

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-163-170

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕЗИНТЕРФЕРОНОВЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СХЕМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

А.А. Сухорук, Е.В. Эсауленко

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье проведен анализ существующих схем комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С после трансплантации печени. Проведение противовирусной терапии с использованием пролонгированных интерферонов и рибавирина низкоэффективно и высокочестно. Доказано клиническое и экономическое преимущество безинтерферонного режима лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 1-го генотипа, с использованием дасабувира, паритапревира, бустированного ритонавира, омбитасвира (Викейра Пак) и рибавирина. Регистрация и внедрение в клиническую практику новых препаратов прямого противовирусного действия позволит существенно расширить арсенал средств для лечения возвратной HCV-инфекции, в том числе у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 2-го и 3-го генотипа.

Ключевые слова: хронический гепатит С, трансплантация печени, безинтерфероновый режим, анализ затрат.

PHARMACOECONOMIC ASSESSMENT OF USING INTERFERON-FREE REGIMENS FOR CHRONIC HEPATITIS C AFTER LIVER TRANSPLANTATION

A.A. Sukhoruk, E.V. Esaulenko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

This article contains analysis of current combination treatment regimens for chronic hepatitis C after liver transplantation. Antiviral therapy with long-acting interferons and ribavirin is of low efficiency and high costs. The clinical and economic benefits of interferon-free treatment regimen for patients infected with genotype 1 HCV using dasabuvir, paritaprevir boosted with ritonavir, ombitasvir (Viekira Pak) and ribavirin have been shown. Registration and introduction into clinical practice of new direct-acting antiviral drugs will significantly expand the arsenal of tools for the treatment of recurrent HCV infections, in particular in patients infected with hepatitis C virus genotypes 2 and 3.

Key words: chronic hepatitis C, liver transplantation, interferon-free regimen, cost-analysis.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Прогрессирование хронического гепатита С (ХГС) в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному приводит к инвалидизации, снижению продолжительности и качества жизни пациентов. Именно цирроз печени в исходе ХГС к настоящему времени стал наиболее частым показанием для

трансплантации печени (ТП). По данным ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», 29–35% пациентов в листе ожидания на ОТП имеют цирроз печени в исходе ХГС [1, 2].

При выполнении ТП данной группе пациентов кроме общих проблем (дефицит донорских орга-

Для корреспонденции: Сухорук Анастасия Александровна. Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Тел. (812) 717-28-68. E-mail: infection-gpmu@mail.ru.

For correspondence: Sukhoruk Anastasiia Alexandrovna. Address: 2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation.
Tel. (812) 717-28-68. E-mail: infection-gpmu@mail.ru.

нов, техническая сложность операции, отторжение трансплантата и др.) возникает проблема реинфицирования донорского органа с развитием возвратной HCV-инфекции. В случае выполнения ТП фоне активно текущего гепатита С рецидив заболевания происходит в 90–100% случаев. Известно, что прогрессирование патологического процесса в печени у пациентов с ХГС после ТП происходит быстро и приводит к формированию цирроза уже через 5–10 лет у 30–50% реципиентов [3–5].

Противовирусная терапия (ПВТ) с использованием препаратов пролонгированных интерферонов (ПИФН) альфа-2 и рибавирина (РБВ) сопровождается высоким риском развития нежелательных явлений, требует проведения в специализированном инфекционном лечебном учреждении с высококвалифицированным медицинским персоналом, а также индивидуального подхода [6]. По разным оценкам, эффективность такой терапии находится в диапазоне от 18 до 43% и зависит от различных факторов – генотипа вируса, пола и возраста пациента, степени выраженности фиброза трансплантата печени и других. Однако сегодня появились принципиально новые терапевтические возможности, позволяющие значительно повысить эффективность ПВТ как до, так и после трансплантации печени. Поэтому в настоящее время актуален вопрос: насколько необходимо использование данных препаратов у российских пациентов?

Цель исследования – провести анализ эффективности различных схем комбинированной ПВТ у пациентов с ХГС после трансплантации печени и обосновать необходимость использования препаратов с прямым противовирусным действием в безинтерфероновых схемах с учетом фармакоэкономической составляющей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта изучения использованы опубликованные за последние 15 лет в доступной научной литературе и регламентирующих документах Министерства здравоохранения Российской Федерации материалы, содержащие схемы терапии, их эффективность и длительность, а также стоимость противовирусных препаратов.

Диапазон возможных схем ПВТ у пациентов, перенесших трансплантацию печени, был получен на основании российских рекомендаций по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (2013 г.) [7], а также рекомендаций Европейской и Американской ассоциаций по изучению болезней печени (EASL, AASLD/IDSA, 2015 г.) [8, 9].

Определение рекомендуемой длительности ПВТ и оценка эффективности различных схем терапии проводилась путем анализа результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследо-

ваний, также их использования в реальной клинической практике в России и за рубежом.

Стоимость лекарственных препаратов рассчитывали исходя из цен заключенных контрактов, размещенных на едином портале государственных закупок на 20.09.2015 г.

Фармакоэкономическую составляющую ПВТ оценивали на основании расчета стоимости одного излеченного пациента, который проводили по формуле: *стоимость одного излеченного пациента = стоимость курса ПВТ / эффективность режима ПВТ*.

При оценке затрат на проведение ПВТ не учитывали стоимость сопроводительной терапии, а также затрат на лабораторный мониторинг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первыми препаратами для проведения ПВТ у пациентов, перенесших трансплантацию печени, были стандартные интерфероны. Однако в связи с крайне низкой эффективностью от их использования очень быстро отказались, и на смену пришли ПИФН, которые в сочетании с РБВ в течение почти десяти лет были единственным средством лечения возвратной HCV-инфекции в трансплантате.

В клинической практике в настоящее время используются следующие схемы двойной интерферон-содержащей ПВТ:

- ПИФН альфа-2а в дозе 180 мкг, подкожно, 1 раз в неделю в сочетании с РБВ в дозе 1000–1200 мг/сут (в зависимости от массы тела), внутрь, ежедневно;
- ПИФН альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг, подкожно, 1 раз в неделю в сочетании с РБВ в дозе 800–1200 мг/сут (в зависимости от массы тела), внутрь, ежедневно.

Эффективность данных схем очень сильно варьирует – от 8 до 87,5% (табл. 1) и в значительной мере зависит от генотипа вируса гепатита С (ВГС) – генотип 1 (ГТ 1) или другие генотипы (НеГТ 1). Оптимальной длительностью терапии большинство исследователей считают 48 недель, хотя некоторые авторы допускают сокращение до 24 недель у пациентов, инфицированных ВГС НеГТ 1.

Средняя эффективность ПВТ у пациентов, инфицированных ВГС ГТ 1, составила 29,0%, а у пациентов, инфицированных ВГС НеГТ 1 – 69,3%.

Разработка и регистрация препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) позволила значительно повысить эффективность ПВТ с использованием ПИФН и РБВ у пациентов, инфицированных ВГС ГТ 1 (табл. 2).

Средняя эффективность ПВТ с использованием Телапревира составила 55,6%, Боцепревира – 58,1%.

Несмотря на более высокую эффективность, использование Телапревира и Боцепревира у пациентов после трансплантации печени резко ограниче-

Таблица 1

Эффективность терапии с использованием ПИФН и РБВ
The effectiveness of therapy using a PIFN and RBV

Автор	Число пациентов	Распределение пациентов по генотипу ВГС, человек	Длительность ПВТ, недели	Эффективность ПВТ, %
Hashemi N. et al. [10]	30	ГТ 1 – 23	48	57,0
		НеГТ 1 – 7	24	71,0
Babatin M. et al. [11]	13	ГТ 1 – 8	48	12,5
		НеГТ 1 – 5	48	60,0
Biselli M. et al. [12]	20	ГТ 1 – 16	48	37,0
		НеГТ 1 – 4	48	75,0
Berenguer M. et al. [13]	67	ГТ 1 – 62	48	30,6
		НеГТ 1 – 5	48	60,0
Oton E. et al. [14]	54	ГТ 1 – 50	48	40,0
		НеГТ 1 – 4	24 – 48	75,0
Neumann U. et al. [15]	25	ГТ 1 – 20	48	30,0
		НеГТ 1 – 5	48	60,0
Picciotto F.P. et al. [16]	61	ГТ 1 – 53	48	18,9
		НеГТ 1 – 8	24	87,5
Angelico M. et al. [17]	32	ГТ 1 – 25	48	40,0
		НеГТ 1 – 7	48	71,0
Carrion J.A. et al. [18]	50	ГТ 1 – 50	48	32,0
Sharma P. et al. [19]	27	ГТ 1 – 27	48	33,3
Zimmermann T. et al. [20]	26	ГТ 1 – 23	48	13,0
		НеГТ 1 – 3	48	66,7
Castells L. et al. [21]	48	ГТ 1 – 48	48	33,3
Toniutto P. et al. [22]	12	ГТ 1 – 12	48	8,0
Lodato F. et al. [23]	53	ГТ 1 – 53	48	14,0
Хубутя М.Ш. и др. [24]	33	ГТ 1 – 33	48 – 72	27,3
Эсауленко Е.В. и др. [25, 26]	14	ГТ 1 – 8	48	37,5
		НеГТ 1 – 6	48	66,6

Таблица 2

Эффективность тритерапии с использованием ПИФН, РБВ и ПППД
The effectiveness of triple therapy using a PIFN, RBV and DAAD

Автор	Число пациентов	Эффективность ПВТ, %
Coilly A. et al. [27]	37	ПИФН + РБВ + Телапревир – 20,0
		ПИФН + РБВ + Боцепревир – 71,0
Pungprapong S. et al. [28]	60	ПИФН + РБВ + Телапревир – 67,0
		ПИФН + РБВ + Боцепревир – 45,0
Werner C.R. et al. [29]	9	ПИФН + РБВ + Телапревир – 89,0
Ann Brown K. et al. [30]	46	ПИФН + РБВ + Телапревир – 46,0
Faisal N. et al. [31]	76	ПИФН + РБВ + Телапревир – 61,5
		ПИФН + РБВ + Боцепревир – 58,3
Werner C.R. et al. [32]	14	ПИФН + РБВ + Телапревир – 50,0

но наличием межлекарственных взаимодействий с основными иммунодепрессантами – Циклоспорином А и Такролимусом, приводящим к 30–80-кратному повышению концентрации иммунодепрессантов в сыворотке крови [28, 33, 34].

Результаты использования Симепревира у пациентов после трансплантации представлены в край-

не ограниченном числе публикаций [35], эффективность составила 64,3%.

С 2015 года в России началась новая эра противовирусной терапии ХГС – безинтерфероновые режимы. Применение ПППД в безинтерфероновых схемах позволяет значительно увеличить терапевтическую эффективность при развитии возвратной

НСV-инфекции у пациентов после трансплантации печени.

Анализ клинических рекомендаций EASL и AASLD/IDSA демонстрирует достаточно большой выбор безинтерфероновых схем ПВТ с использованием ПППД (табл. 3).

Эффективность применения Дасабувира + Паритапревира, бустированного ритонавиром + Омбитасвир в сочетании с РБВ в течение 24 недель у 34 пациентов с минимальным фиброзом ($\leq F2$), инфицированных ВГС ГТ 1, составила 97,1% (клиническое исследование CORAL-1) [36].

Софосбувир + РБВ в течение 24 недель был эффективен у 75% пациентов с F0 – 3 и 63% с F4 (класс А по Чайлд–Туркотт–Пью) [37]. Клиническое исследование применения Софосбувира и РБВ в течение 24 недель у 40 пациентов (из них 33 – ВГС ГТ 1) продемонстрировало эффективность данной схемы в 70% случаев [38].

Клинические исследования SOLAR-1 и SOLAR-2 включали пациентов с различными степенями фиброза (212 пациентов с F0 – 3, 118 – с циррозом класса А по Чайлд–Туркотт–Пью и 114 – с циррозом классов В и С по Чайлд–Туркотт–Пью), инфицированных ВГС ГТ 1 и 4. Применение Софосбувира + Ледипасвира в сочетании с РБВ у пациентов без фиброза в течение 12 недель было эффективно в 95%, в течение 24 недель – в 99% случаев. Эффективность данной схемы терапии у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом была сопоставима – 97% при длительности терапии 12 или 24 недели и 90–94% (длительность терапии 12 и 24 недели) соответственно. У пациентов с декомпенсированным циррозом эффективность была значительно ниже – 50% при длительности лечения 12 недель и 78% при длительности 24 недели [39, 40].

Эффективность схемы Софосбувир + Даклатасвир + РБВ (клиническое исследование ALLY-1), применяемой в течение 12 недель у 53 пациентов (из них – 16 с циррозом печени), составила 94% (без учета генотипа) и 95% у пациентов, инфицированных ВГС ГТ 1 [41].

Клиническое исследование по эффективности и безопасности применения Софосбувира и Симепревира с или без РБВ у пациентов, инфицированных ВГС ГТ 1 и перенесших трансплантацию печени (GALAXY), завершилось в январе 2016 года и результаты пока недоступны [42]. Однако результаты применения данной схемы в реальной клинической практике известны. Так, лечение 123 пациентов (ВГС ГТ 1а у 60%, F3 – 4 у 30%) схемой Софосбувир + Симепревир + РБВ в течение 12 недель продемонстрировало эффективность в 90% случаев [43], 63 пациентов (ВГС ГТ 1а у 57%, F3 – 4 у 36%) схемой без использования РБВ – в 93,4% [44]. По данным Hepatitis C Therapeutic Registry and Research Network, терапия ХГС с использованием Софосбувира и Симепревира у 119 пациентов и у 32 с добавлением РБВ в течение 12 недель позволила достичь УВО12 в 88% случаев [45]. Метаанализ 9 исследований (325 пациентов) показал частоту достижения УВО у 88% пациентов [46].

Одним из ключевых вопросов при выборе препаратов для противовирусной терапии у пациентов, перенесших трансплантацию печени, являются межлекарственные взаимодействия с иммунодепрессантами. Согласно Рекомендациям EASL, сочетание комбинации Дасабувир + Паритапревир, бустированный ритонавиром + Омбитасвир с основными иммунодепрессантами (Такролимус, Циклоспорин А, микофенолаты) может приводить к необходимости коррекции доз

Таблица 3

Безинтерфероновые режимы ПВТ у пациентов, перенесших трансплантацию печени
Interferon-free regimen of AVT in patients undergoing liver transplantation

Рекомендации EASL [8]	Рекомендации AASLD/IDSA [9]
ВГС, генотипы 1, 4, 5, 6 Софосбувир + Ледипасвир + РБВ (12 нед.)	ВГС, генотипы 1, 4 Софосбувир + Ледипасвир + РБВ (12 нед.) Софосбувир + Ледипасвир (24 нед.)
ВГС, генотип 1 Софосбувир + Симепревир + РБВ (12 нед.)	ВГС, генотип 1 Софосбувир + Симепревир +/- РБВ (12 нед.)
ВГС, генотип 1b Дасабувир + Паритапревир, бустированный ритонавиром + Омбитасвир + РБВ (12 нед.)	ВГС, генотип 1 Дасабувир + Паритапревир, бустированный ритонавиром + Омбитасвир + РБВ (24 нед.)
ВГС, генотип 1a, цирроз Дасабувир + Паритапревир, бустированный ритонавиром + Омбитасвир + РБВ (24 нед.)	
ВГС, генотип 2 Софосбувир + РБВ (12 нед.)	ВГС, генотип 2 Софосбувир + РБВ (24 нед.)
ВГС, все генотипы Софосбувир + Даклатасвир + РБВ (12 нед.)	ВГС, генотип 3 Софосбувир + РБВ (24 нед.)

Таблица 4

Режимы ПВТ для пациентов с возвратной HCV-инфекцией, вызванной ВГС ГТ 1**Regimes of AVT for patients with recurrent HCV-infection with HCV GT 1**

Режим ПВТ	Дозы препаратов	Длительность ПВТ, недели	Эффективность, %
ПИФН + РБВ	ПИФН альфа-2а – 180 мкг/нед. или ПИФН альфа-2b – 1,5 мкг/кг/нед. РБВ – 15 мг/кг/сут.	48	29,0
ПИФН + Симепре- вир + РБВ	ПИФН альфа-2а – 180 мкг/нед. или ПИФН альфа-2b – 1,5 мкг/кг/нед. Симепревир – 150 мг/сут РБВ – 15 мг/кг/сут	24–48	64,3
Дасабувир + Парита- превир, бустирован- ный ритонавиром + Омбитасвир + РБВ	Дасабувир – 500 мг/сут Паритапревир, бустированный ритонавиром – 75/50 мг Омбитасвир – 12,5 мг РБВ – 15 мг/кг/сут	12–24	97,1

Таблица 5

Стоимость курса ПВТ**Cost of course AVT**

Режим ПВТ	Цена за упаковку, рубли	Длительность ПВТ, недели	Стоимость курса, рубли
ПИФН + РБВ	ПИФН – 8 600 (1 шпр.) РБВ – 526 (30 таб.)	48	418 026
ПИФН + Симепревир + РБВ	ПИФН – 8 600 (1 шпр.) Симепревир – 370 000 (28 таб.) РБВ – 526 (30 таб.)	24	1 331 128
		48	1 552 256
Дасабувир + Паритапре- вир, бустированный ритонавиром + Омбита- свир + РБВ	Дасабувир + Паритапревир, бустированный ритонавиром, + Омбитасвир – 270 000 (28 таб.) РБВ – 526 (30 таб.)	12	812 870
		24	1 622 574

препаратов и более тщательного мониторинга [8]. Даклатосвир не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию иммунодепрессантов [8]. Безопасность и эффективность применения комбинированной терапии с включением Асунапревира у пациентов после трансплантации печени не изучалась, что ограничивает возможность его назначения данной группе пациентов [47]. Симепревир не рекомендуется назначать пациентам, получающим Циклоспорин А, в связи с клинически значимым повышением концентрации Симепревира, однако возможно его применение у пациентов, получающих Такролимус [9]. Клинические исследования Софосбувира и Ледипасвира показали возможность их применения у пациентов, получающих Циклоспорин А или Такролимус [48].

Вместе с тем, в нашей стране на настоящий момент в связи с отсутствием доступа к Софосбувиру* выбор терапевтических схем у реципиентов печени ограничен комбинацией Дасабувир + Паритапревир, бустированный ритонавиром + Омбитасвир в

сочетании с РБВ для пациентов, инфицированных ВГС ГТ 1. Для пациентов, инфицированных ВГС НеГТ 1, доступных безинтерфероновых схем нет.

Таким образом, для пациентов с возвратной HCV-инфекцией печени, вызванной ВГС ГТ 1, возможны три режима терапии: двойная интерферон-терапия, тритерапия с включением ПППД, безинтерфероновый режим. Дозы препаратов, длительность терапии и ее эффективность представлены в табл. 4.

Стоимость одного курса ПВТ с учетом рекомендуемой длительности лечения приведена в табл. 5.

Обращает на себя внимание четырехкратная разница в стоимости одного курса ПВТ для режимов, содержащих и не содержащих интерфероны (418 026 против 1 622 574 рублей соответственно).

Однако оценка стоимости одного излеченного пациента (табл. 6) демонстрирует совершенно иную картину – безинтерфероновый режим при длительности лечения 24 недели сопоставим по стоимости с двойной интерферон-содержащей терапией

* На момент поступления статьи в редакцию другие варианты противовирусных препаратов были недоступны на российском рынке. – Прим. ред.

Таблица 6

Стоимость одного излеченного пациента
Cost of one cured patient

Режим ПВТ	Стоимость одного излеченного пациента, руб.
ПИФН + РБВ	1 441 468,96
ПИФН + Симепревир + РБВ	При длительности ПВТ 24 недели: 2 070 183,51 При длительности ПВТ 48 недель: 2 414 083,98
Дасабувир + Паритапревир, бустированный Ритонавиром + Омбитасвир + РБВ	При длительности ПВТ 12 недель: 837 147,27 При длительности ПВТ 24 недели: 1 671 033,99

(1 671 033,99 и 1 441 468,96 рубля соответственно), а при 12-недельном курсе – дешевле в 1,7 раза. Схема с использованием Симепревира дороже безинтерферонового режима в 1,5–2,9 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение ПВТ с использованием ПИФН и РБВ низкоэффективно и высокзатратно. Пациенты с ХГС, перенесшие ТП, нуждаются в проведении противовирусной терапии с использованиемПППД, что позволит снизить прежде всего летальность от данного заболевания и потребность в повторной ТП.

Дасабувир + Паритапревир, бустированный ритонавиром + Омбитасвир, зарегистрированный в 2015 г. на территории РФ под торговым названием Викайра Пак (ООО «ЭббВи»), является оптимальным вариантом, как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения экономической составляющей при длительности лечения как 24, так и 12 недель.

Регистрация и внедрение в клиническую практику новыхПППД позволит существенно расширить арсенал средств для лечения возвратной HCV-инфекции, в том числе у пациентов, инфицированных ВГС HeГТ 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гранов АМ, Гранов ДА, Жеребцов ФК, Герасимова ОА, Боровик ВВ, Осовских ВВ и др. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (4): 11–16. DOI:10.15825/1995-1191-2012-4-11-16. Granov AM, Granov DA, Zherebtsov FK, Gerasimova OA, Borovik VV, Osovskikh VV et al. Liver transplantation. A single center experience of 100 cases. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2012; 14 (4): 11–16. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-11-16 [In Russ, English abstract].
2. Герасимова ОА, Гранов ДА, Жеребцов ФК. Сравнительная оценка результатов трансплантации печени больным с циррозом вирусной этиологии и аутоиммунными заболеваниями печени. Данные одного центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (1): 36–40. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-1-36-40. Gerasimova OA, Granov DA, Zherebtsov FK. Comparative results of liver transplantation
3. Firpi RJ, Clark V, Soldevila-Pico C et al. The natural history of hepatitis C cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2009; 15: 1063–1071.
4. Эсауленко ЕВ, Сухорук АА, Герасимова ОА, Жеребцов ФК. Естественное течение хронического гепатита С после трансплантации печени. *Инфекционные болезни*. 2014; 12 (1): 22–27. Esaulenko EV, Sukhoruk AA, Gerasimova OA, Zherebcov FK. Estestvennoe techenie hronicheskogo gepatita C posle transplantacii pecheni. *Infekcionnye bolezni*. 2014; 12 (1): 22–27. [In Russ, English abstract].
5. Козлова АВ, Чжао АВ. Особенности течения возвратной HCV-инфекции у больных после трансплантации печени по поводу цирроза HCV-этиологии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011; 6: 11–16. Kozlova AV, Chzhao AV. Osobennosti techenija vozvratnoj HCV-infekcii u bol'nyh posle transplantacii pecheni po povodu cirroza HCV-jetiologii. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii*. 2011; 6: 11–16. [In Russ, English abstract].
6. Яковлев АА, Эсауленко ЕВ, Погромская МН, Федуняк ИП, Мусатов ВВ. Рациональная маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015; 1: 3–8. Jakovlev AA, Esaulenko EV, Pogromskaja MN, Fedunjak IP, Musatov VB. Racional'naja marshrutizacija pacientov s hronicheskimi virusnymi gepatitami. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii*. 2015; 1: 3–8. [In Russ].
7. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука, М.В. Маевской. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; 23 (2): С. 41–70. Rekomendacii po diagnostike i lecheniju vzroslyh bol'nyh gepatitom C. Pod red. V.T. Ivashkina, N.D. Jushhuka, M.V. Maevskoj. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2013; 23 (2): S. 41–70. [In Russ].
8. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*. 2015; 63: 199–236.
9. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSА Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015; 62 (3): 932–954.

10. Hashemi N, Araya V, Tufail K, Thummalakunta L, Feysa E, Azhar A et al. An extended treatment protocol with pegylated interferon and ribavirin for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2011; 3 (7): 198–204.
11. Babatin M, Schindel L, Burak KW. Pegylated-interferon alpha 2b and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation: from a Canadian experience to recommendations for therapy. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19: 359–365.
12. Biselli M, Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Loggi E, Bonvicini F et al. Pegylated interferon plus ribavirin for recurrent hepatitis C infection after liver transplantation in naive and nonresponder patients on a stable immunosuppressive regimen. *Dig Liver Diseases.* 2006; 38: 27–32.
13. Berenguer M, Palau A, Fernandez A, Benlloch S, Aguilera V, Prieto M et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transplant.* 2006; 12: 1067–1076.
14. Oton E, Barcena R, Moreno-Planas JM, Cuervas-Mons V, Moreno-Zamora A, Barrios C et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: viral and histologic response to full-dose peg-interferon and ribavirin. *Am J Transplant.* 2006; 6: 2348–2355.
15. Neumann U, Puhl G, Bahra M, Berg T, Langrehr JM, Neuhaus R et al. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation.* 2006; 82: 43–47.
16. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol.* 2007; 46: 459–465.
17. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, Lenci I, Burra P, Donato MF et al. A randomized study on peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol.* 2007; 46: 1009–1017.
18. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2007; 132: 1746–1756.
19. Sharma P, Marrero JA, Fontana RJ, Greenson JK, Conjeevaram H, Su GL et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence. *Liver Transplant.* 2007; 13: 1100–1108.
20. Zimmermann T, Bocher WO, Biesterfeld S, Zimmermann A, Kanzler S, Greif-Higer G et al. Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transplant Int.* 2007; 20: 583–590.
21. Castells L, Vargas V, Allende H et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005; 43 (1): 53–59.
22. Toniutto P, Fabris C, Fumo E et al. Pegylated versus standard interferon- α in antiviral regimens for post-transplant recurrent hepatitis C: comparison of tolerability and efficacy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2005; 20 (4): 577–582.
23. Lodato F, Berardi S, Gramenzi A et al. Clinical trial: peg-interferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of genotype-1 hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2008; 28 (4): 450–457.
24. Хубутия МШ, Сюткин ВЕ, Салиенко АА, Карандашова ИВ, Долгин ВА, Чуланов ВП и др. Лечение гепатита С у реципиентов печени в Московском центре трансплантации печени в течение 10 лет. *Трансплантология.* 2013; 2: 5–13. Hubutija MSh, Sjutkin VE, Salienko AA, Karandashova IV, Dolgin VA, Chulanov VP i dr. Lechenie gepatita C u recipientov pecheni v Moskovskom centre transplantacii pecheni v techenie 10 let. *Transplantologija.* 2013; 2: 5–13. [In Russ, English abstract].
25. Эсауленко ЕВ, Сухорук АА. Обоснование использования безинтерфероновых терапевтических схем при хроническом гепатите С после трансплантации печени. *Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра» 26–27 октября 2015 года.* Под общ. ред. акад. РАН В.И. Покровского. МО, Ногинск: АНАЛИТИКА РОДИС, 2015: 86–90. Esaulenko EV, Sukhoruk AA. Obosnovanie ispol'zovaniya bezinterferonovyh terapevticheskikh shem pri hronicheskom gepatite C posle transplantacii pecheni. *Materialy VI Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Infekcionnye bolezni kak mezhdisciplinarnaja problema – vchera, segodnja, zavtra» 26–27 oktjabrja 2015 goda.* Pod obshh. red. akad. RAN V.I. Pokrovskogo. MO, Noginsk: ANALITIKA RODIS, 2015: 86–90. [In Russ].
26. Сухорук АА, Эсауленко ЕВ, Яковлев АА, Хомченко ИВ. Эффективность противовирусной терапии рецидива хронического гепатита С у пациентов, перенесших трансплантацию печени. *Журнал инфектологии.* 2013; 5 (3): 35–39. Sukhoruk AA, Esaulenko EV, Jakovlev AA, Homchenko IV. Jeffektivnost' protivovirusnoj terapii recidiva hronicheskogo gepatita C u pacientov, perenessih transplantaciju pecheni. *Zhurnal infektologii.* 2013; 5 (3): 35–39. [In Russ, English abstract].
27. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol.* 2014; 60: 78–86.
28. Pungpapong S, Aql BA, Koning L, Murphy JL, Henry TM, Ryland KL et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19: 690–700.
29. Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, Nadalin S, Königsrainer A, Malek NP et al. Telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study providing safety and efficacy data. *Liver Transpl.* 2012; 18: 1464–1470.
30. Ann Brown K, Russo M, Levitsky J, Yoshida E, Vargas H, Bsharat M et al. Twice – daily Telaprevir in combination

- with Peginterferon alfa 2 α /ribavirin in genotype 1 HCV Liver Transplant recipients: Interim week 16 Safety and Efficacy Results on the Prospective, Multicenter RE-FRESH Study. *Hepatology*. 2013; 58: 4.
31. Faisal N, Yoshida EM, Bilodeau M, Wong P, Ma M, Burak KW et al. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective for hepatitis C recurrence after liver transplant: a multicenter experience. *Ann Hepatol*. 2014; 13: 525–532.
 32. Werner CR, Egetemeyr DP, Nadalin S, Königsrainer A, Malek NP, Lauer UM et al. Treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C post-liver transplantation: single center experience with telaprevir-based triple therapy. *Gastroenterol*. 2014; 52: 27–34
 33. Garg V, van HR, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology*. 2011; 54: 20–27.
 34. Charlton M. Telaprevir, boceprevir, cytochrome P450 and immunosuppressive agents – a potentially lethal cocktail. *Hepatology*. 2011; 54: 3–5.
 35. Ikegami T, Yoshizumi T, Yoshida Y, Kurihara T, Harimoto N, Itoh S et al. Telaprevir versus simeprevir for the treatment of recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2015 Jun 19. doi: 10.1111/hepr.12546. [Epub ahead of print]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096514#>.
 36. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown RJr et al. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2375–2382.
 37. Price JC, Terrault NA. Treatment of Hepatitis C in Liver Transplant Patients: Interferon OUT, Direct Antiviral Combos IN. *Liver Transpl*. 2015; 21 (4): 423–434.
 38. Gilead Sciences. Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin in Adults With Recurrent Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Post Liver Transplant (NCT01687270) December 2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687270?term=NCT01687270&rank=1>.
 39. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown JrRS et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015; 149: 649–659.
 40. Reddy KR, Everson G, Flamm S, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post-transplant recurrence: preliminary results of a prospective multicenter study. Abstract # 8. *Hepatology*. 2014; 60: 200A.
 41. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R et al. Daclatasvir, Sofosbuvir and Ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: Phase 3 ALLY-1 Study. 50th EASL; Vienna, Austria; April 22–26, 2015. Abst. LO8.
 42. Janssen Scientific Affairs. An Efficacy and Safety Study of Simeprevir and Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Participants With Recurrent Genotype 1 Hepatitis C Post-Orthotopic Liver Transplant (GALAXY) (NCT02165189) January 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165189?term=An+Efficacy+and+Safety+Study+of+Simeprevir+and+Sofosbuvir&rank=1>.
 43. Pungpapong S, Aqel B, Leise M et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology*. 2015; 61: 1880–1886.
 44. Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D, O'Brien C, Martin P, Bhamidimarri KR et al. Sofosbuvir and Simeprevir for Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl*. 2015; 21 (6): 823–830.
 45. Brown RSJr, O'Leary JG, Reddy KR, Kuo A, Morelli GJ, Burton JR Jr et al. Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real-world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. *Liver Transplantation*. 2016; 22 (1): 24–33.
 46. Nguyen NH, Yee BE, Chang C, Jin M., Lutchman G, Lim JK et al. Nguyen Tolerability and effectiveness of sofosbuvir and simeprevir in the post-transplant setting: systematic review and metaanalysis. *BMJ Open Gastro*. 2015; 2: e000066.
 47. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сунвепра. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=374742&t=Instrukcija+po+primeneniju+lekarstvennogo+preparata+dlja+medicinskogo+primeneniya+Sunvepra. Available from: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=374742&t=\[In Russ\]](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=374742&t=[In+Russ]).
 48. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatology*. 2016; 63: 634–643.

Статья поступила в редакцию 08.04.2016 г.

The article was submitted to the journal on 08.04.2016