

УДК 616-039+616.98

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА С В СОСТАВЕ СХЕМ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.В.Кравченко

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

HEPATITIS C VIRUS PROTEASE INHIBITORS IN THE REGIMENS OF TRIPLE THERAPY FOR CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN HIV PATIENTS

A.V.Kravchenko

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

© А.В.Кравченко 2014 г.

У больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС, генотип 1), как ранее не получавших терапии ХГС, так и потерпевших неудачу на двойной ПВТ в прошлом, стандартом лечения является тройная ПВТ с ингибиторами протеазы ВГС (ИП ВГС + + ПегИФН + РБВ). Препаратом выбора при этом является ингибитор протеазы ВГС второго поколения — Симепревир, учитывая его высокую эффективность, хороший профиль безопасности и удобный режим применения (1 капсула 1 раз в сутки в дозе 150 мг), что, несомненно, удобно для больных с сочетанной инфекцией, получающих АРВТ. При наличии ряда положительных прогностических критериев (генотип СС ИЛ28В, исходный уровень РНК ВГС <400 000–500 000 МЕ/мл, отсутствие выраженного фиброза печени) у ранее нелеченых пациентов с генотипом 1 ВГС терапию ХГС можно начинать с традиционной схемы лечения, включающей Пег-ИФН и рибавирин. При достижении БВО такую схему терапии можно сохранить до конца курса лечения. При отсутствии БВО у больных с генотипом 1 ВГС следует включить в схему лечения препарат из группы ингибиторов протеазы ВГС. При необходимости одновременной терапии ХГС и ВИЧ-инфекции лечение целесообразно начинать с АРВТ, при этом выбор препаратов для схемы АРВТ следует осуществлять, с учетом лекарственных взаимодействий ИП ВГС с рядом антиретровирусных препаратов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, ингибиторы протеазы ВГС.

In patients with combined HIV/Type 1 HCV infection who were not treated for HCV or failed to respond to double ART, the standard therapeutic approach is triple ART, which includes viral protease inhibitors (PI + PEG-Ifn + RBV). The drug of choice in such regimens is the second generation PI Simeprevir because of its high potency, good safety profile, and convenient administration schedule (one 150 mg capsule once daily). Upon the presence of several positive prognostic factors (CC IL28C genotype, baseline HCV RNA counts <400 000 mL⁻¹, and overt liver fibrosis) in naive patients with Type 1 HCV, therapy may be started using a traditional regimen, which includes PEG-Ifn and ribavirin. If rapid virological response is achieved, such regimen may be continued to the end of treatment. If there is no RVS, a PI inhibitor should be added. When concurrent therapies for HCV and HIV are needed, it is reasonable to start with HAART with account of possible drug interactions between HCV PI and ART drugs.

Key words: HIV infection, chronic hepatitis C, HCV protease inhibitors.

Введение. Начиная с 2011 г., для терапии хронического гепатита С (ХГС), обусловленного генотипом 1 вируса гепатита С (ВГС), начали применять препараты прямого противовирусного действия — ингибиторы протеазы NS3в (ИП) ВГС. В 2012–2013 гг. на территории России были зарегистрированы 2 препарата первого поколения ИП ВГС — препараты теллапревир (TVR) и боцепревир (BOC), а в начале 2014 г. — первый препарат из группы ИП ВГС второго поколения — симепревир (SMV, Совриад®).

В течение 2012–2013 гг. схемы терапии ХГС, содержащие препараты TVR и BOC, были включены в рекомендации по лечению больных с ВИЧ, имеющих сочетанную инфекцию с ВГС [1, 2].

Рекомендации по применению препарата TVR у пациентов с сочетанной патологией основаны на результатах протоколов 110 и PO5411, являющихся исследованиями 2-й фазы и посвященных оценке эффективности и безопасности ИП ВГС теллапревира и боцепревира в сочетании с ПегИФН и РБВ у больных с хроническим гепатитом С (генотип 1)

и ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения ХГС [3,4].

В исследование 110 было включено 60 больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС), которым была назначена терапия ХГС, включавшая TVR, ПегИФН-альфа2а и РБВ (ТПР), или стандартное лечение ХГС (ПегИФН-альфа2а + РБВ — ПР) [4]. Все пациенты были разделены на две группы: в первую включили пациентов, не получавших антиретровирусную терапию (АРВТ) (группа А), во вторую — пациентов, получавших АРВТ (группа В). Схема АРВТ включала тенофовир (ТДФ), эмтрицитабин (ФТС) или ламивудин (ЗТС) в сочетании либо с эфавирензом (ЕФВ), либо с усиленным ритонавиром атазанавир (АТВ/г).

Пациентам, не получавшим АРВТ или получавшим АТВ/г, теллапревир (TVR) назначали внутрь в дозе 750 мг три раза в сутки, а пациентам, получавшим ЕФВ — в дозе 1125 мг каждые 8 часов.

УВО24 (неопределяемый уровень РНК ВГС через 24 недели после окончания терапии ХГС) в целом имел место у 74% больных группы ТПР и у 45% — группы сравнения (ПР) (табл.1). У пациентов группы А (без АРВТ) УВО был зарегистрирован у 71% больных, получавших тройную терапию (ТПР) и у 33% — два препарата (ПР). У больных группы В максимальный результат УВО (80%) был выявлен у лиц, получавших ТПР, а в схеме АРВТ — АТВ/г. У пациентов, получавших ТПР и ЕФВ, результат УВО был скромнее — 69%, тогда как у больных из группы сравнения (ПР) УВО составил только 50% вне зависимости от назначения ЕФВ или АТВ/г [4].

В исследовании RO5411 приняли участие 98 больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС), которые в течение 4 недель получали ПегИФН альфа-2b и РБВ, после чего пациенты были рандомизированы на 2 группы [17]. 64 пациента 1-й группы в течение 44 недель получали тройную терапию ХГС: ингибитор протеазы ВГС — ВОС + ПегИФН и РБВ (БПР). Пациенты группы сравнения (2-я группа — 34 пациента) получали терапию только ПегИФН + РБВ (ПР). Все 98 больных получали схемы АРВТ, включавшие ТДФ/ФТС или ЗТС/абакавир (ЗТС/АВС) в сочетании с ИП ВИЧ, усиленным ритонавиром, или ингибитором рецепторов ССР5 маравироком (МВС) или ингибитором интегразы ВИЧ ралтегравиром (RAL). В схемах АРВТ не применяли препараты из группы ненеуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ. Препарат ВОС пациенты получали в стандартной дозе по 800 мг три раза в сутки.

Через 4 недели вводного курса терапии ПегИФН и РБВ неопределяемый уровень РНК ВГС был отмечен у 4,7% больных первой группы и у 8,8% — вто-

рой. Ранний УВО (УВО12 — через 12 недель после завершения терапии ХГС) наблюдали у 62,5% и 26,5% больных, соответственно (см. табл. 1).

Таким образом, применение у больных с ВИЧ-инфекцией в составе схемы терапии ХГС ингибиторов протеазы ВГС первого поколения позволило повысить частоту УВО у пациентов с генотипом 1 ВГС, ранее не получавших терапии ХГС, до 63% на фоне применения боцепревира и 74% на фоне теллапревира (при стандартной терапии ХГС — 26,5–45%) (см. табл. 1).

Частота развития нежелательных явлений (утомляемость, тошнота, гипертермия, головная боль) была выше в группе пациентов, получавших ТПР. У больных, получавших TVR, чаще наблюдали появление кожного зуда (34%) и сыпи (29%) от легкой до умеренной степени выраженности, что, однако, не привело к прекращению терапии. У трех пациентов лечение ТПР было прекращено в связи с развитием нежелательных явлений: в одном случае из-за желтухи, в другом из-за анемии и в третьем из-за холестилолитиаза (все пациенты получали АТВ/г) [4].

Среди нежелательных явлений при терапии ВОС наиболее часто регистрировали анемию (41%), нейтропению (19%), нарушение вкуса (28%), рвоту (28%), гипертермию (34%), слабость (34%) и снижение аппетита (34%). У девяти пациентов, получавших ВОС, лечение было прекращено вследствие возникновения нежелательных явлений [3].

В обоих исследованиях не было отмечено неожиданной динамики количества CD4-лимфоцитов или уровня РНК ВИЧ.

Исследования ANRS-НС26 TelapreviN и ANRS-НС27 VospreviN посвящены применению препаратов TVR и ВОС в сочетании с ПегИФН и РБВ у больных с ВИЧ/ВГС, ранее получавших лечение ХГС без успеха [5, 6].

Дизайн обоих исследований был схожим. В течение 4 недель (вводная фаза) все пациенты получали терапию ПегИФН и РБВ, а затем к терапии подключали ИП ВГС — TVR (на 12 недель, с последующим продолжением ПР в течение 32 недель) или ВОС (на 44 недели вместе с ПР).

В исследовании ANRS-НС26 пациенты получали ПегИФН альфа-2а (180 мкг/неделя) + РБВ — 1000/1200 мг/сутки, а в исследовании ANRS-НС27 — ПегИФН альфа-2b (1,5 мкг/кг/неделя) + РБВ — 800–1400 мг/сутки. В исследования не включали больных с циррозом печени с «нулевым» ответом на предшествующую терапию ПР. TVR назначали в дозе 750 мг × 3 раза в день (в сочетании с ЕФВ — 1125 мг × 3 раза/день). ВОС — 800 мг × 3 раза/день.

Таблица 1

Характеристика ингибиторов протеазы ВГС в схемах терапии больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС)

Характеристики/Препараты	Симепревир	Телапревир	Боцепревир
УВО — «наивные»	79%	74%	63%
УВО — «с рецидивом»	87%	84%	75%
УВО — «частично ответившие»	70%	61%	56%
УВО — «не ответившие»	57%	32%	38%
УВО — 2 ниот + RAL	74%	71%	70%
УВО — 2 НИОТ + ATV/г	НД	81%	41%
УВО — 2 НИОТ + EFV	НД	75%	НД
Длительность курса	12–24 недели	12 недель	24–48 недель
Кратность приема	1 раз в день	2 раза в день	3 раза в день
Число табл. (капс.) в сутки	1 капс.	6 табл.	12 капс.
Длительность всего курса ПВТ — «наивные»	24 недели	24/48 недель (F0-F3)	28/48 недель (F0-F3)
Длительность всего курса ПВТ — «с рецидивом»	24/48 недель	24/48 недель (F0-F3)	32/48 недель (F0-F3)
Длительность всего курса ПВТ — «частично ответившие»	48 недель	48 недель	48 недель
Длительность всего курса ПВТ — «не ответившие»	48 недель	48 недель	48 недель
Длительность всего курса ПВТ — «пациенты с циррозом печени»	24/48 недель	48 недель	48 недель
Рекомендации по приему	Во время еды, любой вид пищи*	Пища, с содержанием жира (не менее 20 г.)	С едой, пища, с любым содержанием жира
Частые побочные эффекты	Профиль безопасности сравним с плацебо**	Анемия, сыпь, зуд	Анемия, снижение аппетита, депрессия
Критерий отмены терапии (нижний предел колич. определения РНК HCV 25 МЕ/мл)	На 4-й неделе РНК ВГС > 25 МЕ/мл*	На 4-й и 12-й неделях > 1000 МЕ/мл	8-й, 12-й, 24-й неделе > 100 МЕ/мл

* — на основании инструкции к препарату. ** — Manns MP, et al. [9]. НД — нет данных.

В исследование ANRS-НС26 были включены 69 больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС), медиана CD4-лимфоцитов составила 630 клеток/мкл. Все пациенты получали АРВТ (2НИОТ + RAL или EFV или ATV/г). У 16% больных имел место фиброз F3, а у 23% — F4. Генотип ВГС 1a имели 70% больных, генотип не-СС ИЛ28В — 69% [5].

УВО24 был получен у 79,7% больных, получавших тройную противовирусную терапию, включавшую TVR. У больных, имевших рецидив репликации РНК ВГС, УВО был равен 74%, при наличии частичного вирусологического ответа — 100%, а у больных, имевших ранее «нулевой» ответ — 71% (см. табл. 1). У больных с генотипом ВГС 1a УВО составил 75%, а с 1b — 90%. При исходном количестве CD4-лимфоцитов <350 клеток/мкл УВО был равен 60%, а при CD4+ >350 клеток/мкл — 83%. 71% пациентов, получавших в составе АРВТ RAL, достигли УВО, 75% — при лечении EFV и 81% — ATV/г (см. табл. 1).

20% пациентов прервали терапию ХГС в связи с развитием нежелательных явлений: кожные про-

явления (4%), психиатрические (4%), гематологические (6%), другие (6%). У 20% больных были зарегистрированы нежелательные явления 4-й степени токсичности: анемия (10%), лейко- и нейтропения (6%), тромбоцитопения (1%), развитие инфекционных заболеваний (3%). В процессе терапии ХГС исследователи были вынуждены снизить дозу ПегИФН и РБВ у 23% и 43% больных, соответственно. У 2 пациентов заболевание закончилось летальным исходом: 1 — кровоизлияние в мозг на 40-й неделе лечения, 1 — желудочно-кишечное кровотечение на 55-й неделе терапии [5].

В исследование ANRS-НС27 были включены 64 больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС), медиана CD4-лимфоцитов составила 728 клеток/мкл. Все пациенты получали АРВТ (2НИОТ + RAL или ATV/г). У 22% больных имел место фиброз F3, а у 17% — F4. Генотип ВГС 1a имели 78% больных, генотип не-СС ИЛ28В — 64% [6].

УВО12 был получен у 53% больных, получавших тройную противовирусную терапию, включавшую

ВОС. У больных, имевших рецидив репликации РНК ВГС, УВО был равен 90%, при наличии частичного вирусологического ответа — 61%, а у больных, имевших ранее «нулевой» ответ — 24% (см. табл. 1). У больных с генотипом ВГС 1a УВО составил 46%, а с 1b — 79%. 70% пациентов, получавших в составе АРВТ RAL, достигли УВО, в то время как при лечении АТV/г частота УВО составила только 41% (см. табл. 1).

35 больных (55%) прервали терапию: 9 (14%) из-за отсутствия вирусологического ответа, 7 (11%) — в связи с вирусологическим прорывом, 8 (13%) — по решению пациента, по одному больному — по решению исследователя, в связи с развитием острого панкреатита, нейтропении, тромбоцитопении. 3 больных (5%) прервали лечение из-за развития инфекционных заболеваний, а 4 (6%) — из-за нарушения самочувствия «общего» характера. У 20 больных имели место нежелательные явления 4-й степени токсичности: лейко- и нейтропения (6%), анемия (3%), развитие инфекционных заболеваний (6%). Летальных исходов зарегистрировано не было [6].

Таким образом, применение тройной противовирусной терапии ХГС, включавшей ВОС или TVR, у больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС), ранее получавших лечение ХГС без эффекта, позволило добиться УВО у 53% и 80% больных, а при наличии рецидива репликации РНК ВГС — у 90% и 74% пациентов. Не обнаружено существенного влияния генотипа ИЛ28В и исходной степени фиброза печени на результаты лечения. Частота и выраженность нежелательных явлений соответствовала таковому у больных с моноинфекцией ВГС [7–9].

На основании результатов этих исследований и изучения лекарственных взаимодействий TRV и ВОС и антиретровирусных препаратов в октябре 2013 г. была опубликована версия 7.0 рекомендаций Европейского клинического общества по СПИДУ (EACS), в которых представлена тактика терапии хронических вирусных гепатитов у больных с ВИЧ-инфекцией (при наличии генотипа 1 ВГС) в зависимости от выраженности фиброза печени, проводимой ранее терапии ХГС и ее результатов (рисунок) [2].

Больным с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС) с генотипом 1 ВГС, ранее не получавших лечения ХГС, при наличии выраженного фиброза (F2 и более) или компенсированного цирроза печени (стадия А по Чайлд-Пью) показано назначение трехкомпонентной противовирусной терапии ХГС с использованием ингибиторов протеазы ВГС. Общая длительность лечения при использовании теллапревира и боцепревира составляет 48 недель, при этом теллапревир назнача-

ется на протяжении первых 12 недель, а боцепревир — с 5 по 48 неделю включительно.

При отсутствии или минимальной выраженности фиброза печени (F0-F1 по шкале Metavir) назначение противовирусной терапии может быть отложено. При этом необходимо ежегодно осуществлять контроль стадии фиброза, желательнее с помощью двух одобренных методов (эластография печени + сывороточные маркеры фиброза, либо гистологическое исследование биоптата печени). При быстром прогрессировании фиброза показано применение трехкомпонентной терапии, включающей ИП ВГС.

При наличии у пациента набора благоприятных факторов прогноза, таких как: молодой возраст, минимально выраженный фиброз F0-F1, исходно низкая вирусная нагрузка, СС генотип ИЛ28В, отсутствие метаболического синдрома и других факторов быстрого прогрессирования фиброза, возможна попытка назначения стандартного режима терапии (ПегИФН + РБВ) и при наличии быстрого вирусологического ответа (БВО) — продолжение лечения общей длительностью до 48 недель. УВО в таком случае может достигать 70–80%, однако число таких пациентов обычно не превышает 15%. При отсутствии БВО на фоне двойной ПВТ целесообразно добавление ИП теллапревира или боцепревира и проведения полноценной тройной ПВТ [2].

Для пациентов, потерпевших неудачу на фоне двойной ПВТ ПегИФН и РБВ в прошлом, решение о лечении следует принимать на основании стадии фиброза и результатов ранее проводимой терапии (см. рисунок). При наличии у больного рецидива репликации ВГС после завершения курса терапии ХГС и стадии фиброза F2 и более, следует провести повторный курс лечения ХГС тремя препаратами, включая ИП ВГС. Если фиброз отсутствует или выявлена легкая стадия фиброза (F0-F1) решение о проведении лечения должно приниматься индивидуально.

Пациентам, ранее не ответившим на стандартную терапию (ПегИФН + РБВ — «нулевой» ответ), при отсутствии, легком (F0-F1) или даже значительном фиброзе (F2-F3) не следует назначать трехкомпонентную терапию из-за высокого риска неблагоприятного результата и развития резистентности ВГС к ингибиторам протеазы. Однако у этих пациентов требуется ежегодно оценивать стадию фиброза для выявления прогрессирования заболевания. При наличии компенсированного цирроза печени (F4, стадия А по Чайлд-Пью) пациентам показана трехкомпонентная терапия, однако при ее назначении необходим индивидуальный подход (см. рисунок).

Для пациентов с ХГС с генотипами 2, 3 и 4 ВГС терапевтической схемой выбора является сочетание

ПегИФН и рибавирина. Суточную дозу РБВ назначают в зависимости от массы тела пациента: 1000 мг/сутки (масса тела \leq 75 кг) и 1200 мг/сутки (масса тела $>$ 75 кг) [1, 2]. У больных 2 и 3 генотипами ВГС наличие БВО и положительных прогностических критериев УВО, может служить основанием для сокращения длительности терапевтического курса до 24 недель. Отсутствие БВО определяет необходимость удлинения курса лечения Пег-ИФН и РБВ до 48 недель.

В феврале 2014 года в России был зарегистрирован новый препарат прямого противовирусного действия — ингибиторы протеазы ВГС генотипа 1 второго поколения — симепрепир (SMV), который обладает высоким уровнем эффективности, хоро-

CD4-лимфоцитов составила 429 клеток/мкл. У 12% пациентов имел место цирроз печени, у 73% — был обнаружен не-СС генотип ИЛ28В. Медиана уровня РНК ВГС составила 7,0 log₁₀ МЕ/мл. Препарат SMV назначали в дозе 150 мг (1 таблетка один раз/сутки) в течение 12–24 недель вместе с ПегИФН и РБВ (в суточной дозе соответственно массе тела — 1000–1200 мг/сутки). Пациенты, ранее не получавшие терапии ХГС, или больные, у которых был отмечен рецидив репликации РНК ВГС после успешного лечения ПегИФН +РБВ, как правило, получали лечение SMV+ПегИФН+РБВ (СПР) в течение 12 недель, а далее еще 12 недель получали терапию ПегИФН+РБВ (ПР). Пациентам, не имевшим или имевшим лишь частичный ответ на ранее

	Не получавшие АРВТ пациенты	Рецидив в анамнезе	Отсутствие ответа на терапию в анамнезе
F0-F1	Индивидуальное решение*	Индивидуальное решение*/ трехкомпонентная терапия	Отложить лечение**
F2-F3	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия	Отложить лечение**
F4	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия индивидуально в каждом конкретном случае

* Лечение можно отложить. Рассмотрите вариант терапии ПегИФН+РБВ и ИП ВГС или только ПегИФН+РБВ в случае низкой вирусной нагрузки ВГС, генотипа IL28В СС, отсутствия инсулинорезистентности и количества CD4-лимфоцитов $>$ 500 клеток/мкл.

** Ежегодно осуществлять контроль стадии фиброза печени, желательно с помощью двух одобренных методов. При быстром прогрессировании применять трехкомпонентную терапию.

Рисунок. Алгоритм выбора схемы терапии ХГС у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС (генотип 1 вируса ВГС) в соответствии со стадией фиброза печени и результатами ранее проводимого лечения [7].

шим профилем безопасности (сопоставим с плацебо) и удобным режимом применения [10]. Симепрепир назначают в дозе 150 мг (1 капсула) в сутки во время еды в течение первых 12 недель лечения в комбинации с ПегИФН и РБВ, общая длительность лечения составляет 24 недели для ранее нелеченых пациентов и больных с рецидивом репликации РНК ВГС, и 48 недель — для пациентов с частичным и нулевым ответом в прошлом. Биодоступность препарата не зависит от калорийности пищи.

Результаты по эффективности и безопасности SMV в составе комплексной терапии у больных с ВИЧ/ВГС были получены в исследовании C212 — открытом международном исследовании 3 фазы, в которое были включены 106 больных с сочетанной патологией (мужчины — 85%; белая раса — 82%; медиана возраста — 48 лет) [11]. 88% больных получали АРВТ (2 НИОТ + RAL — 87%; 2 НИОТ + RPV — 15%), и почти у всех пациентов уровень РНК ВИЧ был $<$ 50 копий/мл. Медиана количества

проведенную терапию ПР, комбинацию СПР назначали на 24-й неделе с последующим продолжением терапии ПР в течение еще 24 недель.

Частота УВО12 среди всех пациентов составила 74%, при наличии фиброза печени F0–2–80%; F3–4–64%. У больных, ранее не получавших терапию, частота УВО была равна 79%, при наличии рецидива репликации РНК ВГС — 87%. В группе пациентов, ранее получавших терапию ХГС без эффекта, частота УВО составила 70% (при наличии частичного ответа) и 57% (при полном отсутствии ответа на предшествующую терапию ПР) (см. табл. 1).

Среди нежелательных явлений наиболее часто регистрировали слабость (45%), головную боль (33%), тошноту (29%), кожный зуд (20%), сыпь на коже (18%), фотосенсибилизацию (2%). У 37% больных отмечали развитие нейтропении. Среди нежелательных явлений 3–4-й степени токсичности выявляли анемию (4,7%) и гипербилирубинемия (1,8%). 3,8% больных прервали терапию SMV

из-за развития нежелательных явлений [11]. Однако перечисленные выше нежелательные явления скорее всего обусловлены одновременным назначением интерферона и рибавирина. У больных с моноинфекцией ВГС профиль безопасности тройной терапии с симепревиrom не отличался от такового у пациентов, получавших ПегИФН и РБВ в сочетании с плацебо [7–9].

Таким образом, применение SMV в составе комбинированной терапии ХГС у больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС), как ранее не получавших, так и получавших лечение ХГС ПегИФН и РБВ, показало его высокую эффективность. Частота и спектр нежелательных явлений у больных с ВИЧ-инфекцией практически полностью соответствовали нежелательным явлениям, регистрируемым при тройной терапии больных с моноинфекцией ВГС [9, 11].

Межлекарственные взаимодействия и правила переключения. При назначении терапии ХГС препаратами ПегИФН и РБВ необходимо учитывать лекарственные взаимодействия некоторых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) с рибавирином. Не рекомендуется сочетание рибавирина с зидовудином (увеличивается частота развития анемии), диданозином (повышается вероятность декомпенсации заболевания печени) или ставудином (повышается вероятность развития стеатоза печени). Абакавир (АВС) и рибавирин являются производными одного нуклеозида и конкури-

гибиторами протеазы ВГС. При сочетании EFV и TVR дозировку последнего следует увеличить до 1125 мг при приеме каждые 8 часов. Не обнаружено лекарственных взаимодействий между TVR и ингибитором интегразы ВИЧ ралтегравиром (RAL), нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ — этравиринном (ETR) и рилпивиринном (RPV) [12]. Среди ингибиторов протеазы ВИЧ минимальные лекарственные взаимодействия существуют между ATV/г и TVR, что не требует коррекции дозировок обоих препаратов. Препарат ВОС возможно применять совместно с RAL, ETR и RPV [13–16]. Попытка совместного применения ВОС и ATV/г (исследование ANRS-НС27) привела к существенному снижению частоты УВО [6]. Ингибитор протеазы ВГС второго поколения SMV можно использовать совместно с RAL или RPV (по лекарственным взаимодействиям с другими антиретровирусными препаратами данных пока недостаточно) [17, 18].

Рекомендации по выбору схемы АРВТ при необходимости одновременного лечения ВИЧ-инфекции и ХГС комбинацией, включающей ИП ВГС, представлены в таблице 2. При наличии у больного сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС) CD4-лимфоцитов 500 и более клеток/мкл лечение можно начинать с терапии ХГС тремя или двумя препаратами, как указано выше. При количестве CD4-лимфоцитов менее 500 клеток/мкл лечение следует начинать с применения АРВТ. Через 3–6 месяцев, при сни-

Таблица 2

Рекомендации по совместному применению теллапревира и антиретровирусных препаратов [4]

Схема АРВТ	Рекомендации по применению		
	TVR	ВОС	SMV
Без АРВТ	Можно применять	Можно применять	Можно применять
RAL + 2 НИОТ	Можно применять	Можно применять	Можно применять
RPV + 2 НИОТ	Можно применять	Можно применять	Можно применять
ETR + 2 НИОТ	Можно применять	Можно применять	Нет данных
EFV + 2 НИОТ	Доза TVR — 1125 мг каждые 7–9 часов	Не применять	Не применять
ATV/г + 2 НИОТ	Можно применять	Не применять	Не применять
ИП/г + 2 НИОТ	Не применять	Не применять	Не применять

руют в процессе фосфорилирования, что нивелируется при назначении рибавирина в дозе не менее 13,6 мг/кг [1, 2].

Оптимальным сочетанием НИОТ является TDF + ламивудин или эмтрицитабин (ЗТС или FTC) в стандартных дозировках. При невозможности применять TDF, если у пациента нет анемии, назначают фосфазид (Ф-АЗТ) или АВС. При наличии анемии (гемоглобин < 95 г/л) препаратом выбора является АВС [1].

Существуют лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами (АРВП) и ин-

жением уровня РНК ВИЧ менее 50 копий/мл, можно начинать лечение ХГС. Если у больного исходное количество CD4-лимфоцитов — менее 100 клеток/мкл или имеют место клинические проявления вторичных заболеваний, следует применять АРВТ и лечение вторичных заболеваний, а лечение ХГС — отложить до завершения их терапии и/или увеличения числа CD4-лимфоцитов до уровня более 100 клеток/мкл. При количестве CD4-лимфоцитов — менее 100 клеток/мкл и циррозе печени решение о начале терапии ХГС для каждого пациента

рассматривают индивидуально с учетом вероятности прогрессирования, как ВИЧ-инфекции, так и ХГС.

Состав схемы АРВТ у больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС) зависит от выбора терапевтической тактики в отношении ХГС (тройная или двойная терапия), поскольку существуют лекарственные взаимодействия между ИП ВГС и антиретровирусными препаратами (см. табл. 2). Если на момент решения вопроса о начале терапии ХГС пациент уже получает эффективную АРВТ (РНК ВИЧ <50 копий/мл; CD4-лимфоциты >100 клеток/мкл), схему лечения ВИЧ-инфекции (без ущерба для эффективности АРВТ) можно изменить на время применения ИП ВГС (12 недель для TVR и SMV, 44 недели — для ВОС). Так, например, ИП ВИЧ (кроме ATV/г в сочетании с TVR) можно на это время заменить на RPV, ETR или RAL. Если в схеме АРВТ использовали невирапин или эфавиренз, то изменение терапевтического режима следует произвести не менее чем за одну неделю до начала терапии ХГС с применением ИП ВГС. После окончания периода лечения ИП ВГС можно вновь вернуться к исходной схеме АРВТ.

Заключение. Таким образом, в современных рекомендациях представлен дифференцированный подход к терапии хронического гепатита С у больных с ВИЧ-инфекцией. Поскольку у больных с ВИЧ-инфекцией и ХГС имеет место более быстрое (по сравнению с моноинфекцией ВГС) прогрессирование фиброза печени, терапия ХГС показана всем больным с ВИЧ-инфекцией, у которых обнаруживают репликацию ВГС (РНК ВГС) [19].

Стандартом лечения ХГС генотипа 1 у ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящее время является

тройная терапия с ИП, которая позволяет значительно увеличить эффективность лечения этой подгруппы пациентов. Препаратом выбора является симепревир, учитывая высокую эффективность, хороший профиль безопасности (на уровне плацебо) и удобный режим приема (1 раз в сутки в дозе 150 мг).

При наличии ряда положительных прогностических критериев (генотип СС ИЛ28В, исходный уровень РНК ВГС <400 000—500 000 МЕ/мл, отсутствие выраженного фиброза печени) ранее не получавшим лечения по поводу ХГС больным сочетанной патологией (ВИЧ/ВГС) терапию ХГС возможно начинать терапию с традиционной схемы лечения, включающей Пег-ИФН и рибавирин. При достижении БВО такую схему терапии можно сохранить до конца курса лечения. Вероятность достижения УВО у таких пациентов может превышать 80%. При отсутствии БВО у больных с генотипом 1 ВГС следует включить в схему лечения препарат из группы ингибиторов протеазы.

У больных 2 и 3 генотипами применение комбинации ПегИФН и РБВ является схемой терапевтического выбора.

Поскольку между антиретровирусными препаратами и ИП ВГС существуют лекарственные взаимодействия, лечение ХГС больному с ВИЧ-инфекцией следует начинать, пока у пациента отсутствуют показания к назначению АРВТ. При необходимости одновременной терапии ХГС и ВИЧ-инфекции лечение целесообразно начинать с АРВТ, при этом выбор препаратов для схемы АРВТ следует осуществлять, с учетом лекарственных взаимодействий ИП ВГС с рядом антиретровирусных препаратов.

Список сокращений

АРВТ — антиретровирусная терапия

БВО — быстрый вирусологический ответ (РНК ВГС ниже уровня детекции анализатора через 4 недели лечения)

ВГС — вирус гепатита С

Вирусологический прорыв — возврат/возрастание уровня вирусемии (повторная детекция РНК ВГС) во время лечения после достижения РВО или ЗВО

ЗВО — замедленный вирусологический ответ (отсутствие детекции РНК ВГС на 24 неделе лечения (после достижения частичного РВО); ответ в конце лечения — отсутствие детекции РНК ВГС по окончании полного курса ПВТ)

ИП — ингибитор протеазы

ИИ — ингибитор интегразы

НИОТ — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

Отсутствие ответа — непрерывная вирусемия (постоянная детекция РНК ВГС) без достижения РВО или ЗВО

ПВТ — противовирусная терапия

РВО — ранний вирусологический ответ (частичный РВО — снижение уровня РНК ВГС от исходного значения на $2 \log_{10}$ или более (≥ 100 раз) через 12 недель лечения; полный РВО — отсутствие детекции РНК ВГС через 12 недель лечения)

Рецидив — возврат вирусемии (повторная детекция РНК ВГС) после завершения ПВТ при достигнутом вирусологическом ответе во время и в конце лечения

РНК ВГС — рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С

CCR5 — ингибитор рецепторов
УВО — устойчивый вирусологический ответ (отсутствие детекции РНК ВГС через 24 недели после завершения лечения)
УВО24 — неопределяемый уровень РНК ВГС через 24 недели после окончания терапии ХГС
УВО12 — ранний УВО через 12 недель после завершения терапии ХГС
F2 — стадия фиброза печени
ХГС — хронический гепатит С
БПР — тройная терапия с боцепревиrom (ВОС + ПегИФН-альфа2а + РБВ)
ИП ВГС + ПегИФН + РБВ — тройная противовирусная терапия с ингибиторами протеазы ВГС
ПР — два препарата (ПегИФН-альфа2а + РБВ)
СПР — тройная терапия с симепревиrom (SMV+ПегИФН+РБВ)
ТПР — тройная терапия с телапревиrom (TVR + ПегИФН-альфа2а + РБВ)
АВС — абакавир
AZT, ZDV — зидовудин
ATV/r — усиленный ритонавиром атазанавир
ВОС — боцепревиrom, препарат первого поколения ИП ВГС
DIDANOSINE — диданозин
EFV — эфавиренз (EFV)
ETR — этравирин
FTC — эмтрицитабин
MVC — маравиrom
NEVIRAPINE — невирапин
ПегИФН — пегилированный интерферон
РБВ — рибавирин
RAL — ралтегравиrom
RPV — рилпивирин
SMV (Совриад®) — симепревиrom, препарат второго поколения ИП ВГС
Stavudinum — ставудин
TDF — тенофовир
TVR — телапревиrom, препарат первого поколения ИП ВГС
ЗТС — ламивудин
ЗТС/АВС — ЗТС (ламивудин)/абакавир

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимица В.Н., Покровская А.В., Конов Д.С., Конов В.В., Голицова М.А., Ефремова О.С., Попова А.А. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2013 // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2013. — № 6, Приложение. — 1–32 с.
2. *Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 7.0; October, 2013)* // European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidscinicalsociety.org>).
3. *Sulkowski M., Pol S., Mallolas J., Fainboim H., Cooper C., Slim J., Rivero A., Mak C., Thompson S., Howe A.Y., Wenning L., Sklar P., Wahl J., Greaves W.* Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial // *Lancet Infect. Dis.* — 2013a. — Vol. 13 (7). — P.597–605.
4. *Sulkowski M.S., Sherman K.E., Dieterich D.T., Bsharat M., Mahnke L., Rockstroh J.K., Gharakhanian S., McCallister S., Henshaw J., Girard P.M., Adiwijaya B., Garg V., Rubin R.A., Adda N., Soriano V.* Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2013d; Vol. 159 (2). — P. 86–96.
5. *Cotte L., Vincent C., Sogni P., Fournier I., Aumaitre H., Truchis P. De, Rosa I., Chevaliez S., Aboulker J.-P., Molina J.-M.* Telaprevir in Treatment-Experienced HIV-HCV G1 Coinfected Patients (ANRS HC26 TelapreviH). 21st CROI; March 3–6, 2013; Boston, MA. Abstract 668. — URL: www.croi2014.org (дата обращения 16.04.2014 г.).
6. *Poizot-Martin, E. Bellissant, P. Colson, Renault A., Piroth L., Solas C., Bourliere M., Garraffo R., Halfon P., Molina J.-M. and the ANRS HC27 BOCEPREVIH Study Group* Boceprevir for Previously Treated HCV-HIV Coinfected Patients: The ANRS-HC27 BocepreVIH Trial. 21st CROI; March 3–6, 2014; Boston, MA. Abstract 659LB. — URL: www.croi2014.org (дата обращения 16.04.2014 г.).
7. *Jacobson I., Dore G.J., Foster G.R., Fried M.W., Radu M., Rafalskiy V.V., Moroz L., Craxi A., Peeters M., Lenz O., Ouwkerk-Mahadevan S., Kalmeijer R., Beumont-Mauviel M.* Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve

- patients: results from QUEST-1, a phase III trial. EASL, 2013, The Netherlands, A. 1425. — URL: http://www2.kenes.com/liver-congress/scientific/Documents/Abstract_book.pdf (дата обращения 16.04.2014 г.).
8. *Lawitz E., Forns X., Zeuzem S., Gane E., Bronowicki J.-P., Andreone P., Horban A., Brown A., Peeters M., Lenz O., Ouwerkerk-Mahadevan S., Kalmeijer R., Beumont-Mauviel M.* 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. Digestive Disease Week. Orlando, 2013. Abstract 869b]. — URL: www.natap.org/2013/DDW/DDW_06.htm (дата обращения 16.04.2014 г.).
 9. *Manns M., Marcellin P., Poordad F.P., Stanislaw E., de Araujo A., Buti M., Horsmans Y., Ewa Janczewska E.J., Villamil F., Peeters M., Lenz O., Ouwerkerk-Mahadevan S., Kalmeijer R., Beumont-Mauviel M.* Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naive patients: results from QUEST-2, a phase III trial. EASL, 2013, The Netherlands, A. 1413. — URL: http://www2.kenes.com/liver-congress/scientific/Documents/Abstract_book.pdf (дата обращения 16.04.2014 г.).
 10. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C.* Guidelines of AASLD and IDSA, January 29, 2014. — URL: www.hcvguidelines.org (дата обращения 25.04.2014 г.).
 11. *Dieterich D., Rockstroh J.K., Orkin C., Gutierrez F., Klein M.B., Reynes J., Tambuyzer L., Peeters M., Jenkins A., Jessner W.* Simeprevir (TMC435) plus pegifn/ribavirin in HCV genotype-1/HIV-1 coinfection (Study C212). 21st CROI; March 3–6, 2014; Boston, MA. Abstract 24. — URL: www.croi2014.org (дата обращения 25.04.2014 г.).
 12. *Kakuda T., Leopold L., Nijis S., Vandevoorde A., Crauwels H., Bertelsen K., Stevens M., Witek, J., van Delft Y., Tomaka, F., Hill A., Hoetelmans R.* Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomised, two-way crossover trial [Abstract O-18]. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 16–18, 2012; Barcelona, Spain. — URL: http://regist2.virology-education.com/abstractbook/2012_3.pdf (дата обращения 25.04.2014 г.).
 13. *de Kanter C., Blonk M., Colbers A., Fillekes Q., Schouwenberg B., Burger D.* The influence of the HCV protease inhibitor boceprevir on the pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor raltegravir [Abstract 772LB]. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 5–8, 2012; Seattle, WA. — URL: www.croi2012.org (дата обращения 25.04.2014 г.).
 14. *Garraffo R., Poizot-Martin I., Piroth L., Teicher E., Pol S., Bellissant E., Bourliere M., Molina J.M.* Pharmacokinetic (PK) interactions between Boceprevir (BOC) and Atazanavir/r (ATV/r) or Raltegravir (RAL) in HIV/HCV coinfecting patients (pts). [Abstract O-15]. 14th International Workshop on Clinical Pharmacology on HIV Therapy. April 22–24, 2013; Amsterdam, the Netherlands. — URL: http://regist2.virology-education.com/abstractbook/2013_3.pdf (дата обращения 25.04.2014 г.).
 15. *Hammond K.P., Wolfe P., Burton J.R., Predhomme J.A., Ellis C.M., Ray M.L.* Pharmacokinetic interaction between boceprevir and etravirine in HIV/HCV seronegative volunteers // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. — 2013. — Vol. 62 (1). — P. 67–73.
 16. *Hulskotte E.G., Feng H.P., Xuan F., van Zutven MGJA, O'Mara E., Galitz L.* Pharmacokinetic interactions between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, darunavir, and lopinavir // Clin. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 56 (5). — P. 718–726.
 17. *Ouwerkerk-Mahadevan S., Sekar V., Peeters M., Beumont-Mauviel M.* The pharmacokinetic interactions of HCV protease inhibitor TMC435 with RPV, TDF, EFV, or RAL in health volunteers [Abstract 49]. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 5–8, 2012; Seattle, Washington. — URL: www.croi2012.org (дата обращения 20.04.2014 г.).
 18. *ВИЧ-инфекция и хронические гепатиты: Медицинский тематический архив* / Под ред. Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой, В.В.Рассохина. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. — 272 с.
 19. *de Ledinghen V., Barreiro P., Foucher J., Labarga P., Castera L., Vispo M.E., Bernard P.H., Martin-Carbonero L., Neau D., Garcia-Gasco P., Merrouche W., Soriano V.* Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite anti-retroviral therapy // J. Viral. Hepat. — 2008. — Vol. 15 (6). — P. 427–433.

Статья поступила 15.05.2014 г.

Сведения об авторе:

Кравченко Алексей Викторович — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: kravtchenko@hivrusia.net.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:
ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАТАЛОГ «ПРЕССА РОССИИ» — 42178
КАТАЛОГЕ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ» — 57990