



ЛЕКЦИЯ

Что мы еще должны знать о 3D-терапии?

Э.З. Бурневич^{1,2}, Е.Н. Никулкина¹, А.Л. Филатова¹, С.Е. Щаницына¹

¹Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), ²ГКБ №24 ДЗ г. Москвы

Применение препаратов прямого противовирусного действия привело к значительному улучшению результатов лечения хронического гепатита С и позволяет достичь стойкого вирусологического ответа (СВО) у подавляющего большинства пациентов. Одним из вариантов высокоэффективной и безопасной схемы лечения HCV-инфекции является 3D-терапия (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир) ± рибавирин, которая используется для лечения больных, инфицированных HCV 1 генотипа. В мета-анализе 25 когорт в реальной клинической практике более чем у 5000 больных, инфицированных HCV-1 и получавших 3D-терапию, продемонстрирована такая же высокая частота СВО₁₂, как в клинических исследованиях, в том числе у пациентов без цирроза печени и с циррозом печени. Более того, эффективность этой схемы противовирусной терапии не зависела от исходных мутаций, ассоциирующихся с резистентностью вируса. В связи с этим в обычной клинической практике анализ мутаций перед началом противовирусной терапии не требуется. Длительность 3D-терапии составляет 12 недель, однако в исследовании GARNET установлена высокая эффективность 8-недельного курса терапии у больных с HCV-1b инфекцией и фиброзом F0-F2 стадии (частота СВО₁₂ – 99%). 3D-терапия может применяться как у первичных больных хроническим гепатитом С, так и пациентов, не ответивших на предыдущую терапию пегилированным интерфероном-α/рибавирином. Результаты последних клинических исследований подтвердили безопасность и хорошую переносимость 3D-терапии.

Адрес: Москва, 119435, ул. Россолимо, 11/5, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

Ключевые слова. Противовирусная терапия, 3D-терапия, рибавирин, хронический гепатит С.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 20-26.

Общее число инфицированных вирусом гепатита С (HCV) в мире достигает 130-150 миллионов, при этом ежегодно осложнения цирроза печени (ЦП) или формирование гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) выявляют у 500000 из них [1]. Профилактика развития ЦП и ГЦК сегодня является основной целью противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) [2,3].

В последние несколько лет произошла смена парадигмы ПВТ: от использования комбинации пегилированного интерферона-α/рибавирина через присоединение к “двойной” ПВТ прямых противовирусных средств (боцепревира/телапревира/симепревира или софосбувира) практическая гепатология перешла на исключительное применение препаратов прямого противовирусного действия [4]. Большинство рекомендуемых в настоящее время схем являются многокомпонентными и представлены препаратами различных классов: ингибиторами NS3/4A-протеазы, ингибиторами NS5A-репликативного комплекса, нуклеозидными и нуклеозидными ингибиторами NS5B-полимеразы. Одним из вариантов высокоэффективной и безопасной схемы лечения ХГС является 3D-терапия (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир) ± рибавирин, которая используется для лечения больных, инфицированных HCV 1 генотипа. При этом необходимо подчеркнуть, что HCV-1 является доминирующим

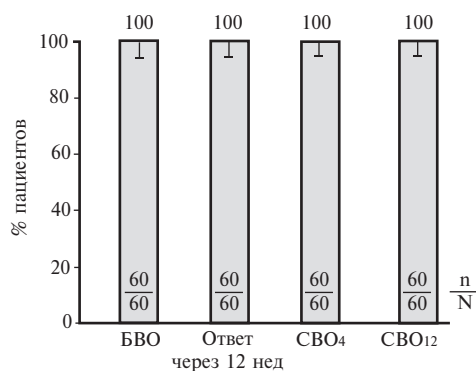


Рис. 1. Результаты исследования TURQUOISE-III. БВО - быстрый вирусологический ответ (через 4 недели после начала лечения), СВО₄ и СВО₁₂ - стойкий вирусологический ответ через 4 и 12 недель после завершения ПВТ

генотипом вируса как во всем мире, так и в Российской Федерации – на его долю приходится около 60% случаев HCV-инфекции [5].

В 2015 г. был представлен подробный обзор литературы, посвященный эффективности и безопасности 3D-терапии ± рибавирина [6]. В настоящее время программа клинических исследований по изучению эффективности и безопасности 3D-терапии дополнена результатами исследований MALACHITE-I, MALACHITE-II, TURQUOISE-III, TURQUOISE-I (часть 1b, часть 2), TOPAZ-I, TOPAZ-II, TOPAZ-VA, ONYX-I, ONYX-II, GARNET, GEODE-II, RUBY-I, RUBY-2, CORAL-I (часть 2), QUARTZ-I, GIFT-I, GIFT-II. Ожидаются данные продолжающихся исследований C_ASCENT, AGATE-I, QAQISH, GEODE-I и целого ряда других исследований. Также накоплен опыт масштабной реальной клинической практики с использованием 3D-терапии во всем мире. Формат данной статьи не позволяет осветить все имеющиеся новые сведения, поэтому авторы сконцентрируются на самых важных в практическом аспекте данных.

Исследование TURQUOISE-III

TURQUOISE-III – клиническое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности 3D-терапии без рибавирина в течение 12 недель у 60 больных компенсированным ЦП, инфицированных HCV-1b: мужской пол – 62%, негроидная раса – 12%, средний возраст – 59,5 лет, не-СС-генотип ИЛ28В – 83%, средняя стартовая вирусная нагрузка – 6,56 log₁₀, неэффективная предыдущая “двойная” ПВТ – 55%, средний исходный показатель ФиброСкана – 19 кПа [7]. У всех больных отмечено быстрое достижение авирии к 4-й неделе лечения, которая сохранялась до конца терапии. Стойкий вирусологический ответ (СВО) через 4 и 12 недель после завершения ПВТ также был достигнут у всех пациентов (рис. 1).

Профиль безопасности 3D-терапии у больных компенсированным ЦП был благоприятным. Хотя частота

нежелательных явлений (НЯ) составила 77%, большинство из них были легкими или умеренными. С частотой ≥10% встречались слабость (22%), диарея (20%), головная боль (18%), артралгии (10%), головокружение (10%), бессонница (10%) и кожный зуд (10%). Важно подчеркнуть, что случаев декомпенсации ЦП не было. Зарегистрировано одно серьезное НЯ (2%): обморок на второй день лечения у больного с артериальной гипертонией, получавшего нисолдипин, лизиноприл и метопролол (доза нисолдипина перед началом ПВТ была уменьшена вдвое). ПВТ была прервана с 3-го по 8-й день, нисолдипин отменен. Лабораторные отклонения во время исследования включали в себя анемию (снижение концентрации гемоглобина до 80-100 г/л) у 2% пациентов, гипербилирубинемия (1,5-3 нормы) у 20%, увеличение активности АЛТ более 5 норм у 2%.

Таким образом, исследование TURQUOISE-III показало нецелесообразность применения рибавирина при назначении 3D-терапии больным компенсированным ЦП с HCV-1b. В настоящее время эти обновленные данные внесены в российскую инструкцию по применению данного препарата (см. ниже).

Объединенные данные по эффективности и безопасности 3D-терапии без рибавирина у больных с HCV-1b

Объединенные данные по опыту 3D-терапии без рибавирина у первичных больных и больных, не ответивших на предыдущую “двойную” терапию (521 пациент без ЦП и 60 больных с ЦП), в 5 регистрационных клинических исследованиях III фазы (PEARL-II, PEARL-III, TOPAZ-II, MALACHITE-I, TURQUOISE-III) свидетельствуют о высокой эффективности данной схемы при HCV-1b инфекции [8]. Так, у больных без ЦП частота СВО составила 99% (515/521) (рис. 2). Лечение оказалось неэффективным только у 6 пациентов, в том числе из-за вирусологической неэффективности во время лечения у 2 и рецидива HCV-инфекции у 1. Остальные пациенты отказались от дальнейшего участия в исследовании или были из-под наблюдения. У

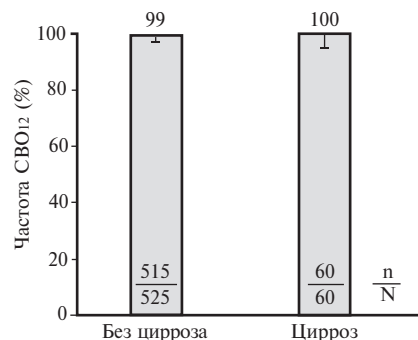


Рис. 2. Эффективность 3D-терапии без рибавирина у больных с HCV-1b (объединенные данные исследований PEARL-II, PEARL-III, TOPAZ-II, MALACHITE-I, TURQUOISE-III)

больных с ЦП частота СВО составила 100% (рис. 2).

Большинство НЯ было легкой или средней степени тяжести и чаще встречались у больных без ЦП. Серьезные НЯ отмечены у 8 (1,5%) из 521 больного без ЦП и у 1 (1,7%) из 60 больных с ЦП, однако связь с проводимым лечением предполагалась только у одного больного без ЦП (артрит) и у одного больного с ЦП (артериальная гипотензия). Случаев прекращения лечения из-за НЯ не было. У одного больного отмечено снижение уровня гемоглобина 2 степени. Более выраженные изменения лабораторных показателей встречались редко: у 2 больных наблюдалось обратимое повышение активности АЛТ 3 степени, у одного – увеличение содержания билирубина 3 степени. В обоих случаях лечение было продолжено и позволило достичь СВО.

Таким образом, 3D-терапия без рибавирина у пациентов с HCV-1b-инфекцией обеспечивает СВО в 99-100% случаев, в том числе на стадии компенсированного ЦП. Данный вариант лечения характеризуется хорошей переносимостью (низкой частотой НЯ и серьезных НЯ и, следовательно, низкой частотой преждевременного прекращения лечения).

Отсутствие влияния исходных мутаций, ассоциирующихся с резистентностью, на эффективность 3D-терапии ± рибавирина

Была проведена тщательная оценка значения исходных мутаций, ассоциирующихся с резистентностью, у больных, инфицированных HCV-1a и получавших 3D-терапию + рибавирин в исследованиях SAPPHIRE-II (n=214, неэффективная “двойная” ПВТ, без ЦП) и TURQUOISE-II (n=118, первичные больные и больные с неэффективной “двойной” ПВТ, компенсированный ЦП), и больных, инфицированных HCV-1b и получавших 3D-терапию без рибавирина в исследованиях PEARL-II (n=91, неэффективная “двойная” ПВТ, без ЦП) и TURQUOISE-III (n=60, первичные больные и больные с неэффективной “двойной” ПВТ, компенсированный ЦП) [9]. Из анализа исключали больных, не достигших СВО из-за невирусологической неэффектив-

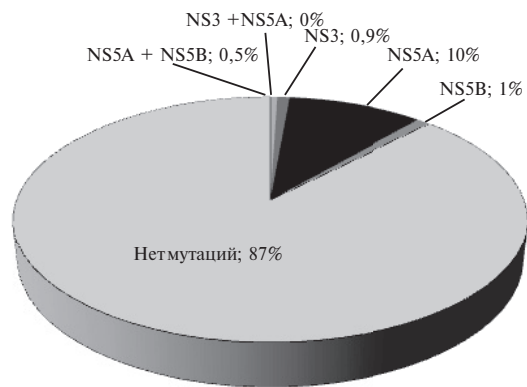


Рис. 3. Частота исходных мутаций резистентности при HCV-1a (объединенные данные исследований SAPPHIRE-II и TURQUOISE-I)

ности. Определяли как общие “классовые” мутации в NS3-, NS5- и NS5B-регионах HCV, так и специфические мутации для омбитасвира, паритапревира и дасабувира.

Частота мутаций, определяющих резистентность HCV-1a, составила 13% (рис. 3), однако эффективность 3D-терапии с рибавирином не зависела от наличия исходных мутаций в NS3-, NS5A- и NS5B-регионах HCV (рис. 4).

Частота полиморфизма в различных регионах вируса, определяющих резистентность, при инфицировании HCV-1b составила 43% (рис. 5). Поскольку частота СВО при HCV-1b инфекции в исследованиях PEARL-II и TURQUOISE-III составила почти 100%, то не было нужды дополнительно доказывать отсутствие влияния исходного полиморфизма различных регионов HCV на эффективность 3D-терапии.

Таким образом, при применении 3D-терапии у больных с HCV-1 инфекцией частота СВО не зависит от исходного полиморфизма вирусной популяции, а в обычной клинической практике анализ мутаций, ассоциирующихся с резистентностью вируса, до начала ПВТ не требуется.

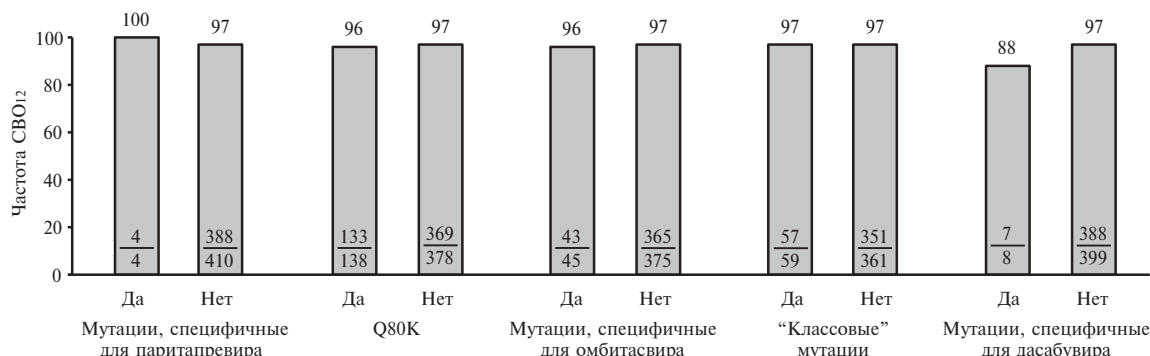


Рис. 4. Отсутствие влияния стартовых мутаций резистентности на результаты 3D-терапии в сочетании с рибавирином при HCV-1a (объединенные данные исследований SAPPHIRE-II и TURQUOISE-II)

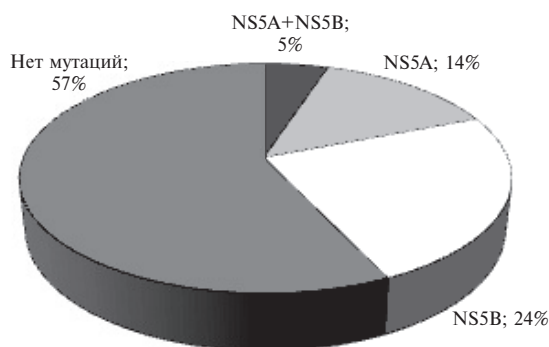


Рис. 5. Частота исходных мутаций резистентности при HCV-1b (объединенные данные исследований SAPHIRE-II и TURQUOISE-I)

Исследования TOPAZ-I и TOPAZ-II

Основной целью исследований III фазы TOPAZ-I и TOPAZ-II была оценка влияния СВО₁₂ на долгосрочные исходы (общая смертность, “печеночная” смертность, частота декомпенсации функции печени, трансплантация печени и развитие ГЦК) в течение 5 лет после применения 3D-терапии ± рибавирина, вторичной целью – оценка частоты СВО₁₂ и безопасности лечения [10].

В исследование TOPAZ-1 были включены 1650 больных с HCV-1 в 187 центрах 27 стран, в исследование TOPAZ-2 – 600 больных в 46 центрах США: 53% – мужчины, 93% – европеоиды, 88% – возраст <65 лет, 20% – ИМТ ≥30 кг/м², 48% – HCV-1b, 16% – компенсированный ЦП, 77% – не-СС генотип ИЛ28В, 45% – опыт неэффективной “двойной” ПВТ, 1% – альбумин <35 г/л, 3% – тромбоциты <90 × 10⁹/л.

Общая частота СВО в данных исследованиях оказалась такой же высокой, как и в других исследованиях III фазы и составила 97% (рис. 6). НЯ отмечались у 71% пациентов и в большинстве случаев были легкими или умеренными. С частотой ≥10% встречались слабость (23%), головная боль (17%), тошнота (13%), кожный зуд (12%), бессонница (11%). Из-за НЯ лечение было прекращено досрочно у 12 (0,5%) больных. Серьезные НЯ наблюдались у 63 (3%) больных, однако только у 7 пациентов их связывали с проводимым лечением, в том числе у 4 – с межлекарственными взаимодействиями (нарушение психического статуса у больного, получавшего триазолам, алпразолам и трамадол, острое почечное повреждение с преренальной азотемией у больного, получавшего эналаприл, ощущение сердцебиения и отеки ног у больного, получавшего лацидипин, гиперкортицизм с гиперкалиемией и мышечной слабостью у больной, получавшей будесонид). Шестнадцать (0,7%) пациентов погибли, в том числе один – от декомпенсации ЦП с полиорганной недостаточностью после аспирационной пневмонии и 15 – от причин, не связанных с патологией печени. Случаев выраженной анемии не регистрировали. Увеличение уровней билирубина и

аминотрансфераз 4 степени отмечено у 4 (<0,1%) пациентов, в том числе у одного больного в рамках декомпенсации ЦП, у другого больного с ЦП – в рамках поздно диагностированного метастатического рака поджелудочной железы.

Долгосрочные исходы анализировали у 2211 больных. Длительность наблюдения после завершения ПВТ составляла 12 недель у 98% пациентов, 24 недели – у 96%, 52 недели – у 78% и 104 недели – у 13%. В целом зарегистрировали 26 (1%) неблагоприятных событий, 16 из которых не были связаны с патологией печени (15 летальных исходов и один случай острого почечного повреждения), а 10 (0,6%) – связаны с поражением печени: 1 летальный исход (аспирационная пневмония с последующей полиорганной недостаточностью), 5 случаев ГЦК у больных с F3-F4 стадиями фиброза, 4 случая декомпенсации функции печени (1% среди больных ЦП).

Лечение было прекращено досрочно у 35 пациентов, в том числе у 12 – из-за одного или нескольких НЯ (периферические отеки, перитонит, кожная сыпь, асцит, эритема, печеночная энцефалопатия, варикозное расширение вен пищевода, слабость, нарушение самочувствия, парез кишечника, печеночная недостаточность, гепаторенальный синдром, гиперкортицизм, психомоторные нарушения, гипербилирубинемия, лейкоцитоз, нарушение сна, боль в грудной клетке, тошнота/рвота, парестезии, пневмония, тахикардия, тахипноэ), у остальных – по другим причинам.

Таким образом, 3D-терапия ± рибавирина характеризовалась высокой эффективностью (97%), не зависевшей от стадии фиброза, и хорошей безопасностью. Частота серьезных НЯ составила 0,3% (4 из 7 НЯ были связаны с межлекарственными взаимодействиями), декомпенсации ЦП – 1% (среди больных с ЦП), частота ГЦК – 0,2%, печеночных исходов – 0,2%, “печеночной смерти” – <0,1%. Следует отметить, что частота декомпенсации ЦП при естественном течении болезни составляет 6% в год.

Крайне интересны данные по динамике фиброза у больных при долгосрочном наблюдении после заверше-

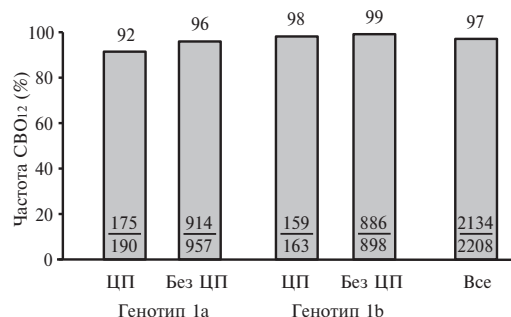


Рис. 6. Частота стойкого вирусологического ответа через 12 недель наблюдения в исследованиях TOPAZ-I и TOPAZ-II. Вирусологическая неэффективность отмечена у 41 больного (1,9%): 1a без ЦП – 27 (2,8%), 1a и ЦП – 7 (3,7%), 1b без ЦП – 5 (0,6%), 1b и ЦП – 1 (0,6%)

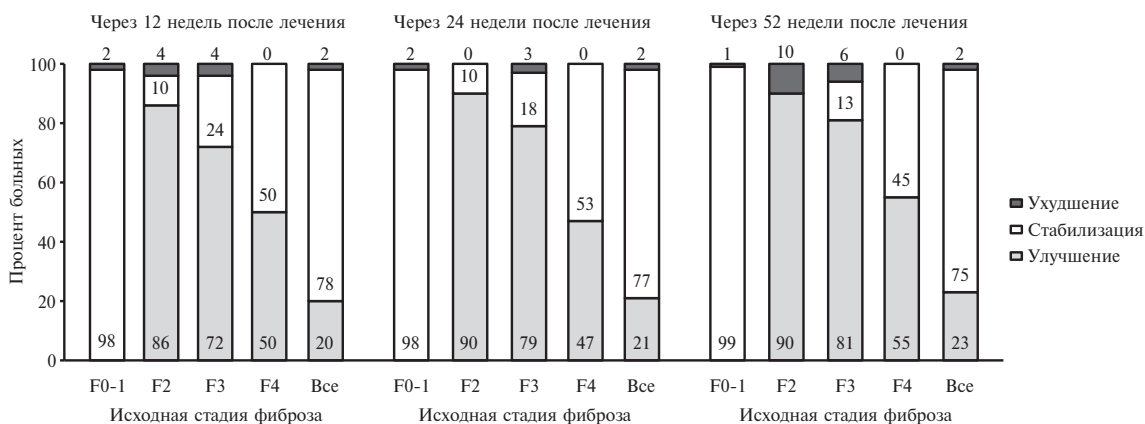


Рис. 7. Динамика показателей ФиброСкана на этапах наблюдения после завершения 3D-терапии ± рибавирин в исследованиях TOPAZ-I и TOPAZ-II

ТАБЛИЦА 1. Частота СВО в разных группах больных по данным мета-анализа результатов применения 3D-терапии ± рибавирина в обычной клинической практике

Генотип HCV	Частота СВО ₁₂ (%)	95% ДИ
Генотип 1		
Без цирроза	98,0	96,6-99,1
Цирроз	97,0	94,7-98,8
1a		
Без цирроза	96,5	91,8-99,5
Цирроз	93,9	89,6-97,3
1b		
Без цирроза	98,9	96,9-100
Цирроз	98,0	96,4-99,1

ния ПВТ. Через 24 недели после лечения эластография печени (ФиброСкан) была проведена у 1156 (72%) больных, достигших СВО₁₂, а через 52 недели – у 931 (58%) (рис. 7). У больных с F0-F1 стадией фиброза нарастания его выявлено не было, а у пациентов с F2-F4 стадией отмечена четкая положительная динамика [11].

Реальная клиническая практика

В настоящее время накоплен большой опыт применения 3D-терапии в обычной клинической практике. Результаты мета-анализа 25 исследований у 5158 больных (ЦП – 63%, предыдущая неэффективная “двойная” ПВТ – 12%, хроническая болезнь почек 4 и 5 стадии – 1,3%) показали, что эффективность данного

варианта лечения в клинической практике такая же высокая, как и в клинических исследованиях (табл. 1) [12].

Рекомендации по клиническому применению 3D-терапии

В настоящее время 3D-терапия используется в Российской Федерации в соответствии с действующей инструкцией по применению (табл. 2), однако в ближайшее время возможно включение в нее 8-недельного курса 3D-терапии у больных с HCV-1b инфекцией и фиброзом F0-F2 стадии на основании результатов клинического исследования GARNET.

Целью этого исследования было изучения эффективности и безопасности 8-недельной 3D-терапии без рибавирина у первичных больных без ЦП: женщины – 57%, европеоиды – 96%, средний возраст – 53 года, HCV-1b – 98%, не-СС генотип ИЛ28В – 68%, HCV RNA <6 × 10⁶ МЕ/мл – 93%, F0-F2 стадия фиброза – 91%, F3 стадия – 9% [13]. Предпосылкой для проведения этого исследования послужила очень высокая частота СВО (100%) у больных ХГС, инфицированных HCV-1b, которая не зависела от наличия ЦП [14,15], а также результаты одного исследования IIb фазы, в котором эффективность 8-недельного курса 3D-терапии с рибавирином составила 96% [16]. Частота СВО в исследовании GARNET оказалась высокой и достигла

ТАБЛИЦА 2. Российская инструкция по применению 3D ± рибавирина

	Лекарственные препараты*	Продолжительность
HCV-1a		
без цирроза печени	Викейра Пак + рибавирин**	12 недель
цирроз печени***	Викейра Пак + рибавирин**	24 недели****
HCV-1b		
без цирроза печени	Викейра Пак	12 недель
цирроз печени***	Викейра Пак	12 недель

Примечания: *рекомендуется следовать режиму дозирования для HCV-1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа; ** рекомендуемая доза рибавирина основывается на массе тела пациента: 1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела >75 кг, разделенная на 2 приема в день с едой; *** с компенсированным циррозом, класс А по Child-Pugh (применение режима 3D ± рибавирин противопоказано при декомпенсированном циррозе печени; Child-Pugh классы В и С); ****схема применения 3D-терапии в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии

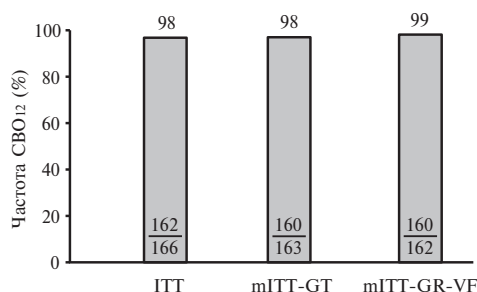


Рис. 8. Эффективность 3D-терапии без рибавирина в течение 8 недель в исследовании GARNET. ITT – выборка intention-to-treat, mITT-GT – модифицированная выборка ITT с исключением трех больных с генотипом не-1b, mITT-GT-VF – модифицированная выборка ITT с исключением трех больных с генотипом не-1b (1a, 1d, 6) и одного больного с невирусологической неэффективностью

99% (рис. 8). При анализе прогностических факторов оказалось, что только F3 стадия фиброза ассоциировалась с риском рецидива (рис. 9).

НЯ встречались в целом у 67% пациентов, однако лечение было прекращено досрочно через 45 дней только у 1 (0,6%) больного (повышение уровня билирубина 3 степени). С частотой ≥5% наблюдались головная боль (21%), слабость (17%), назофарингит (8%), кожный зуд (8%) и тошнота (6%). Значительное увеличение активности аминотрансфераз выявили у 1 (0,6%) больного, уровня билирубина – у 1 (0,6%). Серьезные НЯ зарегистрировали у 2 (1%) пациентов.

Таким образом, у больных с HCV-1b и F0-F2 стадией фиброза возможно проведение высокоэффективной 3D-терапии без рибавирина в течение 8 недель.

Заключение

Таким образом, по эффективности и безопасности 3D-терапия (12 недель) по-прежнему остается оптимальной схемой лечения HCV-1 инфекции как у первичных больных хроническим гепатитом С, так и пациентов, не ответивших на предыдущую “двойную” ПВТ, в том числе на стадии компенсированного ЦП. У ранее не получавших лечение больных с HCV-1b и F0-F2 стадией фиброза 3D-терапия без рибавирина в течение 8

недель обеспечивает такие же высокие показатели частоты СВР (99,3%), как и в течение 12 недель. Важно подчеркнуть, что при инфицировании HCV-1b не требуется дополнительное назначение рибавирина, в том числе на стадии компенсированного ЦП. Результаты 3D-терапии не зависят от исходного полиморфизма вирусной популяции. Долгосрочное наблюдение за больными, получавшими 3D-терапию, свидетельствует о положительной динамике фиброза печени. В настоящее время результаты клинических исследований дополняются большим опытом применения 3D-терапии в реальной клинической практике, который подтверждает высокую эффективность и безопасность этой схемы противовирусной терапии.

- www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66(1):153-94.
- www.hcvguidelines.org
- Asselah T, Boyer N, Saadoun D, et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. Liver Int 2016;36(Suppl. 1):47-57.
- Чуданов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Терапевтический архив 2015;11:5-10.
- Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Шаницина С.Е. Омбитасвир + паритапревир/ритонавир и дасабувир ± рибавирин – оптимальная противовирусная терапия хронического гепатита С. Клиническая фармакология и терапия 2015;2:34-8.
- Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. J Hepatol 2016;64(2):301-7.
- Welzel TM, Isakov V, Trinh R, et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir, and dasabuvir without ribavirin in patients with HCV genotype 1b with or without compensated cirrhosis: pooled analysis across 5 clinical trials. EASL, 2016, April 14-17, Barcelona.
- Sarrazin C, Sulkowski MS, Krishnan P, et al. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. EASL, 2016, April 14-17, Barcelona.
- George J, Dieterich D, Weltman M, et al. Safety, efficacy, and clinical outcomes in hepatitis C virus genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin in the TOPAZ-I and TOPAZ-II Trials. 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2017, APASL, Feb 15-19.
- George J, Dieterich D, Weltman M, et al. Long-term evaluation of liver stiffness and blood markers in hepatitis C virus genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin: interim results from TOPAZ-I and TOPAZ-II – from Jules: TREAT EARLY 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2017, APASL, Feb 15-19.
- Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, et al. Meta-analysis of the real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in patients with HCV genotype 1 or 4 infection. EASL Paris Special Meeting, Roadmap for a Cure, Sept 23-24, 2016.
- Welzel TM, Zeuzem S, Dumas EO, et al. GARNET: high SVR rates following 8-week treatment with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir in patients with HCV genotype 1b infection. EASL Special Conference, 23-24 September, 2016, Paris, France.
- Andreone P, Colombo MG, Enejesa JV, 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(2):359-65.
- Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV

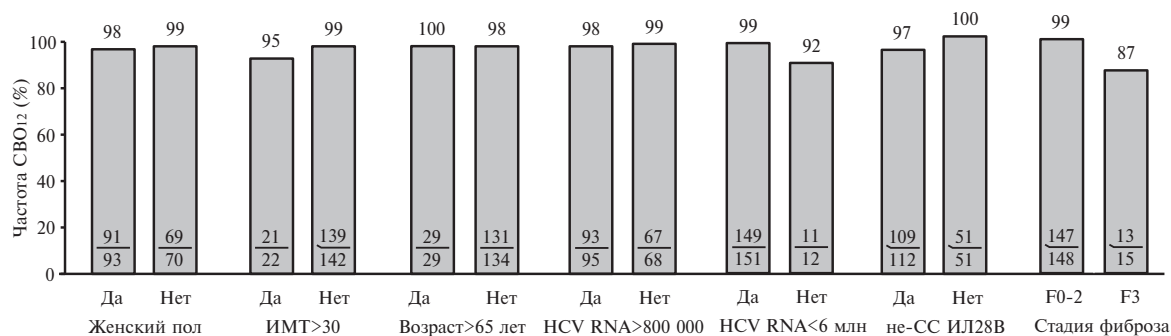


Рис. 9. Влияние прогностических факторов на эффективность 3D-терапии без рибавирина в исследовании GARNET

genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64(2):301-7.

16. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014;370(3):222-32.

What should we know more about 3D-therapy?

**E.Z. Burnevich, E.N. Nikulkina, A.L. Filatova,
S.E. Shchanitsyna**

Direct acting antivirals improved significantly the efficacy and safety of treatment for chronic hepatitis C and result in sustained virological response in the majority of patients with HCV-infection. 3D-therapy (ombitasvir/paritaprevir/ribavirin + dasabuvir) is one of the effective antiviral regimens of treatment in patients with HCV genotype 1 infection. According to meta-analysis of 25 studies in real life clinical practice, the average rate of sustained virological response in

more than 5000 patients with HCV genotype 1 infection who were treated with 3D-therapy was comparable to that in the clinical trials. The rate of sustained virological response was high both in patients with and without cirrhosis. Furthermore, the efficacy of treatment did not depend on the presence of baseline resistance mutations. The standard duration of 3D-therapy is 12 weeks. However, the GARNET study showed the high efficacy of 8-week treatment in patients with HCV genotype 1b infection and F0-F2 fibrosis. In this study, sustained virological response was achieved in 98% of patients. 3D-therapy can be used both in primary and treatment-experienced patients with chronic HCV-infection. The recent trials also confirmed a favorable safety profile of 3D-therapy.

Keywords. *Antiviral treatment. 3D-therapy, ribavirin, chronic hepatitis C.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 20-26.