



ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Противовирусная терапия хронического гепатита С, основанная на интерфероне- α : закономерности и принципы

Э.З. Бурневич^{1,2,3}, С.Е. Щаницына¹

¹Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

²Научно-исследовательский отдел здоровьесберегающих технологий НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

³ГКБ №24 ДЗ г. Москвы

Несмотря на разработку противовирусных препаратов прямого действия, обладающих высокими эффективностью и безопасностью, схемы противовирусной терапии хронического гепатита С, основанные на интерфероне- α , продолжают использоваться в клинической практике. В статье обсуждаются возможные показания к назначению комбинированной терапии пегилированным интерфероном- α и рибавирином (например, “благоприятный” генотип ИЛ-28В, низкая вирусная нагрузка и отсутствие выраженного фиброза печени у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) 1-го генотипа, а также инфекция, вызванная HCV 2-го и 3-го генотипов), в том числе в сочетании с препаратом прямого противовирусного действия.

Ключевые слова. *Хронический гепатит С, интерферон- α , рибавирин, нарлапревир.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 8-13.

В настоящее время в мире наблюдается очевидное доминирование безинтерфероновых схем противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС), характеризующихся коротким курсом применения, высокой эффективностью и практически идеальной безопасностью при грамотном применении противовирусных средств [1]. В связи с этим становится актуальным вопрос о месте схем ПВТ, основанных на интерфероне- α , в лечении ХГС на современном этапе развития клинической гепатологии. Обсуждению данного вопроса посвящена настоящая статья.

Следует отметить, что на момент публикации данной статьи в Российской Федерации были зарегистрированы только две схемы безинтерфероновой ПВТ (омбитасвир/паритапревир/ритонавир+дасабувир±рибавирин и даклатасвир+асунапревир), а прямые противовирусные агенты обладают высокой стоимостью.

Эволюция противовирусной терапии хронического гепатита С

Внедрение препаратов интерферона- α (ИФН- α) в клиническую практику в середине 80-х гг. XX века открыло новую эру в лечении хронического вирусного гепатита и позволило проводить этиотропную терапию этого заболевания [2]. К интерферонам относится группа эндогенных биологически активных белков или гликопротеидов (цитокинов), синтезируемых клетками человеческого организма в процессе защитной реакции на чужеродные агенты, в первую очередь вирусную инфекцию. ИФН- α – это белок, состоящий из 166 аминокислот и имеющий молекулярную массу 17,5-23 кДа. Первичную структуру ИФН- α кодируют более 24 генов, локализованных на 9-й хромосоме. Структурные последовательности ИФН- α в норме подавлены. При стимуляции В-лимфоцитов и макрофагов (основных продуцентов ИФН- α) вирусами (основными индукторами) происходит активация генов, кодирующих ИФН- α , с его последующей трансляцией. ИФН- α взаимодействует со специфическими рецепторами и оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, противоопухолевое и антифибротическое действие [3,4]. ИФН- α , по сути дела, локализует HCV-инфекцию в гепатоците,

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

ТАБЛИЦА 1. Комбинации противовирусных препаратов в составе “двойной” и “тройной” противовирусной терапии хронического гепатита С в Российской Федерации

Схемы терапии	Длительность лечения
“Двойная” ПВТ	
Пег-ИФН- α 2a или α 2b + рибавирин	ПВТ, основанная на вирусологическом ответе, позволяющая сократить сроки лечения до 24 недель при HCV-1 и до 16 недель при HCV-2/3 при наличии ответа на лечение
Це-Пэг-ИФН- α 2b + рибавирин	Всегда 48 недель при HCV-1 и всегда 24 недели при HCV-2 и HCV-3, первичные больные ХГС
“Тройная” ПВТ	
Боцепревивр или телапревивр + Пег-ИФН- α + рибавирин	ПВТ, основанная на вирусологическом ответе, позволяющая сократить сроки лечения до 24/28 недель при наличии ответа на лечение
Симепревивр + Пег-ИФН- α + рибавирин	Всегда 24 недели у первичных больных и больных с рецидивом, в том числе с циррозом печени; всегда 48 недель у больных с частичным и “нулевым” ответом на предыдущую ПВТ
Нарлапревивр, бустированный ритонавиром*, + Пег-ИФН- α + рибавирин	Всегда 24 недели как у первичных больных, так и больных с неэффективной предыдущей “двойной” ПВТ, F0-F3
Софосбувир* + Пег-ИФН- α 2a + рибавирин	Всегда 12 недель при всех генотипах HCV, в том числе при наличии цирроза печени

Примечание: *в настоящее время в Российской Федерации не зарегистрированы

предотвращая инфицирование новых постоянно воспроизводимых гепатоцитов. В связи с этим ИФН- α применяют в течение длительного срока (24-48 недель), чтобы обеспечить обновление всего пула гепатоцитов на “новые” неинфицированные клетки, в то время как “старые” инфицированные гепатоциты за это время элиминируются путем апоптоза.

Монотерапия интерфероном- α . До 1998 г. стандартом лечения больных ХГС была монотерапия препаратами ИФН- α (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно) в течение 12 месяцев. Частота стойкого вирусологического ответа (СВО) составляла всего 15-20% [5,6].

Комбинированная терапия интерфероном- α и рибавирином. С 1999 г. стандартом лечения больных ХГС стала сочетанная терапия ИФН- α (3 млн МЕ 3 раза в неделю) и рибавирином в суточной дозе 1000 мг (при массе тела <75 кг) и 1200 мг (при массе тела >75 кг), что позволило увеличить среднюю частоту СВО до 30-40% [7].

Рибавирин – это нуклеозидный аналог с широким спектром противовирусной активности, особенно в отношении вирусов, содержащих РНК [8]. Действие рибавирина связано, по крайней мере, частично со способностью подавлять активность инозинмонофосфатдегидрогеназы, катализирующей медленную фазу синтеза гуанозинтрифосфата (ГТФ). Это приводит к снижению содержания внутриклеточного ГТФ и подавлению синтеза вирусной РНК. Рибавирин индуцирует апоптоз гепатоцитов, инфицированных HCV, и усиливает противовирусное действие ИФН- α . Именно присоединение рибавирина к ИФН- α позволило в значительной степени снизить частоту рецидива вирусной инфекции, в то время как частота непосредственного ответа на монотерапию ИФН- α и комбинированную терапию ИФН- α и рибавирином примерно одинаковая.

Монотерапия пегилированным интерфероном- α . Эффективность комбинированного лечения ИФН- α и рибавирином хотя и превышала эффективность монотерапии ИФН- α , но все же оставалась недостаточной, особенно у больных, инфицированных HCV 1-го гено-

типа (HCV-1). Для дальнейшего улучшения результатов ПВТ были изменены фармакокинетические и фармакодинамические свойства ИФН- α путем его пегилирования. Как известно, эффективность препаратов немодифицированного ИФН- α ограничена в связи с большим объемом распределения, низкой стабильностью и коротким периодом полувыведения. Следствием этого является быстрое снижение концентрации ИФН- α в крови, что создает условия для продолжения репликации вируса. Присоединение к ИФН- α молекулы полиэтиленгликоля привело к снижению колебаний концентрации в плазме крови, увеличению длительности периода полувыведения, активности *in vivo* (несмотря на снижение активности *in vitro*), физической стабильности и растворимости, устойчивости к протеолитической деградациии. Вследствие этого противовирусное действие пегилированного ИФН- α (Пег-ИФН- α) более выраженное.

При монотерапии Пег-ИФН- α частота СВО у пациентов с ХГС составляла 20-30%, т.е. была практически сопоставимой с таковой при комбинированной терапии ИФН- α и рибавирином, что послужило основанием для изучения возможности применения Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином [9,10]. Собственно, на момент разработки новой формы ИФН- α на практике монотерапия Пег-ИФН- α и не проводилась. Необходимо указать, что в мире зарегистрированы два препарата Пег-ИФН- α – Пег-ИФН- α 2a (Пегасис®) и Пег-ИФН- α 2b (ПегИнтрон®) (табл. 1).

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном- α и рибавирином. С 2001 г. стандартная ПВТ у больных ХГС была представлена комбинацией Пег-ИФН- α и рибавирина и позволяла достигать эрадикации HCV-инфекции у 40-50% пациентов с ХГС, инфицированных HCV-1, и у 80-90% больных, инфицированных HCV-2 и HCV-3 [11-13]. С момента внедрения в рутинную клиническую практику комбинированной терапии Пег-ИФН- α и рибавирином активно изучалась роль динамики вирусной нагрузки как предиктора ответа на лечение. В результате этих исследований был предло-

жен алгоритм “ПВТ, основанной на вирусологическом ответе” [13,14]. Сегодня для врачебной аудитории важна только та его часть, которая касается возможности сокращения длительности лечения инфекции, вызванной HCV-1 и HCV-2/3, до 24 и 16 недель, соответственно, при наличии быстрого вирусологического ответа (БВО) у больного с набором благоприятных прогностических признаков [15,16].

Понять причину различных вариантов вирусологического ответа на “двойную” ПВТ помогло изучение влияния полиморфизма единичных нуклеотидов гена интерлейкина-28В (ИЛ-28В) на частоту СВО при инфицировании HCV-1 [17]. Оказалось, что у некоторых больных стандартная комбинированная терапия Пег-ИФН- α и рибавирином характеризовалась очень низкой частотой СВО (в частности, при генотипе TT *rs12979860*), в то время как часть больных были “запрограммированы” на очень высокую частоту СВО (например, при генотипе CC *rs12979860*) [18]. Таким образом, на этом этапе ПВТ был определен образ “идеального” кандидата на ПВТ при инфекции, вызванной HCV-1. Он характеризуется, в первую очередь, “благоприятным” генотипом ИЛ-28В (CC *rs12979860*), а также другими предикторами ответа на лечение, такими как низкая исходная вирусная нагрузка и отсутствие “продвинутого” фиброза печени (F3 по METAVIR) и цирроза печени (F4 по METAVIR). У пациентов, инфицированных HCV-2/3, частота СВО при применении Пег-ИФН- α и рибавирином не зависела от генотипа ИЛ-28В, однако у больных с генотипом CC *rs12979860* была эффективной 24-недельная комбинированная терапия даже при отсутствии БВО [13,14].

В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован отечественный Пег-ИФН- α – цепэгинтерферон- α 2b (Альгерон®) – в комбинации с рибавирином [19]. Частота СВО при применении этого препарата у больных с HCV-1 составила 67,9%, у больных с HCV-2 и HCV-3 – 83,0%. Однако следует отметить, что эффективность цепэгинтерферона- α 2b и рибавирина оценивали только у первичных больных ХГС [20]. Воспроизводимость алгоритма “ПВТ, основанной на вирусологическом ответе”, при применении комбинации цепэгинтерферона- α 2b и рибавирина также не изучали (табл. 1).

Комбинированная терапия интерфероном- α , рибавирином и ингибиторами протеазы первого поколения первой волны. Следующим этапом в эволюции ПВТ у больных ХГС была STAT-C-терапия (*specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C*). В 2011 г. были зарегистрированы два ингибитора протеазы HCV – боцепревир и телапревир – в комбинации с Пег-ИФН- α и рибавирином для лечения больных ХГС, инфицированных HCV-1 [21]. Комбинированная ПВТ с боцепревиrom привела к 1,5-кратному увеличению частоты СВО по сравнению с “двойной” терапией Пег-ИФН- α и рибавирином как у первичных больных ХГС (63-66% и 38%, соответственно, в исследовании SPRINT-2) [22], так и у больных, не ответивших на предыдущую ПВТ (при рецидиве и

частичном вирусологическом ответе: 59-66% и 21%, соответственно, в исследовании RESPOND-2 [23], при “нулевом” ответе: 41% в исследовании PROVIDE [24]). Большим достижением STAT-C-терапии считают дальнейшее совершенствование “ПВТ, основанной на вирусологическом ответе”: почти у половины первичных больных была эффективной (частота СВО – 96%) 28-недельная ПВТ с боцепревиrom (4-недельная “вводная фаза” + 24-недельная “тройная” ПВТ), а почти у половины пациентов с рецидивом и частичным вирусологическим ответом оказалась эффективной (частота СВО – 89%) 36-недельная ПВТ с боцепревиrom (4-недельная “вводная фаза” + 32-недельная “тройная” ПВТ).

Сходные результаты были получены при применении телапревира в составе “тройной” ПВТ: у первичных больных ХГС в исследовании ADVANCE частота СВО составила 69-75% при лечении телапревиrom в комбинации с Пег-ИФН- α и рибавирином и 44% при лечении Пег-ИФН- α и рибавирином [25]. У больных с рецидивом, частичным и “нулевым” вирусологическим ответом включение телапревира в схему комбинированную ПВТ также значительно увеличивало частоту СВО (исследование REALIZE) [26]. В исследовании ILLUMINATE было показано, что при наличии продленного БВО примерно у половины первичных больных ХГС (57-58%) возможна 24-недельная комбинированная терапия, обеспечивавшая высокую частоту СВО [27].

Боцепревир и телапревир в составе “тройной” ПВТ изучали только в комбинации с Пег-ИФН- α 2a и Пег-ИФН- α 2b, в то время как данных об эффективности цепэгинтерферона- α 2b/рибавирина с боцепревиrom или телапревиrom нет.

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном- α , рибавирином и ингибиторами протеазы второго поколения второй волны. Применение симепревира в комбинации с Пег-ИФН- α и рибавирином не только привело к дальнейшему повышению эффективности ПВТ, но и сделало стандартным 24-недельный курс ПВТ у первичных больных ХГС и больных с рецидивом вирусной инфекции, в том числе на стадии цирроза печени (исследования QUEST-1, QUEST-2 и PROMIZE) [28-30]. “Тройная” ПВТ с симепревиrom (хотя и при общей продолжительности лечения в 48 недель) позволила также улучшить результаты лечения у пациентов с частичным и “нулевым” вирусологическим ответом на предыдущую ПВТ (исследование ATTAIN) [31]. Следует подчеркнуть, что симепревир в составе “тройной” ПВТ изучен только в комбинации с Пег-ИФН- α 2a и Пег-ИФН- α 2b, в то время как данных об эффективности цепэгинтерферона- α 2b/рибавирина с симепревиrom нет.

Использование ингибиторов протеазы первого поколения как первой, так и второй волны (боцепревира, телапревира, симепревира) в составе “тройной” ПВТ нивелировало прогностическое значение полиморфизма гена ИЛ-28В, однако в этот период возник вопрос о целесообразности использования ингибиторов протеазы у больных с благоприятными предикторами ответа

на лечение, в первую очередь, с генотипом СС ИЛ-28В по *rs12979860*. Учитывая стоимость ингибиторов протеазы, были определены кандидаты на “двойное” лечение – первичные больные с генотипом СС ИЛ-28В и низкой исходной вирусной нагрузкой, но без “продвинутого” фиброза печени и цирроза печени. В то же время у первичных больных с неблагоприятными прогностическими признаками и пациентов, не ответивших на предыдущую “двойную” ПВТ (даже при наличии предикторов ответа на лечение), считали обоснованной комбинированную терапию Пег-ИФН- α , рибавирином и ингибитором протеазы.

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном- α , рибавирином и софосбувиром. Наконец, закономерным этапом эволюции ПВТ, основанной на ИФН- α , стала регистрация универсального 12-недельного “тройного” лечения с софосбувиром во всех группах больных ХГС, в том числе страдающих ЦП и инфицированных не только HCV-1 (частота СВО – 89%, при HCV-1a – 92%, при HCV-1b – 82%), но и HCV-2 (частота СВО – 94-96%) и HCV-3 (частота СВО – 83-93%) [32-34]. Во всех клинических исследованиях эффективность и безопасность софосбувира в составе “тройной” ПВТ изучали только в комбинации с Пег-ИФН- α 2a.

Место ПВТ, основанной на ИФН- α , в эпоху безинтерфероновой ПВТ

Сегодня оптимальным методом ПВТ считают лечение препаратами прямого противовирусного действия в виде различных комбинаций ингибиторов NS3/4A-протеазы, NS5A-белка, NS5B-RNA-зависимой-RNA-полимеразы без ИФН- α [35]. Безинтерфероновые схемы лечения ХГС имеют очевидные преимущества, а иногда являются безальтернативными, например, при низкой вероятности ответа на ПВТ, в частности у больных циррозом печени или пациентов, не ответивших на предыдущую “двойную” ПВТ [36,37]. Только безинтерфероновая терапия возможна при наличии противопоказаний к назначению ИФН- α и/или рибавирина, плохой переносимости этих препаратов, тяжелых сопутствующих заболеваний.

Тем не менее, с учетом низкой доступности безинтерфероновых схем ПВТ в Российской Федерации (высокая стоимость, малое число зарегистрированных вариантов) по-прежнему следует рассматривать возможность лечения на основе ИФН- α , которое обеспечивает максимальную вероятность достижения СВО при наличии предикторов ответа на ПВТ (генотип СС ИЛ-28В по *rs12979860*, низкая исходная вирусная нагрузка, отсутствие фиброза F3/F4 стадии), в том числе на “короткий” 24-недельный курс при наличии БВО (“ПВТ, основанная на вирусологическом ответе”) у больных, инфицированных HCV-1. У пациентов с одним или двумя “неблагоприятными” прогностическими признаками (например, с генотипом не-СС ИЛ-28В или с высокой исходной вирусной нагрузкой) возможно успешное применение трех противовирусных

препаратов, включая ингибитор протеазы. ПВТ, основанная на ИФН- α , является единственной одобренной в Российской Федерации схемой лечения больных, инфицированных HCV-2 или HCV-3. Стандартная комбинированная Пег-ИФН- α и рибавирином продолжительностью 24 недели обеспечивает высокую частоту СВО у таких больных. У части из них возможна “ПВТ, основанная на вирусологическом ответе”, которая позволяет сократить длительность терапии, но сохранить высокие шансы на излечение. Кроме того, в Российской Федерации многие больные могут получать “двойную” ПВТ, основанную на ИФН- α , за счет федеральной или региональной льготы или даже в рамках ОМС.

В настоящее время теллапревир и боцепревир уже не применяются в обычной клинической практике, а среди ингибиторов протеазы в Российской Федерации доступен только симепревир, стоимость которого высока. В связи с этим представляет интерес первый отечественный ингибитор протеазы нарлапревир, усиленный ритонавиром. Опубликованы предварительные результаты клинического исследования III фазы (PIONEER), в котором нарлапревир применяли у первичных и ранее леченных больных ХГС, инфицированных HCV-1 [38]. В этом исследовании нарлапревир 200 мг назначали с ингибитором метаболизма ритонавиром 100 мг внутрь один раз в сутки в сочетании с Пег-ИФН- α 2a или Пег-ИФН- α 2b и рибавирином на 12 недель, а затем еще в течение 12 недель продолжали лечение только Пег-ИФН- α и рибавирином. Соответственно, общая продолжительность лечения составила 24 недели. Больные контрольной группы получали Пег-ИФН- α 2a или Пег-ИФН- α 2b и рибавирин в течение 48 недель. На момент проведения промежуточного анализа все больные основной группы завершили 24-недельное наблюдение после ПВТ, а пациенты группы сравнения завершили 48-недельное лечение.

Частота СВО через 24 недели после завершения лечения в группе нарлапревира составила 88% (160/182) у первичных больных и 70% (70/100) у пациентов, не ответивших на предыдущую ПВТ. В группе сравнения авиремия на момент завершения лечения была достигнута у 57% (50/88) первичных больных и у 20% (10/50) пациентов, получавших ПВТ ранее. При этом частота СВО при применении нарлапревира составила 93% у первичных больных со степенью фиброза печени F0-F1 (114/122) или исходной вирусной нагрузкой <800000 МЕ/мл (99/106), а также у пациентов с обоими признаками (52/56). Добавление нарлапревира к “двойной” терапии Пег-ИФН- α 2a или Пег-ИФН- α 2b и рибавирином не привело к ухудшению профиля безопасности, а также увеличению частоты отклонений лабораторных показателей. ПВТ была прекращена досрочно из-за нежелательных явлений у 3,2% больных в группе нарлапревира и у 6,5% пациентов в группе сравнения, из-за выраженных отклонений лабораторных показателей – у 2,8% и 4,3%, соответственно.

Таким образом, применение нарлапревира суще-

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

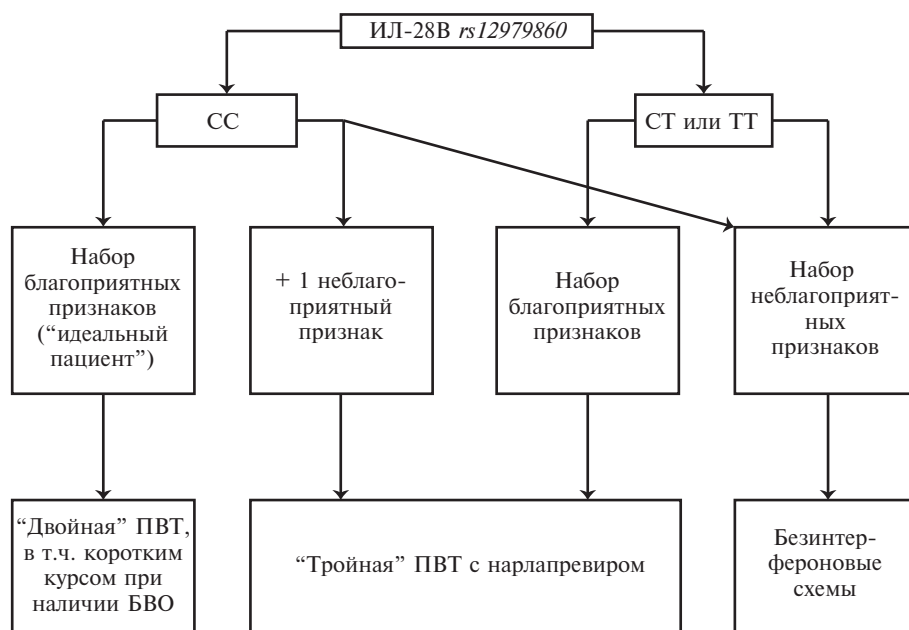


Рисунок. Возможный алгоритм противовирусной терапии хронического гепатита С (HCV-1) в настоящее время

ственно увеличивает эффективность "двойной" терапии Пег-ИФН- α 2a или α 2b и рибавирином у больных ХГС без цирроза печени и не ухудшает ее безопасность. У первичных больных ХГС с низкой степенью фиброза печени (F0-F1) и/или низкой вирусной нагрузкой (<800000 МЕ/мл) эффективность ПВТ с нарлапревиром достигает 93%. Ожидается, что стоимость нарлапревира, усиленного ритонавиром, в Российской Федерации будет относительно невысокой, что сделает экономически обоснованным его применение в комбинации ИФН- α и рибавирином.

Заключение

Алгоритм ПВТ у больных ХГС в Российской Федерации изображен на рисунке. У пациентов, являющихся "идеальными" кандидатами на ПВТ, возможно успешное лечение Пег-ИФН- α и рибавирином, в том числе коротким курсом при наличии БВО. При наличии неблагоприятных прогностических признаков целесообразно назначать только безинтерфероновые схемы ПВТ. Если у пациента преобладают благоприятные предикторы ответа на лечение, возможна "тройная" ПВТ с нарлапревиром.

Таким образом, в настоящее время в Российской Федерации схемы ПВТ, основанные на ИФН- α (как "двойная" комбинированная терапия Пег-ИФН- α и рибавирином, так и "тройные" варианты ПВТ с использованием одного из прямых противовирусных агентов), сохраняют актуальность и продолжают использоваться в клинической практике. Выбирать схему ПВТ для каждого больного следует индивидуаль-

но с учетом положительных/отрицательных предикторов ответа на лечение.

- Holmes JA, Thompson AJ. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights. *Hepat Med* 2015;7:51-70.
- Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315(25):1575-8.
- Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436:967-2.
- Gara N, Ghany MG. What the infectious disease physician needs to know about pegylated interferon and ribavirin. *Clin Infect Dis* 2013;56:1629-36.
- Carithers RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alpha-2b trials. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):83S-88S.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):2S-10S.
- EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):3-8.
- Patterson JL, Fernandez-Larsson R. Molecular mechanisms of action of ribavirin. *Rev Infect Dis* 1990;12:1132-46.
- Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34(2):395-403.
- Zeuzem S, Heathcote JE, Martin N, Nieforth K, Modi M. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) monotherapy: a novel agent for chronic hepatitis C therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10(12):2201-13.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
- Foster GR, Fried MW, Hadziyannis SJ, Messinger D, Freivogel K, Weiland O. Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40kD) and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(2):247-55.
- Ferenci P, Aires R, Ancuta I, Arohanson A, Cheinquer H, Delic D, et al. A tool for selecting patients with a high probability of sustained virological response to peginterferon alpha-2a (40kD)/ribavirin. *Liver Int* 2014;34(10):1550-9.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
- Тихонова Н.Ю., Бурневич Э.З., Краснова Т.Н. Значение аллельных вариан-

- тов гена интерлейкина-28В. *Терапевтический архив* 2013;12:106-13.
19. Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А., Максимов С.Л., Кижло С.Н., Петроченкова Н.А. и др. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепагинтерферон альфа-2в в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2014;2:53-64.
 20. Знойко О.О., Климова Е.А., Линькова Ю.Н., Максимов С.Л., Маевская М.В., Кижло С.Н. и др. Цепагинтерферон альфа – доказанная эффективность в терапии хронического гепатита С. *Инфекционные болезни* 2014;1:12-21.
 21. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-44.
 22. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
 23. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
 24. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, et al. Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *J Hepatol* 2013; 60:748-56.
 25. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
 26. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2417-28.
 27. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24.
 28. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-13.
 29. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414-26.
 30. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-79.
 31. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 15:27-35.
 32. 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(20):1878-87.
 33. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015;61(3):769-75.
 34. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al; BOSTON Study Group. 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; 149(6):1462-70.
 35. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007;5(6):453-63.
 36. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Шаницина С.Е. Омбитасвир + паритапревир/ритонавир и дасабувир ± рибавирин – оптимальная противовирусная терапия хронического гепатита С препаратами прямого действия. *Клин фармакол тер* 2015;2:13-20.
 37. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Шаницина С.Е. Комбинация даклатасвира и асунапревира в лечении хронического гепатита С у больных, инфицированных HCV 1 генотипа. *Клин фармакол тер* 2015;4:21-6.
 38. Материалы 42-й сессии ШНИИ гастроэнтерологии “Принципы доказательной медицины в клиническую практику”. Москва, 2-3 марта 2016 г.

Principles of interferon-based antiviral treatment for chronic hepatitis C

E.Z. Burnevich, S.E. Shanitsina

New direct-acting antiviral agents are highly effective and safe in the treatment for chronic hepatitis C. Nevertheless, interferon-based antiviral treatment may be still used in a proportion of patients with HCV-infection. The review describes current indications for combination treatment with pegylated interferon-alpha and ribavirin (e.g. favourable IL-28B genotype, low viral load and absence of advanced liver fibrosis, HCV-2 and HCV-3 infection) ± direct-acting antiviral agents.

Key words. *Chronic hepatitis C, interferon- α , ribavirin, narlaprevir.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 8-13.