тела менее 75 кг и 1200 мг/сут у больных с массой тела 75 кг и более) изучалась преимущественно у пациентов без цирроза печени, инфицированных вирусом генотипа 1. Больные в рандомизированном порядке были распределены на группы, получавшие SOF + DCV с RBV и без него в течение 12 нед. (82 ранее не леченных пациента) или 24 нед. (41 пациент, у которого ранее была зарегистрирована терапевтическая неудача на фоне терапии телупревирином или боцепревирином в сочетании с IFN и RBV). У пациентов, не получавших ранее лечения, частота УВО₁₂ составила 100 и 95 % в группах SOF + DCV и SOF + DCV + RBV соответственно. В группе пациентов, у которых ранее была зарегистрирована вирусологическая неудача на фоне терапии ингибиторами протеазы, частота УВО₁₂ была равна 100 и 95 % в группах SOF + DCV и SOF + DCV + RBV соответственно [22]. В неконтролируемой когорте пациентов в реальной клинической практике частота УВО₄ равнялась 100 % у 20 больных с тяжелым фиброзом (но без цирроза, стадия фиброза была выставлена на основании неинвазивных маркеров), инфицированных HCV генотипа 1, получавших SOF + DCV без RBV в течение 12 нед. [23]. Из-за небольшого числа пациентов, получавших эту схему терапии, определенных выводов относительно эффективности добавления RBV сделать невозможно. Тем не менее эти предварительные результаты свидетельствуют об отсутствии необходимости добавления RBV к данной комбинации.

Софосбувир и симепревир

В исследовании COSMOS эффективность комбинации SOF и симепревира (SMV), ингибитора протеазы, с RBV или без него в течение 12 или 24 нед. оценивалась у пациентов без тяжелого фиброза, инфицированных HCV генотипа 1, не получавших ранее лечения или не достигших ответа на предыдущую терапию. УВО₁₂ был достигнут у 98 (91 %) из 108 больных, получавших RBV, и у 56 (95 %) из 59 пациентов, не получавших RBV. Частота УВО₁₂ была сходной

Таблица 1. Частота УВО₁₂ в исследованиях II–III фазы (HCV генотипа 1) в зависимости от статуса предшествовавшей терапии, наличия или отсутствия цирроза печени, продолжительности применения схемы SOF и LDV с RBV или без него

Популяция	SOF/LDV 8 нед. УВО ₁₂	SOF/LDV + RBV 8 нед. УВО ₁₂	SOF/LDV 12 нед. УВО ₁₂	SOF/LDV + RBV 12 нед. УВО ₁₂	SOF/ LDV 24 нед. УВО ₁₂	SOF/LDV + RBV 24 нед. УВО ₁₂
Пациенты без цирроза, не получавшие ранее лечения	94	93	95/99	97	98	99
Пациенты без цирроза, получавшие ранее лечение	—	—	95	100	99	99
Пациенты с циррозом, не получавшие ранее лечения	—	—	94	100	94	100
Пациенты с циррозом, получавшие ранее лечение	—	—	86	82/96	97/100	100

независимо от статуса предшествовавшей терапии (38 [95 %] из 40 пациентов, не получавших ранее лечения, vs 116 [91 %] из 127 пациентов, не достигших ранее ответа) и продолжительности лечения (77 [94 %] из 82 больных после 12 нед. терапии vs 77 [91 %] из 85 больных после 24 нед. терапии). Ни RBV, ни продолжительность терапии не оказывали четкого влияния на частоту УВО у пациентов, инфицированных HCV с полиморфизмом Gln80Lys, в начале исследования. Отмечалась высокая частота УВО у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1a, независимо от наличия полиморфизма Gln80Lys в начале исследования, и у больных, инфицированных HCV генотипа 1b [24]. Эти результаты были подтверждены в клиническом исследовании III фазы, в котором приняли участие больные без цирроза печени [25]. Таким образом, добавление RBV, по-видимому, не повышает эффективность терапии у пациентов без тяжелого фиброза независимо от статуса предыдущей терапии или субтипа HCV. Данную комбинацию можно рекомендовать в качестве схемы без RBV для всех пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, особенно для больных без цирроза печени.

Схемы на основе паритапревира

Схема AbbVie включает комбинацию паритапревира (ранее АВТ-450)/ритонавира с омбитасвиром (ранее АВТ-267) в фиксированных дозах в составе одной лекарственной формы и дасабувира (ранее АВТ-333) (3-ПППД) с RBV, назначаемым в зависимости от массы тела (1000 мг/сут у пациентов с массой тела менее 75 кг и 1200 мг/сут у больных с массой тела 75 кг и более), или без него. Паритапревир, ингибитор протеазы NS3/4A HCV с мощностью в наномолярных кон-

центрациях *in vitro*, назначается одновременно с низкими дозами ритонавира (паритапревир/ритонавир), ингибитора СYP3A4, который сам по себе не обладает противовирусной активностью. Омбитасвир представляет собой ингибитор NS5A HCV с мощностью в пиколярных концентрациях *in vitro*, а дасабувир является ингибитором РНК полимеразы NS5B HCV с мощностью в наномолярных концентрациях *in vitro*. В 4 исследованиях III фазы изучалась эффективность схемы 3-ПППД у разных групп пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, включая пациентов без цирроза печени, не получавших ранее лечения, и больных без цирроза печени, ранее получавших терапию PegIFN и RBV (табл. 2) [26–29]. Важно отметить, что эти исследования не обладали достаточной мощностью для сравнения ответов на терапию с применением RBV и без него.

В плацебо-контролируемом исследовании принял участие 631 пациент без цирроза печени, инфицированный HCV генотипа 1 и не получавший ранее лечения. В этом исследовании на фоне терапии по схеме 3-ПППД + RBV в течение 12 нед. отмечалась высокая частота УВО₁₂, равная 96,2 % (455 из 473). Этот показатель был практически одинаковым у пациентов, инфицированных HCV генотипов 1a (95,3 %; 307 из 322) и 1b (98 %; 148 из 151) [26]. На основании этих данных было разработано 2 крупных исследования III фазы для оценки влияния RBV в комбинации с 3-ПППД при применении в течение 12 нед. на эффективность и безопасность терапии у пациентов без цирроза печени, инфицированных HCV генотипа 1a или 1b, не получавших ранее лечения [27]. В этих исследованиях были получены высокие показатели УВО₁₂, равные 99,5 (209 из 210) и 99,0 % (207 из 209) у больных, инфицированных HCV генотипа 1b, на фоне добавления RBV и без него соответственно [27]. Это свидетельствует о том,

Таблица 2. Частота УВО₁₂ в исследованиях III фазы (HCV генотипа 1) в зависимости от субтипа вируса, статуса предшествовавшего лечения и наличия или отсутствия цирроза печени, на фоне терапии по схеме 3-ПППД (паритапревир/ритонавир, омбитасвир, дасабувир) с RBV или без него

Субпопуляции	3-ПППД 12 нед. УВО ₁₂	3-ПППД + RBV 12 нед. УВО ₁₂	3-ПППД + RBV 24 нед. УВО ₁₂
Пациенты без цирроза, инфицированные HCV генотипа 1b			
Пациенты, не получавшие ранее лечения	99	98,9	—
Пациенты, не достигшие ответа	100	94,4	—
Пациенты, достигшие частичного ответа	100	98,1	—
Пациенты, у которых развился рецидив	100	98,5	—
Пациенты без цирроза, инфицированные HCV генотипа 1a			
Пациенты, не получавшие ранее лечения	90,2	95,7	—
Пациенты, не достигшие ответа	—	95,4	—
Пациенты, достигшие частичного ответа	—	100	—
Пациенты, у которых развился рецидив	—	94,0	—
Пациенты с циррозом, инфицированные HCV генотипа 1b			
Пациенты, не получавшие ранее лечения	100	100	100
Пациенты, не достигшие ответа	100	100	100
Пациенты, достигшие частичного ответа	100	85,7 ^a	100
Пациенты, у которых развился рецидив	100	100	100
Пациенты с циррозом, инфицированные HCV генотипа 1a			
Пациенты, не получавшие ранее лечения	—	92,4	92,9
Пациенты, не достигшие ответа	—	80,0	92,9
Пациенты, достигшие частичного ответа	—	100	100
Пациенты, у которых развился рецидив	—	93,3	100

^a На основании анализа данных, полученных у 7 пациентов; б из 7 пациентов достигли УВО₁₂.

что RBV не повышает частоту ответа у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1b, что позволяет применять у них схему без RBV. У пациентов, инфицированных HCV генотипа 1a, высокая частота УВО отмечалась как на фоне применения RBV (97 %; 97 из 100), так и без него (90,2 %; 185 из 205). В группе без RBV наблюдалась более высокая частота вирусологических неудач (7,8 vs 2,0 %) [27]. Разница между группами свидетельствует о том, что RBV способствует повышению эффективности лечения у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1a, что позволяет рекомендовать схему 3-ПППД + RBV в качестве оптимального метода лечения для этих больных.

В плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие пациенты, уже получавшие ранее лечение, которым была назначена терапия по схеме 3-ПППД + RBV на 12 нед., частота УВО₁₂ составила 96,3 % (286 из 297). Частота вирусологических неудач была практически одинаковой среди пациентов, инфицированных HCV генотипов 1a и 1b: 2,9 (5 из 173) и 1,6 % (2 из 123) соответственно [28]. Частота УВО₁₂ была сходной независимо от статуса предшествовавшей терапии: 95,3 (82 из 86), 100 (65 из 65) и 95,2 % (139 из 146) у пациентов, у которых развился рецидив, больных, достигших частичного ответа и не достигших ответа, соответственно. На основании этих данных преимущество включения RBV в схему 3-ПППД оценивалось исключительно у инфицированных HCV генотипа 1b пациентов без цирроза, ранее получавших терапию PegIFN и RBV. Эти больные были в рандомизированном порядке разделены на группы, получавшие лечение по схеме 3-ПППД в течение 12 нед. с RBV или без него [29]. В группе, не получавшей RBV, частота УВО₁₂ составила 100 % (91 из 91), что было не меньше, чем в группе, получавшей RBV (97 %; 85 из 88). Вирусологических неудач в ходе лечения зарегистрировано не было. Схема с 3-ПППД в течение 12 нед. является достаточной для достижения оптимального ответа на лечение у инфицированных HCV генотипа 1b пациентов без цирроза, ранее получавших терапию PegIFN и RBV. Исходя из вышесказанного, схема с 3-ПППД без RBV в течение 12 нед. является оптимальным методом лечения пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b. Ее применение сопровождается высокой частотой эрадикации HCV. Больным же, инфицированным HCV генотипа 1a, требуется назначение полной дозы RBV для максимального повышения шансов эрадикации вируса.

Схемы на основе даклатавира

Для лечения хронического гепатита С DCV назначался с SOF и в комбинации с другими ПППД. В рандомизированном открытом исследовании II фазы оценивалась эффективность 12- и 24-недельной схем, включавших низкие дозы DCV (30 мг/сут) + SMV (ингибитор протеазы NS3, 150 мг/сут) с RBV или без него (1000 мг/сут у пациентов с массой тела менее 75 кг и 1200 мг/сут у больных с массой тела 75 кг и более), у пациентов с хронической HCV-инфекцией генотипа 1, в основном не имевших цирроза печени [30]. Из пациентов с HCV генотипа 1b 84,9 и 74,5 % больных, не получавших ранее лечения, и 69,6 и 95,0 % больных, не имевших ответа на предыдущую те-

рапию, достигли УВО₁₂ на фоне DCV + SMV без RBV и с RBV соответственно. Продолжительность ответа не оказывала значимого влияния на его частоту. Добавление RBV к схеме DCV + SMV также практически не влияло на показатели УВО₁₂: у пациентов, не получавших ранее лечения, не было обнаружено повышения частоты УВО₁₂ на фоне RBV, тогда как в меньшей подгруппе пациентов, не достигших ответа на предыдущую терапию, частота УВО₁₂ на фоне RBV была выше. Среди пациентов с HCV генотипа 1a применение схемы DCV + SMV с RBV привело к достижению ответа в 66,7 % случаев у больных, не получавших ранее лечения, и было неэффективным у больных, не достигших ответа на предыдущую терапию [30].

Асунапревир (ASV) представляет собой ингибитор протеазы NS3, активный против генотипов 1, 4, 5 и 6 *in vitro* [31]. При предварительной клинической оценке комбинации DCV + ASV были получены высокие показатели УВО у больных, инфицированных HCV генотипа 1b. Однако эффективность относительно генотипа 1a была ограниченной [32]. В связи с этим в крупном клиническом исследовании III фазы изучалась безопасность и эффективность применения пероральной комбинации DCV + ASV без RBV в течение 24 нед. у больных, инфицированных HCV генотипа 1b (в т. ч. у больных с циррозом печени), не получавших ранее лечения, не достигших ответа на предыдущую терапию PegIFN + RBV, или имеющих медицинские противопоказания к применению PegIFN + RBV, и/или плохо переносивших эту схему ранее. Частота УВО в этом исследовании колебалась от 82 % у пациентов, ранее не достигших ответа на терапию, до 91 % у больных, ранее не получавших лечения. Одним из недостатков этого исследования является отсутствие группы, в которой к схеме лечения добавлялся бы RBV. Не исключено, что добавление RBV могло бы повысить эффективность лечения в подгруппах пациентов с наиболее низкой частотой УВО на фоне этой двухкомпонентной схемы [33]. Интересно отметить, что назначение DCV и ASV с PegIFN и RBV на 24 нед. сопровождалось высокой частотой УВО₁₂ (98,9 %) у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, не достигших ответа на предыдущую терапию. Это указывает на преимущество дополнительного лечения в этой группе пациентов, плохо поддающихся лечению [34].

Сочетание трех противовирусных препаратов с разным механизмом действия также способствует повышению барьера резистентности и может увеличить эффективность лечения. В связи с этим полностью пероральная комбинация DCV, ASV и беклабувира (BMS-791325), нуклеозидного ингибитора полимеразы в области «большого пальца», была успешно протестирована (частота УВО₁₂ 92 %) в исследовании II фазы [35]. На основании полученных результатов было разработано исследование III фазы для оценки эффективности данной полностью пероральной комбинации без RBV у пациентов без цирроза печени, инфицированных HCV генотипа 1, не получавших и уже получавших ранее лечение. В целом УВО₁₂ достиг 91 % пациентов. При этом более высокая частота УВО отмечалась у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1a по сравнению с генотипом 1b (100 vs 85–90 %), что указывает на необходимость изучения эффективности RBV-содержащей схемы у больных, инфицированных HCV генотипа 1a [36]. Однако из-за проблем с безопасностью

компанией Bristol-Myers Squibb недавно было принято решение не регистрировать эту комбинацию в американском (FDA) и европейском (EMA) управлениях по лекарственным средствам.

Влияние RBV на эффективность лечения у пациентов с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 1

Схемы на основе софосбувира

Софосбувир и ледипасвир

Эффективность применения схемы SOF + LDV с RBV или без него (1000 мг/сут у пациентов с массой тела менее 75 кг и 1200 мг/сут у больных с массой тела 75 кг и более) в течение 12 или 24 нед. оценивалась у не получавших ранее лечения пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, с циррозом печени или без него. У больных с циррозом (стадия F4 по шкале METAVIR или оценка 5–6 по шкале Ishak; оценка FibroScan > 12,5 кПа или оценка Fibrotest > 0,75 и APRI > 2) частота УВО₁₂ составила 100 % на фоне применения схемы SOF + LDV с RBV в течение 12 или 24 нед. и 94 % на фоне лечения по схеме SOF + LDV в течение 12 или 24 нед. Это свидетельствует о положительном влиянии RBV, а также о том, что схема SOF + LDV + RBV в течение 12 нед. является оптимальной для пациентов с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 1, не получавших ранее лечения (см. табл. 1) [19]. В другом исследовании оценивались эти же 4 группы с таким же определением цирроза печени, как и в предыдущем исследовании, но у пациентов, уже получавших ранее лечение, с циррозом печени и без него. Частота УВО была практически одинаковой во всех группах. Однако она была несколько ниже у больных с циррозом, получавших лечение в течение 12 нед. с добавлением RBV (82 %) и без него (86 %), по сравнению с пациентами, лечившимися в течение 24 нед. с применением RBV и без него (по 100 % в обеих группах) (см. табл. 1) [20]. Результаты анализа данных, полученных у 513 пациентов с циррозом, включенных в разные исследования II–III фазы, в которых оценивалась эффективность комбинации SOF + LDV, свидетельствуют о том, что применение SOF + LDV в течение 12 нед. может оказаться достаточным для лечения больных, инфицированных HCV генотипа 1, не получавших ранее лечения. С другой стороны, частота УВО₁₂ на фоне применения SOF + LDV в течение 12 нед. у пациентов с циррозом, уже получавших ранее лечение, была равна 90 % по сравнению с 96 % на фоне лечения по схеме SOF + LDV + RBV в течение 12 нед. и 98–100 % при применении SOF + LDV в течение 24 нед., с RBV или без него [37]. Таким образом, схема SOF + LDV + RBV в течение 12 нед., возможно, является наиболее эффективным и экономически выгодным методом терапии у получавших ранее лечение пациентов с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 1. Это предположение подтверждается также результатами исследования SIRIUS, в котором сравнивалась эффективность применения схемы SOF + LDV + RBV в течение 12 нед. и комбинации SOF + LDV в течение 24 нед. у пациентов с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 1, не достигших ранее ответа на терапию ингибиторами протеазы первого поколения

(в обеих группах частота УВО₁₂ составила 95 %) [38]. К сожалению, в этом исследовании не оценивалась эффективность схемы SOF + LDV с RBV в течение 12 нед. Частота УВО₁₂ у 20 пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, с циррозом (стадия В по шкале Чайлда—Пью) на фоне применения SOF + LDV в течение 12 нед. равнялась только 65 % [39]. В другом исследовании эффективность схемы SOF + LDV с RBV в течение 12 нед. сравнивалась с эффективностью этой же схемы в течение 24 нед. у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, с циррозом (стадии В и С по шкале Чайлда—Пью) [40]. Данные, полученные недавно в неконтролируемой когорте в реальной практике, свидетельствуют о том, что применение этой схемы в течение 12 нед. с RBV (164 пациента) и без RBV (21 пациент) у больных с декомпенсированным циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 1, привело к достижению УВО в 86 и 81 % случаев соответственно [41]. Некоторое повышение эффективности в группе RBV, возможно, свидетельствует в пользу его назначения пациентам с HCV генотипа 1. Таким образом, применение RBV может сократить продолжительность терапии до 12 нед. у пациентов с циррозом печени, уже получавших ранее лечение. Его использование рекомендуется у больных с декомпенсированным циррозом. Вероятно, общий вывод состоит в том, что добавление RBV к схеме SOF + LDV, назначаемой на 12 нед., позволяет повысить частоту УВО.

Софосбувир и даклатасвир

В клиническом исследовании II фазы число пациентов с циррозом печени было крайне ограниченным, эффективность более короткого курса терапии (12 нед.) не оценивалась у пациентов, ранее потерпевших неудачу на фоне применения ингибиторов протеазы. Это указывает на то, что потенциальная роль RBV четко не установлена и требуется получение дополнительных данных из клинических исследований или реальных когорт [22]. Эффективность применения схемы SOF + DCV в течение 12 и 24 нед. с RBV или без него изучалась на основании данных, полученных в крупной когорте в условиях реальной клинической практики, которая включала пациентов с циррозом (диагноз устанавливался на основании неинвазивных маркеров), инфицированных HCV генотипа 1. Это исследование не было контролируемым, и выбор схемы лечения проводился по усмотрению врача. В связи с этим сложно сделать определенные выводы относительно применения RBV и оптимальной продолжительности лечения в этой популяции. Тем не менее частота УВО₄ составляла 76,5 (26 из 34), 100 (9 из 9), 94 (203 из 216) и 98,3 % (59 из 60) у пациентов, получавших лечение по этой схеме с RBV и без него в течение 12 нед., и у больных, получавших такую же терапию в течение 24 нед., соответственно [23]. На основании предварительных данных можно заключить, что RBV может позволить сократить продолжительность лечения до 12 нед. в этой популяции. Тем не менее требуются дополнительные данные относительно пациентов, получающих SOF + DCV с RBV в течение 12 нед. Эффективность этой схемы оценивалась у 45 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 1, включенных в неконтролируемое исследование III фазы. Исходная доза RBV равнялась 600 мг в сутки. Эта доза повышалась

до 1000 мг в сутки с учетом уровня гемоглобина и функции почек. Общая частота УВО₁₂ составила 82 %. Лечение не было одинаково эффективным у пациентов со стадиями цирроза А и В (> 90 %) и со стадией С (< 60 %) по шкале Чайлда—Пью. Это позволяет предположить, что применение схемы SOF + DCV с RBV (с повышением дозы) в течение 12 нед. является оптимальным методом лечения больных с декомпенсированным циррозом печени в стадиях А и В по шкале Чайлда—Пью, инфицированных HCV генотипа 1 [42]. Комбинация SOF + DCV с RBV (45 пациентов) и без него (5 пациентов) назначалась на 12 нед. больным с циррозом печени, инфицированным HCV генотипа 1, вошедших в реальную неконтролируемую когорту. Частота УВО равнялась 82 и 60 % на фоне применения RBV и без него соответственно [41]. Небольшой выбор участников, а также то, что выбор терапии проводился по усмотрению врача, не позволяют убедительно подтвердить эффективность применения RBV у этих больных. Из вышесказанного следует, что применение комбинации SOF + DCV с RBV в течение 12 нед. можно рекомендовать пациентам, инфицированным HCV генотипа 1, с декомпенсированным циррозом печени стадии В по шкале Чайлда—Пью. Необходимы дополнительные данные относительно пациентов с более тяжелым поражением печени (стадия С по шкале Чайлда—Пью).

Софосбувир и симепревир

Эффективность схемы SOF + SMV без RBV в течение 12 нед. изучалась в клиническом исследовании III фазы, в котором приняли участие пациенты, инфицированные HCV генотипа 1, с компенсированным циррозом печени (плотность, определенная методом FibroScan, более 12,5 кПа). Частота УВО была ниже, чем ожидалось: 88 (44 из 50), 79 (42 из 53), 83 (60 из 72) и 84 % (26 из 31) у пациентов, не получавших ранее лечения, уже получавших ранее терапию, у больных, инфицированных HCV генотипов 1a и 1b, соответственно. К сожалению, эффективность применения схемы SOF + SMV с RBV, назначаемым в зависимости от массы тела, в течение 12 нед. в этом исследовании не оценивалась [43]. Данные, полученные при использовании других комбинаций с SOF без IFN, свидетельствуют о том, что добавление RBV, назначаемого в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела < 75 и ≥ 75 кг соответственно), к SOF и SMV можно рекомендовать у пациентов с компенсированным циррозом, инфицированных HCV генотипа 1. Эффективность и безопасность применения SOF + SMV в течение 12 или 24 нед. с RBV или без него у больных с декомпенсированным циррозом, инфицированных HCV генотипа 1, оценивались в нескольких реальных когортах [44–46]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что добавление RBV может повысить частоту УВО₁₂ в этой популяции [46].

Схемы на основе паритапревир

В крупных рандомизированных клинических исследованиях III фазы изучалась эффективность и безопасность схемы 3-ПППД с RBV (1000 или 1200 мг/сут в зависимости от массы тела), применяемой в течение 12 или 24 нед. у 380 инфицированных HCV генотипа 1 пациентов с

компенсированным циррозом печени (оценка по шкале METAVIR > F3, или по шкале Ishak > 4, или результаты FibroScan ≥ 14,6 кПа). В анализах по подгруппам было установлено, что разница в частоте УВО₁₂ между подгруппами, получавшими терапию в течение 12 и 24 нед., была обусловлена преимущественно различающимся ответом у пациентов с генотипом 1a, не достигших ранее ответа на лечение. Эти данные подтверждаются тем, что как субтип вируса, так и отсутствие ответа на предыдущую терапию были определены в качестве предикторов УВО₁₂. Пациенты с циррозом печени, не имевшие ранее ответа на терапию, достигли УВО₁₂ в 86,7 и 95,2 % случаев при лечении в течение 12 и 24 нед. соответственно. Так, у пациентов с генотипом 1a, не достигших ранее ответа на лечение, частота УВО₁₂ составила 80 % (40 из 50) при лечении в течение 12 нед. и 93 % (39 из 42) при лечении в течение 24 нед. Во всех других подгруппах пациентов с генотипом 1a, включая больных, не получавших ранее лечения, а также пациентов с частичным ответом и рецидивом после предшествовавшей терапии, частота ответа колебалась от 92 до 100 % при лечении в течение 12 и 24 нед. Среди пациентов с генотипом 1b все больные, кроме одного, достигли УВО₁₂ при лечении в течение как 12, так и 24 нед. [47]. Учитывая эти данные, а также результаты, полученные у пациентов без цирроза печени (см. табл. 2), очевидно, что необходимость оценки эффективности схемы без RBV у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1a, отсутствует. Тем не менее роль RBV и необходимость его включения для максимального повышения частоты достижения ответа у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, с компенсированным циррозом печени остались не до конца установленными в этом клиническом исследовании. В связи с этим была оценена эффективность применения схемы 3-ПППД без RBV в этой популяции пациентов. УВО₁₂ был достигнут у всех 60 пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, с компенсированным циррозом (оценка по шкале METAVIR > F3, или по шкале Ishak > 4, или результаты FibroScan ≥ 12,5 кПа), включая не получавших ранее лечения или получавших ранее терапию PegIFN и RBV больных. Это свидетельствует об отсутствии необходимости в добавлении RBV у этих пациентов (см. табл. 2) [48].

Схемы на основе даклатасвира

Эффективность комбинации DCV + SMV с RBV или без него изучалась у пациентов с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 1b. Ее применение сопровождалось меньшей частотой УВО₁₂ (69,2 %) по сравнению с больными без цирроза (82,6 %). Однако небольшое число больных с циррозом могло быть причиной вариабельности результатов у разных пациентов. Влияние RBV на эффективность терапии у больных с циррозом печени в настоящем исследовании не подлежало анализу из-за их небольшого числа [30].

У пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, с компенсированным циррозом печени (оценка по шкале METAVIR F4, или результаты FibroScan ≥ 14,6 кПа, или Fibrotest ≥ 0,75 и APRI > 2) через 12 нед. применения 3-ПППД с фиксированными дозами DCV, ASV, беклабуви-

ра с RBV (1000–1200 мг/сут) или без него общая частота УВО₁₂ составила 93 %. У больных, инфицированных HCV генотипа 1a, при добавлении RBV этот показатель был выше на 7 % у пациентов, не получавших ранее лечения, и на 5 % у больных, уже получавших ранее терапию. Напротив, RBV не оказывал влияния на достижение ответа у пациентов с HCV генотипа 1b; в целом 51 из 52 пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, достиг УВО₁₂. Несмотря на то что разница в достижении УВО₁₂ связанная с применением RBV, у больных, инфицированных HCV генотипа 1a, была умеренной, она свидетельствует о том, что включение RBV может повысить эффективность терапии у пациентов с циррозом печени [49]. Роль RBV определить сложнее, поскольку исследование не обладало достаточной мощностью для статистической оценки вклада RBV в исходы эффективности. На сегодня разработка данной комбинации прекращена. Таким образом, схемы на основе DCV с RBV или без него не будут применяться у пациентов с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 1.

Влияние RBV на эффективность терапии у пациентов, инфицированных HCV генотипов 2, 3 и 4

Схемы на основе софосбувира

Генотип 2

В 4 исследованиях III фазы [50–52] было показано, что при использовании комбинации SOF + RBV (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела < 75 и ≥ 75 кг соответственно) в течение 12 нед. частота УВО превышает 90 % у большинства пациентов, инфицированных HCV генотипа 2. Исключение составляют больные с циррозом печени, уже получавшие ранее лечение, у которых, по-видимому, эффективна более продолжительная терапия. У этих больных частота УВО₁₂ после 12 и 16 нед. лечения SOF + RBV составила 60 (6 из 10) и 78 % (7 из 9) соответственно [51]. Позднее в другом исследовании частота УВО₁₂ равнялась 87 (13 из 15) и 100 % (17 из 17) после 16 и 24 нед. соответственно [53]. Эти результаты свидетельствуют о том, что терапия по схеме SOF + RBV (назначаемым в зависимости от массы тела) является стандартным методом лечения для всех пациентов, инфицированных HCV генотипа 2, за исключением больных с циррозом печени, у которых продолжительность лечения рекомендуется увеличить до 24 нед.

Генотип 3

У пациентов, инфицированных HCV генотипа 3, частота УВО была ниже, чем у больных с HCV генотипа 2. Более выраженный эффект обнаружен у них при увеличении продолжительности терапии SOF + RBV (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела < 75 и ≥ 75 кг соответственно) до 24 нед. Частота УВО у пациентов, инфицированных HCV генотипа 3, варьировала в зависимости от проведения и эффективности предшествовавшей терапии и наличия цирроза печени (на основании результатов биопсии печени, или результатов FibroScan > 12,5 кПа, или Fibrotest > 0,75 и APRI > 2). Среди пациентов, не получавших ранее лечения, частота УВО₁₂ составила 92 % у больных с циррозом и 95 % — без него. Однако среди полу-

чавших ранее лечение больных с HCV генотипа 3 частота УВО была ниже: 62 % у больных с циррозом и 87 % у больных без цирроза печени [52]. Таким образом, в дальнейшем необходимы поиск более эффективных комбинаций и оценка влияния на эффективность лечения у больных, инфицированных HCV генотипа 3.

Эффективность комбинации SOF с ингибитором NS5A и RBV (1000 или 1200 мг/сут в зависимости от массы тела) или без него оценивалась в нескольких открытых исследованиях. При использовании комбинации SOF + DCV с RBV или без него в течение 24 нед. УВО₁₂ достигло в общей сложности 89 % из 18 пациентов без цирроза печени, инфицированных HCV генотипа 3 [22]. Более интересно, что применение комбинации SOF + DCV без RBV в течение 12 нед. оценивалось у 152 инфицированных HCV генотипа 3 пациентов, не получавших и уже получавших ранее лечение, без цирроза и с компенсированным циррозом (METAVIR F4, или FibroScan > 14,6 кПа, или Fibrotest ≥ 0,75 и APRI > 2). Частота УВО₁₂ составила 97 (73 из 75) и 94 % (32 из 34) у пациентов без цирроза печени, не получавших и уже получавших ранее лечение соответственно. Однако у больных с циррозом печени (63 %) этот показатель был ниже: 58 (11 из 19) и 69 % (9 из 13) у пациентов, не получавших и уже получавших ранее лечение соответственно [54]. В неконтролируемом когортном исследовании в реальной клинической практике была подтверждена эффективность терапии по схеме SOF + DCV в течение 12 нед. у больных, инфицированных HCV генотипа 3, без тяжелого фиброза печени [55]. Эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с HCV генотипа 3 без цирроза можно применять схему SOF + DCV в течение 12 нед. без RBV. Напротив, необходимо оценить потенциальное положительное влияние RBV у больных с циррозом печени. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени, включенных в программу повышения доступности медицинской помощи, частота УВО₁₂ была сходной у получавших SOF + DCV с RBV и без него (70 и 71 % соответственно). Тем не менее нельзя сделать определенных выводов на основании результатов, полученных в этой когорте (добавление RBV выполнялось по усмотрению лечащего врача, а в группу без RBV было включено всего 7 пациентов) [41]. Эффективность применения комбинации SOF + DCV с RBV (назначаемым в зависимости от массы тела) и без него в течение 12 и 16 нед. в настоящее время изучается у больных, инфицированных HCV генотипа 3, с тяжелым фиброзом или компенсированным циррозом (ClinicalTrials.gov, № NTC02319031). Оптимизация исходов лечения у больных с циррозом печени может включать увеличение продолжительности лечения (до 24 нед.) с добавлением RBV или без него. Предварительные данные, полученные в реальной неконтролируемой когорте, по-видимому, свидетельствуют о повышении эффективности лечения (УВО₄ 88 %) у больных с циррозом при увеличении продолжительности лечения до 24 нед. В настоящее время невозможно оценить потенциальную роль RBV в этой популяции при такой продолжительности лечения [55]. Оптимальная схема, сочетающая применение SOF + DCV, и необходимость добавления RBV у больных с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 3, подлежат дальнейшему изучению.

Эффективность применения комбинации SOF + LDV с RBV и без него в течение 12 нед. оценивалась у 51 пациента, инфицированного HCV генотипа 3, не получавшего ранее лечения. Более высокая частота УВО₁₂ отмечалась у пациентов, получавших RBV, по сравнению с больными, у которых RBV не добавлялся к схеме лечения (100 vs 64 % соответственно) [39]. Тем не менее было обнаружено, что наличие цирроза может снизить частоту УВО у больных с HCV генотипа 3, получающих SOF + LDV с RBV в течение 12 нед. Так, частота УВО₁₂ составила 73 % у 22 получавших ранее лечение больных с циррозом по сравнению с 89 % у 28 получавших ранее лечение пациентов без цирроза печени [56]. Эффективность схемы SOF + LDV в течение 12 нед. повышалась при добавлении RBV у пациентов с декомпенсированным циррозом, но оставалась существенно ниже, чем эффективность схемы SOF + DCV с RBV или без него [41]. Точно так же добавление RBV повышало частоту УВО₁₂ у инфицированных HCV генотипа 3 уже лечившихся ранее пациентов с циррозом, получавших терапию по схеме SOF + GS-5816 (ингибитор NS5A второго поколения) в течение 12 нед. (88 vs 96 %) [57]. Исходя из вышесказанного, применение RBV, по-видимому, является обязательным у больных с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 3, получающих короткий курс терапии комбинацией ПППД.

Генотип 4

В открытом исследовании, в котором принял участие 21 пациент, инфицированный HCV генотипа 4, с циррозом и без него, не получавший и уже получавший ранее лечение, частота УВО₁₂ составила 95 % после 12 нед. терапии по схеме SOF + LDV [58]. Это, по-видимому, свидетельствует об отсутствии необходимости в добавлении RBV в этой группе больных. Тем не менее, чтобы сделать определенные выводы, требуется наличие дополнительных результатов, полу-

ченных в клинических исследованиях и реальных когортах. При объединении результатов с данными, полученными у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, остается необходимой оценка роли RBV в схеме SOF + LDV, особенно у больных с циррозом, инфицированных HCV генотипа 4.

Паритапревир/ритонавир и омбитасвир (схема 2-ПППД) также характеризуются противовирусным эффектом против HCV генотипа 4 [59]. Эффективность применения схемы 2-ПППД с RBV (в зависимости от массы тела) или без него в течение 12 нед. изучалась в исследовании II фазы, в котором приняли участие больные, инфицированные HCV генотипа 4, не имевшие цирроза и не получавшие ранее лечения. УВО₁₂ был достигнут всеми пациентами, получавшими RBV (42 из 42), и 90,9 % больных (40 из 44), у которых RBV не был добавлен. Неудачи были в основном обусловлены вирусологическими причинами (1 — прорыв, 2 — рецидивы и 1 — выбывание из-под наблюдения), указывая на то, что RBV повышает вероятность достижения УВО в этой популяции. С учетом этих данных, схема 2-ПППД с RBV (в зависимости от массы тела) в течение 12 нед. использовалась у пациентов без цирроза, инфицированных HCV генотипа 4, уже получавших ранее терапию. Все пациенты (42 из 42) достигли УВО₁₂, что свидетельствует о том, что схема 2-ПППД с RBV в течение 12 нед. является оптимальным методом лечения всех больных без цирроза печени, инфицированных HCV генотипа 4. В настоящее время проводится оценка эффективности схемы 2-ПППД с RBV у больных с компенсированным циррозом (ClinicalTrials.gov, № NCT02265237).

Влияние RBV на безопасность лечения

В табл. 3 обобщены наиболее частые нежелательные явления, возникавшие на фоне применения SOF/

Таблица 3. Наиболее частые (минимум 10 % в любой из групп) нежелательные явления, возникавшие на фоне применения схемы SOF/LDV в течение 12 нед. с RBV и без него (на основе данных [19, 20, 38])

НЯ, % (n/N)	Контроль с помощью плацебо		Контроль с помощью другой схемы	
	Плацебо 12 нед.	SOF/LDV 12 нед.	SOF/LDV 12 нед.	SOF/LDV/RBV 12 нед.
Пациенты с ≥ 1 НЯ	81 (63/78)	84 (65/77)	75 (242/323)	86 (281/328)
Серьезные НЯ	1 (1/78)	4 (3/77)	< 1 (1/323)	2 (7/328)
Головная боль	21 (16/78)	35 (27/77)	25 (81/323)	23 (75/328)
Утомляемость	4 (3/78)	17 (13/77)	24 (77/323)	38 (124/328)
Астения	31 (24/78)	36 (28/77)	7 (14/214)	11 (23/217)
Раздражительность	3 (2/78)	10 (8/77)	4 (13/323)	9 (30/328)
Бессонница	12 (9/78)	14 (11/77)	8 (27/323)	19 (63/328)
Тошнота	10 (8/78)	9 (7/77)	11 (37/323)	17 (57/328)
Диарея	4 (3/78)	9 (7/77)	10 (31/323)	7 (23/328)
Зуд	18 (14/78)	5 (4/77)	5 (11/214)	10 (22/217)
Сыпь	—	—	6 (18/323)	10 (32/328)
Кашель	3 (2/78)	6 (5/77)	3 (11/323)	11 (37/328)
Одышка	1 (1/78)	3 (2/77)	0	14 (16/111)
Артралгия	6 (5/78)	8 (6/77)	6 (7/109)	12 (13/111)
Анемия	—	—	0	10 (34/328)
Изменение лабораторных показателей				
Гемоглобин				
< 100 г/л (II степень)	0	1 (1/78)	0	7 (22/328)
< 80 г/л (III степень)	0	1 (1/78)	0	< 1 (1/328)

НЯ — нежелательное явление.

LDV в течение 12 нед. с добавлением RBV (1000 или 1200 мг/сут в зависимости от массы тела) или без него. Добавление RBV приводило к повышению риска утомляемости, бессонницы, раздражительности и анемии. Тем не менее тяжелых случаев анемии (гемоглобин менее 85 г/л) зарегистрировано не было. Анемия с легкостью корректировалась путем сокращения дозы RBV без влияния на достижение УВО. Исследование SIRIUS было разработано таким образом, чтобы была возможность неформального сравнения частоты нежелательных явлений между пациентами с циррозом печени, получающими плацебо, SOF + LDV + RBV (в зависимости от массы тела) и SOF + LDV. В целом частота нежелательных явлений была высокой (> 80 %) и сходной во всех трех группах. В группе SOF + LDV + RBV частота головной боли была ниже, чем в группе плацебо, а частота утомляемости была ниже, чем в группе SOF + LDV. Большинство патологических изменений лабораторных показателей III–IV степени отмечалось на фоне применения плацебо. У 1 (1 %) больного развилась анемия (гемоглобин менее 85 г/л) в период активного лечения, что потребовало переливания крови. Ни одному из пациентов не было назначено средств, стимулирующих эритропоэз [38]. С другой стороны, объединенные результаты 3 клинических исследований III фазы свидетельствуют о том, что применение схемы на основе SOF + LDV приводит к повышению качества жизни и улучшению других исходов, оцениваемых пациентами, независимо от стадии поражения печени и что наибо-

лее существенное снижение качества жизни было связано с применением RBV [60]. В целом добавление RBV, назначаемого в зависимости от массы тела, к схеме, содержащей софосбувир, у пациентов с циррозом печени безопасно и хорошо переносится.

В табл. 4 представлены нежелательные явления, чаще всего возникающие на фоне применения схемы 3-ПППД. У большей части пациентов развилось по крайней мере одно нежелательное явление, однако в большинстве случаев эти явления были легкой степени тяжести. Частота тяжелых нежелательных явлений и явлений, ставших причиной прерывания лечения, в исследованиях была низкой, но при этом численно выше у пациентов с циррозом печени. Нежелательные явления, возникшие в 5 % случаев или менее при использовании схемы с 3-ПППД и RBV (в зависимости от массы тела) по сравнению с плацебо, были расценены как связанные с применением противовирусных препаратов. К этим явлениям относились утомляемость, тошнота, зуд, бессонница, астения и анемия. Частота этих нежелательных явлений была, как правило, ниже в группе, не получавшей RBV. В целом частота нежелательных явлений у пациентов с циррозом и без цирроза была сходной. Транзиторное повышение общего билирубина (преимущественно за счет непрямого) было обусловлено подавлением паритопревиrom OATP1B1 (транспортного полипептида органических анионов 1B1) и OATPВ3 (транспортного полипептида органических анионов 1B3), а также RBV-индуцированным гемо-

Таблица 4. Обзор наиболее частых нежелательных явлений при использовании схемы 3-ПППД (паритапревир/ритонавир, омбитасвир, дасабувир) с рибавирином или без него

	Контроль с помощью плацебо		Контроль с помощью другой схемы		Пациенты с циррозом	
	12 нед. 3-ПППД + RBV, n = 770	12 нед. плацебо, n = 255	12 нед. 3-ПППД + RBV, n = 401	12 нед. 3-ПППД, n = 509	12 нед. 3-ПППД + RBV, n = 208	24 нед. 3-ПППД + RBV, n = 172
НЯ, %						
Пациенты с ≥ 1 НЯ	89,0	76,9	82,8	75,0	91,8	90,7
НЯ III или IV степени	3,9	0,8	3,0	2,0	7,7	8,1
Серьезные НЯ	2,1	0,4	2,2	1,4	6,3	4,7
НЯ, приведшие к прерыванию лечения	0,8	0,4	0,5	0,4	1,9	2,3
Смерть	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Головная боль	34,3	29,8	24,4	25,1	27,9	30,8
Утомляемость	34,2	26,3	29,9	26,5	32,7	46,5
Тошнота	22,3	14,9	15,7	8,4	17,8	20,3
Зуд	15,7	4,3	12,0	6,1	18,3	19,2
Бессонница	14,0	7,5	12,2	5,1	15,4	18,0
Диарея	13,5	9,0	8,7	11,4	14,4	16,9
Астения	13,5	6,7	9,0	3,9	13,9	12,8
Сыпь	10,0	5,9	6,2	3,7	11,1	14,5
Кашель	8,7	5,1	6,7	4,7	11,5	11,0
Раздражительность	5,3	4,7	3,2	3,1	7,2	12,2
Анемия	5,3	0,0	7,5	0,2	7,7	10,5
Одышка	9,7	5,5	4,7	2,2	5,8	12,2
Изменение лабораторных показателей	n = 765	n = 254	n = 401	n = 509	n = 208	n = 172
Гемоглобин						
< 100 г/л (II степень)	5,5	0,0	6,2	0,0	7,2	11,0
< 80 г/л (III степень)	0,1	0,0	0,5	0,0	1,4	0,6
Билирубин						
> 3 × ВГН (III степень)	2,6	0,0	5,7	0,4	13,5	5,2

ВГН — верхняя граница нормы; НЯ — нежелательное явление.

лизом. Гипербилирубинемия отмечалась реже у пациентов, получавших лечение по схеме 3-ПППД без RBV, по сравнению с больными, у которых RBV добавлялся к этой схеме, что позволяет предположить, что она была связана с применением RBV. Анемия II степени (гемоглобин менее 100 г/л) была зарегистрирована у 6 % пациентов без цирроза печени, получавших лечение по схеме 3-ПППД с RBV в течение 12 нед., и у 7 и 11 % больных с циррозом, получавших лечение по схеме 3-ПППД в течение 12 и 24 нед. соответственно [47]. Анемия III степени (гемоглобин менее 80 г/л) развивалась редко. Снижение уровня гемоглобина корректировалось преимущественно путем сокращения дозы RBV, что не отражалось на достижении УВО. Случаи анемии, зарегистрированные в ходе клинических исследований, были в основном расценены как связанные с применением RBV, поскольку при использовании схемы 3-ПППД без RBV анемии не наблюдалось.

Применение RBV: соотношение риска и пользы

Решение о добавлении RBV должно приниматься для каждого пациента отдельно с учетом соотношения риска и пользы: некоторое повышение эффективности и сокращение продолжительности лечения vs ухудшение профиля безопасности и качества жизни, обусловленные главным образом развитием анемии. Большинство пациентов получают избыточное лечение из-за добавления RBV, поскольку невозможно отобрать на основании различных исходных данных пациентов, которые абсолютно нуждаются в применении этого препарата. Определенную роль может играть тяжесть поражения печени. Предполагается также связь между результатами теста FibroScan и эффективностью лечения [43]. Другим фактором может быть исходное наличие вирусных штаммов, резистентных к ингибиторам NS5A. У пациентов с циррозом, получавших лечение по схеме SOF + LDV, было обнаружено, что при нали-

Таблица 5. Необходимость добавления RBV к полностью пероральным схемам, не содержащим интерферона, в зависимости от генотипа/субтипа HCV, характеристик пациента и стадии фиброза печени

	Генотип 1			
	Отсутствие цирроза	Компенсированный цирроз		Декомпенсированный цирроз
	Пациенты, не получавшие и получавшие ранее лечение	Пациенты, не получавшие лечения	Пациенты, получавшие ранее лечение	Пациенты, не получавшие и получавшие ранее лечение
Софосбувир + симепревивир	НЕТ	НЕТ? (требуется дополнительная оценка)	НЕТ? (требуется дополнительная оценка)	ДА? (требуется дополнительная оценка)
Софосбувир + даклатасвир	НЕТ	ДА	ДА	ДА (требуется дополнительная оценка)
Софосбувир + ледипасвир	НЕТ	НЕТ	ДА	ДА (требуется дополнительная оценка)
Паритапревир/ритонавир, омбитасвир, дасабувир	1b НЕТ	1b НЕТ	1b НЕТ	Нет данных
Асунапревир, даклатасвир, беклабувир	1a ДА	1a ДА	1a ДА	Нет данных
	1b НЕТ	1b НЕТ	1b ДА? (требуется дополнительная оценка)	
	1a ДА?(требуется дополнительная оценка)	1a ДА	1a ДА	
Генотип 3				
	Отсутствие цирроза	Компенсированный цирроз		Декомпенсированный цирроз
	Пациенты, не получавшие и получавшие ранее лечение	Пациенты, не получавшие лечения	Пациенты, получавшие ранее лечение	Пациенты, не получавшие и получавшие ранее лечение
	Софосбувир + даклатасвир	НЕТ	ДА	ДА
Софосбувир + ледипасвир	ДА (не рекомендовано EASL)	ДА (не рекомендовано EASL)	ДА (не рекомендовано EASL)	Нет данных
Генотип 4				
	Отсутствие цирроза	Компенсированный цирроз		Декомпенсированный цирроз
	Пациенты, не получавшие и получавшие ранее лечение	Пациенты, не получавшие лечения	Пациенты, получавшие ранее лечение	Пациенты, не получавшие и получавшие ранее лечение
	Софосбувир + ледипасвир	НЕТ? (требуется дополнительная оценка)	НЕТ? (требуется дополнительная оценка)	НЕТ? (требуется дополнительная оценка)
Паритапревир/ритонавир, омбитасвир	НЕТ	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Добавление RBV считалось эффективным, если после 12 нед. лечения частота УВО₁₂ увеличивалась минимум на 5 %, даже если разница не достигала статистической значимости.

EASL — Европейская ассоциация по изучению печени.

тии таких вариантов добавление RBV позволяло достичь более высокой частоты УВО, чем при лечении без RBV, однако при отсутствии этих вариантов показатели УВО на фоне RBV были такими же, как без него [61]. К сожалению, исследование резистентности невозможно выполнить и рекомендовать всем пациентам с циррозом печени. Одним из способов улучшения соотношения риска и пользы может быть более тщательное определение оптимальной дозы RBV при его сочетании с 3-ПППД. Как правило, в данном случае используется доза RBV, рассчитанная для применения в составе схемы PegIFN + RBV. Применение схемы, содержащей SOF, либо же схем с 2-ПППД или 3-ПППД с низкими дозами RBV (600 или 800 мг в сутки), возможно, повысит частоту УВО по сравнению со схемами без RBV. При этом будет сведена к минимуму частота токсических явлений, связанных с использованием RBV (назначаемого в зависимости от массы тела). На практике рекомендуется начинать лечение с назначения RBV в соответствии с массой тела, а затем корректировать дозу препарата с учетом уровня гемоглобина и функции почек. И наконец, применение RBV проблематично у ряда групп, таких как пациенты, находящиеся на гемодиализе, а также больные, которым планируется или была проведена трансплантация органов. В этих условиях необходим индивидуальный подход к выбору дозы препарата. Более глубокое понимание механизма действия препарата может обеспечить избирательное применение RBV в эру ПППД.

Заключение

Современные полностью пероральные схемы терапии, не содержащие IFN, позволяют достичь УВО более чем в 90 % случаев, а также сократить продолжительность лечения у большинства больных ХГС, в т. ч. у больных с циррозом печени и уже получавших ранее терапию. Этот факт наряду с более благоприятным профилем безопасности способствует повышению эффективности лечения по сравнению со схемами на основе IFN. Существует множество комбинаций ПППД, с помощью которых можно достичь оптимального соотношения эффективности и безопасности терапии. Каждую из этих схем можно модифицировать по различным параметрам, включая применение RBV. В табл. 5 приведены показания для добавления RBV к основным схемам в соответствии с характеристиками пациентов и вируса. При использовании комбинаций на основе SOF применение RBV целесообразно в следующих ситуациях: у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, уже получавших ранее лечение и имеющих цирроз или декомпенсированный цирроз печени, и у больных, инфицированных HCV генотипа 3, с циррозом печени. Как и во многих подобных ситуациях, разница не была статистически значимой для пациентов с HCV генотипа 1, а вопрос о том, необходим ли RBV у больных с HCV генотипа 3 с циррозом, получающих SOF + DCV, до сих пор требует изучения. В этих ситуациях добавление RBV позволяет сократить продолжительность лечения до 12 нед. в большинстве случаев, что приводит к уменьшению его стоимости. Следует выяснить необходимость применения RBV у больных с циррозом печени, получающих лечение SOF и SMV. Включение RBV рекомендуется при лечении всех

пациентов, инфицированных HCV генотипов 1а и 4, получающих комбинации 3-ПППД и 2-ПППД соответственно. Поскольку RBV является недорогим препаратом, который хорошо переносится при комбинации со схемами, не содержащими IFN, он остается эффективным средством для усовершенствования схем терапии ХГС и оптимизации результатов их применения.

Конфликты интересов

C. Hezode работал в качестве спикера и консультанта в компаниях AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals, Merck Sharp & Dohme и Roche.

Jean-Pierre Bronowicki работал в качестве клинического исследователя, спикера и/или консультанта в компаниях Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals, Merck Sharp & Dohme, Novartis и Roche.

Вклад авторов

Оба автора принимали участие в написании рукописи и одобрили ее окончательный вариант.

Литература

- [1] World Health Organization. Hepatitis C key facts. WHO factsheet no 164, 2013.
- [2] Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333–1342.
- [3] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment Web resource. *Hepatology* 2014;59:318–327.
- [4] American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at <<http://www.hcvguidelines.org/>>.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
- [6] Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, et al. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;131:1040–1048.
- [7] Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839–1850.
- [8] Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014;370:222–232.
- [9] Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:870.
- [10] Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, Hezode C, Germanidis G, Lonjon I, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2004;126:703–714.

- [11] Thomas E, Ghany MG, Liang TJ. The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. *Antivir Chem Chemother* 2012;23:1–12.
- [12] Dietz J, Schelhorn SE, Fitting D, Mihm U, Susser S, Welker MW, et al. Deep sequencing reveals mutagenic effects of ribavirin during monotherapy of hepatitis C virus genotype 1-infected patients. *J Virol* 2013;87:6172–6181.
- [13] Mihm U, Welker MW, Teuber G, Wedemeyer H, Berg T, Sarrazin C, et al. Impact of ribavirin priming on viral kinetics and treatment response in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Viral Hepat* 2014;21:42–52.
- [14] Rotman Y, Noureddin M, Feld JJ, Guedj J, Witthaus M, Han H, et al. Effect of ribavirin on viral kinetics and liver gene expression in chronic hepatitis C. *Gut* 2014;63:161–169.
- [15] Hezode C, Bouvier-Alias M, Costentin C, Medkour F, Franc-Poole E, Alyson M, et al. Effect of an IMPDH inhibitor, merimepodib (MMPD), assessed alone or in combination with ribavirin, on HCV replication: implications regarding ribavirin's mechanisms of action. *Hepatology* 2006;44:615A.
- [16] Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34–44.
- [17] Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:804–811.
- [18] Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.
- [19] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- [20] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- [21] Gao M. Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex inhibitors. *Curr Opin Virol* 2013;3:514–520.
- [22] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–221.
- [23] Pol S, Bourliere M, Lucier S, De ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, et al. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS C022 HEPATHER. *J Hepatol* 2015;62:S258.
- [24] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, 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;384:1756–1765.
- [25] Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Berstein D, Rojter S, Schiff E, et al. A phase 3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 8 and 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1. *J Hepatol* 2015;62:S270.
- [26] Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–1603.
- [27] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/rombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–1992.
- [28] Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604–1614.
- [29] Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. 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;147:359–365.
- [30] Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki JP, Loustaud-Ratti V, Gea F, Buti M, et al. Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *J Hepatol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.024>, [Epub ahead of print].
- [31] McPhee F, Sheaffer AK, Friborg J, Hernandez D, Falk P, Zhai G, et al. Preclinical profile and characterization of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032). *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5387–5396.
- [32] Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216–224.
- [33] Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384:1597–1605.
- [34] Jensen D, Sherman KE, Hezode C, Pol S, Zeuzem S, de Ledinghen V, et al. Daclatasvir and asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in HCV genotype 1 and 4 non-responders. *J Hepatol* 2015;63:30–37.
- [35] Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, Hezode C, Lawitz E, Bourliere M, et al. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014;146:420–429.
- [36] Poordad F, Sievert W, Mollison L, Bennett M, Tse E, Brau N, et al. Fixed-dose combination therapy with daclatasvir, asunaprevir, and beclabuvir for noncirrhotic patients with HCV genotype 1 infection. *JAMA* 2015;313:1728–1735.
- [37] Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015;62:79–86.
- [38] Bourliere M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 12 weeks with ribavirin or for 24 weeks alone in patients with genotype 1 HCV infection and cirrhosis in whom prior protease inhibitor therapy failed (SIRIUS): a randomized, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:397–404.
- [39] Gane EJ, Hyland RH, An D, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience. *J Hepatol* 2014;60:S3–S4.
- [40] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [41] Foster G, McLauchlan J, Irving W, Cheung M, Hudson B, Verna S, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. *J Hepatol* 2015;62:S190.
- [42] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir, sofosbuvir and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study. *J Hepatol* 2015;62:S261.
- [43] Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, et al. A phase 3, open-label, single arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or -experienced patients with chronic

- HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2. *J Hepatol* 2015;62:S264.
- [44] Modi AA, Nazario H, Trotter JF, Gautam M, Weinstein J, Mantry P, et al. Safety and efficacy of Simeprevir plus Sofosbuvir with or without Ribavirin in patients with decompensated genotype 1 hepatitis C cirrhosis. *Liver Transpl* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.24324>, [Epub ahead of print].
- [45] Saxena V, Nyberg L, Pauly M, Dasgupta A, Nyberg A, Piasecki B, et al. Safety and efficacy of simeprevir/sofosbuvir in hepatitis c-infected patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:715–725.
- [46] Aqel BA, Pungpapong S, Leise M, Werner KT, Chervenak AE, Watt KD, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:1004–1012.
- [47] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for Hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
- [48] Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.005>, [Epub ahead of print].
- [49] Muir AJ, Poordad F, Lalezari J, Everson G, Dore GJ, Herring R, et al. Daclatasvir in combination with asunaprevir and baclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis. *JAMA* 2015;313:1736–1744.
- [50] Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–1877.
- [51] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–1887.
- [52] Zeuzem S, Gm Dusheiko, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993–2001.
- [53] Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with HCV genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and HCV genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.043>, [Epub ahead of print].
- [54] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-Oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology* 2015;61:1127–1135.
- [55] Hezode C, De Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Bourliere M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. *J Hepatol* 2015;62:S265.
- [56] Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia ES, Pand PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 Infection. *Gastroenterology* 2015. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.063>, [Epub ahead of print].
- [57] Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, et al. High efficacy of treatment with sofosbuvir+GS-5816 +/- ribavirin for 12 weeks in treatment experienced patients with genotype 1 or 3 HCV infection. *Hepatology* 2014;60:297A–298A.
- [58] Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1049–1054.
- [59] Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomized, open-label trial. *Lancet* 2015;385:2502–2509.
- [60] Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol* 2015;63:337–345.
- [61] Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle B, Martin R, Zeuzem S, et al. The prevalence and the effect of HCV NS5a resistance associated variants in subjects with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir +/- RBV. *J Hepatol* 2015;62:S620.