



# Сравнительная оценка эффективности нарлапревира в составе интерфероновой и безинтерфероновой схем лечения больных хроническим гепатитом С

И.П. Грушко<sup>✉1</sup>, Е.Б. Романова<sup>2</sup>, Т.И. Твердохлебова<sup>1,3</sup>, М.Н. Гапон<sup>1</sup>, С.Ю. Водяницкая<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

## Аннотация

**Цель.** Дать сравнительную оценку эффективности применения нарлапревира в комбинации с пегилированным интерфероном-α2а (Пег-ИФН-α2а) и в безинтерфероновом режиме у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

**Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование включены 187 пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1b. Из них 107 человек (группа 1) получали нарлапревир по 200 мг 1 раз в сутки, ритонавир – по 100 мг 1 раз в сутки, Пег-ИФН-α2а – 180 мкг подкожно 1 раз в неделю и рибавирин в дозе, зависящей от массы тела (1000–1200 мг/сут) на протяжении 12 нед, после чего была продолжена стандартная «двойная» терапия (Пег-ИФН-α2а-α2а+рибавирин) до 24 нед. Больным группы 2 (n=80) противовирусную терапию проводили в безинтерфероновом режиме. Они получали нарлапревир в дозе 200 мг 1 раз в сутки, ритонавир – 100 мг 1 раз в сутки и даклатасвир – 60 мг 1 раз в сутки в течение 12 нед.

**Результаты.** При применении интерферонсодержащей схемы лечения устойчивый вирусологический ответ достигнут у 92,4% ранее не леченных больных ХГС и у 66,7% пациентов с «неудачным» опытом предыдущего курса лечения. В 5,6% случаев имело место досрочное прекращение терапии ввиду развития нежелательных реакций. Курс лечения нарлапревиром в безинтерфероновом режиме завершили 80 (100%) пациентов. Устойчивый вирусологический ответ зарегистрирован у 75 (90%) человек.

**Заключение.** Реальная клиническая практика свидетельствует о том, что применение нарлапревира в безинтерфероновом режиме не уступает по эффективности интерферонсодержащей схеме лечения и демонстрирует более благоприятный профиль безопасности.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, цирроз печени, противовирусная терапия, нарлапревир

**Для цитирования:** Грушко И.П., Романова Е.Б., Твердохлебова Т.И., Гапон М.Н., Водяницкая С.Ю. Сравнительная оценка эффективности нарлапревира в составе интерфероновой и безинтерфероновой схем лечения больных хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив.* 2022;94(8):979–984. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201774

ORIGINAL ARTICLE

## Comparative evaluation of the effectiveness of narlaprevir in the composition of interferon and interferon-free treatment regimens for patients with chronic hepatitis C

Irina P. Grushko<sup>✉1</sup>, Elena B. Romanova<sup>2</sup>, Tatiana I. Tverdokhlebova<sup>1,3</sup>, Marina N. Gapon<sup>1</sup>, Svetlana Yu. Vodyanitskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>Semashko City Hospital No. 1, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>3</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

## Abstract

**Aim.** Our aim was to give a comparative assessment of the effectiveness of using narlaprevir in combination with pegylated interferon-alpha-2a (Peg-IFN-alpha-2a) and interferon-free mode in patients with chronic hepatitis C (CHC).

**Materials and methods.** The prospective cohort study included 187 patients infected with genotype 1b of hepatitis C virus. Of these, 107 (the 1st group of patients) received narlaprevir – 200 mg once a day, ritonavir – 100 mg once a day, Peg-IFN-alpha-2a – 180 mkg subcutaneously once a week and ribavirin at a dose depending on body weight (1000–1200 mg per day) for 12 weeks, and then the standart "dual" therapy (Peg-IFN-alpha-2a + ribavirin) was continued until 24 weeks. Patients of the 2nd group (n=80) received antiviral therapy in an interferon-free mode. They received narlaprevir – 200 mg once daily, ritonavir – 100 mg once daily, and daclatasvir – 60 mg once daily for 12 weeks.

**Results.** With the use of an interferon-containing treatment regimen, a sustained virological response was achieved in 92.4% of previously untreated patients with CH and in 66.7% patients with "unsuccessful" experience of the previous course of treatment. In 5.6% of cases, there was an early termination of treatment due to the development of adverse events. 80 (100%) patients completed the course of treatment with narlaprevir in the interferon-free mode. Sustained virological response was reached by 75 (90%) patients.

**Conclusion.** Real clinical practice indicates that the use of narlaprevir in the non-interferon mode is not inferior in efficiency to the interferon-containing treatment regimen and demonstrates a more favorable safety profile.

**Keywords:** chronic hepatitis C, liver cirrhosis, antiviral therapy, narlaprevir

**For citation:** Grushko IP, Romanova EB, Tverdokhlebova TI, Gapon MN, Vodyanitskaya SYu. Comparative evaluation of the effectiveness of narlaprevir in the composition of interferon and interferon-free treatment regimens for patients with chronic hepatitis C. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(8):979–984. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201774

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Грушко Ирина Павловна – мл. науч. сотр. лаб. санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека, врач-инфекционист ФБУН РНИИМП. Тел.: +7(903)461-47-72; e-mail: gip75@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1133-667X

Романова Елена Борисовна – д-р мед. наук, доц., врач-инфекционист инфекционного отд-ния №4 МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону». ORCID: 0000-0002-6885-6126

<sup>✉</sup>Irina P. Grushko. E-mail: gip75@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1133-667X

Elena B. Romanova. ORCID: 0000-0002-6885-6126

## Введение

Во всем мире хронический гепатит С (ХГС) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения в связи с высокой заболеваемостью и вероятностью наступления неблагоприятных исходов [1–3]. Разработанные в настоящее время высокоэффективные режимы противовирусной терапии (ПВТ) с применением препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) позволяют достигнуть устойчивого вирусологического ответа (УВО) в абсолютном большинстве (90–95%) случаев [4, 5]. Однако столь оптимистичные настроения нивелируются тем, что доступ к ПППД, выпуск которых осуществляется за рубежом, ограничен из-за их высокой стоимости [6].

Первым и пока единственным российским пероральным ингибитором NS3/4A-сериновой протеазы вируса гепатита С (HCV) является нарлапревир [7]. Его комбинация с бустиром агентом ритонавиром позволяет существенно увеличить частоту регистрации УВО у пациентов с HCV генотипа 1b [8]. Кроме того, фармакокинетические характеристики указанной комбинации обеспечивают удобный для пациента режим приема – всего 1 раз в сутки [9]. Нельзя не отметить и фармакоэкономические преимущества нарлапревира перед другими ПППД. Так, при расчете затрат на проведение полного курса ПВТ с применением нарлапревира экономия составляет 35–38% [10].

Нарлапревир обладает синергизмом действия с пегилированным интерфероном- $\alpha 2a$  (Пег-ИФН- $\alpha 2a$ )/рибавирином (РБВ) и даклатасвиром, что позволило успешно применять его как в составе интерферонсодержащих, так и безинтерфероновых схем лечения [11, 12]. При этом, несмотря на то что в соответствии с современными международными рекомендациями препараты ИФН- $\alpha$  и РБВ относятся к числу менее предпочтительных вариантов ПВТ [13], в Российской Федерации их пока еще продолжают применять [14].

**Цель исследования** – дать сравнительную оценку эффективности применения нарлапревира в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2a$  и в безинтерфероновом режиме у больных ХГС.

## Материалы и методы

### Дизайн и участники исследования

В проспективном когортном исследовании приняли участие 187 пациентов: 156 человек с ХГС и 31 – с циррозом печени (ЦП) класса А по классификации Чайлда–Пью.

При разработке дизайна исследования (рис. 1) мы учитывали современные рекомендации по лечению больных ХГС [15].

### Условия проведения

Клинической базой для выполнения исследования послужил ростовский гепатологический центр МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко» г. Ростова-на-Дону.

### Критерии соответствия

Критерии включения:

- 1) возраст  $\geq 18$  лет;
- 2) обнаружение в крови РНК HCV генотипа 1b независимо от уровня вирусемии и стадии фиброза;

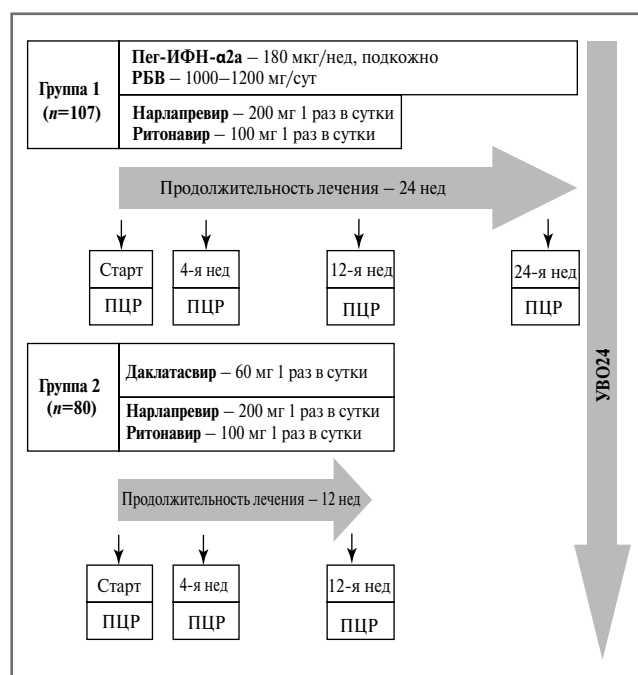


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Fig. 1. Study design.

- 3) отсутствие алкогольной и наркотической зависимости;
- 4) отсутствие микст-гепатита (HCV+HBV), ВИЧ-инфекции, а также тяжелых сопутствующих заболеваний с прогностически ограниченной продолжительностью жизни.

### Анализ в подгруппах

В соответствии с задачами исследования нами сформированы 2 группы больных. В группу 1 (n=107) вошли пациенты, которые получали нарлапревир в дозе 200 мг 1 раз в сутки, ритонавир – 100 мг 1 раз в сутки, Пег-ИФН- $\alpha 2a$  – 180 мкг подкожно 1 раз в неделю и РБВ в дозе, зависящей от массы тела (1000–1200 мг/сут) в течение 12 нед, после чего была продолжена стандартная «двойная» терапия (Пег-ИФН- $\alpha 2a$ +РБВ) до 24 нед. Больным группы 2 (n=80) ПВТ проводили в безинтерфероновом режиме. Они получали нарлапревир в дозе 200 мг 1 раз в сутки, ритонавир – 100 мг 1 раз в сутки и даклатасвир – 60 мг 1 раз в сутки на протяжении 12 нед.

### Методы оценки целевых показателей

Об эффективности ПВТ судили по частоте достижения УВО через 24 нед после завершения лечения. Уровень РНК HCV определяли с помощью «TagMan HCV Quantitative Test v. 2.0» (Roche Diagnostics, Швейцария) с порогом аналитической чувствительности в 15 МЕ/мл.

В ходе ПВТ осуществляли клинико-лабораторный мониторинг, включавший:

- 1) осмотр пациента и клинический анализ крови 1 раз в 2 нед;

Твердохлебова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, доц., дир. ФБУН РНИИМП, доц. каф. эпидемиологии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-3912-0291

Гапон Марина Николаевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН РНИИМП. ORCID: 0000-0002-8535-2667

Водяницкая Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эпидемиологии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-2175-4261

Tatiana I. Tverdokhlebova. ORCID: 0000-0002-3912-0291

Marina N. Gapon. ORCID: 0000-0002-8535-2667

Svetlana Yu. Vodyanitskaya. ORCID: 0000-0002-2175-4261

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование****Table 1. Initial characteristics of patients, included in the study**

Показатели	Группа 1 (n=107)	Группа 2 (n=80)
Средний возраст, годы	47,6±1,2	44,1±1,3
Диапазон возраста, годы	18–71	19–76
Мужчины/женщины, n (%)	58 (54,2)/49 (45,8)	38 (47,5)/42 (52,5)
АЛТ≥3 раза выше границы нормы, n (%)	10 (9,3)	8 (10,0)
Тромбоциты <150,0×10 <sup>9</sup> /л, n (%)	22 (20,6)	17 (20,0)
РНК HCV >500 тыс. МЕ/мл, n (%)	43 (40,2)	37 (46,3)
Средний уровень вирусной нагрузки, lg МЕ/мл	6,1±0,3	6,4±0,5
Генотип 1b, n (%)	107 (100)	80 (100)
ЦП, n (%)	16 (14,9)	15 (18,8)
«Неудачный» предыдущий опыт ПВТ, n (%)	9 (6,2)	7 (8,8)

**Таблица 2. Причины досрочного прекращения лечения у пациентов, получавших нарлапревир в составе интерферонсодержащей схемы терапии****Table 2. Reasons for early termination of treatment in patients receiving narlaprevir as part of an interferon-containing regimen**

НР	Частота, абс. (%)
Анемия	1 (0,9)
Фебрильная нейтропения	1 (0,9)
Депрессивные состояния	2 (1,9)
Отказ пациентов от лечения из-за выраженного астенического синдрома	2 (2,8)

- 2) биохимическое исследование крови – общий и связанный билирубин, активность аланин- (АЛТ) и аспартагтаминотрансферазы – 1 раз в 2 нед;
- 3) оценку профиля безопасности – контроль развития нежелательных реакций (НР), в том числе тестирование пациентов по шкале депрессии Бека (для получавших препараты ИФН-α);
- 4) качественное определение уровня РНК HCV после 4 и 12-й недель лечения, а у пациентов, получавших ПВТ с применением интерферонсодержащих схем – дополнительно после 24-й недели лечения.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных производили с применением программного обеспечения Statistica v. 10.0 for Windows XP (StatSoft Inc., США). В работе использованы описательная статистика (среднее арифметическое, стандартная ошибка среднего, медиана), *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По своим исходным характеристикам (пол, возраст, удельная масса тела пациентов с «продвинутыми» стадиями фиброза печени FIII–IV, а также уровень вирусной нагрузки) группы оказались полностью сопоставимы (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что в обеих группах соотношение пациентов по полу было практически одинаковым. Преобладали лица трудоспособного возраста. Удельный вес пациентов с ЦП в сравниваемых группах не имел статистически значимых различий и составил 14,9 и 18,8% соответственно ( $p > 0,05$ ). «Неудачный» опыт предыдущего курса лечения имели 6,2% пациентов группы 1 и 8,8% больных группы 2 ( $p > 0,05$ ).

Проведенные исследования показали, что при ПВТ с применением нарлапревира в комбинации с Пег-ИФН-α2а/РБВ происходит быстрое снижение вирусной нагрузки. Так, уже через 2 нед от начала терапии РНК HCV не определялась у 74,8% больных. Аналогичные результаты получены в группе пациентов, получавших нарлапревир в комбинации с даклатасвиром и ритонавиром. К указанному сроку лечения авиремия была достигнута у 83,8% больных ( $p > 0,05$ ).

Ранний вирусологический ответ получен у 105 (98,1%) пациентов, лечившихся с применением нарлапревира в составе интерферонсодержащей схемы ПВТ, и у 77 (96,3%) больных, получавших лечение в безинтерфероновом режиме ( $p > 0,05$ ).

Полный курс ПВТ завершил 101/107 (94,4%) пациентов, которым назначили нарлапревир в комбинации с Пег-ИФН-α2а/РБВ. В ходе лечения регистрировали НР, которые полностью соответствовали тем, что обычно возникают при проведении стандартной «двойной» терапии ХГС с применением Пег-ИФН-α2а/РБВ. К их числу относятся лихорадка, слабость, РБВ-индуцированные тромбоцитоз и нейтропения. Причинами досрочного прекращения лечения в нашем исследовании стали РБВ-индуцированная анемия с концентрацией гемоглобина 76 г/л ( $n=1$ ), фебрильная нейтропения ( $n=1$ ), депрессивные состояния ( $n=2$ ) и выраженный астенический синдром с категорическим отказом от продолжения лечения ( $n=2$ ; табл. 2). Таким образом, частота НР, потребовавших отмены ПВТ, составила 5,6%.

В то же время случаев досрочной отмены лечения среди больных, получавших ПВТ в безинтерфероновом режиме, не зарегистрировано. Однако при оценке профиля безопасности схемы нарлапревир/даклатасвир мы учитывали любые изменения в самочувствии и отклонения со стороны лабораторных показателей.

Обращает на себя внимание, что в этой группе пациентов НР возникали не ранее 4-й недели лечения. Их выраженность была незначительной. Так, у 6 (7,5%) больных наблюдали умеренные боли в эпигастрии. Слабость отмечали 12 (15%) пациентов. При этом ни у кого из наблюдавшихся нами больных не зарегистрировано отрицательной динамики со стороны лабораторных показателей.

При оценке динамики активности АЛТ (рис. 2) установлено, что к 12-й неделе лечения среднее значение этого показателя в группе пациентов, получавших нарлапревир в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2а и РБВ, оказалось статистически значимо более высоким, чем при применении нарлапревира с даклатасвиром ( $92,5 \pm 7,6$  и  $41,4 \pm 5,8$  Е/л соответственно;  $p < 0,0001$ ).

Однако при сравнительном анализе частоты УВО через 24 нед после завершения ПВТ (УВО24) мы установили, что эффективность изученных нами схем лечения практически одинакова (рис. 3). В нашем исследовании частота УВО24 в общей группе пациентов, получавших нарлапревир в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2а/РБВ, составила 92,4%, а в группе сравнения – 90% ( $p > 0,05$ ).

При анализе частоты регистрации УВО24 у ранее леченных пациентов получены следующие данные: у больных, получавших нарлапревир в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2а, частота УВО24 составила 66,7%. При неэффективности предшествовавшей терапии в другой группе больных этот показатель оказался равным 71,4%, демонстрируя отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами ( $p > 0,05$ ).

Отдельному анализу подвергли частоту достижения УВО24 у больных ЦП. Как показали проведенные исследования, в обеих группах пациентов с ЦП она оказалась довольно низкой. Так, у больных, получавших нарлапревир в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2а, она составила 31,5%, а при использовании безинтерферонового режима ПВТ – лишь 20%.

## Обсуждение

В настоящее время для больных ХГС предложены различные как интерферонсодержащие, так и безинтерфероновые схемы ПВТ [15]. Появились научные данные о высокой эффективности нарлапревира – единственного российского перорального ингибитора NS3/4A-сериновой протеазы HCV. Указанный препарат может применяться для лечения больных ХГС, вызванным HCV 1b-генотипа в комбинации как с Пег-ИФН- $\alpha$ 2а/РБВ, так и с даклатасвиром.

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о высокой эффективности нарлапревира и в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2а/РБВ, и с даклатасвиром, но только на ранних стадиях болезни (F1–F2 по шкале фиброза METAVIR). При этом ни одна из исследованных схем лечения не имеет никаких преимуществ перед другой в плане эффективности.

Что касается прогноза эффективности нарлапревира, то, по полученным нами данным, единственным предиктором «безуспешности» лечения является наличие ЦП.

Также важно отметить, что, в отличие от комбинации нарлапревира с Пег-ИФН- $\alpha$ 2а, применение нарлапревира в безинтерфероновом режиме имеет более благоприятный профиль безопасности.

## Заключение

Реальная клиническая практика свидетельствует о том, что применение нарлапревира в безинтерфероновом режиме не уступает по эффективности интерферонсодержащей схеме лечения и демонстрирует более благоприятный профиль безопасности. С максимальной эффективностью указанные схемы лечения в равной степени могут применяться на доцирротической стадии болезни (F1–F2 по шкале фиброза METAVIR) и у пациентов, ранее не получавших ПВТ.

Авторы выражают благодарность специалистам Ростовского городского гепатологического центра МБУЗ

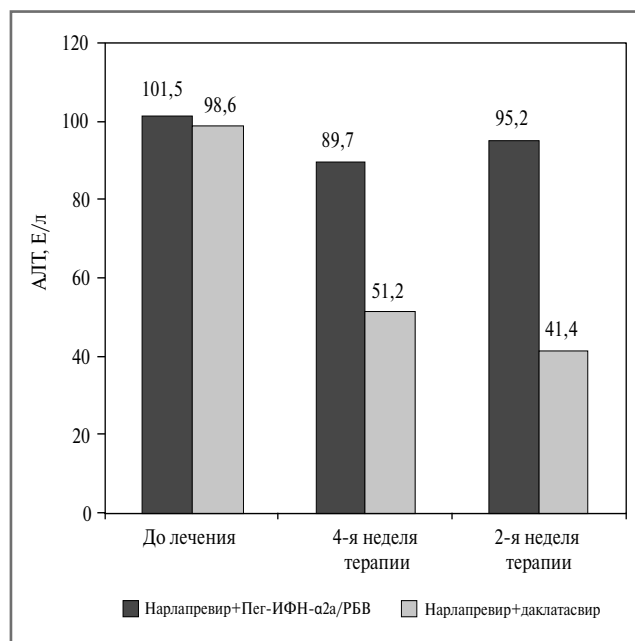


Рис. 2. Динамика средних показателей активности АЛТ до лечения и в различные сроки ПВТ.

Fig. 2. Dynamics of average ALT levels before treatment and at different times of antiviral therapy.

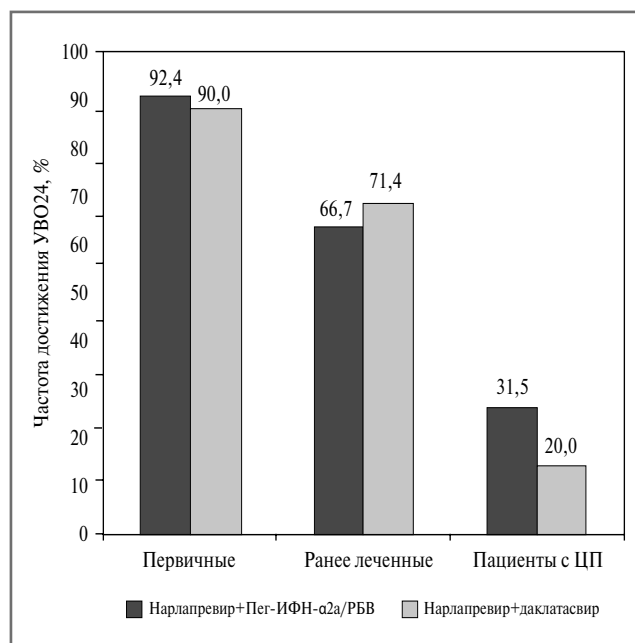


Рис. 3. Частота достижения УВО24 у различных категорий пациентов.

Fig. 3. The incidence of SVR24 in different patient categories.

«ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону» за помощь в организации и проведении исследования.

The authors express their gratitude to the specialists of the Rostov City Hepatological Center, "Semashko City Hospital No. 1", Rostov-on-Don, Russia, for help in organizing and conducting the study.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Источник финансирования.** Финансирование осуществлялось в рамках территориальной программы Рос-

товского областного фонда обязательного медицинского страхования (РОФОМС).

**Funding source.** Financing was carried out within the framework of the territorial program of the Rostov Regional Compulsory Medical Insurance Fund.

#### Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
 НР – нежелательные реакции  
 ПВТ – противовирусная терапия  
 Пер-ИФН-α2а – пегилированный интерферон-α2а  
 ПППД – препараты прямого противовирусного действия

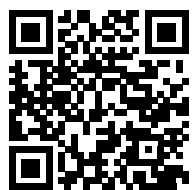
РБВ – рибавирин  
 УВО – устойчивый вирусологический ответ  
 ХГС – хронический гепатит С  
 ЦП – цирроз печени  
 HCV – hepatitis C virus (вирус гепатита С)

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю., и др. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов). ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. *Вестник ВШОУЗ*. 2018;2(12):20-9 [Mikhaylov MI, Yushchuk ND, Malinnikova EYu, et al. Viral hepatitis as public health problem in the Russian Federation (a design program for the control and elimination of viral hepatitis). *Vestnik VSHOUZ*. 2018;2(12):20-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2411-8621-2018-12002
2. Мазина Н.К., Мазин П.В. Современные подходы к решению проблем лечения вирусных гепатитов (обзор). *Вятский медицинский вестник*. 2017;3(55):73-8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-resheniyu-problem-lecheniya-virusnyh-gepatitov>. Ссылка активна на 24.07.2022 [Mazina NK, Mazin PV. Modern approaches to problems of viral hepatitis treatment (review). *Medical Newsletter of Vyatka*. 2017;3(55):73-8. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-resheniyu-problem-lecheniya-virusnyh-gepatitov>. Accessed: 24.07.2022 (in Russian)].
3. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. *Терапевтический архив*. 2015;87(11):5-10 [Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova NA, et al. Chronic hepatitis C in Russia: current challenges and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(11):5-10 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587115-10
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Режим доступа: [https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/predpr/news\\_predpr.php?ELEMENT\\_ID=18523&sphrase\\_id=4220575](https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=18523&sphrase_id=4220575). Ссылка активна на 24.07.2022 [Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Available at: [https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/predpr/news\\_predpr.php?ELEMENT\\_ID=18523&sphrase\\_id=4220575](https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=18523&sphrase_id=4220575). Accessed: 24.07.2022 (in Russian)].
5. Бацких С.Н. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):23-31. Режим доступа: [http://old-gastro-j.ru/files/\\_2014\\_4\\_s3\\_1417779180.pdf](http://old-gastro-j.ru/files/_2014_4_s3_1417779180.pdf). Ссылка активна на 24.07.2022 [Batskikh SN. Interferon-free therapy for chronic hepatitis C: drug change or new treatment paradigm? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):23-31. Available at: [http://old-gastro-j.ru/files/\\_2014\\_4\\_s3\\_1417779180.pdf](http://old-gastro-j.ru/files/_2014_4_s3_1417779180.pdf). Accessed: 23.11.2021 (in Russian)].
6. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., и др. Фармакоэкономические аспекты терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты. *Журнал инфектологии*. 2017;9(2):101-10 [Rudakova AV, Gusev DA, Uskov AN, et al. Cost-effectiveness of antiviral therapy in treatment-naive patients with chronic hepatitis C (genotype 1). *Journal Infectology*. 2017;9(2):101-10 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-2-101-110
7. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О., и др. 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 [Mayevskaya MV, Ivashkin VT, Znoyko OO, et al. Efficacy and safety of the Russian protease inhibitor narlaprevir at treatment-naive and earlier treated noncirrhotic patients with the 1st genotype chronic hepatitis C (PIONEER study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):41-51 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51
8. Бакулин И.Г. Нарлапревир – отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования PIONEER. *Поликлиника*. 2016;5(1):52-4. Режим доступа: <https://medi.ru/info/13342/> Ссылка активна на 24.07.2022 [Bakulin IG. Narlaprevir – domestic direct antiviral agent for chronic hepatitis C treatment. PIONEER study results. *Poliklinika*. 2016;5(1):52-54. Available at: <https://medi.ru/info/13342/>. Accessed: 24.07.2022 (in Russian)].
9. Бурневич Э.З., Тихонова Ю.Н., 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. Режим доступа: <https://medi.ru/info/13344/>. Ссылка активна на 24.07.2022 [Burnevitch EZ, Tikhonova NYu, Shanitsina SE. Narlaprevir/ritonavir with peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;23(5):34-9. Available at: <https://medi.ru/info/13344/>. Accessed: 24.07.2022 (in Russian)].
10. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., и др. Ингибитор протеазы нарлапревир в терапии хронического гепатита С 1 генотипа у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, без цирроза: фармакоэкономические аспекты. *Журнал инфектологии*. 2017;9(1):100-3 [Rudakova AV, Gusev DA, Uskov AN, et al. Protease inhibitor narlaprevir in therapy of hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-naive patients without cirrhosis: pharmacoeconomic evaluation. *Journal Infectology*. 2017;9(1):100-3 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-100-103
11. de Bruijne J, Bergmann JF, Reesink 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
12. Бурневич Э.З., Гусев Д.А., Знойко О.О., и др. Эффективность и безопасность нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром 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):35-9. Режим доступа:

- <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/effektivnost-i-bezopasnost-narlaprevira-ritonavira-v-kombinatsii-s-daklatasvirom-u-ranee-ne-poluchavshih-protivovirusnyu-terapiyu-bolnyh-hronicheskim-gepatitom-s-bez-tsirroza-pecheni-infitsirovannyh/> Ссылка активна на 24.07.2022 [Burnevich EZ, Gusev DA, Znoyko OO, et al. Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir combination in the treatment naive, noncirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(4):35-9. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/effektivnost-i-bezopasnost-narlaprevira-ritonavira-v-kombinatsii-s-daklatasvirom-u-ranee-ne-poluchavshih-protivovirusnyu-terapiyu-bolnyh-hronicheskim-gepatitom-s-bez-tsirroza-pecheni-infitsirovannyh/>. Accessed: 24.07.2022 (in Russian)].
13. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020. Available at: <https://www.easl.eu/publication/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2020/>. Accessed: 24.07.2022.
14. Жданов К.В., Козлов К.В. Клинические преимущества и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в условиях бюджетного здравоохранения. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2016;8(2):77-83 [Zhdanov KV, Kozlov KV. Clinical benefits and cost-effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C under governmental funding of health care. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(2):77-83 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2016-8-2-77-83
15. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vzroslykh bol'nykh gepatitami В i Ts. Pod red. VT Ivashkina, ND Yushchuka. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию/The article received: 02.12.2021



OMNIDOCTOR.RU