

## ВОЗМОЖНОСТИ ТРОЙНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Голованова Е. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, Москва

Голованова Елена Владимировна

E-mail: golovanovaev@mail.ru

Больные с хроническим гепатитом С (ХГС) входят в группу риска развития цирроза печени, портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы [8, 13, 16]. По данным ВОЗ, около 3% населения земного шара инфицированы вирусом гепатита С. В ближайшие 10–20 лет ХГС станет основной проблемой для здравоохранения большинства стран. По данным ЦНИИ гастроэнтерологии, в 2010–2011 годах среди всех больных, пролеченных в отделении гепатологии, 35% составили больные с хроническими вирусными гепатитами. Особенностью гепатита С на территории РФ является высокий процент хронизации — до 60–85%. Это более чем в 15 раз превышает аналогичный показатель при гепатите В (4–5%). У 20–50% больных ХГС заканчивается развитием цирроза печени.

С 2008 года золотым стандартом противовирусной терапии (ПВТ) является комбинация пегилированных интерферонов и рибавирина. К сожалению, эффективность такой терапии не всегда соответствует ожиданиям врача и пациента. При генотипах 2 и 3 устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигается в среднем в 85–90% случаев. Однако 1 генотип вируса является залогом неблагоприятного прогноза ПВТ у больных с ХГС. УВО удается получить не более чем у 45–50% пациентов, у части из которых в последующем развиваются рецидивы [4]. Именно поэтому пациенты с 1 генотипом являются объектами изучения в клинических исследованиях новых лекарственных препаратов для противовирусной терапии ХГС. На территории РФ наиболее распространенным субтипом вируса гепатита С является именно субтип 1b, выявляющийся примерно в 50% случаев.

В последние годы с целью определения прогноза лечения предложено использовать быстрый (сверх-ранний) вирусологический ответ (БВО). Под БВО

понимают отсутствие РНК вируса гепатита С на 4 неделе лечения. Получение БВО в ряде случаев дает основание редуцировать курс терапии. В свою очередь, отсутствие БВО может быть основанием для рекомендации продления стандартного курса ПВТ. Коррекция длительности курса ПВТ по БВО в ряде случаев позволяет добиться эффективной терапии при уменьшении затрат на лечение.

Тщательное изучение структуры вируса гепатита С позволило выделить несколько белков, участвующих в репликации [1, 3], — потенциальных мишеней для воздействия новых противовирусных препаратов (рис. 1). Наибольшее внимание исследователей привлекла протеаза NS3/4A, расщепляющая и инактивирующая белки хозяина, ответственные за формирование ответной реакции организма на интерферон [6, 9]. Участвуя во множестве реакций в процессе репликации вируса, протеаза NS3/4A является одной из самых привлекательных для терапии.

В настоящее время наиболее изученными являются два лекарственных препарата, являющихся ингибиторами протеазы вируса гепатита С: теллапревир и боцепревир. В клинических исследованиях изучены их безопасность, эффективность и переносимость. Эти препараты не рекомендованы для монотерапии в связи с быстрым развитием мутаций резистентности вируса гепатита С к ним.

Теллапревир представляет собой пептидомиметический ингибитор сериновой протеазы NS3/4A. Механизм действия препарата заключается в связывании с NS3/4A протеазой и, соответственно, предотвращении дальнейшего созревания NS полипротеина вируса гепатита С из-за ингибирования расщепления вирусного полипротеина на структурные и неструктурные компоненты, необходимые для функционирования вируса. Результатом действия препарата является ингибирование

репликации вируса гепатита С. В исследованиях показано, что телапревир эффективен в отношении пациентов с генотипом 1. Максимальная длительность приема препарата составляет 12 недель, назначается только в составе комбинированной терапии. Рекомендуемая доза телапревира — 750 мг внутрь каждые 8 часов, препарат рекомендуется применять с обогащенной жирами пищей. Нельзя снижать дозу или временно прекращать прием препарата, так как это существенно повышает риск развития резистентности к препарату и, как следствие, неэффективности проводимой терапии.

В исследованиях монотерапии телапревиром в течение двух недель сопровождалась значительным и устойчивым снижением уровня вирусной нагрузки только у 25% больных (у 7 из 28), наблюдалось возникновение нескольких мутаций, обусловленных резистентностью к телапревиру. Однако комбинация телапревира с пегилированным интерфероном альфа-2а (Пег-ИФН-α2а) и рибавирином (РБВ) позволяет существенно снизить риск развития мутаций к препарату. Результаты мультицентровых рандомизированных исследований телапревира II фазы (PROVE-1, PROVE-2, PROVE-3) продемонстрировали статистически достоверное преимущество тройной терапии (телапревир+ Пег-ИФН-α2а + РБВ) по сравнению со стандартным режимом (Пег-ИФН-α2а+РБВ). Добавление телапревира позволяет сократить общую продолжительность лечения с 48 до 24 недель для некоторых категорий пациентов, что является значимым прогрессом в лечении ХГС. В этих исследованиях также показано, что наибольшая эффективность получена у больных с рецидивом в сравнении с пациентами, не ответившими ранее на ПВТ [10, 11, 14].

Результаты клинических исследований II фазы подтверждены в ходе международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III с участием более 2 тысяч больных.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОЙНОЙ ПВТ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛАПРЕВИРА У НАИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХГС, 1 ГЕНОТИПОМ**

В исследовании ADVANCE [7] участвовали 1088 наивных пациентов с хроническим гепатитом С, генотипом 1, набранные в 123 международных центрах. Больные были рандомизированы в три группы: первая — получавшие телапревир в комбинации с Пег-ИФН-α2а и РБВ в течение 12 недель (группа T12PR), после чего лечение продолжалось в течение еще 12 недель Пег-ИФН-α2а и РБВ в случае получения быстрого (БВО) и раннего (РВО) вирусологических ответов (отсутствия РНК вируса на 4 и 12 неделях лечения). Если БВО и РВО не были получены, лечение продолжалось в течение 36 недель. Вторую группу составили пациенты, получавшие телапревир в комбинации с пегилированным интерфероном-альфа-2а и рибавирином в течение 8 недель (группа T8PR), после чего

лечение пэгинтерфероном и рибавирином продолжалось 12 или 36 недель в зависимости от наличия или отсутствия БВО и РВО, как в первой группе. Третья группа получала плацебо в комбинации с пегилированным интерфероном-альфа-2а и рибавирином в течение 12 недель (группа PR), после чего лечение продолжалось в течение 36 недель пэгинтерфероном и рибавирином (рис. 2).

Результаты исследования свидетельствуют о значительном увеличении эффективности ПВТ при применении телапревира (рис. 3). Так, в группах T12PR и T8PR устойчивый вирусологический ответ был достигнут у значительно большего числа больных (79% и 72% соответственно) в сравнении с больными группы PR (46%,  $p < 0,001$ ). Лечение в течение 24 недель продолжили 58% больных.

Как и ожидалось, частота развития побочных эффектов (анемия, диспепсические явления, кожный зуд, кожная сыпь) была выше в группах больных, получавших телапревир, чем среди больных, не получавших данный препарат. В целом в 10% случаев ПВТ была прекращена из-за развития побочных эффектов вследствие приема телапревира (среди больных, не получавших телапревир — 7%).

В исследовании ILLUMINATE [15] оценивали частоту достижения УВО у больных, получавших комбинированную терапию (пегилированный интерферон, рибавирин, телапревир) в течение 12 недель, далее проводилась стандартная ПВТ (Пег-ИФН-α2а и РБВ). На 20 неделе терапии в зависимости от результата вирусологического исследования больные рандомизировались в группы для последующего продолжения ПВТ (Пег-ИФН-α2а и РБВ) в течение 4 (группа T12PR24) или 28 недель (T12PR48). Отдельную группу составляли больные, не достигшие БВО и получавшие стандартную ПВТ в течение 48 недель (рис. 4).

В этом исследовании общая частота достижения УВО достигла 74%, при этом среди пациентов с БВО (65%) УВО наблюдался в 87% случаев. Удлинение ПВТ до 48 недель не имело преимуществ перед продолжительностью лечения в течение 24 недель: УВО был достигнут в 90% и 92% соответственно,  $p > 0,05$ . Однако частота рецидивов была несколько выше (6%) у больных группы T12PR24 в сравнении с группой T12PR48 (1%). В группе больных, не достигших полного БВО, после 48 недельного лечения частота УВО составила 64%.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНОЙ ПВТ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛАПРЕВИРА У ПАЦИЕНТОВ С ХГС, 1 ГЕНОТИПОМ**

Особую группу составляют больные с ХГС, получавшие ранее стандартную ПВТ, но не ответившие на нее устойчивым вирусологическим ответом. Практическому врачу трудно решить, как вести

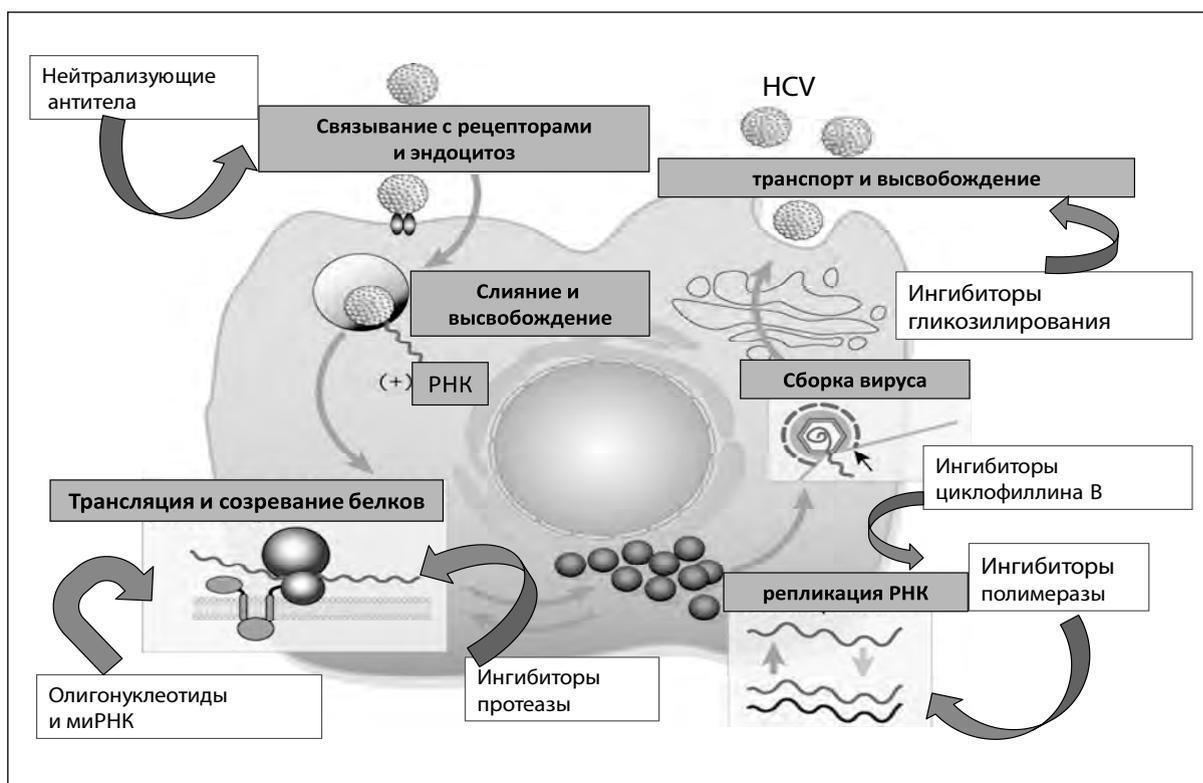


Рис. 1. Этапы жизненного цикла вируса гепатита С (HCV) — мишени для действия новых противовирусных препаратов.

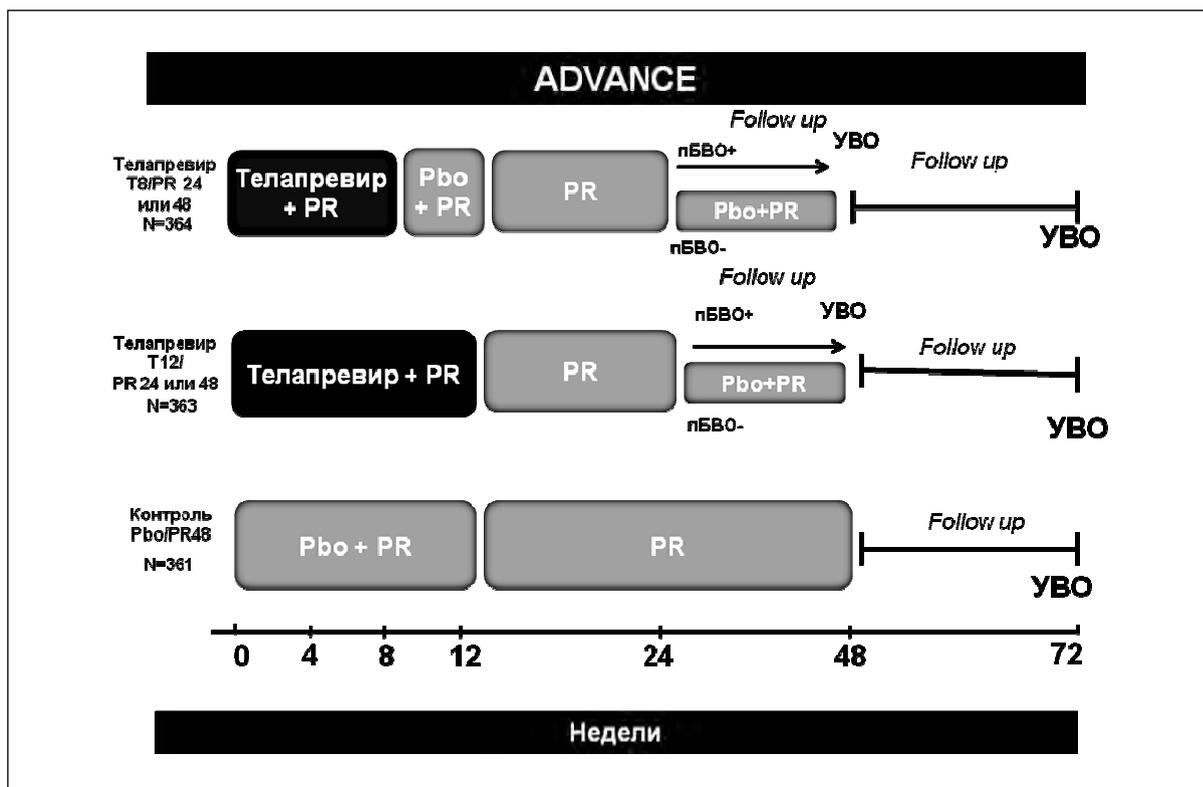


Рис. 2. Дизайн исследования ADVANCE.

Сокращения:

pBVO — продленный быстрый вирусологический ответ (отсутствие HCV РНК на 4 и 12 неделях лечения);  
 УВО — оценивался через 24 недели после приема последней запланированной дозы препаратов в исследовании;

T — теллапревир;

PR — пегилированный интерферон альфа-2а, рибавирин;

Pbo — плацебо;

Follow up — наблюдение.

Таблица 1

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ III ФАЗЫ ТЕЛАПРЕВИРА			
	Исследование	Группа лечения	Частота рецидива
Курс терапии с включением теллапревира у наивных пациентов	ADVANCE	T12PP	4%
	ILLUMINATE	ITT	4%
		T12PP24	6%
		T12PP48	1%
Курс терапии с включением теллапревира у пациентов с предшествующей неэффективностью	REALIZE	T12PR48	8%
Пер-ИНФ/рибавирин	ADVANCE	PR48	26%
	REALIZE		57%

ITT — *intention-to-treat* (пациенты, получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата)  
 P = пегинтерферон; R = рибавирин; T = теллапревир.

дальше таких больных. Повторные курсы стандартной терапии чаще всего вновь оказываются неудачными. В международном исследовании REALIZE [5] был оценен эффект применения теллапревира у пациентов с ХГС, генотипом 1, ранее получавших ПВТ с недостаточным эффектом: с нулевым (неответчики) и частичным ответом, а также у больных с рецидивами после ПВТ. В исследование были включены 663 больных, рандомизированных в три группы (рис. 5). Во всех группах в течение 48 недель проводилась стандартная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином. В первой группе (T12PR48) первые 12 недель пациенты получали третий компонент ПВТ: теллапревир. Во второй группе больные после вводного периода (4 недели терапии пегилированным интерфероном и рибавирином) получали в течение 12 недель третий компонент терапии (теллапревир), далее стандартная терапия до 48 недель (группа T12PR48 вводного периода).

Результаты исследования REALIZE показали, что трехкомпонентная противовирусная терапия с применением теллапревира эффективнее стандартной: у больных с рецидивом заболевания УВО получен в 84% случаев в группе T12PR48, в 88% — в группе T12PR48 вводного периода и в 22% — в группе пациентов, не получавших теллапревир (PR48). Значительно ниже была частота развития УВО у больных с частичным ответом на проводимую ранее ПВТ: в 61% случаев в группе T12PR48, в 56% — в группе T12PR48 вводного периода и в 15% — в группе PR48. У больных, ранее не ответивших на ПВТ, УВО был получен в 31%, 33% и 5% соответственно. На рис. 6 представлены данные по эффективности в объединенной группе пациентов, получавших теллапревир, а также в группе плацебо. Статистический коэффициент достоверности (p) был менее 0,001 во всех случаях.

Так же, как и в исследовании ADVANCE, частота развития нежелательных явлений была выше в группе больных, получавших теллапревир (37%) в сравнении с контрольной группой (22%). Наиболее часто развивались нежелательные кожные реакции, анемия, нарушения со стороны ЖКТ.

Анализ результатов проведенных исследований подтвердил значение БВО и степени фиброза как независимых прогностических факторов для получения эффекта как от первичного, так и от повторного курса ПВТ. В исследованиях ADVANCE и ILLUMINATE минимально выраженный фиброз был сопряжен с более высокой частотой УВО в сравнении с мостовидным фиброзом и /или циррозом. Аналогичные данные получены и в исследовании REALIZE, эти результаты наблюдались у пациентов с предшествующим рецидивом, частичным и нулевым ответом. Однако даже у больных с продвинутыми поражениями печени (мостовидный фиброз, цирроз) добавление теллапревира в схему лечения способствует значимому повышению эффективности по сравнению с двойной терапией пегилированным интерфероном и рибавирином как у не получавших ранее лечения пациентов, так и пациентов с предшествующей неэффективностью (рис. 7).

В последние годы выявлено, что на эффективность ПВТ при ХГС влияет полиморфизм гена IL28B, кодирующего ответ на интерфероны [2, 12]. В исследовании ADVANCE подтверждено, что генотип CC ассоциируется с наиболее высокой частотой УВО в сравнении с генотипами СТ и ТТ. Теллапревир в качестве третьего компонента ПВТ увеличивает частоту УВО при всех генотипах, достигая 90% при наличии генотипа CC, считающегося наиболее благоприятным прогностическим фактором

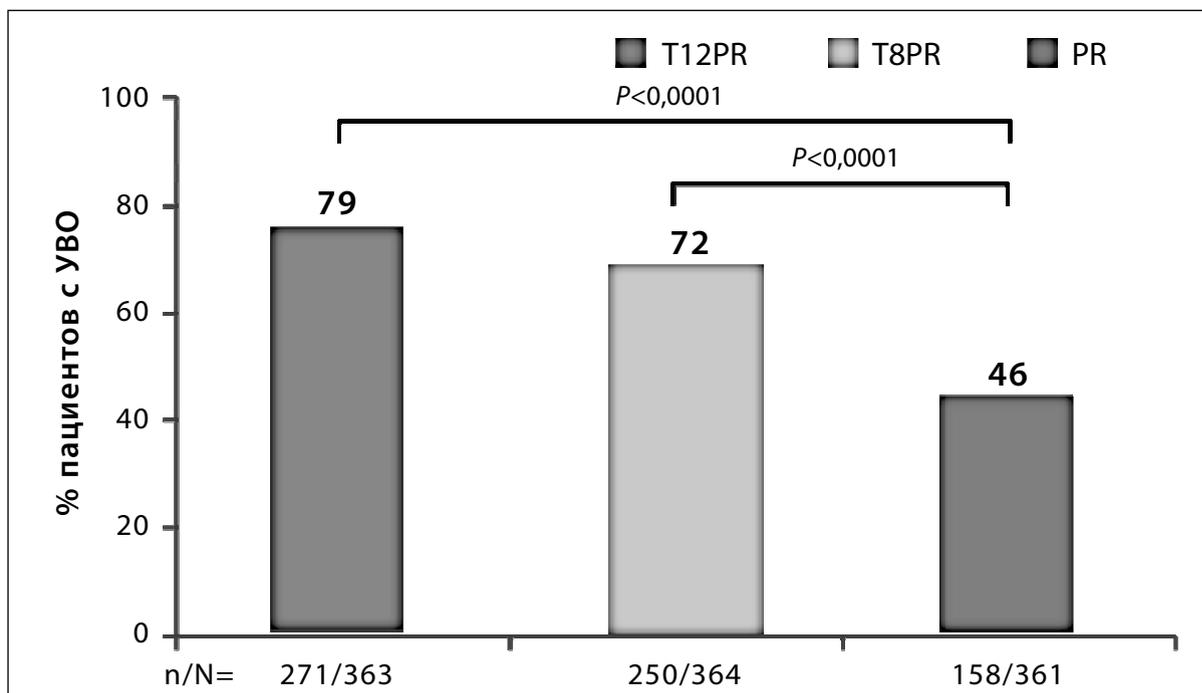


Рис. 3. Частота УВО по данным исследования ADVANCE.

Сокращения:

УВО — оценивался через 24 недели после приема последней запланированной дозы препаратов в исследовании;

P = пегинтерферон; R = рибавирин; T = теллапревир; T8 = в течение 8 недель; T12 = в течение 12 недель;

\*TVR (750 мг каждые 8 часов) + Peg-IFN alfa-2a (180 мкг/неделя) + RBV (1000–1200 мг/день).

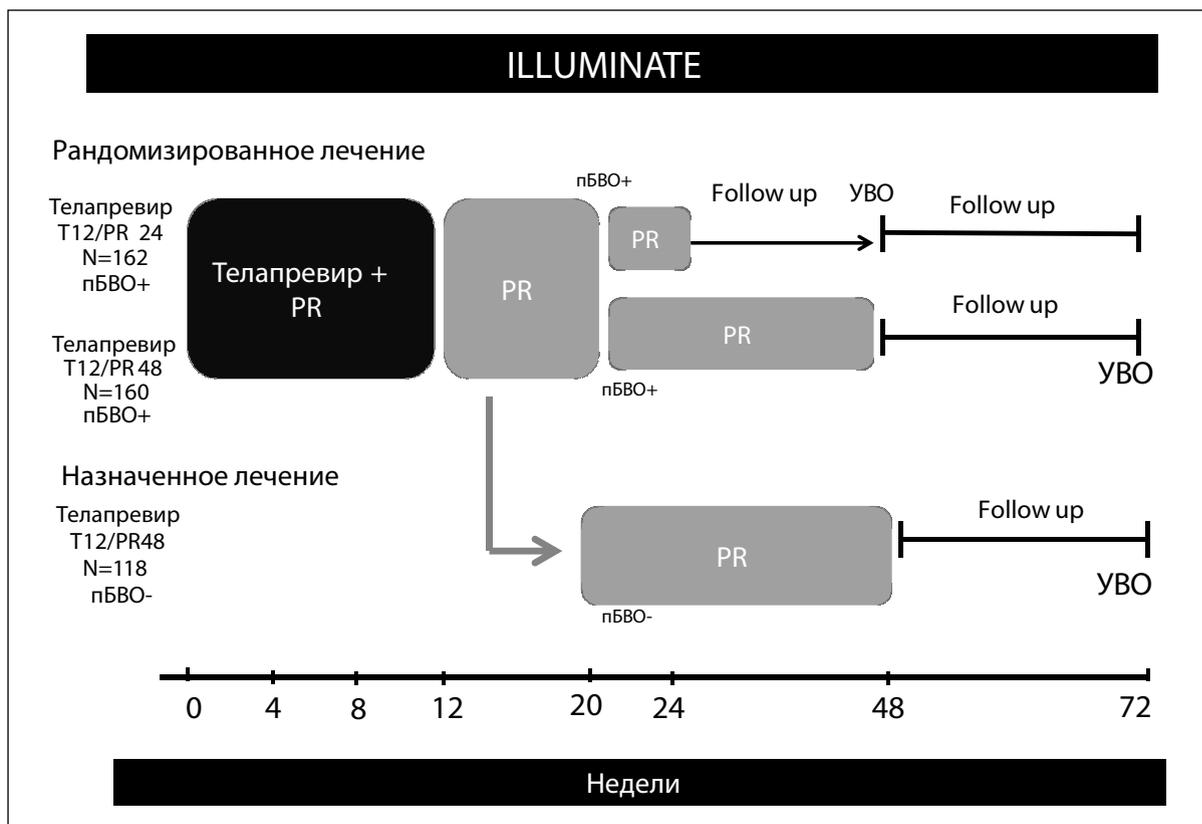


Рис. 4. Дизайн исследования ILLUMINATE.

Сокращения:

пБВО — продленный быстрый вирусологический ответ (отсутствие HCV РНК на 4 и 12 неделях лечения);

УВО — оценивался через 24 недели после приема последней запланированной дозы препаратов в исследовании;

T — теллапревир;

PR — пегилированный интерферон альфа-2а, рибавирин.

Таблица 2

ПЛАЦЕБОКОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ TVR II/III ФАЗЫ: РЕЗЮМЕ ПО НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ЯВЛЕНИЯМ НА ФОНЕ ПРИЕМА ТЕЛАПРЕВИРА/ПЛАЦЕБО			
% пациентов	T12/PR (750 мг q8h) N = 1346	Плацебо/PR N = 764	Отмена всех препаратов* (%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки			
зуд (SSC)	51	26	0,6 %
сыпь (SSC)	55	33	1 %
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
тошнота	39	29	< 0,5
диарея	26	19	< 0,5
геморрой	12	3	< 0,5
аноректальный дискомфорт	8	2	< 0,5
анальный зуд	6	1	< 0,5
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем			
анемия	29	12	0,8 %

Другие часто наблюдаемые нежелательные явления имели похожую или более низкую частоту в группе T12/PR по сравнению с группой плацебо/PR, включая (но не ограничиваясь) нейтропенией (8% против 12% в контроле).

\* Отмена всех препаратов, входивших в схему терапии групп T12/PR, не анализировалась без SSC.

SSC — особая категория исследования.

P = пегинтерферон; R = рибавирин; T = теллапревир.

успешного лечения (рис. 8). Однако и при других генотипах эффективность лечения с применением теллапревира была существенно выше, чем при стандартной ПВТ.

Важно отметить, что тройная противовирусная терапия с добавлением теллапревира у больных с ХГС (генотип 1) ассоциируется с низкой частотой рецидивов (табл. 1), не превышающей 6%, что повышает общую эффективность лечения. Так, в исследовании REALIZE применение теллапревира сопровождалось достоверно более низким уровнем развития рецидивов (8% против 57%).

В описанных выше международных исследованиях изучалась также безопасность применения теллапревира. К побочным действиям данного препарата относятся: сыпь, зуд, анемия, аноректальные симптомы, тошнота, диарея. Характер и частота развития побочных эффектов представлена в табл. 2. Однако отмена всех препаратов из-за развития побочных эффектов составила не более 1%. Наиболее часто на фоне приема теллапревира отмечалось развитие кожного зуда и сыпи, при этом в 90% случаев отмены препарата не требовалось. Прогрессирующее течение сыпи встречалось реже, чем у 10% пациентов.

Таким образом, в исследованиях показаны преимущества применения теллапревира по сравнению с уже существующими схемами лечения ХГС:

1. Теллапревир в комбинации со стандартной ПВТ существенно повышает частоту достижения УВО как у наивных больных, так и у больных с недостаточным ответом на ранее проводимую ПВТ у больных с ХГС, генотип 1.

2. Добавление теллапревира к стандартной терапии больных ХГС, генотип 1, позволяет сократить сроки лечения с 48 до 24 недель (при достижении БВО) у не леченых ранее больных, а также у пациентов с рецидивом.

3. Теллапревир в комбинации со стандартной ПВТ эффективен у больных с прогрессирующим течением заболевания и выраженным фиброзом и циррозом (F = 1–4 по шкале Metavir).

4. Трехкомпонентная терапия с теллапревиром достоверно повышает эффективность лечения при всех генотипах II-28β.

5. Повышение эффективности лечения ХГС путем добавления теллапревира к стандартной противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином уменьшает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

На настоящий момент получены промежуточные результаты международного трехлетнего исследования EXTEND, целью которого является оценка длительности сохранения УВО и динамики изменения вариантов HCV у больных, не достигших БВО. Выявлен феномен преходящего развития мутаций, связанных с приемом теллапревира, что дает

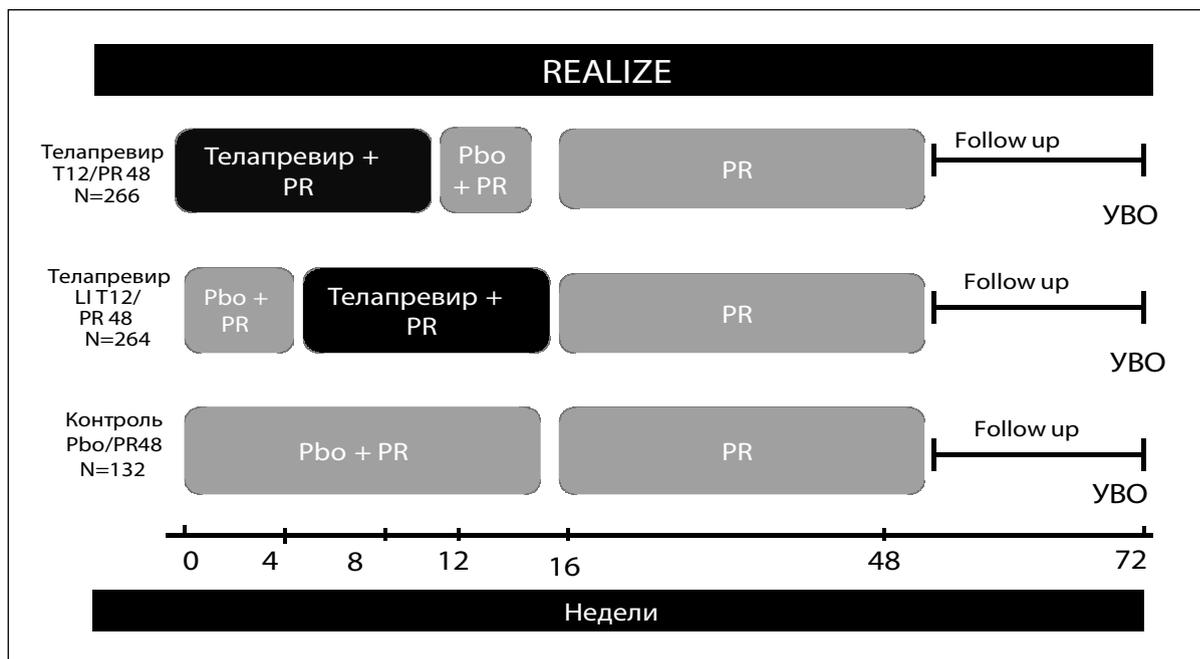


Рис. 5. Дизайн исследования REALIZE.

Сокращения:

УВО — оценивался через 24 недели после приема последней запланированной дозы препаратов в исследовании;

T — теллапревир;

LI — вводная фаза;

PR — негликозилированный интерферон альфа-2а, рибавирин;

Pbo — плацебо.

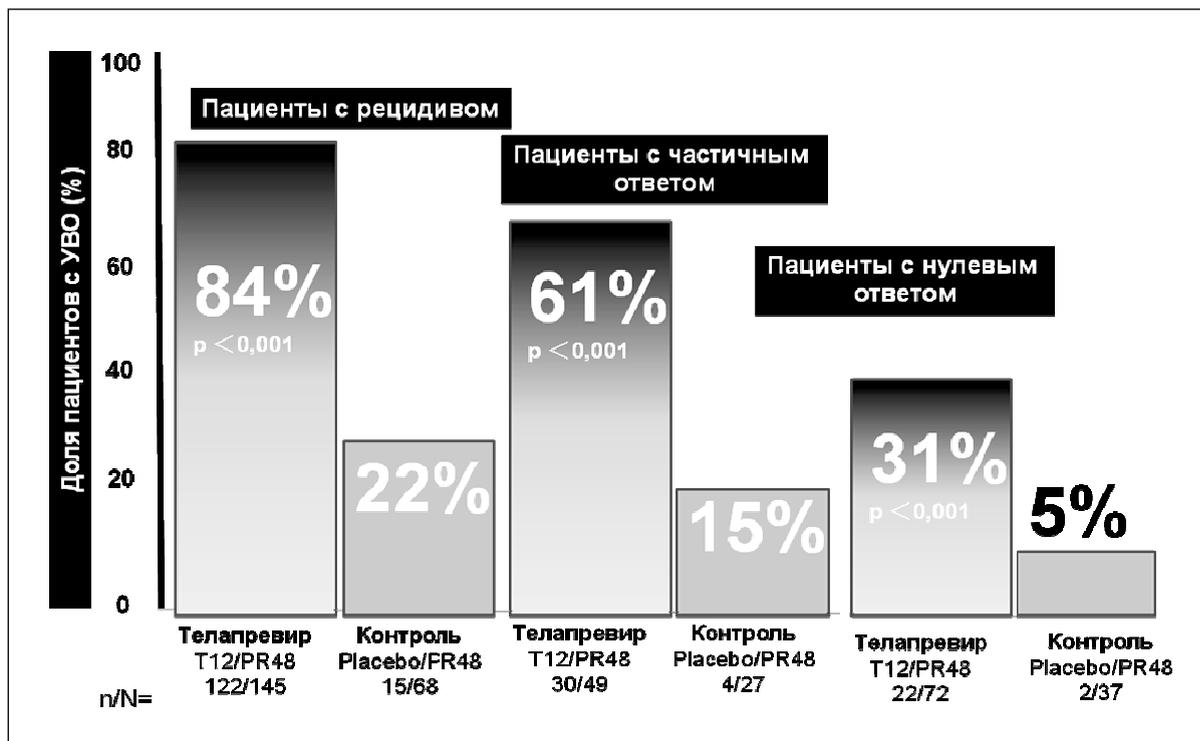


Рис. 6. Частота УВО у пациентов, ранее не ответивших на лечение, по результатам исследования REALIZ.

Сокращения:

УВО — оценивался через 24 недели после приема последней запланированной дозы препаратов в исследовании;

T — теллапревир;

PR — негликозилированный интерферон альфа-2а, рибавирин;

Pbo — плацебо;

УВО — оценивался через 24 недели после приема последней запланированной дозы препаратов в исследовании;

T — теллапревир;

PR — негликозилированный интерферон альфа-2а, рибавирин.

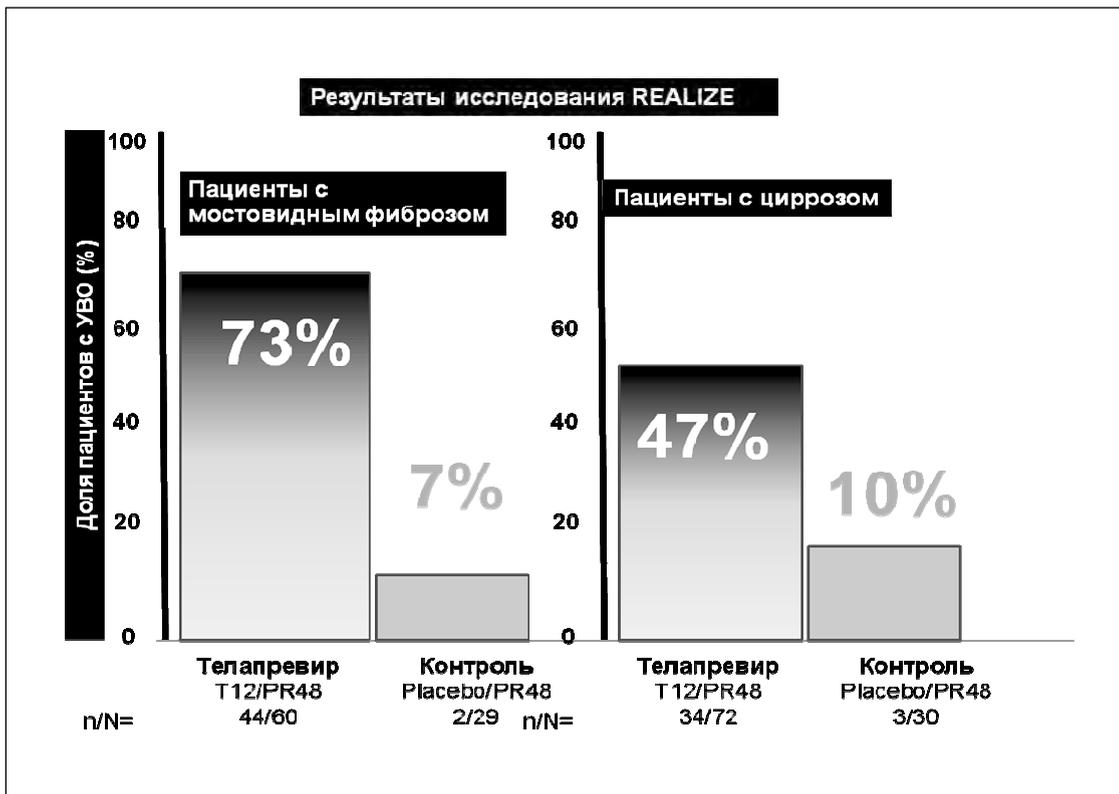
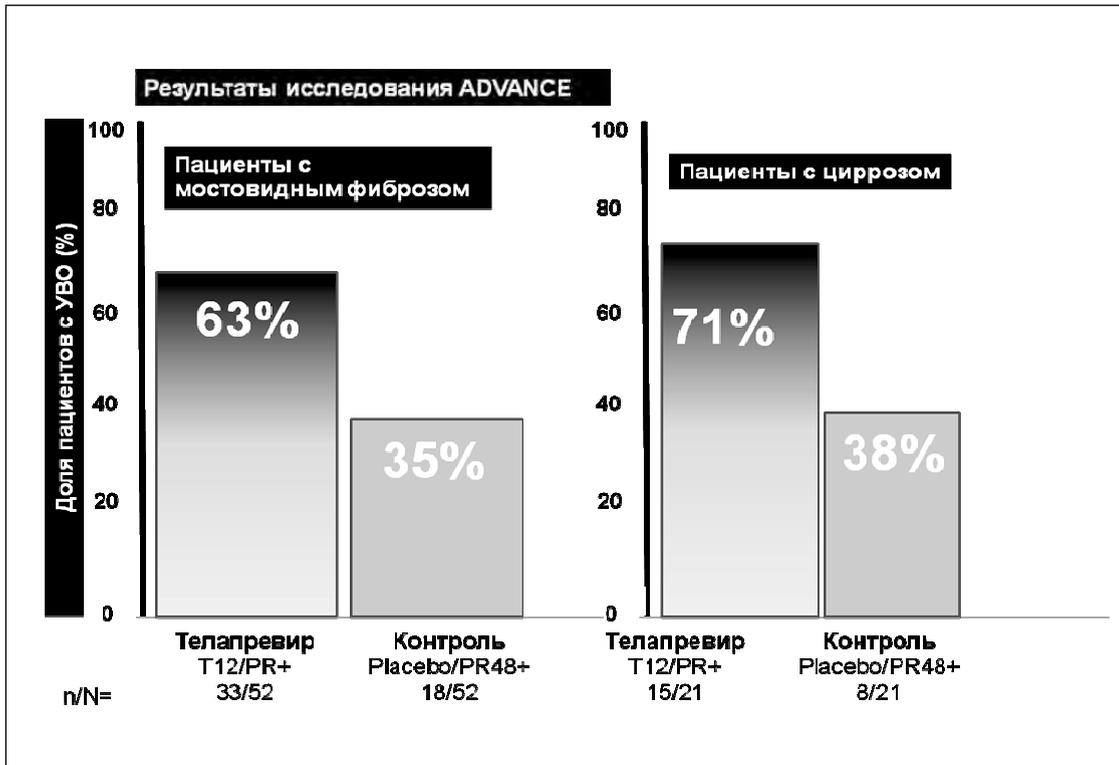
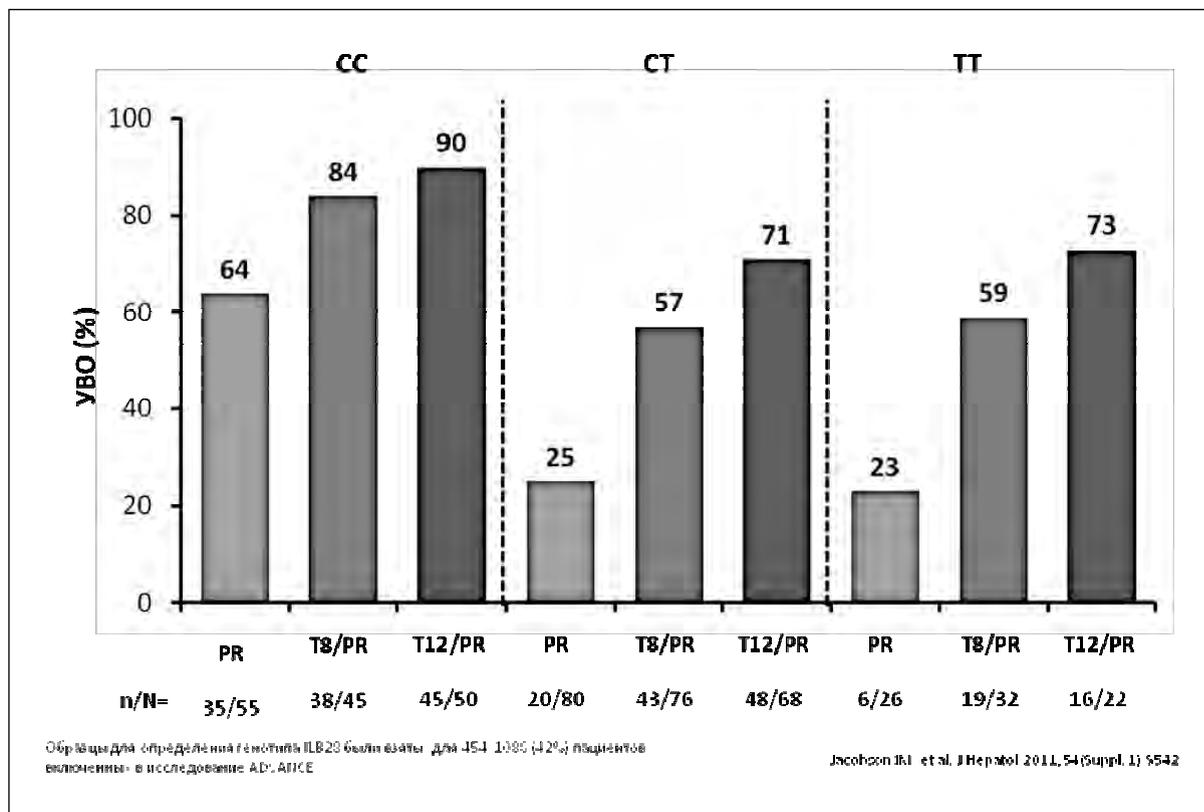


Рис. 7. Частота УВО в зависимости от стадии фиброза в клинических исследованиях III фазы теллапревира.



**Рис. 8.** Частота УВО у пациентов в зависимости от генотипа IL28B в исследовании ADVANCE. УВО — оценивался через 24 недели после приема последней запланированной дозы препаратов в исследовании; P = пегинтерферон; R = рибавирин; T = теллапревир; T8 = в течение 8 недель; T12 = в течение 12 недель; \*T (750 мг каждые 8 часов) + Peg-IFN alfa-2a (180 µг/неделя) + RBV (1000–1200 мг/день).

основание для обсуждения повторных курсов ПВТ с использованием этого противовирусного препарата [14].

Теллапревир включен в международные стандарты лечения и рекомендован для применения в составе комбинированной терапии у больных с хроническим вирусным гепатитом С (1 генотип) Европейской Ассоциацией по изучению печени (EASL) в 2011 г., Американской Ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) в 2011 г., Обществом инфекционных болезней Америки (IDSA) в 2011 г., Американской коллегией гастроэнтерологов в 2011 г. и Национальным круглым столом по вирусным гепатитам в 2011 году.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение теллапревира в стандартную ПВТ пегилированным интерфероном и рибавирином значительно повышает эффективность терапии как у наивных, так и ранее леченых больных. У больных с предшествующим неэффективным лечением прием теллапревира сопровождается достоверным повышением частоты развития УВО. Применение теллапревира способствует сокращению сроков лечения с 48 до 24 недель. В связи с более высокой частотой развития побочных эффектов показано тщательное врачебное наблюдение за больными, получающими трехкомпонентную терапию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Aselah T., Marcellin P.* Liver International (2011); 68–77
2. *Bressler B. L., Guindi M., Tomlinson G., Heathcote J.* High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C // Hepatology. — 2003. — 38: 639–44.
3. *Brett D. Lindenbach & Charles M.* // RiceNature 436 (2005); 436; 933–938.
4. *Foster G. R. et al.* // HepatolInt — 2011. — 5 (Suppl. 1):14/
5. *Ghany M. G., Strader D. B., Thomas D. L., Seeff L. B.* Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update // Hepatology. — 2009. — 49: 1335–74.
6. *Hezode C., Forestier N., Dusheiko G., Ferenci P., Pol S., Goeser T. et al.* Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV // Infection // N Engl J Med. — 2009. — 360 (18): 1839–1850.
7. *Jacobson I. M., McHutchison J. G., Dusheiko G. M. et al.* Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV reatment-naïve patients: final results of Phase 3 ADVANCE study // Hepatology. — 2010. — 52 (suppl): 427A.
8. *Khan M. H., Farrell G. C., Byth K. et al.* Which patients with hepatitis C develop liver complications? // Hepatology. — 2003. — 31: 513–20.
9. *Li K., Foy E., Ferreon J. C., Nakamura M., Ferreon A. C., Ikeda M. et al.* Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF // Proc Natl Acad Sci USA. — 2005. — 102 (8): 2992–2997.
10. *Manns M. P., Muir A., Adda N., Jacobson I., Afdhal N., Heathcote E. J. L. et al.* Telaprevir in hepatitis C genotype 1 infected patients with prior nonresponse, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy: SVR results of the PROVE3 study // J Hepatol. — 2009. — 50 S: 379.
11. *McHutchison J. G., Everson G. T., Gordon S. C., Jacobson I. M., Sulkowski M., Kauffman R. et al.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection // N Engl J Med. — 2009. — 360 (18): 1827–1838.
12. *Meylan E., Curran J., Hofmann K., Moradpour D., Binder M., Bartenschlager R. et al.* Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus // Nature. — 2005. — 437 (7062): 1167–1172.
13. *Olynyk J. K., Reddy K. R., Di Bisceglie A. M. et al.* Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon-alfa therapy in chronic hepatitis C // Gastroenterology. — 1995. — 108: 1104–09.
14. *Sullivan J.* Evolution of Treatment-Emergent Resistant Variants in Telaprevir Phase 3 Clinical Trials (ADVANCE, ILLUMINATE, REALIZE) // Oral Presentation 1783, EASL International Congress, Berlin. — 2011.
15. *Sherman K. E., Flamm S. L., Afdhal N. H. et al.* Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study // Hepatology. — 2010. — 52 (suppl): 401A.
16. *Zeuzem S.* Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. Nature Clinical Practice // Gastroenterology and Hepatology. — 2008. — 5: 610–22.

