

Оптимизация противовирусной терапии – роль рибавирина

Dusheiko G., Nelson D., Reddy K.

Рибавирин — это аналог гуанозина, который сам по себе обладает слабой противовирусной активностью, но значительно повышает эффективность стандартного и пегилированного интерферона в лечении HCV-инфекции. Точный механизм действия рибавирина не установлен. Его применение позволяет повысить частоту стойкого вирусологического ответа за счет усиления противовирусного эффекта и профилактики рецидивов. Результаты нескольких исследований подтвердили, что применение рибавирина в более высоких дозах приводит к повышению частоты стойкого вирусологического ответа, в том числе у «трудных больных» гепатитом

С. Чтобы обеспечить высокую частоту стойкого ответа, необходимо по возможности избегать снижения доз рибавирина и поддерживать его постоянные уровни в плазме. Это позволяет предупредить увеличение виремии и развитие рецидива. Рибавирин обладает длительным периодом полувыведения за счет накопления в крови, а его побочные эффекты включают в себя гемолитическую анемию. При выборе оптимальной дозы следует поддерживать баланс между эффективностью и риском развития нежелательных реакций. В статье обсуждается роль рибавирина при оптимизации комбинированной противовирусной терапии.

Введение

Рибавирин — это аналог гуанозина, который широко применяется в комбинации с пегилированным интерфероном у больных хроническим гепатитом С. Несмотря на 20-летние исследования, точный механизм действия его не установлен. Ключевые этапы разработки современных схем лечения хронического гепатита С рассматриваются в опубликованных ранее обзорах [1,2]. До появления рибавирина частота стойкого вирусологического ответа на монотерапию стандартным интерфероном- α составляла всего 10–20%. Присоединение к нему рибавирина привело к увеличению этого показателя до 30–40%. Лечение пегилированным интерфероном- α в комбинации с рибавирином позволило добиться дальнейшего увеличения частоты стойкого вирусологического ответа, который впервые превысил 50%. В результате эта комбинация стала стандартом лечения больных хроническим гепатитом С [1–3].

Результаты исследования Hadziyannis и соавт. [4] (табл. 1) позволили оценить роль дозы рибавирина и длительности лечения у больных с HCV-инфекцией. У больных с генотипом 1 HCV частота стойкого вирусологического ответа была выше при проведении 48-недельного курса противовирусной терапии пегинтерфероном α -2 а (Пегасис, Roche) и рибавирином (Копегус, Roche), в то время как у пациентов с генотипами 2 и 3 она оказалась одинаково высокой при назначении 24- и 48-недельного курса лечения. У пациентов с генотипом 1 результаты улучшались при применении более высокой дозы рибавирина (1000 мг, если масса тела составляла <75 кг, и 1200 мг — >75 кг). В то же время у больных с генотипами 2 и 3 увеличение дозы рибавирина с 800 мг до 1000/1200 мг не сопровождалось увеличением частоты стойкого вирусологического ответа. Это исследование стало основой индивидуализации противовирусной терапии у больных с различными генотипами вируса. Позднее были проведены другие исследования, целью которых было изучение оптимальных схем применения рибавирина. В данной статье рассматриваются современные представления о роли этого препарата в комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С, в том числе значение стартовой дозы рибавирина, длительности применения и приверженности к лечению. Кроме того, обсуждаются результаты пилотных и продолжающихся исследований, в которых изучаются подходы к оптимизации терапии рибавирином в особых группах пациентов, в том числе «трудных» (например, с генотипом 1, более высокими массой тела и вирусной нагрузкой).

Таблица 1. Дизайн исследований, обсуждающихся в обзоре

Исследование	Выборка	n	Доза пэгинтерферона-α	Доза рибавирина
Hadziyannis et al. [4]	Все генотипы	1311	ПЭГ-ИФН α-2a 180 мкг/нед 24 или 48 нед	800 или 1000/1200 мг/сут
Fried et al. [24]	Все генотипы	1121	ПЭГ-ИФН α-2a 180 мкг/нед 48 нед	1000/1200 мг/сут
Bronowicki et al. [35]	Генотип 1	516	ПЭГ-ИФН α-2a 180 мкг/нед 48 нед	800 мг/сут
Bain et al. [28]	Генотип 1	720	ПЭГ-ИФН α-2a 180 мкг/нед 48 нед	800 или 1000/1200 мг/сут
Manns et al. [23]	Все генотипы	1530	ПЭГ-ИФН α-2b 1,5 мкг/кг/нед или 1,5 мкг/кг/нед, а затем 0,5 мкг/кг/нед 48 нед	800 или 1000/1200 мг/сут
Fried et al. [30]	Генотип 1, ВВН, масса тела >85 кг	187	ПЭГ-ИФН α-2a 180 или 270 мкг/нед 48 нед	1200/1600 мг/сут
Lindhal et al. [31]	Генотип 1, ВВН	10	ПЭГ-ИФН α-2a 180 мкг/нед 48 нед	В среднем 2540 мг/сут
PROGRESS (идет набор больных)	Генотип 1, ВВН, масса тела >85 кг	1140	ПЭГ-ИФН α-2a 180 или 360 мкг/нед 12 нед, а затем 180 мкг/нед 48 нед	1200 или 1400/1600 мг/сут
Shiffman et al. [37]	Генотип 1	150	ПЭГ-ИФН α-2b 1,5 мкг/кг/нед 48 нед	800-1600 мг/сут +ЭПО

ВВН – высокая вирусная нагрузка, ЭПО – эпозин альфа

Механизм действия рибавирина

Высокая активность рибавирина в отношении HCV не подтверждена [5–9], а его механизм действия остается не совсем понятным. Существуют различные теории, объясняющие действие рибавирина, которые рассматривают в обзоре Dixit и Perelson [10] (*рис. 1*).

Во-первых, рибавирин может оказывать прямое ингибирующее действие на репликацию HCV RNA (*рис. 1*, мишень 1) [11,12]. Хотя монотерапия рибавирином вызывала снижение уровня HCV RNA, этот эффект был небольшим (примерно на 0,5 log) и преходящим [12]. Во-вторых, высказано предположение, что рибавирин ингибирует активность фермента хозяина — инозинмонофосфат дегидрогеназы (IMPDH) (*рис. 1*, мишень 2) [13]. Это приводит к истощению внутриклеточных запасов гуанозинтрифосфата и ингибированию репликации вируса за счет уменьшения количества гуанозинмонофосфата, который необходим для синтеза вирусной РНК, или использования гуанозинтрифосфата, сопровождающегося увеличением числа мутаций вируса. В-третьих, рибавирин может оказывать иммуномодулирующее действие (*рис. 1*, мишень 3) [14]. Усиление клеточного иммунитета может способствовать эрадикации вируса. И наконец, в соответствии с самой последней и наиболее привлекательной теорией рибавирин уменьшает инфекционность и/или

патогенность HCV за счет увеличения частоты мутаций во время репликации вируса (*рис. 1*, мишень 4). При репликации вируса иногда возникают случайные «ошибки», которые приводят к появлению квазивидов [15]. При внедрении рибавирина в геном вместо гуанозина увеличивается частота мутаций, что может привести к так называемым «катастрофическим ошибкам» [16–18]. Накапливаются данные о том, что указанные свойства рибавирина могут определять его противовирусную активность в отношении других вирусов. Однако эта теория была подвергнута сомнению некоторыми исследователями, которые не выявили увеличения частоты мутаций при применении рибавирина [19].

Недавно Feld и соавт. показали [20], что рибавирин оказывает влияние на экспрессию генов у больных хроническим гепатитом С. Применение рибавирина усиливало вызванную интерфероном экспрессию генов в биоптатах печени, особенно у пациентов с быстрым вирусологическим ответом. Напротив, у пациентов с медленным ответом после лечения рибавирином наблюдались более выраженные изменения ингибирующих сигналов интерферона.

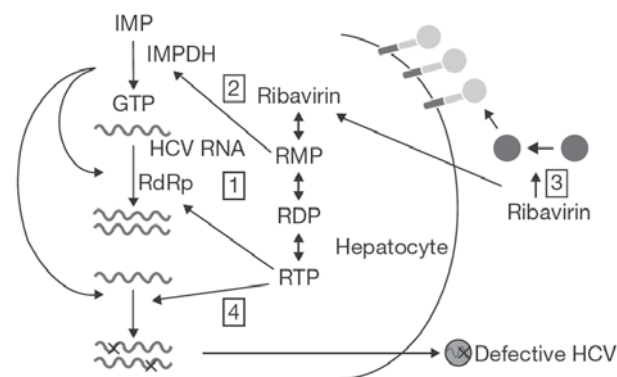
Хотя точный механизм действия рибавирина не установлен, его клинический эффект хорошо изучен и рассматривается ниже. Вклад рибавирина в достижение конечной цели противовирусной терапии — стойкий вирусологический ответ — продолжает изучаться.

Оптимальные доза и длительность терапии рибавирином в комбинации с пэгинтерфероном-α

После появления пегилированных интерферонов в клинических исследованиях в основном изучается эффективность еженедельных инъекций этих препаратов и ежедневного применения рибавирина. С помощью математического моделирования установлено, что вирусная нагрузка в ответ на интерферонотерапию снижается в две или возможно три фазы [21]. В одном исследовании было показано, что третья фаза (которая начинается примерно через 7–28 дней) значительно ускоряется у пациентов, получающих пэгинтерферон α-2 а в комбинации с рибавирином, по сравнению с пациентами, которым проводится монотерапия пэгинтерфероном α-2 а [22]. Авторы этого исследования пришли к выводу о том, что комбинированная терапия способствует восстановлению иммунного ответа, а эффект рибавирина проявляется на раннем этапе лечения.

Усиление раннего ответа на комбинированную терапию приводит также к повышению частоты стойкого вирусологического ответа [4,23,24]. В исследовании Fried и соавт. [24] (табл. 1) был рандомизирован 1121 пациент, а анализ результатов лечения проводили у всех больных, получивших по крайней мере одну дозу противовирусных препаратов. Проводили лечение пэгинтерфероном α-2 а 180 мкг/нед и рибавирином 1000/1200 мг/сут в течение 48 недель (n=453), интерфероном α-2 б (3 млн. МЕ три раза в неделю) и рибавирином 1000/1200 мг/сут в течение 48 недель (n=444) или пэгинтерфероном α-2 а и плацебо в течение 48 недель (n=224). Частота вирусологического ответа в конце курса комбинированной противовирусной терапии (69%) была незначительно выше, чем после монотерапии пэгинтерфероном α-2 а (59%), в то время как частота стойкого вирусологического ответа у больных, получавших пэгинтерферон α-2 а в комбинации с рибавирином, была значительно выше (56%), чем у пациентов, которые получали один

Рис. 1. Современные представления о механизмах действия рибавирина



(1) Прямое ингибирование репликации вируса, (2) ингибирование инозинмонофосфат дегидрогеназы, (3) иммуномодуляция, (4) мутагенные свойства [10]. GTP – гуанозинтрифосфат, IMP – инозинмонофосфат, RdRp – РНК-зависимая РНК-полимераза, RMP, RDP и RTP – рибавирин моно-, ди- и трифосфат

пэгинтерферон α-2 а (29%). Разница частоты стойкого вирусологического ответа была связана с высокой частотой рецидивов после монотерапии (51% против 19% у пациентов, получавших комбинированную терапию) [24]. В последующем исследовании у 516 больных, получавших пэгинтерферон α-2 а 180 мкг/нед и рибавирин в дозе 800 мг/сут (табл. 1), оценивали результаты более ранней отмены рибавирина у пациентов с генотипом 1, у которых вирус не определялся через 24 недели [25]. К указанному сроку HCV RNA была ниже порога определения (50 МЕ/мл) у 69% больных. Их рандомизировали и продолжали лечение пэгинтерфероном α-2 а и рибавирином или одним пэгинтерфероном α-2 а еще в течение 24 недель. Отмена рибавирина ассоциировалась с увеличением частоты возобновления виремии во время лечения и частоты рецидивов. Соответственно, частота стойкого вирусологического ответа у больных, прекративших прием рибавирина через 24 недели (52,8%), была значительно ниже, чем у пациентов, продолжавших прием препарата до конца курса (68,2%; p=0,004). Это свидетельствует о том, что применение рибавирина имеет ключевое значение для стойкого подавления репликации вируса на фоне лечения пэгинтерфероном и профилактики рецидивов инфекции после завершения противовирусной терапии. В связи с этим прием рибавирина следует по возможности продолжать на протяжении всего курса лечения.

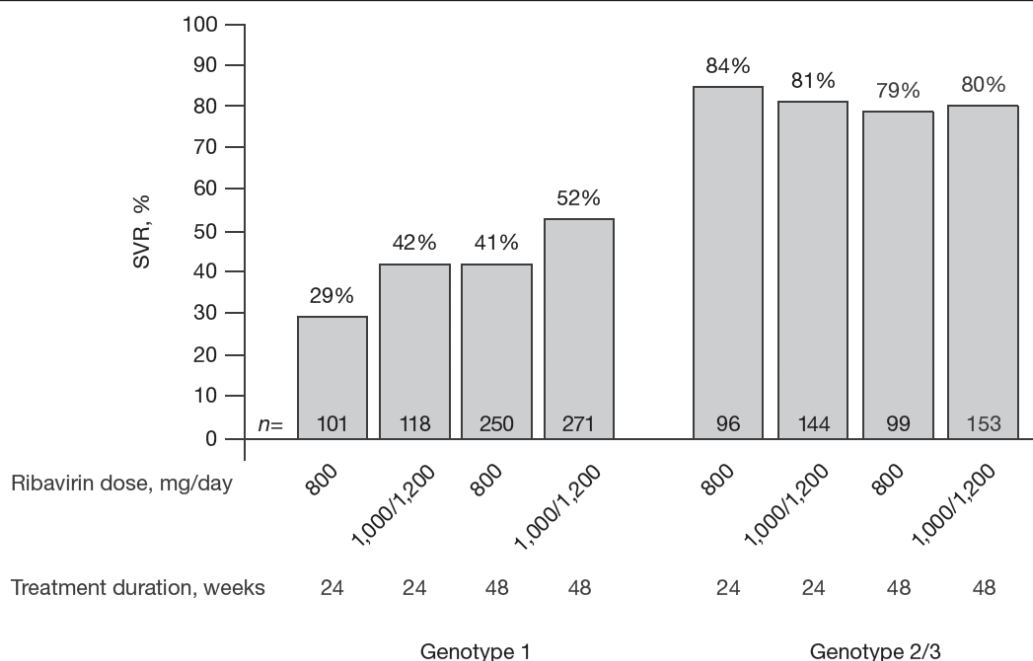
Учитывая важность рибавирина в лечении гепатита С, предпринимались большие усилия, направленные на определение его адекватной стартовой дозы. В крупном международном рандомизированном исследовании III фазы было показано, что оптимальная доза и длительность применения рибавирина в комбинации с пэгинтерфероном α -2 а зависят от генотипа вируса [4]. В этом исследовании были рандомизированы 1311 больных, которые получали пэгинтерферон α -2 а в дозе 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином в дозе 800 мг/сут в течение 24 недель (группа А) или 48 недель (группа С) или в дозе 1000/1200 мг/сут в течение 24 недель (группа В) или 48 недель (группа D). Первичной конечной точкой исследования был стойкий вирусологический ответ — отрицательный результат теста на HCV RNA через 24 недели после завершения лечения (<50 МЕ/мл). У больных с генотипом 1 частота стойкого вирусологического ответа была выше всего после 48-недельного курса противовирусной терапии, предполагавшего применение рибавирина в дозе 1000/1200 мг/сут (52%), и самой низкой, если лечение продолжали в течение 24 недель, а доза рибавирина составляла 800 мг/сут (29%, *рис. 2*). У больных

с генотипами 2 и 3 частота стойкого вирусологического ответа во всех группах была сходной (79–84%) (*рис. 2*). На основании результатов этого исследования больным с генотипом 1 обычно рекомендуют назначать 48-недельный курс лечения пэгинтерфероном α -2 а 180 мкг/нед и рибавирином 1000/1200 мг/сут, в то время как больным с генотипами 2 и 3 достаточно проведения 24-недельного курса лечения и назначения рибавирина в дозе 800 мг/сут. Указанные схемы включены в современные рекомендации [1–3]. Хотя оптимальные схемы лечения больных с генотипом 4 не установлены, им обычно рекомендуют проводить ту же терапию, что и пациентам с генотипом 1 [2].

Роль кумулятивной экспозиции рибавирина и досрочной его отмены у части пациентов

Вероятность стойкого вирусологического ответа увеличивается пропорционально степени приверженности к лечению. При ретроспективном анализе результатов клинического исследования было показано, что частота стойкого ответа у больных с генотипом 1 повышается, если выполняется правило «80/80/80», т. е. больные получают $\geq 80\%$ плановой дозы пэгинтерферона и $\geq 80\%$ пла-

Рис. 2. Выбор оптимальных дозы и длительности применения рибавирина в комбинации с пэгинтерфероном α -2а



Частота стойкого вирусологического ответа у больных, получавших 24- или 48-недельный курсы лечения пэгинтерфероном α -2а в дозе 180 мкг/нед и рибавирином в стандартной подобранной по массе тела дозе 1000/1200 мг/сут или фиксированной дозе 800 мг/сут [4]

Таблица 2. Частота ответа в конце курса противовирусной терапии и стойкого вирусологического ответа у больных с генотипом 1, завершивших лечение пэгинтерфероном α -2a и рибавирином

Приверженность к лечению рибавирином*	n (%)	Ответ в конце терапии, через 48 недель (ETR), n (%)	Стойкий вирусологический ответ (SVR), через 72 недели n (%)**	Рецидив, n (%)	Значение p
Все пациенты	427 (100)	345 (81)	263 (62)	82 (24)	
>97%	245 (57)	200 (82)	163 (67)	37 (19)	
>80-97%	81 (19)	64 (79)	50 (62)	14 (22)	0,0006
>60-80%	68 (16)	57 (84)	39 (57)	18 (32)	
0-60%	33 (7)	24 (73)	11 (33)	13 (54)	

*Независимо от приверженности к лечению пэгинтерфероном α -2a. **Критерием ответа в конце курса противовирусной терапии (ETR) и стойкого вирусологического ответа (SVR) был отрицательный результат теста на HCV RNA через 48 и 72 недели, соответственно. Частоту рассчитывали по отношению к числу пациентов в каждой группе. Частоту рецидивов рассчитывали по отношению к числу больных, у которых не определялась HCV RNA в конце курса терапии. Для расчета значения p применяли метод Cochran-Armitage.

новой дозы рибавирина и продолжают лечение в течение $\geq 80\%$ от запланированного срока. Хотя попытки определения порогового уровня применения противовирусных препаратов, необходимого для успешного лечения, выглядят привлекательными, тем не менее, подобный подход представляется чересчур упрощенным. Связь между экспозицией препарата и вероятностью стойкого вирусологического ответа, вероятно, является более сложной [26].

Недавно были опубликованы результаты изучения связи между кумулятивной экспозицией рибавирина и частотой стойкого вирусологического ответа у больных с генотипом 1 HCV, получавших пэгинтерферон α -2 а 180 мкг/нед и рибавирин 1000/1200 мг/сут [27]. На основании результатов двух крупных рандомизированных исследований [4,24] сравнивали частоту стойкого вирусологического ответа и рецидивов у больных с различной приверженностью к рибавирину в течение 48-недельного курса лечения. Выделяли следующие варианты приверженности к лечению: $\leq 60\%$, 60–80%, 80–97% и $>97\%$. Небольшое снижение приверженности к рибавирину оказывало незначительное влияние на частоту стойкого вирусологического ответа, в то время как последняя значительно снижалась, если приверженность к лечению рибавирину составляла менее 60% от целевой. В целом доля больных, достигших стойкого вирусологического ответа, при приверженности более 97% была в два раза выше, чем при приверженности $\leq 60\%$ (67% и 33%, соответственно, табл. 2). Кроме того, снижение приверженности к лечению рибавирином ассоциировалось с увеличением частоты рецидивов (19% и 54%, табл. 2). Эффект пониженной приверженности к лечению рибавирином проявлялся также у пациентов, у которых она превышала 97% в течение первых 12 недель после начала лечения, но была вариабельной в течение последующих 36 недель, а также у пациентов, которые достигли или не достигли быстрого вирусологического ответа (HCV RNA <50 ME/мл через 4 недели). Эти данные подтверждают важность продолжения приема рибавирина на протяжении всего курса противовирусной терапии у всех пациентов, в том числе при наличии быстрого вирусологического эффекта. Значение рибавирина было также подтверждено в крупном когортном исследовании пэгинтерферона α -2 а, которое проводилось в обычной клинической практике [28]. Связь между приверженностью к лечению рибавирином и частотой стойкого вирусологического ответа продемонстрирована и при применении пегилированного интерферона α -2 b (табл. 1) [23].

Satoh и Matsumoto [29] недавно предложили применять «метод аккордеона» для оценки вероятной эффективности определенной схемы. Этот индекс представляет собой отношение суммарной дозы рибавирина (или интерферона), полученной во время лечения, к суммарной дозе рибавирина (или интерферона), потребовавшейся для эрадикации HCV RNA. Предварительные данные свидетельствуют о том, что значение индекса, необходимое для достижения стойкого вирусологического ответа, составляет 4,0 и выше. Эту концепцию необходимо проверить в проспективных исследованиях.

Рибавирин у «трудных больных»

Хотя стандартная рекомендуемая доза рибавирина у больных с генотипом 1 HCV составляет 1000/1200 мг/сут [2], в нескольких исследованиях изучались безопасность и эффективность более высоких доз рибавирина ± повышенных доз пегилированного интерферона [30,31]. В исследовании Fried (*табл. 1*) [30] были рандомизированы 188 первичных пациента (масса тела более 85 кг) с генотипом 1 и вирусной нагрузкой более 800000 МЕ/мл. Пациенты группы А получали пегинтерферон α -2а 180 мкг/нед и рибавирин 1200 мг/сут (n=46), группы В — пегинтерферон α -2 а 180 мкг/нед и рибавирин 1600 мг/сут (n=47), группы С — пегинтерферон α -2 а 270 мкг/нед и рибавирин 1200 мг/сут (n=47) и группы D — пегинтерферон α -2 а 270 мкг/нед и рибавирин 1600 мг/сут (n=47). У «трудных больных» гепатитом С частота стойкого вирусологического при проведении наиболее интенсивного курса лечения пегинтерфероном α -2 а в дозе 270 мкг/нед и рибавирином в дозе 1600 мг/сут (46,8%, 95% доверительный интервал 32,5–61,1%) была выше, чем при применении стандартной схемы противовирусной терапии пегинтерфероном α -2 а в дозе 180 мкг/нед и рибавирином в дозе 1200 мг/сут (28,3%, 95% доверительный интервал 15,3–41,3%).

Очень высокие дозы рибавирина изучались в небольшом пилотном исследовании у больных с генотипом 1 и высокой вирусной нагрузкой (*табл. 1*) [31]. У 10 больных, получавших пегинтерферон α -2 а и рибавирин в средней дозе 2540 мг/сут, частота стойкого вирусологического ответа составила 90%, однако этот эффект нивелировался необходимостью тщательного мониторингования и активного лечения (эритропоэтин- α и трансфузии крови) побочных эффектов.

Положительные результаты этих исследований послужили основанием для разработки дизайна крупного исследования PROGRESS. Цель его — подтвердить гипотезу о том, что индукционная терапия пегинтерфероном α -2 а в высокой фиксированной дозе и рибавирином в более вы-

сокой дозе позволит добиться увеличения частоты стойкого вирусологического ответа у «трудных больных» гепатитом С (генотип 1, высокая вирусная нагрузка, масса тела более 85 кг). В этом исследовании планируется рандомизировать на 4 группы более 1000 пациентов. Схемы лечения будут следующими: пегинтерферон α -2 а в течение 48 недель в комбинации с рибавирином в дозе 1200 мг/сут (группа А) или 1400/1600 мг/сут (группа В) или пегинтерферон в дозе 360 мкг/нед в течение 12 недель, а затем 180 мкг/нед в течение 36 недель в сочетании с рибавирином в дозе 1200 мг/сут (группа С) или 1400/1600 мг/сут (85–94 кг и ≥ 95 кг, соответственно; группа D).

Гемолитическая анемия, вызванная рибавирином

Рибавирин проникает в эритроциты, где его концентрация может превышать сывороточную примерно в 60 раз. В эритроцитах рибавирин фосфорилируется до трифосфата, что приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата. Недостаток последнего сопровождается уменьшением защиты клеток от свободных радикалов и усилением уничтожения эритроцитов ретикулоэндотелиальной системой [32,33]. В связи с этим рибавирин вызывает обратимую и дозо-зависимую гемолитическую анемию у значительной части больных, что часто вынуждает снижать его дозу и отменять препарат [34]. Хотя предсказать развитие анемии трудно, тем не менее выявлена корреляция между снижением уровня гемоглобина более чем на 1,5 г/дл в течение первых 2 недель после начала лечения рибавирином и последующим снижением концентрации гемоглобина $\geq 2,5$ г/дл через 4 недели [35,36]. Другими предикторами развития анемии через 4 недели оказались клиренс креатинина, не-негроидная/монголоидная раса и цирроз [36]. У части пациентов для лечения гемолитической анемии, вызванной рибавирином, могут быть с успехом использованы стимуляторы эритропоэза [34]. Недавно в клиническом исследовании было отмечено значительное увеличение частоты стойкого вирусологи-

ческого ответа и снижение частоты рецидивов на фоне применения фактора роста эритропоэтина- α в сочетании с более высокими дозами рибавирина (до 1600 мг/сут; табл. 1) [37]. Однако при решении вопроса о назначении факторов роста следует учитывать их возможные нежелательные эффекты на сердечно-сосудистую систему и риск развития тромбозомболических осложнений [38].

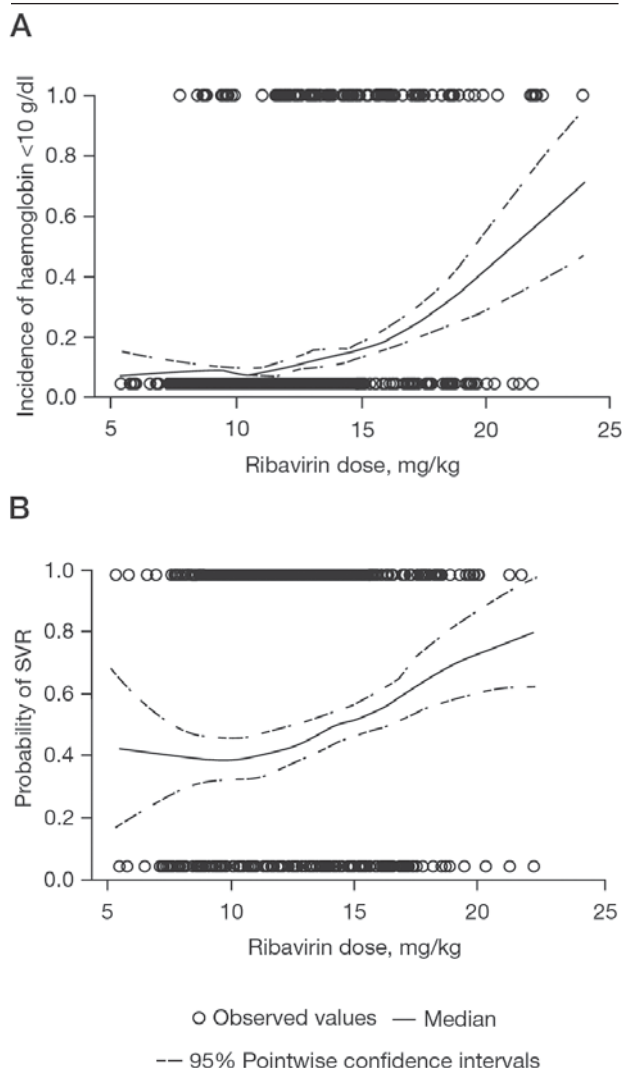
Связь между дозой рибавирина и частотой снижения уровня гемоглобина менее 10 г/дл нелинейная. Частота снижения уровня гемоглобина невысокая и медленно увеличивается при повышении дозы рибавирина до примерно 15 мг/кг/сут, а затем резко возрастает, если доза рибавирина превышает указанное значение (рис. 3 А) [39]. У больных с генотипом 1 HCV связь между дозой рибавирина и вероятностью стойкого вирусологического ответа также оказалась нелинейной. Вероятность ответа составляла около 40% в диапазоне доз 5–10 мг/кг/сут. Она линейно увеличивалась в диапазоне 10–20 мг/кг и достигала примерно 80% при повышении дозы до 20 мг/кг (рис. 3 В) [39]. Учитывая нелинейную связь между дозой рибавирина, частотой анемии и стойким вирусологическим ответом, нельзя исключить, что изменения экспозиции рибавирина могут оказать непредсказуемое влияние на риск развития анемии и частоту стойкого вирусологического ответа.

Заключение

Хотя точный механизм действия рибавирина не установлен, он является важным компонентом противовирусной терапии у больных гепатитом С. Рибавирин сам по себе обладает слабой противовирусной активностью, однако препарат улучшает результаты лечения за счет профилактики рецидивов виремии. В современных руководствах рибавирин рекомендуется назначать в дозе 1000 мг (масса тела ≤ 75 кг) или 1200 мг (> 75 кг) на 48 недель большинству больных с генотипами 1 и 4 HCV и в пониженной фиксированной дозе 800 мг/сут на 24 недели большинству пациентов с генотипами 2 и 3. Однако в более высоких дозах

рибавирин может способствовать увеличению частоты ответа у пациентов, которые хуже отвечают на лечение, например, с генотипом 3, или при наличии предикторов рецидива виремии, таких как пожилой возраст, высокая вирусная нагрузка, выраженный фиброз или стеатоз. Важное значение имеет высокая приверженность к лечению рибавирином, особенно у больных с генотипом 1 HCV, так как при снижении экспозиции препарата менее 60% отмечалось резкое ухудшение результатов лечения. Более того, даже небольшое снижение приверженности может привести к уменьшению частоты стойкого вирусологического ответа. В связи

Рис. 3. Зависимость частоты анемии и стойкого вирусологического ответа от дозы рибавирина



(А) Зависимость частоты анемии от дозы рибавирина у больных, получавших пэгинтерферон α -2а и рибавирин в дозах 800 или 1000/1200 мг/сут в течение 48 недель [39]. (В) Зависимость частоты стойкого вирусологического ответа от дозы рибавирина у больных с генотипом 1, получавших пэгинтерферон α -2а и рибавирин в дозах 800 или 1000/1200 мг/сут в течение 48 недель [39].

с этим при появлении анемии дозу рибавирина следует снижать как можно в меньшей степени (например, ступенями по 200 мг),

чтобы сохранить благоприятный профилактический эффект препарата в отношении рецидивов вирусной инфекции.

Список литературы

1. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147–1171.
2. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130:225–230.
3. National Institutes of Health. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C: 2002, June 10–12. *Hepatology* 2002; 36:53–20.
4. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346–355.
5. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:897–903.
6. Hoofnagle JH, Lau D, Conjeevaram H, Kleiner D, Di Bisceglie AM. Prolonged therapy of chronic hepatitis C with ribavirin. *J Viral Hepat* 1996; 3:247–252.
7. Dusheiko G, Main J, Thomas H, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996; 25:591–598.
8. Bodenheimer HC, Jr., Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997; 26:473–477.
9. Zoulim F, Haem J, Ahmed SS, et al. Ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of 95 patients. *J Viral Hepat* 1998; 5:193–198.
10. Dixit NM, Perelson AS. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63:832–842.
11. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436:967–972.
12. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2004; 126:703–714.
13. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002; 35:1002–1009.
14. Parker WB. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res* 2005; 107:165–171.
15. Domingo E, Escarmis C, Sevilla N, et al. Basic concepts in RNA virus evolution. *FASEB J* 1996; 10:859–864.
16. Eigen M, McCaskill J, Schuster P. The molecular quasi-species. *Adv Chem Phys* 1989; 75:149–263.
17. Eigen M, McCaskill J, Schuster P. Molecular quasi-species. *J Phys Chem* 1988; 92:6881–6891.
18. Eigen M. Error catastrophe and antiviral strategy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:13374–13376.
19. Chevaliez S, Brillet R, Lazaro E, Hezode C, Pawlotsky JM. Analysis of ribavirin mutagenicity in human hepatitis C virus infection. *J Virol* 2007; 81:7732–7741.
20. Feld JJ, Nanda S, Huang Y, et al. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: identifying molecular pathways for treatment response. *Hepatology* 2007; 46:1548–1563.
21. Herrmann E, Sarrazin C. Hepatitis C-virus – viruskinetik und resistenzmechanismen [Hepatitis C-virus – virus kinetics and resistance mechanisms]. *Z Gastroenterol* 2004; 42:387–396.
22. Herrmann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003; 37:1351–1358.
23. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958–965.
24. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975–982.
25. Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, et al. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 131:1040–1048.
26. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123:1061–1069.
27. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alpha-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:124–129.
28. Bain VG, Lee SS, Peltekian K, et al. Exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection: analysis of the Canadian PEGASYS® Expanded Access Program. *Hepatology* 2006; 44:335A–336A.
29. Satoh T, Masumoto A. Accordion Index: a new tool for the prediction of the efficacy of peg-interferon-alpha-2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2007 Oct 10. Epub ahead of print. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00272.x
30. Fried M, Jensen D, Rodriguez-Torres M, et al. Improved sustained virological response (SVR) rates with higher, fixed doses of peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (RBV) (COPEGUS) in patients with difficult-to-cure characteristics. *Hepatology* 2006; 44 Suppl 1:314A.
31. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:275–279.
32. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31:997–1004.
33. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124:1711–1719.
34. McHutchison JG, Manns MP, Brown RS, Jr., Reddy KR, Shiffman ML, Wong JB. Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:880–889.
35. Spangler C, Han S, Morrissey Kwasny M, Cohen S, Jensen D. Early predictors of hemoglobin reduction during first four weeks of peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *DDW* 2006; Abstract # T1834.
36. Reau N, Jensen D, Hadziyannis S, Messinger D, Fried M. Early predictors of anemia in patients with HCV genotype 1 treated with peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin 1000–1200 mg/day. *Hepatology* 2006; 44 Suppl 1:338A.
37. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; 46:371–379.
38. United States Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs). 9 March 2007. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE2007.htm>
39. Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:699–709.