

ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Н.П. Блохина, Н.А. Малышев, Е.А. Нурмухаметова

ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»

Hepatitis C treatment – state-of-the-art and prospection

N.P. Blochina, N.A. Malyshev, E.A. Nurnuchametova

Мишенью нового подхода к лечению гепатита С – т.н. тройной терапии (добавление ингибиторов протеаз к комбинации пегинтерферона и рибавирина) становятся белки вируса гепатита С. Это позволило добиться устойчивого вирусологического ответа у 70% больных с генотипом 1, однако отмечен и рост частоты побочных эффектов в сравнении с интерферонотерапией. Поэтому идет поиск более эффективного лечения, включающего ингибиторы протеаз второго поколения (Simeprevir, Daclatasvir, Asunaprevir, Faldaprevir и другие), ингибиторы вирусных белков NS5A (Daclatasvir, Ledipasvir) и РНК-полимеразы NS5B (нуклеозидные – Sofosbuvir, Mericitabine, и ненуклеозидные – в частности, находящиеся на разных фазах клинических испытаний препараты TMC-647055, VX-222, ANA598, IDX-375 и другие). Режимы тройной терапии с подключением новых препаратов прямого противовирусного действия и схемы без интерферона могут быть использованы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, с серьезными сопутствующими заболеваниями. Кроме того, некоторые препараты прямого противовирусного действия являются сильными ингибиторами независимо от генотипов ВГС. Для пациентов, трудно поддающихся лечению стандартными схемами, предложены четырехкомпонентные схемы лечения. В будущем врач получит возможность выбрать комбинацию из нескольких препаратов в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов и/или генотипов ВГС.

Ключевые слова: гепатит С, лечение, противовирусная терапия, интерферонотерапия, ингибиторы протеаз, ингибиторы NS5A, ингибиторы полимеразы NS5B.

The target of the new approach to hepatitis C treatment – so called triple therapy (protease inhibitors additional to peginterferon and ribavirin) – are the viral proteins. The sustained virologic response achieved in 70% patients with genotype 1, however the increasing of adverse treatment events (in comparison with interferon therapy) was obtained. Therefore, more effective regimens, including the second generation of protease inhibitors (Simeprevir, Daclatasvir, Asunaprevir, Faldaprevir and others), viral proteins NS5A (Daclatasvir, Ledipasvir) inhibitors and inhibitors of RNA-polymerase NS5B (nucleoside – Sofosbuvir, Mericitabine, and non-nucleoside – in particular, TMC-647055, VX-222, ANA598, IDX-375 and others, that are on different phases of clinical trials). The regimens of the triple therapy, including new drugs of direct antiviral action, and regimens excluded interferon may be implemented in patients with hepatocirrhosis and serious concomitant diseases. Moreover, some new drugs of direct antiviral action are strong inhibitors, irrespective of viral hepatitis C genotype. For patients with poor virologic response by standard regimens, four-component treatment is required. In future, individual-tailored treatment, depend on patients' peculiarities and/or viral hepatitis C genotype.

Key words: hepatitis C, treatment, antiviral therapy, interferon therapy, protease inhibitors, NS5A inhibitors, polymerase NS5B inhibitors.

Гепатит С, так же как и туберкулёз, является одной из важнейших проблем мирового здравоохранения [8, 22]. Сочетание гепатита С с другими инфекциями или иной серьезной патологией внутренних органов может оказывать неблагоприятное влияние на течение обоих заболеваний и, без учета сопутствующей патологии печени, не позволяет достичь хороших результатов лечения [39]. Для того, чтобы выработать

эффективную терапевтическую тактику при подобных микст-заболеваниях, необходимо изучение проблемы гепатита С и, в частности, принципов его лечения. По имеющимся оценкам, вирусом гепатита С (ВГС) инфицированы примерно 170 млн. человек в мире [8]. Примерно у 70% пациентов после заражения может развиваться хронический гепатит С (ХГС), у 20–30% заболевание прогрессирует и приводит к циррозу печени и

гепатоцеллюлярной карциноме [18]. Прогрессирование фиброза печени при гепатите С происходит медленно и не имеет прямой зависимости от длительности заболевания [30]. Стандартной специализированной медицинской помощью, в том числе и способствующей ограничению распространения инфекции, является лечение комбинацией пегинтерферона с рибавирином – так называемая двухкомпонентная терапия ХГС. Многолетний клинический опыт показал, что фибротические процессы в печени значительно меньше у пациентов, которые получали противовирусную терапию и достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО) после ее окончания, по сравнению с теми, которые не достигают УВО [14, 37].

Совсем недавно, с конца 2012 г., в России в клинической практике стала использоваться и новая схема лечения – так называемая тройная терапия. При ней предусматривается добавление ингибиторов протеаз – теллапревира или боцепревира к комбинации пегинтерферона и рибавирина, которые были одобрены ранее для лечения гепатита С в США, Европе, и Японии [7, 9]. С этих препаратов началась терапия нового уровня, когда мишенью для препаратов стали белки вируса гепатита С. Новая терапия позволила повысить частоту УВО примерно до 70% у больных с 1 генотипом, которые справедливо считаются категорией, трудно поддающейся лечению. Однако первые режимы трехкомпонентной терапии привели к расширению спектра и росту частоты побочных эффектов в сравнении с развивающимися при интерферонотерапии [36]. Несовершенства трехкомпонентной терапии делают актуальными поиски более эффективного лечения. В ближайшем будущем в клиническую практику войдут новые препараты, ингибирующие белки ВГС. Для клиницистов, работающих с инфицированными вирусом гепатита С пациентами в повседневной практике, важно быть в курсе принципиально новых методов лечения ВГС.

Структура вируса гепатита С

Вирус гепатита С – это небольшой сферический РНК-содержащий вирус из семейства *Flaviviridae*. Геном ВГС – однонитчатая линейная РНК – кодирует единственный полипротеин, включающий структурные (С, Е1 и Е2) и неструктурные (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) белки [17]. Неструктурные белки, кодируемые с разных зон, выполняют важные функции в процессе сборки ВГС. Информация, полученная при изучении данных структур, стала основой изготовления лекарственных препаратов, ингибирующих репликацию вируса гепатита С. Эти препараты получили название препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). В зависимости от мишени для терапевтического воздействия, они делятся на несколько групп: 1) ингибиторы протеазы NS3/4A, 2) ингибиторы ВГС NS5B-полимеразы, 3) ВГС NS5A ингибиторы.

Таблица 1. Ингибиторы протеаз второго поколения в клинических исследованиях

ПРЕПАРАТ	ФИРМА
Asunaprevir	BMS
Faldaprevir(BI 201335)	Boehringer
Semiprevir(TMC-435)	Tibotek
Sovaprevir	Achillion
Danoprevir	Roche
Vaniprevir(MK-7009)	Merck
ABT-450	Abbott
GS-9451	Gilead
MK-5172	Merck
ACH-2684	Achillion

Современное стандартное лечение ХГС на основе интерферонотерапии

Последние два десятилетия интерферонотерапия ХГС перенесла значительные изменения в поисках повышения эффективности схем. Монотерапия интерфероном, комбинация интерферона с рибавирином и пегинтерферона с рибавирином последовательно позволили увеличить частоту УВО от примерно 5% до 40-80%, в зависимости от генотипов ВГС [27]. Исследование полиморфизма IL28B предоставило полезную информацию о реакции на интерферонотерапию, что может с успехом учитываться при планировании лечения пациентов, которым назначается двухкомпонентная терапия [24].

В 2011 г. теллапревир и боцепревир стали первыми препаратами прямого противовирусного действия, которые были одобрены для лечения гепатита С. В одном из ранних исследований, в котором теллапревир использовали в монотерапии, было установлено быстрое появление теллапревир-резистентных вариантов ВГС – в пределах 14 дней от начала лечения [31]. Учитывая эти результаты, в последующих исследованиях теллапревира и других первых ПППД монотерапию ограничивали несколькими днями. Сочетанное применение пегинтерферона и рибавирина с теллапревиром предотвращает развитие лекарственно-устойчивых штаммов, и, в настоящее время, эта схема используется в исследовании новых ПППД.

Тройная терапия, включившая в себя комбинацию теллапревира или боцепревира с рибавирином и пегинтерфероном-альфа, сегодня признана новым стандартом лечения больных хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом вируса.

Теллапревир (VX-950) является селективным ингибитором протеазы NS3/4A, необходимой для репликации ВГС [21]. Восепревир (SCH 503034) – ингибитор ВГС серин-протеазы NS3. Проведенные клинические исследования схем лечения, включивших теллапревир и боцепревир – ингибиторы протеаз первого поколения – свидетельствуют об их значительном подавляющем влиянии на ВГС, особенно у больных 1 геноти-

Таблица 2. Характеристики ингибиторов полимеразы

Характеристика	Ингибиторы полимеразы NS5B	
	Нуклеозидные аналоги	Ненуклеозидные аналоги
Эффективность	высокая / умеренная, стабильная при разных генотипах	умеренная, варьирует в зависимости от генотипов
Барьер к устойчивости	низкий	высокий
Токсичность	митохондриальная	зависит от специфического препарата
Кратность приема	1 раз в сутки	от 1 до 3 раз в сутки
Взаимодействие с лекарствами	минимальное	неизвестно

пом, не получавших лечения ранее [15, 28]. Определенный, но более скромный успех был достигнут и у категории «не ответивших на лечение» больных, особенно у больных с рецидивом [2]. Уроки использования тройной терапии позволили выделить ее основные преимущества и недостатки. К преимуществам следует отнести: повышение эффективности лечения у больных с 1 генотипом (разница с двойной терапией составляет около 25%), ранее не получавших лечение или после рецидива; укорочение длительности терапии, которое может быть реализовано у примерно 50% больных. Основными недостатками являются: низкий УВО у больных с циррозом и ранее «не ответивших на лечение»; лекарственные взаимодействия теллапревира и боцепревира с отдельными препаратами, которые повышают риски токсичности и ограничивают эффективность; побочные эффекты; низкий барьер развития устойчивости; необходимость приема большого количества лекарств (10-12 табл. в день); режим дозирования (каждые 8 часов); высокая стоимость;

Ингибиторы протеаз второго поколения.

В последние годы продолжается разработка других ингибиторов протеаз – ингибиторов второго поколения. В целом эти препараты являются мощнейшими ингибиторами РНК ВГС, могут улучшать врожденный иммунитет макроорганизма, повышать чувствительность к интерферонам и являются препаратами для перорального приема. В настоящее время II и III фазы клинических исследований проходят сразу несколько новых ингибиторов протеаз (табл. 1) [1, 32, 38].

Полученные сегодня данные свидетельствуют о том, что ингибиторы второго поколения имеют улучшенный профиль безопасности, высокий барьер резистентности, более эффективны и при этом удобны в использовании – вводятся один раз в день. Так, Simeprevir (TMC-435), который в настоящее время находится в фазе III клинических исследований, на втором этапе исследований показал высокую эффективность при 24-недельном курсе в дозе 150 мг в день у ранее не леченных больных (86,1%), а также обнадеживающие результаты 48-недельного курса у больных с обострением (85%) и, особенно, у «не ответивших на лечение» (51% среди ранее «совсем не ответивших» и 75% – среди ответивших частично) [40]. При

этом профиль и частота побочных эффектов у пациентов на тройной терапии с симепревиrom не отличались от таковых при лечении только пегинтерфероном и рибавирином. Очень важным является тот факт, что ингибиторы протеаз второго поколения обладают широким охватом действия в отношении генетической вариабельности ВГС. Вирус гепатита С постоянно изменяется и мутирует при репликации – ежедневно воспроизводится более 1 триллиона вирионов. В процессе репликации вирус производит «неправильные» копии или делает ошибки в генетическом строении новообразованных вирусов. Процесс постоянной мутации помогает этому вирусу противостоять атакам иммунной системы организма: один квазивид уничтожается, на смену ему приходит другой. Способность к изменению (генотипы, подтипы, квазивиды) крайне затрудняют и лечение гепатита С [5]. Тем не менее, разработки в области создания препаратов прямого противовирусного действия дают основания для оптимизма. В частности, препарат MK-5172 в сочетании с пегинтерфероном и рибавирином показал высокую эффективность в отношении генетически разнообразной панели генотипа 1a и 1b у ВГС-инфицированных пациентов [35]. Сегодня ингибиторы протеаз второго поколения изучаются в клинических исследованиях в разных режимах: ингибитор протеаз в сочетании с пегинтерфероном и рибавирином – Faldaprevir (BI 201335) + Semiprevir (TMC-435) + Vaniprevir (MK-7009), два ингибитора протеаз в сочетании с пегинтерфероном и рибавирином – Daclatasvir + Asunaprevir, ингибиторы протеаз в сочетании с ингибиторами NS5B и/или NS5A и с рибавирином без интерферона.

ВГС NS5A и NS5B ингибиторы

Репликации РНК ВГС предшествует образование репликативного комплекса. В состав этого комплекса входят вирусные белки NS5a, NS3/NS4a, NS5b.

Вирусный белок NS5A выполняют много функций, но наиболее важная из них – это регуляция сборки репликативного комплекса. Кроме того, этот белок может блокировать в клетке сигналы, ответственные за противовирусное действие. Проведенные к настоящему времени исследования свидетельствуют, что ингибиторы NS5A являются перспективными препаратами прямого действия с высокой мощностью и

хорошей безопасностью. Восемь ингибиторов NS5A исследуют на разных фазах клинических испытаний. В III фазе испытаний находятся препараты Daclatasvir (BMS) и Ledipasvir (Gilead). Препарат Daclatasvir в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином (в схеме, аналогичной тройной терапии с теляпревиром) показал высокую эффективность у не получавших ранее лечение больных с генотипом 1b (87%) [16]. Ledipasvir зарекомендовал себя, как препарат с высокой активностью относительно как генотипа 1a, так и генотипа 1b, активен в отношении многих штаммов, устойчивых к ингибиторам протеаз и полимеразы, безопасен и хорошо переносится.

Белок NS5b обладает активностью РНК-зависимой РНК-полимеразы. Активный центр полимеразы ВГС находится в домене «ладонь» [11]. Домены «большой палец» и «пальцы» формируют туннель, по которому одноцепочечная РНК направляется в активный центр. В настоящее время разработано два класса препаратов-ингибиторов полимеразы NS5B: нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы. Нуклеозидные аналоги ингибиторов полимеразы преобразуются, внедряются в цепь РНК ВГС и разрывают цепь. Обычно они проявляют сходную эффективность в отношении всех генотипов ВГС. В настоящее время во II-III фазе клинических исследований находятся такие нуклеозидные аналоги как Sofosbuvir (GS-7977/GS-7977 – Gilead), Mericitabine (Genentech), VX-135 (Vertex).

Тройная терапия комбинацией пегинтерферона с рибавирином и софосбувиром эффективна более чем у 90% пациентов, получавших лечение в течение 12 или 24 недель, независимо от генотипа ВГС [3]. Недавно было также сообщено, что комбинация софосбувира с рибавирином, примененная в течение 24 недель, приводит к повышению эффективности у больных, инфицированных генотипом 1 [25].

В отличие от нуклеозидных ингибиторов полимеразы, у ее нуклеозидных ингибиторов был обнаружен ограниченный спектр активности в отношении различных генотипов и подтипов ВГС. Механизм действия нуклеозидных аналогов свя-

зан с изменением структуры полимеразы путем связывания с ее различными центрами. В стадии изучения находятся ненуклеозидные ингибиторы полимеразы, связывающиеся с четырьмя различными участками, локализованными по периферии молекулы в ее структурных зонах. В отношении первого участка одним из перспективных препаратов зарекомендовал себя TMC-647055 (thumb I ингибитор) [6]. В отношении второго – VX-222 (thumb II ингибитор), который находится во II фазе испытаний [29]. Монотерапия этим препаратом в течение 3 дней снижает содержание РНК ВГС более чем на три порядка при всех генотипах, при этом побочные эффекты выражены незначительно. С третьим участком связывается препарат ANA598 (palm I ингибитор) который проходит клинические исследования и планируется к использованию в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином [19]. С четвертым участком связывается препарат IDX-375 (palm II ингибитор), который уже показал обнадеживающие результаты, служащие основанием для продолжения исследований [4].

Более 10 ингибиторов полимеразы находятся сейчас на разных стадиях клинических исследований (табл. 2).

Комбинированная терапия различными противовирусными препаратами

В настоящее время интенсивно исследуются варианты тройной терапии с подключением новых препаратов прямого противовирусного действия и схемы без интерферона [10, 12, 20, 33, 41] (табл. 3).

Важным является то, что комбинации без интерферонов могут быть использованы у пациентов, которым их назначение противопоказано, например, больным с декомпенсированным циррозом печени, с серьезными сопутствующими заболеваниями. Кроме того, некоторые препараты прямого противовирусного действия являются сильными ингибиторами независимо от генотипов ВГС [13, 23]. Сочетание препаратов Daclatasvir и Sofosbuvir, с рибавирином или без него, обеспе-

Таблица 3. Варианты комбинаций с применением препаратов прямого противовирусного действия (II-III фаза клинических исследований)

Комбинация с пегинтерфероном и рибавирином		
Препарат	Категория	Фирма
Daclatasvir (BMS-79002)	Ингибитор NS5A	BMS
Semiprevir (TMC435)	Ингибитор протеазы	Janssen
Sofosbuvir	Ингибитор полимеразы	Gilead
Комбинации препаратов прямого противовирусного действия		
Препарат/группа	Препарат/группа	Фирма
ABT-450/ингибитор протеазы	ABT-267/ингибитор NS5A или	
ABT-333/ингибитор полимеразы	Abbott/Enanta	
Daclatasvir/ингибитор NS5A	Asunaprevir/ингибитор протеазы	BMS
Faldaprevir/ингибитор протеазы	GS-5885/ингибитор NS5A	Boehringer Ingelhem
Sofosbuvir/ингибитор полимеразы	BL207127/ингибитор полимеразы	Gilead
Sofosbuvir/ингибитор полимеразы	GS-5885/ ингибитор NS5A	Gilead

чивает повышение частоты УВО у не получавших ранее лечения пациентов с генотипами 1, 2 и 3 [34]. Начались испытания и четырехкомпонентных схем лечения, уже давшие обнадеживающие результаты у пациентов, относящихся к группе трудно поддающихся лечению стандартными схемами [26].

Набор препаратов-ингибиторов для разных белков ВГС позволит подойти к специальной схеме терапии для пациентов с хроническим гепатитом С. В будущем врач получит возможность выбрать комбинацию из нескольких препаратов в со-

ответствии с индивидуальными особенностями пациентов и/или генотипов ВГС. Лечебные схемы, включающие препараты прямого противовирусного действия, которые планируются к использованию в широкой клинической практике, должны иметь более мощную эффективность, лучшую переносимость и, большинство из них – меньшую длительность терапии. Подобные схемы лечения гепатита С являются конечной целью проводимых исследований и наблюдений, которые в настоящее время продолжаются.

Литература

1. Asselah T., Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 88-102.
2. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364 – P. 1207-1217.
3. Barreiro P., Vispo E., Poveda E. et al. Hepatitis C therapy: highlights from the 2012 annual meeting of the European Association for the Study of the Liver // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56. – P. 560-566.
4. De Bruijne J., van de Wetering, de Rooij J. et al. First-in-human study of the pharmacokinetics and antiviral activity of IDX375, a novel nonnucleoside hepatitis C virus polymerase inhibitor // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – N. 8. – P. 4525-4528.
5. Castro C., Arnold J.J., Cameron C.E. Incorporation delity of the viral RNA-dependent RNA polymerase: a kinetic, thermodynamic and structural perspective // *Virus res.* – 2005. – Vol. 107. – P. 141-149.
6. Devogelaere B., Berke J.M., Vijgen L. et al. TMC647055, a potent nonnucleoside hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor with cross-genotypic coverage // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – N. 9. – P. 4676-4684.
7. Editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines: The Japan Society of Hepatology: Guidelines for the management of hepatitis virus infection // *Hepatol. Res.* – 2013. – Vol. 43. – P. 1-34.
8. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142. – P. 1264-1273.
9. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J Hepatol* – 2011. – Vol. 55. – P. 245-264.
10. Everson G.T., Sims K.D., Rodriguez-Torres M. et al. An interferon-free, ribavirin-free 12-week regimen of Daclatasvir (DCV), Asunaprevir (ASV), and BMS-791325 yielded SVR4 of 94% in treatment-naïve patients with genotype (GT) 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection // 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Program and abstracts. – Boston, 2012. – Abstr. LB-3.
11. De Francesco R., Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C // *Nature.* – 2005. – Vol. 436. – P. 953-960.
12. Gane E.J. et al. Vertex Quad therapy yielded 83-93% SVR with 12 weeks duration of therapy: VX-222/Telaprevir in combination with Peginterferon-Alfa-2a and Ribavirin in treatment-naïve genotype 1 HCV patients treated for 12 weeks: Zenith study, SVR12 Interim Analysis // 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. – Taipei, Taiwan, 2012. – Retrieved from the Internet < URL:<http://www.natap.org/2012/APASL/APASL-11.htm>>.
13. Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H. et al. Nucleotide polymerase inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 34-44.
14. Gentile I., Borgia G. Surrogate endpoints and non-inferiority trials in chronic viral hepatitis // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52. – P. 778.
15. Gentile I., Viola C., Borgia F. et al. Telaprevir: a promising protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16. – P. 1115-1121.
16. Hezode C. et al. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Program and abstracts. – San Francisco, 2011. – Abstr. 227.
17. Kanda T., Steele R., Ray R., Ray R.B. Small interfering RNA targeted to hepatitis C virus 5' nontranslated region exerts potent antiviral effect // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81. – P. 669-676.
18. Kanda T., Yokosuka O., Omata M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma // *Biology.* – 2013. – Vol. 2. – P. 304-316.
19. Lawitz E., Rodriguez-Torres M., Rustgi V.K. et al. Safety and antiviral activity of ana598 in combination with pegylated interferon alpha2a plus ribavirin in treatment-naïve genotype 1 chronic HCV patients // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52 (suppl. 1). – S. 467.
20. Levin J., Poordad F., Lawitz E. et al. Interferon-free regimens of ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 +/- Ribavirin achieve high SVR12 and SVR24 rates in patients with chronic HCV genotype 1b // 23rd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. – Singapore, 2013 http://www.natap.org/2013/HCV/060713_02.htm
21. Lin C., Kwong A.D., Perni R.B. Discovery and development of VX950, a novel, covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3.4A serine protease // *Infect. Disord. Drug Targets.* – 2006. – Vol. 6. – P. 3-16.
22. Lönnroth K., Ravignone M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 29. – N. 5. – P. 481-491.
23. Lok A.S., Gardiner D.F., Lawitz E. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1 // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 216-224.
24. Nakamoto S., Kanda T., Imazeki F. et al. Simple assay based on restriction fragment length polymorphism associated with IL28B in chronic hepatitis C patients // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 955-961.

25. Osinusi A., Heytens L., Lee Y. et al. High efficacy of GS-7977 in combination with low or full dose ribavirin for 24 weeks in difficult to treat HCV infected genotype 1 patients // 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Program and abstracts. – Boston, 2012. – Abstr. LB-4.
26. Penney M.S., De Souza C., Seepersaud S. et al. All IL28B genotypes have high SVR rates in patients treated with VX-222 in combination with Telaprevir/Peginterferon/Ribavirin in the ZENITH Study // 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). – Barcelona, 2012. – Abstr. 1203.
27. Poordad F., Dieterich D. J. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging directacting antiviral agents // *Viral Hepat.* – 2012. – Vol. 19. – P. 449-464.
28. Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1195-1206.
29. Rodriguez-Torres M., Lawitz E., Conway B. et al. Safety and antiviral activity of the HCV non-nucleoside polymerase inhibitor VX-222 treatmentnaïve genotype 1 HCVinfected patients // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52 (suppl. 1). – S. 14.
30. Sarin S.K., Kumar M. Natural history of HCV infection // *Hepatol. Int.* – 2012. – Vol. 6. – P. 684-694.
31. Sarrazin C., Kieffer T.L., Bartels D. et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 1767-1777.
32. Schaefer E., Chung R. Anti-hepatitis C virus drugs in development // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142. – P. 1340-1350.
33. Sulkowski M., Gardiner D., Lawitz E., et al. Potent viral suppression with all-oral combination of Daclatasvir (NS5A inhibitor) and GS-7977 (NS5B inhibitor), +/- Ribavirin, in treatment-naïve patients with chronic HCV GT1, 2, or 3 // 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). – Barcelona, 2012. – Abstr. 1422.
34. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M. et al. 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 treatmentnaïve patients chronically infected with HCV GT 1, 2, or 3 // 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Program and abstracts. – Boston, 2012. – Abstr. LB-2.
35. Summa V., Ludmerer S.W., McCauley J.A. et al. MK-5172, a selective inhibitor of hepatitis C virus NS3/4a protease with broad activity across genotypes and resistant variants // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 4161-4167.
36. Tosone G., Borgia G., Gentile I. et al. A case of pegylated interferon alpha-related diabetic ketoacidosis: can this complication be avoided? // *Acta Diabetol.* – 2007. – Vol. 44. – P. 167-169.
37. Tsuda N., Yuki N., Mochizuki K. et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74. – P. 406-413.
38. Welsch C., Jesudian A., Zeuzem S. et al. New directacting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives // *Gut.* – 2012. – Vol. 61 (Suppl 1). – P. i36-i46.
39. Yew W.W., Leung C.C. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity // *Respirology.* – 2006. – Vol. 11. – P. 699-707.
40. Zeuzem S., Berg T., Gane E. et al. TMC435 in HCV genotype 1 patients who have failed previous pegylated interferon/ribavirin treatment: final SVR24 results of the aspire trial // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56 (Suppl 2). – S1-S2.
41. Zeuzem S., Buggisch P., Agarwal K. et al. The protease inhibitor, GS-9256, and non-nucleoside polymerase inhibitor tegobuvir alone, with ribavirin, or pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – P. 749-758.

Сведения об авторах

Блохина Наталья Петровна – заведующая отделением вирусных гепатитов, вирусных инфекций и паразитологии Консультационно-диагностического центра ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова».

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 63

Тел.: (495) 942-40-52; (495) 942-40-63

e-mail: Natblokhina@mail.ru

Малышев Николай Александрович – главный врач ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор.

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 63

Телефон (495) 490-14-14

e-mail: info@ikb1.mosgorzdrav.ru

Нурмухаметова Елена Андреевна – заместитель главного врача ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» по амбулаторно-поликлинической работе, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, профилактики, диагностики вирусных гепатитов с клиническим отделением ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 63.

Тел.: (495) 942-40-52; (495) 942-40-63

e-mail: propeg@mail.ru