

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (1 ГЕНОТИП) В РОССИИ: ЗАТРАТЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

А.В. Рудакова¹, Д.А. Гусев², А.Н. Усков¹, Ю.В. Лобзин¹

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Antiviral therapy in chronic hepatitis C (G1) in Russia: cost and effectiveness

A.V. Rudakova¹, D.A. Gusev², A.N. Uskov¹, Yu.V. Lobzin¹

¹ Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

На сегодняшний день в России терапия хронического гепатита С (1 генотип) предполагает как назначение двойной терапии, включающей пегилированный интерферон с рибавирином (ПЭГ-ИФН+РБВ), так и добавление к ней ингибиторов протеазы первого поколения, таких как телапревир (ТПВ), боцепревир (БЦВ) или симепревир (СПВ).

Поскольку к основным характеристикам любой медицинской технологии относятся не только клиническая эффективность и переносимость, но и эффективность затрат, крайне важно оценить затраты на назначение различных режимов противовирусной терапии гепатита С.

В настоящее время затраты на тройную терапию naïвных пациентов с ТПВ, БЦВ и СПВ в течение 48 недель выше по сравнению с двойной терапией в 2,6; 2,5 и 3,1 раза соответственно. С учетом равной клинической эффективности ТПВ и БЦВ, в качестве терапии первой линии у naïвных пациентов оправданным является выбор ТПВ или БЦВ, в зависимости от региональных особенностей ценообразования.

СПВ сопоставим по эффективности с ТПВ как у naïвных пациентов, так и у пациентов с рецидивом, но у пациентов с частичным ответом или отсутствием ответа на предшествующую двойную терапию характеризуется более высокой эффективностью. При этом затраты на терапию СПВ в данных группах пациентов в 1,4 раза выше, чем на терапию ТПВ. Однако необходимо учитывать, что СПВ характеризуется лучшей переносимостью, меньшей вероятностью межлекарственных взаимодействий и снижением длительности терапии.

Недостаточная эффективность двойной терапии при ХГС 1-го генотипа (УВО 24 у 39–55 % пациентов) диктует необходимость повторных курсов тройной терапии примерно у половины пациентов. Применение высокоэффективных современных режимов в качестве первой линии сможет обеспечить не только достижение клинического эффекта у большего количества пациентов по сравнению с ранее применявшейся двойной терапией, но и экономию затрат.

Ключевые слова: хронический гепатит С, 1 генотип, ингибиторы протеазы, анализ затрат.

Abstract

Genotype 1 HCV treatment in Russia assume as bitherapy (pegylated interferon – PG plus ribavirin – RBV) as three therapy based on HCV protease inhibitor such as telaprevir (TLV), boceprevir (BCV) or simeprevir (SMV) plus PG/RBV.

Medical technologies characterize neither clinical effectiveness, safety profile nor cost-effectiveness so it's crucial to assess different costs related antiviral regimens.

Three therapy costs for naïve patients including TLV, BCV, SMV are higher bitherapy 2,6; 2,5; 3,1 times accordingly. Similar TLV and BCV effectiveness for naïve patients defines TLV or BCV as the preferable 1-st line regimen, depending on regional features of pricing.

SMV and TLV efficacy is similar among naïve patients and relapsers but SMV is affordable for partially responders and non-responders after previous bitherapy. SMV cost is 1,4 times higher vs TLV but SMV has improved tolerability, less drug-drug interactions and shorter course.

Insufficient bitherapy effectiveness for G1 HCV (SVR 24 – 39 % -55 %) is required repeated course of three therapy for half of patient population. The first line regimen based on innovation will improve clinical outcomes for more patients and provide cost saving vs previous bitherapy based on PG/RBV.

Key words: HCV-infection, genotype 1, protease inhibitors, cost analysis.

Введение

В мире около 3% населения (170 – 200 млн чел.) инфицированы вирусом гепатита С (ВГС). Каждый год от заболеваний, вызванных хроническим гепатитом С (ХГС), умирают около 350 тыс. чел. Заболеваемость впервые выявленным ХГС в РФ составляет, по данным 2010 г., 2,1/100 тыс. чел. [1]. По данным отчетов из 49 субъектов РФ, у 53,7% пациентов с ХГС в РФ выявляется ВГС 1 генотипа. Что касается выраженности гистологических нарушений печени, у 18,5% пациентов выявлен умеренный фиброз, у 11% – выраженный фиброз, у 18,1% – цирроз печени. Поскольку основными кандидатами для противовирусной терапии являются пациенты с умеренным и выраженным фиброзом, а также циррозом печени, ориентировочное количество пациентов, ежегодно нуждающихся в терапии в РФ, – 27,5 тыс. чел.

По данным за 2013 г., среднее количество годовых курсов рибавирина, закупленных на средства федерального и региональных бюджетов, составляет 9,337 тыс. Если предположить, что у пациентов с ВГС 1 генотипа средняя продолжительность терапии составит 48 недель, а с генотипами 2 и 3 – 24 недели, ориентировочное количество пациентов с ХГС, получивших противовирусную терапию, составит 12,15 тыс. чел.

Даже если учитывать тот факт, что у пациентов с 1 и 4 генотипом вируса при наличии быстрого вирусологического ответа (БВО) и низкой вирусной нагрузки продолжительность терапии может быть сокращена до 24 недель, а у пациентов с генотипом 2 или 3 с низкой вирусной нагрузкой и БВО – до 16 недель, эти расчеты свидетельствуют о том, что в РФ противовирусная терапия доступна далеко не всем нуждающимся в ней пациентам.

Целью лечения ХГС является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяется как неопределяемая концентрация ВГС РНК через 6 мес. после прекращения терапии. До 2011 г. при терапии ХГС использовалась двойная терапия интерфероном (стандартным или пегилированным) и рибавирином. В 2011 г. на рынок были выведены два ингибитора протеазы первого поколения – теллапревир (ТПВ) и боцепревир (БЦВ), которые увеличивают частоту ответа у наивных пациентов в среднем на 30%, у пациентов с рецидивом, ранее получавших терапию, – на 50–60%, у пациентов с частичным ответом – на 40–45% и у пациентов, не отвечавших на двойную терапию, – на 25% [2].

Впрочем, при этом увеличивается и частота ранее отмечавшихся побочных явлений, таких как анемия, и появляются новые, в частности, дисгевзия (примерно у каждого третьего пациента, принимающего боцепревир) и кожная сыпь (у 55%

пациентов, получающих теллапревир). Кроме того, важной проблемой является развитие почечной недостаточности. Серьезные побочные эффекты отмечались в исследованиях III фазы примерно у 10% пациентов, получавших боцепревир или теллапревир, причем у пациентов с циррозом они возникали чаще [2].

Тройная терапия высокоэффективна не только у пациентов без цирроза, но и у пациентов с циррозом, хотя цирроз несколько снижает вероятность достижения УВО. Объединенные результаты исследований III фазы показали, что частота УВО у пациентов с циррозом при тройной терапии, включающей ингибиторы протеазы I поколения, составляет 55% по сравнению с 17% при двойной терапии. При этом частота УВО выше у пациентов с циррозом, ранее получавших терапию (60%), чем у наивных пациентов с циррозом (48%) [2].

Если говорить об эффективности тройной терапии у ранее леченных пациентов, частота УВО выше у пациентов с рецидивом (53% при терапии ТПВ и 51% при терапии БЦВ), чем у пациентов с частичным ответом (32% при терапии ТПВ и 40% при терапии БЦВ), а особенно у пациентов, не ответивших на терапию (29% при терапии ТПВ и 11% при терапии БЦВ) [2].

Ингибиторы протеазы первого поколения характеризуются низким генетическим барьером резистентности и эффективностью только в отношении ВГС 1 генотипа. Ингибиторы протеазы первого поколения второй волны имеют более высокий барьер резистентности, более высокую активность в отношении ВГС различных генотипов, за исключением генотипа 3, более простые схемы дозирования и улучшенный профиль безопасности. Ингибиторы протеазы второго поколения – это препараты, активные в отношении всех генотипов ВГС и вирусных изолятов, резистентных к ингибиторам протеазы первого поколения [2]. Эти препараты, назначаемые в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином, обеспечивают увеличение УВО по сравнению с ингибиторами протеазы первого поколения. Они характеризуются более удобной схемой дозирования (1–2 приема в сутки) и лучшей переносимостью.

В РФ зарегистрирован ингибитор протеазы второй волны симепревир (СПВ), который в дозе 150 мг в сутки в исследовании IIb фазы у пациентов с циррозом, ранее получавших терапию, продемонстрировал частоту достижения УВО, равную 73% при рецидиве, 82% при наличии частичного ответа и 31% у пациентов, ранее не отвечавших на терапию. Во всех случаях эффективность тройной терапии была выше, чем при использовании пегилированного интерферона и рибавирина [9].

В исследованиях III фазы QUEST-1 и QUEST-2 СПВ продемонстрировал высокую эффектив-

ность у наивных пациентов с ВГС 1 генотипа как при отсутствии цирроза (УВО 80–81%), так и при его наличии (УВО 12–58–65%) [4, 10].

Результаты и обсуждение

Современные российские рекомендации по терапии ХГС 1 генотипа предполагают назначение как традиционных режимов (пегилированные интерфероны + рибавирин – ПЭГ-ИФ + РБВ), так и режимов, включающих, наряду с ПЭГ-ИФ и РБВ, ингибиторы протеазы [3].

Поскольку стоимость лечения во многом определяет доступность терапии, важно оценить затраты на противовирусную терапию ХГС 1 генотипа при использовании различных режимов.

В соответствии с данными о средневзвешенной оптовой цене препаратов на 26.01.15 (www.pharminindex.ru), средние затраты на терапию ПЭГ-ИФ составляют 8682 руб./нед.; рибавирином –

1498 руб./нед.; ТПВ – 64 741 руб./нед.; БЦВ – 31 112 руб./нед.; СПВ – 104 979 руб./нед.

Режимы терапии наивных пациентов с ХГС 1 генотипа представлены в таблице 1.

Затраты на противовирусные препараты при терапии наивных пациентов представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что у наивных пациентов затраты на тройную терапию с телопревирином и боцепревирином выше по сравнению с двойной терапией в 2,6–4,2 раза, но в 1,2–1,5 раза ниже, чем при включении в схему лечения симепревира. С учетом того, что метаанализ клинических испытаний [6] выявил сопоставимую эффективность телопревира и боцепревира у наивных пациентов, выбор одного из этих препаратов должен учитывать особенности регионального ценообразования.

Таблица 1

Режимы терапии наивных пациентов с хроническим гепатитом С [3, 4, 10]

Режим	Пациенты	Дозы препаратов	Длительность терапии, нед.	Частота УВО, %
ПЭГ-ИФН + РБВ	Цирроз отсутствует, есть БВО	ПЭГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед. РБВ – 15 мг/кг/сут	24	38–46
ПЭГ-ИФН + РБВ	Независимо от наличия или отсутствия цирроза, нет БВО	ПЭГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед. РБВ – 15 мг/кг/сут	48	
ПЭГ-ИФН + РБВ + ТПВ	Цирроз отсутствует, есть пБВО через 12 нед.	ПЭГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед. РБВ – 15 мг/кг/сут ТПВ – 750 мг 3 раза в сутки	24 12	74–79
ПЭГ-ИФН + РБВ + ТПВ	Цирроз отсутствует, нет пБВО через 12 нед. или есть цирроз	ПЭГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед. РБВ – 15 мг/кг/сут ТПВ – 750 мг 3 раза в сутки	48 12	
ПЭГ-ИФН + РБВ + БЦВ	Без цирроза, есть БВО через 8 нед.	ПЭГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед. РБВ – 15 мг/кг/сут БЦВ – 800 мг 3 раза в сутки	28 24	63–66
ПЭГ-ИФН + РБВ + БЦВ	Без цирроза, нет БВО через 8 нед. или есть цирроз	ПЭГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед. РБВ – 15 мг/кг/сут БЦВ – 800 мг 3 раза в сутки	48 24	
ПЭГ-ИФН + РБВ + СПВ	Без цирроза	ПЭГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед. РБВ – 15 мг/кг/сут СПВ – 150 мг 1 раз в сутки	24 12	80
ПЭГ-ИФН + РБВ + СПВ	Цирроз	ПЭГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед. РБВ – 15 мг/кг/сут СПВ – 150 мг 1 раз в сутки	24 12	58

Таблица 2

Затраты на двойную и тройную терапию ХГС (ВГС 1 генотипа) у наивных пациентов

Режим	Затраты на короткий курс* терапии, тыс. руб.	Затраты в течение 48 нед., тыс. руб.
ПЭГ-ИФН + РБВ	244,30	488,60
ПЭГ-ИФН + РБВ + ТПВ	1021,19	1265,49
ПЭГ-ИФН + РБВ + БЦВ	1031,71	1235,29
ПЭГ-ИФН + РБВ + СПВ**	1504,08	1504,08

* короткий курс — 24 недели для ТПВ и 28 недель для БЦВ;

** терапия СПВ осуществляется у наивных пациентов в течение 24 недель, в том числе и при циррозе (12 недель ПЭГ-ИФН + РБВ + СПВ и 12 недель ПЭГ-ИФН + РБВ).

Режимы противовирусной терапии пациентов, ранее получавших двойную терапию, представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что у пациентов с рецидивом эффективность терапии теллапревиром и симепревиром сопоставима. В то же время метаанализ клинических испытаний показал, что по сравнению с боцепревиром теллапревир характеризуется у пациентов с рецидивом более высокой клинической эффективностью [6].

Иная ситуация складывается при терапии пациентов с частичным ответом или его отсутствием. В этом случае симепревир характеризуется максимальной эффективностью, а различие между теллапревиром и боцепревиром, по данным метаанализа, не является статистически значимым

Таблица 3

Рекомендации по терапии пациентов с ХГС (ВГС 1 генотип), ранее получавших двойную противовирусную терапию [3, 5, 11, 12]

Режим	Пациенты	Дозы препаратов	Длительность терапии, нед.	Частота УВО, %
ПЭГ-ИФН + РБВ + ТПВ	Рецидив, цирроз отсутствует, есть пБВО через 12 нед.	ПЭГ-ИФН a2a — 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН a2b — 1,5 мкг/кг/нед. РБВ — 15 мг/кг/сут ТПВ — 750 мг 3 раза в сутки	24 12	84—88 (рецидив; в том числе при циррозе — 84) 56—61
ПЭГ-ИФН + РБВ + ТПВ	Рецидив, нет БВО через 12 нед. или частичный ответ на предшествующую терапию или отсутствие ответа на предшествующую терапию или цирроз	ПЭГ-ИФН a2a — 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН a2b — 1,5 мкг/кг/нед. РБВ — 15 мг/кг/сут ТПВ — 750 мг 3 раза в сутки	48 12	(частичный ответ на предшествующую терапию; в том числе при циррозе — 44) 29—33 (нет ответа на предшествующую терапию; в том числе при циррозе — 28)
ПЭГ-ИФН + РБВ + БЦВ	Рецидив, нет цирроза, есть БВО через 8 нед.	ПЭГ-ИФН a2a — 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН a2b — 1,5 мкг/кг/нед. РБВ — 15 мг/кг/сут БЦВ — 800 мг 3 раза в сутки	36 32	69—75 (рецидив) 40—52 (частичный ответ на предшествующую терапию)
ПЭГ-ИФН + РБВ + БЦВ	Рецидив, нет БВО через 8 нед. или частичный ответ на предшествующую терапию, нет цирроза	ПЭГ-ИФН a2a — 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН a2b — 1,5 мкг/кг/нед. РБВ — 15 мг/кг/сут БЦВ — 800 мг 3 раза в сутки	48 32	
ПЭГ-ИФН + РБВ + БЦВ	Нет ответа на предшествующую терапию или цирроз	ПЭГ-ИФН a2a — 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН a2b — 1,5 мкг/кг/нед. РБВ — 15 мг/кг/сут БЦВ — 800 мг 3 раза в сутки	48 44	38
ПЭГ-ИФН + РБВ + СПВ	Рецидив, независимо от наличия цирроза	ПЭГ-ИФН a2a — 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН a2b — 1,5 мкг/кг/нед. РБВ — 15 мг/кг/сут СПВ — 150 мг 1 раз в сутки	24 12	85
ПЭГ-ИФН + РБВ + СПВ	Отсутствие ответа на предшествующую терапию или частичный ответ на предшествующую терапию, независимо от наличия или отсутствия цирроза	ПЭГ-ИФН a2a — 180 мкг/нед. ПЭГ-ИФН a2b — 1,5 мкг/кг/нед. РБВ — 15 мг/кг/сут СПВ — 150 мг 1 раз в сутки	48 12	75 (частичный ответ на предшествующую терапию) 51 (отсутствие ответа на предшествующую терапию)

[6]. При выборе ингибитора протеазы необходимо учитывать и тот факт, что симепревир характеризуется меньшим количеством побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий по сравнению с телапревиrom и боцепревиrom.

Затраты на противовирусную терапию второй линии представлены в таблице 4.

Из таблицы 4 видно, что у пациентов после неудачи предшествующей терапии затраты на терапию телапревиrom минимальны во всех случаях. Что касается сравнения боцепревира и симепревира, у пациентов без цирроза с рецидивом или частичным ответом на предшествующую терапию стоимость терапии минимальна при терапии боцепревиrom, тогда как у пациентов с циррозом или с отсутствием ответа на предшествующую терапию затраты на симепревир меньше, чем затраты на боцепревир.

Рассмотрим гипотетический пример, основанный на результатах исследований ADVANCE и REALIZE (рис.) [7, 8]. Допустим, что есть когорта пациентов с ХГС (1 генотип), ранее не получавших терапию. Пациенты могут получать в качестве терапии первой линии или двойную терапию ПЭГ-ИФ + РБВ, или тройную терапию ПЭГ-ИФ + РБВ + ТПВ.

Частота УВО при двойной терапии, в соответствии с имеющимися клиническими данными, — 44%, частота БВО — 8%. Пациенты с БВО будут получать терапию в течение 24 недель, остальные пациенты — 48 недель. Предпо-

жим, что при отсутствии УВО на двойной терапии пациенты начнут получать тройную терапию ПЭГ-ИФ + РБВ + ТПВ в течение 48 недель (12 недель — ПЭГ-ИФ + РБВ + ТПВ, затем 36 недель — ПЭГ-ИФ + РБВ).

В случае назначения в качестве первой линии тройной терапии ПЭГ-ИФ + РБВ + ТПВ терапия будет осуществляться при наличии БВО в течение 24 недель (12 недель — ПЭГ-ИФ + РБВ + ТПВ, затем еще 12 недель — ПЭГ-ИФ + РБВ), у остальных пациентов — 48 недель (12 недель — ПЭГ-ИФ + РБВ + ТПВ, затем еще 36 недель — ПЭГ-ИФ + РБВ). Частота БВО на тройной терапии первой линии, в соответствии с результатами исследования ADVANCE — 58%.

Расчет показывает, что затраты на противовирусные препараты при назначении в качестве терапии первой линии комбинации ПЭГ-ИФ + РБВ с переходом при отсутствии УВО на ПЭГ-ИФ + РБВ + ТПВ составят 1177,73 тыс. руб., а при назначении в качестве терапии первой линии тройной терапии ПЭГ-ИФ + РБВ + ТПВ — 1123,8 тыс. руб., т.е. экономия от назначения более дорогостоящей терапии, включающей ингибиторы протеазы, составит 4,6%. Впрочем, реальная стоимость терапии может быть ниже в обоих случаях, поскольку у части пациентов (если на терапии ТПВ РНК ВГС >1000 МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе, а также если РНК ВГС определяется на 24-й

Таблица 4

Затраты на противовирусную терапию второй линии у пациентов с ХГС

Группа пациентов	ПЭГ-ИФН + РБВ + ТПВ	ПЭГ-ИФН + РБВ + БЦВ	ПЭГ-ИФН + РБВ + СПВ
Пациенты с рецидивом, есть БВО, нет цирроза	1021,19	1362,04	1504,08
Пациенты с рецидивом, нет БВО	1265,49	1484,19	1504,08
Пациенты с рецидивом, есть цирроз	1265,49	1857,54	1504,08
Пациенты с частичным ответом на предшествующую терапию, нет цирроза	1265,49	1484,19	1748,38
Пациенты с частичным ответом на предшествующую терапию, есть цирроз	1265,49	1857,54	1748,38
Пациенты с отсутствием ответа на предшествующую терапию, независимо от наличия и отсутствия цирроза	1265,49	1857,54	1748,38



Рис. Модель терапии ХГС (1 генотип); ПЭГ-ИФ — пегилированный интерферон; РБВ — рибавирин; ТПВ — телапревир; БВО — быстрый вирусологический ответ; УВО — устойчивый вирусологический ответ

или 36-й неделе) прием всех противовирусных препаратов может быть прекращен досрочно.

Этот пример показывает, что современная противовирусная терапия первой линии (ВГС 1 генотип), включающая ингибиторы протеазы, может обеспечивать не только достижение клинического эффекта у большего количества пациентов по сравнению с ранее применявшимися режимами, но и экономию затрат.

В настоящее время за рубежом в распоряжении клиницистов появились новые противовирусные препараты, в частности, ингибитор полимеразы софосбувир, характеризующийся в комбинации с интерфероном и рибавирином еще более высокой клинической эффективностью (до 90% у naïвных пациентов с ВГС 1 генотипа) и снижением продолжительности лечения до 12 недель [13; 14].

Закончены клинические испытания III фазы и других противовирусных препаратов, например, ингибиторов NS5A.I даклатасвира и ледипасвира, а также фиксированных комбинаций препаратов прямого действия.

Разработаны полностью пероральные безинтерфероновые схемы лечения, позволяющие существенно улучшить переносимость терапии и приверженность к ней. Например, в исследовании II фазы LONESTAR комбинация софосбувир + ледипасвир ± рибавирин, назначаемая в течение 12 недель, продемонстрировала возможность достижения УВО у 95% пациентов (в том числе с компенсированным циррозом), ранее получавших терапию [15]. У пациентов, ранее не получавших терапию, УВО был достигнут при назначении данной комбинации в 100% случаев [15].

Комбинация софосбувира и даклатасвира обеспечивает достижение УВО более чем у 90% naïвных пациентов с ХГС [16].

В исследовании COSMOS изучалась эффективность и безопасность комбинации софосбувира и симепревира ± рибавирин у пациентов с ХГС 1 генотипа, в том числе с циррозом и ранее не отвечавших на терапию. УВО был достигнут в 93–100% случаев, причем было показано, что терапия может быть эффективна и без добавления рибавирина [17].

В США, Канаде, Швейцарии, странах Евросоюза уже зарегистрирована фиксированная комбинация трех препаратов с различным механизмом действия. В крупнейшей программе третьей фазы исследований комбинации трех препаратов прямого действия (дасабувир/омбитасвир/паритапревир) в сочетании с фармакокинетическим усилителем (ритонавир) участвовало более 2300 пациентов (исследования PEARL, SAPPHERE, TURQUOISE). Показана высокая (92–100%) эффективность такой комбинации как у naïвных

пациентов, так и у отдельных групп, представляющих в настоящее время существенные трудности для ведения и выбора терапии: с циррозом печени, с предшествующей неудачей терапии, после трансплантации печени, при ко-инфекции с ВИЧ [19–21].

Заключение

Таким образом, в настоящее время существуют возможности для излечения большинства пациентов с ХГС 1 генотипа, однако доступность терапии во многом ограничивается ее высокой стоимостью. С учетом отсутствия УВО примерно у половины больных на двойной терапии, применение тройной схемы в первой линии терапии оказывается экономически оправданным. Важно отметить, что для отдельных групп пациентов (предшествующая неудача терапии, компенсированный цирроз, трансплантация печени) выбор наименее затратной схемы лечения не обеспечивает экономии средств, а в ряде случаев требует повторного курса дорогостоящего лечения.

Высокая частота развития нежелательных явлений, в том числе серьезных, а также длительность лечения при использовании интерфероновых схем продиктовали необходимость разработки новых эффективных пероральных препаратов прямого действия.

С учетом социальной значимости гепатита С и фактических затрат государственной системы здравоохранения на терапию отдаленных последствий ХГС целесообразно расширить доступ к лечению в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и стандартами лечения. Появление новых безинтерфероновых схем потребует кардинального пересмотра алгоритма терапии ХГС и, как следствие, Национальных рекомендаций и стандартов.

Выбор предпочтительного режима терапии должен учитывать возможность снижения потребности в повторных курсах вследствие повышения эффективности терапии первой линии.

Литература

1. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 3: 4-10.
2. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // Ther. Adv. Infect. Dis. 2013; 1(6): 191-208.
3. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2013; 2: 3-32.
4. Jacobson I., Dore G., Foster G., 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.

5. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2013; 1(6): 191-208.
6. Kieran J., Schmitz S., O'Leary A., et al. The relative efficacy of boceprevir and telaprevir in the treatment of hepatitis C virus genotype 1 // *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56(2): 228–35.
7. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2405–16.
8. Zeuzem S., Andreone P., Pol S., et al. Telaprevir for retreatment of HCV Infection // *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2417-28.
9. Zeuzem S., Berg T., Gane E., Ferenci P., Foster G., Fried, M. et al. TMC435 in HCV genotype 1 patients who have failed previous pegylated interferon ribavirin treatment: final SVR24 results of the ASPIRE trial // 2012; *J. Hepatol.* 56 (Suppl. 2): S1.
10. Manns M., Marcellin P., Poordad F., 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.
11. Lawitz E., Forns X., Zeuzem S., et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: results from promise, a phase III trial [abstract no. 869b] // *Digestive Disease Week*; May 18–21, 2013; Orlando, FL.
12. Zeuzem S., Berg T., Gane E., et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial // *Gastroenterology* epub Oct 31, 2013.
13. Kowdley K.V., Lawitz E., Crespo I., et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial // *Lancet* 2013; 381: 2100–2107.
14. Lawitz E., Lalezari J.P., Hassanein T., et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial // *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13: 401–408.
15. Lawitz E., Poordad F.F., Pang P.S., 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* 2013 Nov 1. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62121-2. [Epub ahead of print].
16. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., et al; A1444040 Study Group. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5a inhibitor) plus sofosbuvir (nucleotide NS5b inhibitor) with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV GT 1, 2, or 3. In: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, MA, 9–12 November 2012.
17. Jacobson I.M., Ghalib R.M., Rodriguez-Torres M., et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study [abstract LB-3]. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 1–5, 2013; Washington, DC.
18. Afdhal N.H., Zeuzem S., Schooley R.T., et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices // *J. Viral Hepatol.* 2013; 20:745–760.
19. Poordad F., Hezode C., Trinh R., et al. ABT-450/r—ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis [N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402869. Epub 2014 Apr 11. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r—ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1594-603. doi: 10.1056/NEJMoa1315722. Epub 2014 Apr 10.
20. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r—ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1604-14. doi: 10.1056/NEJMoa1401561. Epub 2014 Apr 10.

References

1. Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V. i dr. *Gepatit S v Rossii: jepidemiologicheskaja harakteristika i puti sovershenstvovaniya diagnostiki i nadzora* // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni* 2012; 3: 4-10.
2. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2013; 1(6): 191-208.
3. Rekomendacii po diagnostike i lecheniju vzroslyh bol'nyh gepatitom S // *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii* 2013; 2: 3-32.
4. Jacobson I., Dore G., Foster G., 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.
5. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2013; 1(6): 191-208.
6. Kieran J., Schmitz S., O'Leary A., et al. The relative efficacy of boceprevir and telaprevir in the treatment of hepatitis C virus genotype 1 // *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56(2): 228–35.
7. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2405–16.
8. Zeuzem S., Andreone P., Pol S., et al. Telaprevir for retreatment of HCV Infection // *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2417-28.
9. Zeuzem S., Berg T., Gane E., Ferenci P., Foster G., Fried, M. et al. TMC435 in HCV genotype 1 patients who have failed previous pegylated interferon ribavirin treatment: final SVR24 results of the ASPIRE trial // 2012; *J. Hepatol.* 56 (Suppl. 2): S1.
10. Manns M., Marcellin P., Poordad F., 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.
11. Lawitz E., Forns X., Zeuzem S., et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: results from promise, a phase III trial [abstract no. 869b] // *Digestive Disease Week*; May 18–21, 2013; Orlando, FL.
12. Zeuzem S., Berg T., Gane E., et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial // *Gastroenterology* epub Oct 31, 2013.
13. Kowdley K.V., Lawitz E., Crespo I., et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial // *Lancet* 2013; 381: 2100–2107.

14. Lawitz E., Lalezari J.P., Hassanein T., et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial // *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13: 401 – 408.

15. Lawitz E., Poordad F.F., Pang P.S., 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* 2013 Nov 1. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62121-2. [Epub ahead of print].

16. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., et al; A1444040 Study Group. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5a inhibitor) plus sofosbuvir (nucleotide NS5b inhibitor) with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV GT 1, 2, or 3. In: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, MA, 9 – 12 November 2012.

17. Jacobson I.M., Ghalib R.M., Rodriguez-Torres M., et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir

(TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study [abstract LB-3]. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 1 – 5, 2013; Washington, DC.

18. Afdhal N.H., Zeuzem S., Schooley R.T., et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices // *J. Viral Hepatol.* 2013; 20:745 – 760.

19. Poordad F., Hezode C., Trinh R., et al. ABT-450/r – ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis [N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402869. Epub 2014 Apr 11. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r – ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1594-603. doi: 10.1056/NEJMoa1315722. Epub 2014 Apr 10.

20. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r – ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1604-14. doi: 10.1056/NEJMoa1401561. Epub 2014 Apr 10.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна – старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.фарм.н.; тел.: + 7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Гусев Денис Александрович – профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: + 7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Усков Александр Николаевич – руководитель отдела организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н.; тел.: + 7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com,

Лобзин Юрий Владимирович – директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru