

Эффективность и безопасность безинтерфероновой комбинации нарлапревир/ритонавир и даклатасвир в популяции российских пациентов с хроническим гепатитом С

Е.А. Климова¹, Э.З. Бурневич^{2,3}, В.П. Чуланов^{2,4}, Д.А. Гусев⁵, О.О. Знойко¹, С.Н. Бацких⁴, С.Н. Кижло⁵, Н.А. Мамонова⁴, Е.П. Тархова⁶, Э.Н. Красавина⁶, М.Ю. Самсонов⁶, Н.Д. Юшук¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗ г. Москвы», Москва, Россия;

⁴ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, Россия;

⁵СПбГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний», Санкт-Петербург, Россия;

⁶АО «Р-Фарм», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности комбинации препаратов прямого противовирусного действия нарлапревир/ритонавир и даклатасвир у пациентов с хроническим гепатитом С.

Материалы и методы. В исследование включали взрослых пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С генотипа 1b, у которых не выявлялись аминокислотные замены в NS5A-белке, связанные с лекарственной устойчивостью: Y93C/H/N/S и/или L31F/M/V/I. Пациенты получали нарлапревир 200 мг один раз в сутки, ритонавир 100 мг один раз в сутки и даклатасвир 60 мг один раз в сутки. Длительность терапии составила 12 нед. Основным показателем эффективности соответствовал доле пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа через 12 нед после лечения (УВО12).

Результаты и обсуждение. Всего 105 (75,0%) пациентов получили лечение исследуемой комбинацией препаратов. Возраст больных варьировал от 21 года до 69 лет, составляя в среднем $43,2 \pm 10,9$ года. Незначительно преобладали лица женского пола (55,2%), 69 (65,7%) пациентов имели сопутствующие заболевания. УВО12 составил 89,5% (95% ДИ 82,0–94,7%). У 10 из 11 пациентов с неудачей терапии выявлялись аминокислотные замены, связанные с лекарственной устойчивостью в аминокислотных позициях 31 и/или 93 белка NS5A и менее значимые с клинической точки зрения замены L28M, P58S, R30Q, Q62K. Нежелательные явления отмечены менее чем у половины пациентов (45 пациентов, или 42,9% популяции оценки безопасности). Почти все зарегистрированные нежелательные явления были легкой или умеренной степени тяжести.

Заключение. Эффективность режима терапии комбинацией нарлапревир в сочетании с ритонавиром и даклатасвиром у ранее не получавших лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С генотипа 1b составила практически 90%. Лечение данной комбинацией характеризовалось хорошими переносимостью и безопасностью.

Ключевые слова: нарлапревир, ритонавир, даклатасвир, хронический гепатит С.

Для цитирования: Климова Е.А., Бурневич Э.З., Чуланов В.П. и др. Эффективность и безопасность безинтерфероновой комбинации нарлапревир/ритонавир и даклатасвир в популяции российских пациентов с хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 67–74. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000384

Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir non interferon combination in population of Russian patients with chronic hepatitis C

Е.А. Klimova¹, E.Z. Burnevich^{2,3}, V.P. Chulanov^{2,4}, D.A. Gusev⁵, O.O. Znoyko¹, S.N. Batskikh⁴, S.N. Kizlo⁵, N.A. Mamonova⁴, E.P. Tarkhova⁶, E.N. Krasavina⁶, M.Yu. Samsonov⁶, N.D. Yushchuk¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia;

⁴Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

⁵Centre for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

⁶R-Pharm, Moscow, Russia

Aim. Evaluate efficacy and safety of a combination of direct-acting antivirals narlaprevir/ritonavir with daclatasvir in patients with viral hepatitis C.

Materials and methods. The study enrolled adult patients with HCV genotype 1b infection without demonstrated NS5A resistance-associated substitutions Y93C/H/N/S and/or L31F/M/V/I. Patients were treated with narlaprevir 200 mg QD, ritonavir 100 mg QD and daclatasvir 60 mg QD. Treatment duration was 12 weeks. Proportion of patients achieving sustained virological response 12 weeks after treatment (SVR12) was the primary efficacy endpoint.

Results and discussion. In total, 105 (75.0%) patients were treatment with the study combination. Patients' age varied from 21 to 69 years, the mean age being 43.2 ± 10.9 years. There were slightly more women (55.2%), and 69 patients (65.7%) had comorbidities. SVR 12 was 89.5% (95% CI 82.0–94.7%). In 10 of 11 patients with treatment failures NS5A resistance-associated substitutions in residues 31 and/or 93 were found, as well as less clinically relevant substitutions L28M, P58S, R30Q, Q62K. Adverse events (AEs) were found in less than one half of patients (45 patients, or 42.9% in the safety population). Almost all recorded AEs were mild to moderate.

Conclusion. Efficacy of treatment with a combination of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir in treatment-naïve patients with HCV genotype 1b was close to 90%. This combination was found to be safe and well-tolerated.

Keywords: narlaprevir, ritonavir, daclatasvir, chronic hepatitis C.

For citation: Klimova E.A., Burnevich E.Z., Chulanov V.P., et al. Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir non interferon combination in population of Russian patients with chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (8): 67–74. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000384

БВО – быстрый вирусологический ответ
ВГС – вирус гепатита С
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ – доверительный интервал
НВР – нарлапревир
НЯ – нежелательные явления
ПАП – полная анализируемая популяция
ПВТ – противовирусная терапия
пегИФН – пегилированный интерферон

ПППД – препараты прямого противовирусного действия
РБВ – рибавирин
РВО – ранний вирусологический ответ
РТВ – ритонавир
СНЯ – серьезное нежелательное явление
УВО – устойчивый вирусологический ответ
ХГС – хронический гепатит С
ЦП – цирроз печени

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) в настоящее время является излечимым заболеванием, однако его бремя продолжает быть чрезвычайно весомым во всем мире: по расчетным данным, около 71,1 млн человек [95% доверительный интервал (ДИ) 62,5–79,4] живут с хронической инфекцией вирусом гепатита С [1–6]. В течение 20–30 лет у 10–20% больных развиваются декомпенсированный цирроз печени (ЦП), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Международное агентство по изучению рака признало вирус гепатита С (ВГС) канцерогенным фактором для человека [2–4]. В 2015 г. осложнения ХГС, такие как ЦП и ГЦК, стали причиной смерти более 475 тыс. человек [1–5]. Российская Федерация входит в число стран с высокой распространенностью вирусного гепатита С, общее число инфицированных может составлять более 4,9 млн человек [5–7].

Социально-экономический ущерб, наносимый вирусным гепатитом С, связан с ранней смертностью и инвалидизацией инфицированных лиц трудоспособного возраста и, как следствие, недополученными средствами в валовой национальный доход. При этом официальные данные по смертно-

сти, связанной с гепатитом С в России, в силу ряда причин, обусловленных особенностями учета смертельных исходов, занижены. По опубликованным данным, показатель смертности, связанный с ВГС, может составлять 8 на 100 тыс. населения [7–12].

Революция в лечении гепатита С, произошедшая в результате расшифровки генома вируса гепатита С и разработки препаратов с прямым противовирусным действием, позволила поднять вопрос о возможной элиминации данного заболевания. В мае 2016 г. на 69-й Всемирной ассамблее здравоохранения принята первая глобальная стратегия сектора здравоохранения. Снижение к 2030 г. числа новых случаев вирусных гепатитов В и С на 90%, снижение числа случаев смерти от гепатитов В и С на 65% по сравнению с 2015 г. и охват лечением 80% больных стали целевыми показателями данной стратегии и основными индикаторами программы элиминации для всех стран [13].

Изменилась и парадигма лечения гепатита С: в настоящее время лечение возможно при любой стадии поражения печени, включая декомпенсированный ЦП, а пациенты, которым ранее лечение можно было отложить в связи с незначительным поражением печени, также считаются приоритетной группой, как и больные с фиброзом 3-й и 4-й стадии [14, 15]. В России у 75,5% больных гепатитом С диагностируется фиброз 0–2-й стадии [7]. Для того чтобы достичь целевых показателей ВОЗ по элиминации ВГС в нашей стране, необходимо, чтобы всем больным с фиброзом 1-й стадии и половине больных с фиброзом 0-й стадии в обязательном порядке назначалась противовирусная терапия, что обеспечит 80% охват больных лечением.

В клинической практике первыми представителями препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) стали ингибиторы протеазы, эффективность и безопасность которых в интерферонсодержащих схемах хорошо изучены [16]. Особую важность для РФ представляет возможность лечения ХГС противовирусными препаратами, производство которых локализовано на территории страны. Нарлапревир (НВР) – мощный ингибитор NS3-протеазы ВГС и первый отечественный ПППД, предназначенный для лечения больных ХГС [17–19].

Для лечения ХГС НВР применяют вместе с хорошо изученным ингибитором изофермента СYP3A4 ритонавиром (РТВ). Совместное применение НВР/РТВ приводит к увеличению концентрации НВР и обеспечивает более удобный режим дозирования – один раз в сутки. НВР в комбинации с РТВ успешно прошел обширную программу доклинических

Сведения об авторах:

Бурневич Эдуард Збигневич – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач-гастроэнтеролог ГКБ №24; ORCID: 0000-0002-7251-4284

Чуланов Владимир Петрович – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», руководитель научно-консультативного клинико-диагностического центра ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Гусев Денис Александрович – д.м.н., проф., гл. врач «Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

Знойко Ольга Олеговна – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Бацких Сергей Николаевич – с.н.с. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинава ДЗМ»; н.с. ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»; ORCID: 0000-0002-5917-203X

Кижло Светлана Николаевна – зав. отд-нием СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

Мамонтова Нина Алексеевна – врач-гастроэнтеролог ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»

Тархова Елена Павловна – ст. руководитель проектов отд. доклинических и клинических исследований медицинского департамента группы компаний «Р-Фарм»

Красавина Эмилия Николаевна – мед. советник научного отд. медицинского департамента группы компаний «Р-Фарм»

Самсонов Михаил Юрьевич – директор медицинского департамента группы компаний «Р-Фарм»

Ющук Николай Дмитриевич – д.м.н., проф., академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Контактная информация:

Климова Елена Анатольевна – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; тел.: +7(910)409-48-05; e-mail: elena_klimova_@mail.ru

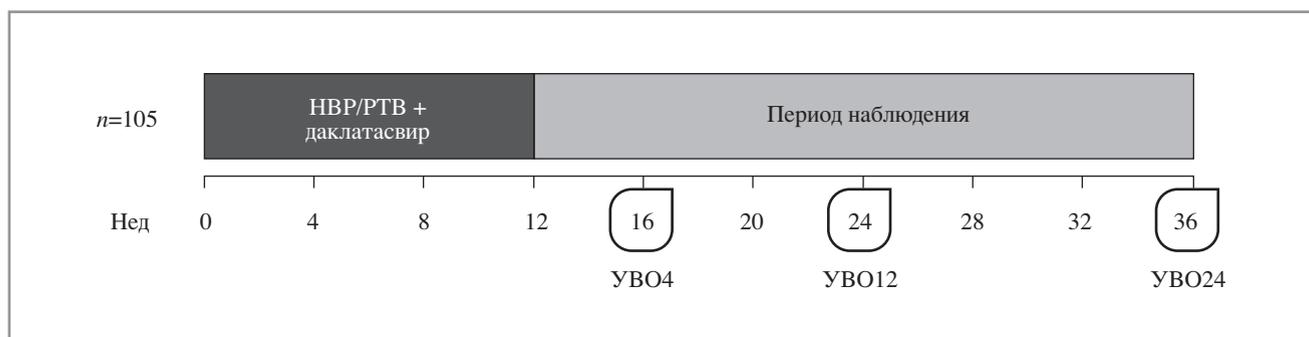


Рис. 1. Дизайн исследования.

$n=105$ – число пациентов в исследовании; УВО4 – устойчивый вирусологический ответ через 4 нед после лечения; УВО12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 нед после лечения; УВО24 – устойчивый вирусологический ответ через 24 нед после лечения; НВР/РТВ – нарлапревир/ритонавир.

и клинических исследований у пациентов с разной степенью фиброза печени; фармакокинетика изучалась у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайлда–Пью [17–25].

В интерферонсодержащей схеме лечения ХГС для изучения эффективности и безопасности НВР в комбинации с РТВ проведено масштабное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы PIONEER в обширной когорте российских пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 1-го генотипа без ЦП (ClinicalTrials.gov № NCT03833362). По результатам исследования PIONEER устойчивый вирусологический ответ через 24 нед после лечения (УВО24) в полной анализируемой популяции пациентов, получавших НВР/РТВ в дополнение к пегилированному интерферону (пегИФН) и рибавирину (РБВ), достигался у 89,1% (95% ДИ 83,6–93,2%) первичных и 69,7% (95% ДИ 59,6–78,5%) ранее леченных пациентов, при этом у пациентов с рецидивом после двойной терапии пегИФН/РБВ частота достижения УВО24 составляла 86,5%. У ранее не получавших противовирусной терапии пациентов с ХГС с фиброзом печени F0–F2 (по METAVIR) частота УВО24 составила 90,8%. Профиль нежелательных явлений (НЯ) в исследовании практически не отличался от уже известных НЯ, характерных для двойной терапии ХГС пегИФН/РБВ. Большинство зарегистрированных НЯ, связанных, согласно мнению исследователя, с тем или иным противовирусным препаратом, возникали при лечении пегИФН и РБВ [22, 25].

Результаты изучения эффективности и безопасности НВР/РТВ в доклинических и клинических исследованиях, включая масштабное исследование III фазы PIONEER, позволили в 2016 г. зарегистрировать первый отечественный ингибитор NS3/4A-протеазы ВГС НВР в Российской Федерации для лечения больных ХГС, вызванного первым генотипом ВГС.

Современная безинтерфероновая терапия предполагает одновременное применение препаратов, воздействующих на структурные компоненты разных этапов репликации ВГС: в схемах противовирусной терапии применяются различные сочетания NS3-, NS5A- и NS5B-ингибиторов. Одновременное применение препаратов, действующих на разные мишени вируса, повышает генетический барьер к развитию резистентности вируса и позволяет достигать более высокой эффективности противовирусной терапии (ПВТ). К наиболее часто применяемым вариантам ПВТ относятся комбинации ингибиторов NS3-протеазы и ингибиторов NS5A-репликативного комплекса ВГС: асунапревир и даклатасвир [26], симепревир и даклатасвир [27, 28], равидасвир + данопре-

вир/ритонавир [29], омбитасвир + паритапревир/ритонавир (2D-терапия) [30], grazoprevir и элбасвир [31], глекапревир и пибрентасвир [32].

Так, в исследовании LEAGUE-1 при применении комбинации симепревира (150 мг) и даклатасвира (30 мг) в течение 12 или 24 нед у ранее не леченных пациентов с генотипом 1b ВГС устойчивый вирусологический ответ достигался у 80,8 и 88,7% больных, соответственно. Среди пациентов с исходными аминокислотными заменами, связанными с резистентностью, в позициях 28, 30, 31 или 93 белка NS5A УВО достигался у 55,5% (16 из 29), тогда как в популяции больных без указанных полиморфизмов частота УВО составила 87,9% (94 из 107) [27].

Ингибиторы NS5A-белка ВГС – важные компоненты схем лечения ХГС, однако при их назначении необходимо учитывать наличие аминокислотных замен в данном белке, ассоциированных с резистентностью к препаратам, воздействующим на данный белок вируса. В частности, в исследовании LEAGUE-1 показано, что исходные замены аминокислот в позициях 31 и/или 93 белка NS5A снижали частоту ответа на терапию, а добавление рибавирина не приводило к повышению эффективности лечения [27].

Повысить частоту УВО в этом случае можно, исключив наличие наиболее широко распространенных аминокислотных замен, связанных с лекарственной устойчивостью, у пациента до начала лечения. Так, в исследовании COMMIT в популяции ранее не получавших лечение пациентов с тяжелым фиброзом или ЦП без основных аминокислотных замен, связанных с резистентностью, в NS5A-регионе (NS5A Y93H, L31M и L31V) УВО12 достигался у 92% пациентов, получавших терапию комбинацией симепревира и даклатасвира [28].

Накопленные в мировой литературе данные об эффективности противовирусного лечения ХГС комбинацией препаратов – ингибиторов NS3- и NS5A-белков ВГС – позволили обосновать целесообразность изучения эффективности и безопасности НВР/РТВ в сочетании с даклатасвиром для противовирусной терапии ХГС [33].

Промежуточные результаты исследования опубликованы [33]. Данные по исследованию представлялись на 28-й ежегодной конференции Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению заболеваний печени (APASL 2019) [34].

Материалы и методы

Эффективность и безопасность комбинации, включающей пероральные ПППД НВР/РТВ и даклатасвир, у пациентов с ХГС оценивалась в рамках многоцентрового открытого исследования II (ClinicalTrials.gov № NCT03485846).

Все больные, соответствовавшие критериям отбора в исследовании, в течение 12 нед получали НВР 200 мг один раз в сутки, РТВ 100 мг один раз в сутки и даклатасвир 60 мг один раз в сутки.

После завершения лечения период наблюдения для всех пациентов составил 24 нед (рис. 1).

В исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с инфекцией, вызванной ВГС генотипа 1b, ранее не получавших ПВТ, показателем РНК ВГС $\geq 10\,000$ МЕ/мл на момент скрининга, без цирроза печени по данным биопсии печени в течение 2 лет до скрининга, либо эластометрии с помощью аппарата Fibroscan® с результатом $\leq 12,5$ кПа в течение 6 мес до начала лечения, либо FibroTest® $\leq 0,48$ и APRI ≤ 1 на скрининге. Согласно требованиям протокола, в исследование вошли пациенты без клинически значимых отклонений электрокардиограммы, с соответствующими клинико-лабораторными показателями: аланинаминотрансфераза ≤ 10 верхней границ нормы, Hb ≥ 12 г/дл у мужчин и ≥ 11 г/дл у женщин, количество тромбоцитов $\geq 50\,000$ клеток/мм³, международное нормализованное отношение $\leq 1,5$ верхней границы нормы (за исключением пациентов с гемофилией), сывороточный альбумин ≥ 3 г/дл, прямой билирубин $\leq 1,5$ верхней границы нормы, HbA1c $\leq 10\%$, клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта ≥ 60 мл/мин.

К основным критериям невключения в исследование относились: признаки декомпенсированного поражения печени, сопутствующие ВИЧ-инфекция, инфекция вирусом гепатита В, наличие тяжелого психического заболевания, злокачественного новообразования или подозрение на него; трансплантации по данным анамнеза; а также присутствие у пациента иных клинически значимых заболеваний, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на лечение пациента или соблюдение требований данного протокола. Пациенты, у которых на этапе скрининга выявлялись аминокислотные замены в NS5A-белке, связанные с лекарственной устойчивостью (Y93C/H/N/S и/или L31F/M/V/I), из исследования исключались.

Исследование проводилось в соответствии с действующим российским законодательством, согласно принципам надлежащей клинической практики, одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации, Советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации, независимыми этическими комитетами всех клинических центров, участвовавших в исследовании. Набор пациентов в исследование осуществлялся в 4 центрах Москвы и Санкт-Петербурга; все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Определение вирусной нагрузки выполнялось на всех визитах исследования: на этапе скрининга, при исходной оценке, на 2, 4, 6 и 8-й неделях терапии, в конце лечения на 12-й неделе и на 4, 12 и 24-й неделе после окончания лечения. Уровень РНК ВГС в плазме измеряли с помощью TaqMan HCV Quantitative Test, версия 2.0 (Roche Diagnostics, Германия), с нижним пределом количественного определения и обнаружения 15 МЕ/мл.

У пациентов с неудачей терапии определяли наличие аминокислотных замен, связанных с лекарственной устойчивостью, в NS3/4A-белке ВГС в исходных пробах и наличие аминокислотных замен в NS3/4A- и NS5A-белке ВГС при вирусологическом прорыве или рецидиве с помощью метода прямого секвенирования по Сенгеру.

Оценка безопасности применения исследуемой комбинации основывалась на сообщениях о НЯ, оценке клинико-лабораторных данных и показателях физического обследования.

В качестве первичной задачи исследования изучался показатель эффективности, соответствующий доле пациентов, достигших УВО через 12 нед после лечения (УВО12).

В исследовании также определяли доли пациентов, достигших быстрого вирусологического ответа (БВО), раннего вирусологического ответа (РВО), вирусологического ответа на момент окончания терапии и устойчивого вирусологического ответа через 24 нед после лечения (УВО24); выявление доли пациентов с вирусологическим прорывом, рецидивом заболевания. Вирусологический прорыв определяли как повышение уровня РНК ВГС по крайней мере на 1 log₁₀ выше минимального значения либо выявляемый уровень РНК ВГС после снижения ниже порога обнаружения (15 МЕ/мл).

В ходе исследования проводилась оценка профиля безопасности и переносимости исследуемой комбинации.

Статистический анализ демографических и исходных характеристик пациентов, показателей эффективности проводился в полной анализируемой популяции (ПАП), включающей всех пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемой терапии. В ходе статистического анализа оценивалось, превосходит ли УВО12 при применении комбинации НВР/РТВ и даклатасвир заданную историческую контрольную частоту ответов (90%) в аналогичной когорте пациентов при применении симепревира с пегИФН [35]. Частота ответов при применении изучаемого режима расценивалась как не уступающая историческому контрольному значению, при условии что нижняя граница 95% ДИ для зарегистрированной частоты УВО12 превысит историческое контрольное значение минус 12% (т. е. составит 78%). Выборка из 105 пациентов должна была обеспечить мощность $>90\%$, а также более чем 95% вероятность выявления НЯ, частота развития которых составляет $\geq 3\%$. Описательная статистика в динамике представлена для лабораторных показателей и показателей жизненно важных функций.

Результаты и обсуждение

Этап скрининга в исследовании прошли 140 пациентов, подписавших информированное согласие; из них 105 (75,0%) пациентов с ХГС 1b генотипа, ранее не получавших ПВТ, а также соответствующих другим критериям включения/невключения, получили лечение исследуемой комбинацией препаратов. Данные всех этих пациентов вошли в статистический анализ по исследованию, на их основании проведен анализ первичной конечной точки исследования (доля пациентов с УВО12), анализ вторичных конечных точек (доля пациентов с УВО4, доля пациентов с УВО24, доля пациентов, достигших вирусологического ответа на момент окончания терапии), а также анализ частоты развития вирусологического прорыва и рецидива заболевания.

Случаев досрочного прекращения участия пациентов в исследовании не зарегистрировано.

У всех пациентов во время скрининга обнаружен генотип 1b ВГС. По разным причинам 35 пациентов выбыли из исследования на этапе скрининга [33]. Наличие исходных аминокислотных замен в NS5A-белке, связанных с лекарственной устойчивостью (Y93C/H/N/S и/или L31F/M/V/I), выявлялись у 19 (13,6%) пациентов.

Согласно демографическим данным и исходным характеристикам, в исследовании незначительно преобладали лица женского пола (55,2%). Возраст больных варьировал от 21 года до 69 лет, составляя в среднем $43,2 \pm 10,9$ года. Большинство женщин, включенных в исследование, – 37 (63,8%) – способны к деторождению и использовали эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности в ходе исследования. Длительность ХГС, по данным анамнеза, у пациентов ПАП варьировала от 6 мес до 21,5 года, медиана длительности заболевания составляла

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (ПАП)

Основные характеристики (n=105)*	Значение
Возраст, годы**:	
среднее значение	43,2±10,9
минимум – максимум	21–69
медиана	41,0
Пол, n (%):	
мужской	47 (44,8)
женский	58 (55,2)
Время, прошедшее с момента постановки диагноза, годы:	
среднее значение	7,37±5,97
минимум – максимум	0,5–21,5
медиана	6,43
Рост, см:	
среднее значение	171,2± 9,3
минимум – максимум	149–196
медиана	170,0
Масса тела, кг:	
среднее значение	77.14 ±16.89
минимум – максимум	47,0–122,3
медиана	74,10
Исходные показатели фиброза печени по шкале METAVIR, степень, n (%):	
F0	61 (58)
F1	23 (22)
F2	19 (18)
F3	2 (2)
Исходные показатели вирусной нагрузки, n (%):	
≤2,0·10 ⁶	83 (79)
>2,0·10 ⁶	22 (21)

Примечания. * – 104 пациента (99,0%) относились к европеоидной и 1 (1%) – к азиатской расе; ** – возраст рассчитан как число полных лет со дня рождения до даты подписания информированного согласия.

около 6,4 года. У большей части пациентов до начала исследования определялся слабо выраженный фиброз печени F0–F1 по шкале METAVIR (табл. 1).

На момент включения в исследование у 69 (65,7%) пациентов выявлялись сопутствующие заболевания, у 14 (13,3%) пациентов зарегистрированы клинически незначимые отклонения электрокардиограммы. С наибольшей частотой отмечены следующие заболевания: артериальная гипертензия – у 14 (13,4%) пациентов, заболевания желчного пузыря – у 12 (11,4%). Примерно треть пациентов (34 пациента, или 32,4% ПАП) получали сопутствующую терапию. Чаще всего (12 пациентам) назначались нестероидные противовоспалительные препараты, 6 (5,7%) пациентов принимали L-тироксин, 5 (4,8%) пациентов – бета-адреноблокаторы. Препараты других групп назначены менее чем 4% больных.

Согласно результатам анализа первичной переменной эффективности доля пациентов, достигших УВО12, составила 89,5% (95% ДИ 82,0–94,7%) и превысила историческое контрольное значение минус 12% (78%). Вирусологический прорыв зарегистрирован только у одного пациента в конце 12-й недели лечения (1,0%; 95% ДИ 0,0–5,2%), развитие ре-

цидива отмечено у 10 (9,6%) пациентов (95% ДИ 4,7–17,0%). Медиана времени до достижения неопределяемого уровня РНК ВГС в ПАП составляла 2,1 нед (95% ДИ 2,0–4,0), с оценкой 75-го перцентиля, равной 4 нед. На момент завершения курса лечения вирусологический ответ зарегистрирован у 99,0% пациентов, через 4 нед после окончания терапии доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВГС составила 93,3%. Результаты лечения через 12 и через 24 нед после окончания терапии совпадали у всех пациентов (табл. 2).

Важность многих факторов, ранее имевших прогностическое значение в достижении вирусологического ответа, при лечении инфекции ВГС снизилась с появлением новых поколений ПППД [36]. Однако исходные показатели, такие как вирусная нагрузка, генотип, наличие аминокислотных замен, связанных с лекарственной резистентностью, а также тяжелая стадия фиброза печени или ЦП могут оказывать некоторое влияние на исходы лечения даже новыми противовирусными препаратами [36, 37].

Отсутствие приверженности терапии ПППД может стать важным фактором риска и предиктором неуспеха в реальной клинической практике [38]. В данном исследовании неудачи лечения обусловлены сочетанием нескольких факторов. Высокая вирусная нагрузка диагностировалась у большинства пациентов с рецидивом и у пациента с вирусологическим прорывом. У половины пациентов с неудачей терапии исходная вирусная нагрузка превышала 2,5 млн МЕ/мл (табл. 3).

У 10 из 11 пациентов с неудачей терапии выявлялись аминокислотные замены, связанные с лекарственной устойчивостью в аминокислотных позициях 31 и/или 93 белка NS5A, а также менее значимые с клинической точки зрения замены L28M, P58S, R30Q, Q62K.

Кроме того, у двух пациентов выявлены делеции в позициях 29 и 32 белка NS5A, которые играют важную роль в развитии резистентности, но встречаются редко. В большинстве случаев (у 10 из 11 пациентов) выявлялись две и более аминокислотные замены, ассоциированные с лекарственной устойчивостью. У 8 пациентов также определялись аминокислотные замены в регионе NS3/4A протеазы ВГС.

Примечательно, что высокие показатели аминокислотных замен, связанных с лекарственной резистентностью в позиции Q30, ранее выявлялись также после неудачи лечения пациентов с генотипом 1a ВГС комбинацией даклатасвир/софосбувир и ледипасвир/софосбувир в 71 и 52% случаев, соответственно. Для пациентов с генотипами 1 и 4 ВГС одновременное присутствие аминокислотных замен, связанных с резистентностью к NS3/4A- и NS5A-ингибиторам, может оказывать негативное влияние на эффективность повторного курса ПВТ [39].

НЯ после начала лечения отмечены менее чем у половины пациентов (45 пациентов, или 42,9% популяции оценки безопасности). Почти все зарегистрированные НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Ни у одного НЯ частота развития не превышала 6%. У 6 (5,7%) пациентов отмечены каждое из следующих НЯ: нейтропения, ретикулоцитоз, тромбоцитопения.

Развитие серьезного нежелательного явления (СНЯ) зарегистрировано у двух пациентов: обострение хронического простатита с острой задержкой мочи и беременность, сопровождавшаяся угрозой выкидыша. Оба случая СНЯ развились после окончания лечения и расценены исследователем как не связанные с приемом исследуемых препаратов. НЯ, для которых исследователем указано наличие определенной, вероятной или возможной причинной связи с приемом

Таблица 2. Неопределяемый уровень РНК ВГС по визитам / временным точкам (ПАП)

Визит / временная точка	Число пациентов на визите, n (%) [*]	Неопределяемый уровень РНК ВГС, n (%) ^{**}	95% ДИ, % ^{***}
Визит 3 (неделя 2)	105 (100,0)	59 (56,2)	46,2–65,9
Визит 4 (неделя 4)	105 (100,0)	97 (92,4)	85,5–96,7
Визит 5 (неделя 6)	103 (98,1)	104 (99,0)	94,7–100,0
Визит 6 (неделя 8)	105 (100,0)	104 (99,0)	94,8–100,0
Визит 7 (неделя 12)	105 (100,0)	103 (98,1)	93,3–99,8
Завершение лечения	105 (100,0)	103 [#] (98,1)	93,3–99,8
Визит 8 (неделя 4)	105 (100,0)	98 (93,3)	86,7–97,3
Визит 9 (УВО12)	105 (100,0)	94 (89,5)	82,0–94,7
Визит 10 (УВО24)	105 (100,0)	94 (89,5)	82,0–94,7

Примечания. * – процент рассчитан на основании числа пациентов в полной популяции для анализа (n=105); ** – процент рассчитан на основании числа пациентов на визите; *** – 95% точный ДИ, рассчитанный методом Клоппера–Пирсона; [#] – на 12-й неделе у одного пациента ошибочно диагностирован вирусологический прорыв, пациент достиг УВО12 и УВО24

Таблица 3. Исходные характеристики и полиморфизмы (на скрининге) и ассоциированные с резистентностью замены аминокислот (вирусологический прорыв, рецидив)

Пол	Возраст, годы	Исходный показатель HCV RNA	FibroScan, kPa	Исходные полиморфизмы (скрининг)		Аминокислотные замены (после лечения)	
				NS3	NS5A	NS3	NS5A
Ж*	54	64 000	7,1	Нет данных	Не определяются	T54A	L31V Y93H
М*	59	170 000	5,2	T54S	Не определяются	T54S	L31V Y93H
Ж*	43	260 000	6,7	Y56F	Не определяются	Низкая вирусная нагрузка	P29Δ
М**	39	1 000 000	5,4	V132L	Не определяются	V132L	L31F P32Δ
Ж*	29	1 140 000	4,1	Не определяются	L28M	Не определяются	L28M P58S Y93H
М*	43	1 500 000	6,4	Нет данных	Не определяются	V36A T54A	P30Q L31F Y93H
Ж*	65	2 540 000	5,2	T54A	Не определяются	Y56F	L31M Y93H
Ж*	44	2 570 000	8,4	Y56F	R30Q Q62K	Y56F A156S	R30Q L31M Q62K Y93H
М*	27	3 540 000	3,7	Не определяются	Не определяются	Низкая вирусная нагрузка	L31M Y93H
М*	46	4 600 000	4,9	Не определяются	Не определяются	Не определяются	L31M Y93H
М*	46	12 400 000	4,8	Y56F S122T	Не определяются	Y56F S122T/V170A	L31V Y93H

Примечания. * – рецидив; ** – вирусологический прорыв.

НВР/РТВ, зарегистрированы у 34 (32,4%) пациентов: ретикулоцитоз – у 6 (5,7%) пациентов, тромбоцитопения – у 5 (4,8%), анемия / снижение уровня гемоглобина – у 5 (4,8%), дисгевзия – у 3 (2,9%), головная боль – у 3 (2,9%) пациентов, соответственно. Остальные НЯ зарегистрированы только у одного-двух пациентов. У 35 (33,3%) пациентов зарегистрированы НЯ, развитие которых имело, по мнению исследователя, причинную связь с приемом препарата даклтасвир. Нейтропения и ретикулоцитоз наблюдались у 6 (5,7%) пациентов (каждое НЯ), тромбоцитопения и анемия / снижение уровня гемоглобина регистрировались у 5 (4,8%) пациентов (каждое НЯ), у 4 (3,8%) пациентов отмечалась головная боль, у такого же количества пациентов – гипербилирубинемия, у 3 (2,9%) пациентов отмечены каждое из следующих НЯ: базофилия, эозинофилия, лейкопения и дисгевзия. Остальные НЯ зарегистрированы у одного-двух пациентов. Результаты лабораторных исследований, проведенных в рамках данного Протокола, систематизированы в соответствии с классификацией СТСАЕ (версия 4.03). Значительных отклонений результатов лабораторных

исследований не выявлено. Нейтропения, тромбоцитопения и снижение уровня гемоглобина имели, как правило, небольшую или умеренную тяжесть, нейтропения 3-й степени тяжести зарегистрирована только у одного пациента через 6 нед терапии.

В целом профиль безопасности, по результатам данного исследования, практически не отличался от известных НЯ, зарегистрированных во время комбинированной терапии ХГС другими ПППД.

Заключение

Эффективность 12-недельного режима терапии комбинацией НВР в сочетании с РТВ (в качестве ингибитора метаболизма) и даклтасвира у ранее не получавших лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С генотипа 1b составила практически 90%. Первичная задача исследования выполнена. Полученные данные сопоставимы с результатами, полученными в исследованиях даклтасвира с другими ингибиторами протеазы [26–28].

Наряду с высокой эффективностью лечение данной комбинацией характеризовалось хорошей переносимостью. Частота выявления любого НЯ не превышала 10%. Случаев НЯ, повлекших за собой прекращение приема исследуемой терапии, не зарегистрировано. Значимых сигналов по безопасности, касающихся исследуемой комбинации, не наблюдалось.

Согласно полученным данным, в клинической практике целесообразно рассмотреть предварительное определение аминокислотных замен в положениях 31 и 93 белка NS5A

ВГС, связанных с лекарственной устойчивостью, до начала терапии комбинацией НВР/РТВ и даклатасвир.

Конфликт интересов

Проведение исследования спонсировала компания АО «Р-Фарм»; создание основных документов, проведение исследования, обработка полученных данных, статистический анализ и написание отчета о клиническом исследовании произведены Контрактной исследовательской организацией «АЛМЕДИС».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization 2017, Global hepatitis report, 2017 Publication date: April 2017 Languages: English ISBN: 978-92-4-156545-5
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61:S58-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012
- Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48:418-31. doi: 10.1002/hep.22375
- WHO International Agency for Research on Cancer, editor. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100: A review of human carcinogens. Part B: Biological agents. Lyon, 2012.
- Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A, Muljono DH, et al. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;2(3):161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
- Heffernan A, Cooke GS, Nayagam S, Thursz M, Hallett TB. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *Lancet*. 2019 Mar 30;393(10178):1319-29. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32277-3
- Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):37-45 [Pimenov NN, Komarova SV, Karandashova IV, Tsapkova NN, Volchkova EV, Chulanov VP. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infektsionnye Bolezni = Infectious Diseases*. 2018;16(3):37-45 (In Russ.)]. doi: 10.20953/17299225201833745
- Ющук Н.Д., Зайратьянц О.В., Знойко О.О., Хрипун А.И., Дудина К.Р., Гудкова С.Б., Климова Е.А., Красненкова С.Ф., Журавлева А.В., Орехов О.О., Белый П.А. Бремя смертности от вирусных гепатитов В и С: методология оценки и показатели в Москве в 2015–2017 гг. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(4):8-14 [Yushchuk ND, Zayratyants OV, Znoiko PA, Khripun AI, Dudina KR, Gudkova SB, Klimova EA, Krasnenkova SF, Zhuravleva AV, Orekhov OO, Bely PA. The burden of death from viral hepatitis B and C: assessment methodology and indicators in Moscow in 2015–2017. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(4):8-14 (In Russ.)].
- Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А., Зырянов С.К., Шутко С.А., Белый П.А. и др. Бремя вирусных гепатитов в Российской Федерации и пути его снижения в долгосрочной перспективе (на примере гепатита С). *Терапевтический архив*. 2013;85(12):79-85 [Yushchuk ND, Znoiko OO, Yakushechkina ON, Zyryanov SK, Shutko SA, Bely PA, et al. The burden of viral hepatitis in the Russian Federation and ways to reduce it in the long term (for example, hepatitis C). *Therapeutic Archive*. 2013;12:79-85 (In Russ.)].
- Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А. и др. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013;2(69):18-33 [Yushchuk ND, Znoiko OO, Yakushechkina NA, et al. Assessment of the Socio-Economic Burden of Hepatitis C in the Russian Federation. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2013;2(69):18-33 (In Russ.)].
- Никитин И., Попович Л.Д., Потапчик Е.Г. Оценка экономического бремени гепатита С в РФ Эпидемиология и инфекционные болезни. *Актуальные вопросы*. 2015;(6):9-13 [Nikitin I, Popovich LD, Potapchik EG. Estimation of the economic burden of hepatitis C in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases. Aktualnye Voprosy = Current Issues*. 2015;(6):9-13 (In Russ.)].
- Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2. *J Viral Hepat*. 2015;22:26-45. doi: 10.1111/jvh.12351
- WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO/HIV/2016.06 Available from: <http://www.who.int/hepatitis>
- Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., редакторы. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Ivashkin VT, Yushchuk ND, eds. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (In Russ.)].
- Ющук Н.Д., Климова Е.А. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(4):8-14 [Yushchuk ND, Klimova EA. Treatment of chronic hepatitis C in Russia: current opportunities and immediate prospects. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(4):8-14 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2305-3496-2018-14001
- De Bruijne J, Bergmann JF, Reesin HW, et al. Antiviral activity of narlaprevir combined with ritonavir and pegylated interferon in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2010;52(5):1590-9. doi: 10.1002/hep.23899
- Tong X, Arasappan A, Bennett F, Chase R, Feld B, Guo Z, Hart A, Madison V, Malcolm B, Pichardo J, Prongay A, Ralston R, Skelton A, Xia E, Zhang R, Njoroge FG. Preclinical characterization of the antiviral activity of SCH 900518 (narlaprevir), a novel mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2365-70. doi: 10.1128/AAC.00135-10
- Arasappan A, Bennett F, Bogen SL, et al. Discovery of Narlaprevir (SCH 900518): A Potent, Second Generation HCV NS3 Serine Protease Inhibitor. *ACS Med Chem Lett*. 2010;1(2):64-9. doi: 10.1021/ml9000276
- Reesink H, Bergmann J, de Bruijne J, Weegink C, van Lier J, van Vleet A, Keung A, Li J, O'Mara E, Treitel M, Hughes E, Janssen H, de Knecht R. Safety and antiviral activity of SCH 900518 administered as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2b to naive and treatment-experienced HCV-1-infected patients. *J Hepatol*. 2009;50:S35-S36. doi: 10.1016/S0168-8278(09)60088-X
- Vierling JM, Poordad FF, Lawitz E, Ghalib RH, Lee WM, Ravendhran N, Galati GS, Bacon BR, Flamm SL, Balart LA, Freilich B, Schiff ER, Jacobson IM, Kwo PY, Gordon SC, Sulkowski MS, Jiang R, Boparai N, Chaudhri EI, Treitel MA, Hughes EA, Brass CA, Albrecht JK. Once daily Narlaprevir (NVR; SCH 900518) and Ritonavir (RTV) in combination with peginterferon alfa-2b/ribavirin (PR) for 12 weeks plus 12 weeks PR in treatment-naive patients with HCV genotype 1 (G1): SVR results from NEXT-1, a phase 2 study. *Hepatology*. 2011;54:1437A.

22. Abdurakhmanov DT, Bakulin IG, Bogomolov PO et al. Final results from a phase III study of the Narlaprevir, a novel Russian protease inhibitor in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C (the PIONEER trial). *Hepatol Int.* 2017;11(Suppl.):S305-6.
23. Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Щаницина С.Е. Нарлапревир, бустированный ритонавиром, в комбинации с пегилированным интерфероном- α и рибавирином в лечении хронического гепатита С. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014;23(5):34-9 [Burnevich EZ, Tikhonova NYu, Shchanitsina E. Ritonavir-boosted clinical case, in a combination with pegylated interferon- α and ribavirin for chronic hepatitis C treatment. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2014;23(5):34-9 (In Russ.)].
24. Isakov V, Koloda D, Tikhonova N, Kikalishvili T, Krasavina E, Lekishvili K, Malaya I, Ryska M, Samsonov M, Tolkacheva V. Pharmacokinetics of the new hepatitis C virus NS3 protease inhibitor narlaprevir following single-dose use with or without ritonavir in patients with liver cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:7098-104. doi: 10.1128/AAC.01044-16
25. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О., Климова Е.А., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., Бурневич Э.З., Галушко М.Ю., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Кижло С.Н., Константинов Д.Ю., Миронова Н.И., Морозов В.Г., Стребкова Е.А., Никитин И.Г., Осипенко М.Ф., Пасечников В.Д., Сагалова О.И., Хаертынова И.М., Чуланов В.П., Яковлев А.А., Васютин И.А., Тархова Е.П., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONEER). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(6):41-51 [Maevskaya MV, Ivashkin VT, Znoyko OO, Klimova EA, Abdurakhmanov DT, Bakulin IG, Bogomolov PO, Burnevich EZ, Galushko MYu, Geyvandova NI, Zhdanov KV, Esaulenko EV, Kizhlo SN, Konstantinov DYu, Mironova NI, Morozov VG, Strebkova EA, Nikitin IG, Osipenko MF, Pasechnikov VD, Sagalova OI, Khayertynova IM, Chulanov VP, Yakovlev AA, Vasyutin IA, Tarkhova EP, Krasavina EN, Samsonov MYu. Efficacy and safety of the Russian protease inhibitor narlaprevir at treatment-naïve and earlier treated noncirrhotic patients with the 1st genotype chronic hepatitis C (PIONEER study). *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(6):41-51 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51
26. McPhee F, Suzuki Y, Toyota J, et al. High Sustained Virologic Response to Daclatasvir Plus Asunaprevir in Elderly and Cirrhotic Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Without Baseline NS5A Polymorphisms. *Adv Ther.* 2015;32(7):637-49. doi: 10.1007/s12325-015-0221-5
27. Zeuzem S, Hézode C, Bronowicki JP, et al. LEAGUE-1 Study Team. Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *J Hepatol.* 2016;64(2):292-300. doi: 10.1016/j.jhep.2015.09.024
28. Hézode C, Almasio PL, Bourgeois S, et al. Simeprevir and daclatasvir for 12 or 24 weeks in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1b and advanced liver disease. *Liver Int.* 2017;37(9):1304-13. doi: 10.1111/liv.13376
29. Kao JH, Yu ML, Chen CY, et al. Twelve-week ravidasvir plus ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin for non-cirrhotic HCV genotype 1 patients: A phase 2 study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug; 33(8):1507-10. doi: 10.1111/jgh.14096
30. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology.* 2015;62(4):1037-46. doi: 10.1002/hep.27972
31. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet.* 2015 Mar 21;385(9973):1087-97. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61793-1
32. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):263-71. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.039
33. Бурневич Э.З., Гусев Д.А., Знойко О.О., Климова Е.А., Чуланов В.П., Бацких С.Н., Кижло С.Н., Мамонова Н.А., Тархова Е.П., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю., Юшук Н.Д. Эффективность и безопасность нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатавиром у ранее не получавших противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С без цирроза печени, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1b. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;27(4) [Burnevich EZ, Gusev DA, Znoyko OO, Klimova EA, Chulanov VP, Batskikh SN, Kizhlo SN, Mamonova NA, Tarkhova EP, Krasavina EN, Samsonov MYu, Yushuk ND. Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir combination in the treatment-naïve, noncirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clin. Pharmacol. Ther.* 2018;27(4) (In Russ.)].
34. Chulanov VP, Gusev DA, Burnevich EZ, et al. Narlaprevir/ritonavir and daclatasvir combination in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1b infection. *Hepatol Int.* 2019;13(Suppl 1):S1-S266. doi: 10.1007/s12072-019-09936-5
35. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014 Aug 2;384(9941):403-13. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60494-3
36. Cavalcante LN, Lyra AC. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. *World J Hepatol.* 2015;7(12):1617-31. doi: 10.4254/wjh.v7.i12.1617
37. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):486-504. doi: 10.1016/j.jhep.2015.09.011
38. Sarpel D, Wasserman I, Trochtenberg A, et al. Non-adherence is the most important risk factor for ledipasvir/sofosbuvir HCV treatment failure in the real world Reported by Jules Levin AASLD 2016. Available from: http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_75.htm
39. Dietz J, Susser S, Vermehren J, et al. Patterns of Resistance-Associated Substitutions in Patients With Chronic HCV Infection Following Treatment With Direct-Acting Antivirals. *Gastroenterology.* 2018;154(4):976-88.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.007

Поступила 22.05.2019