Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса, без цирроза печени

Климова Е.А.¹, Знойко О.О.¹, Чуланов В.П.^{2, 3}, Гусев Д.А.⁴, Исаков В.А.⁵, Жданов К.В.⁶, Бацких С.Н.^{7, 8}, Кижло С.Н.⁴, Мамонова Н.А.⁷, Козлов К.В.⁶, Сукачев В.С.⁶, Тархова Е.П.⁹, Красавина Э.Н.⁹, Самсонов М.Ю.⁹, Ющук Н.Д.¹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация
- ² Федеральное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация
- ⁴ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр СПИД и инфекционных заболеваний», 190103, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, г. Москва, Российская Федерация
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁷ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, Российская Федерация
- ⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», 111123, г. Москва, Российская Федерация
- ⁹ Акционерное общество «Р-Фарм», 119421, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность комбинации препаратов прямого противовирусного действия нарлапревир/ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) генотипа 1, ранее не получавшие противовирусную терапию, без цирроза печени. Пациенты получали терапию комбинацией препаратов: нарлапревир (200 мг 1 раз в сутки), ритонавир (100 мг 1 раз в сутки) и софосбувир (400 мг 1 раз в сутки). Длительность терапии составила 12 нед в группе А и 8 нед в группе В. Представлены предварительные результаты исследования, включающие показатель устойчивого вирусологического ответа через 12 нед после лечения (УВО12) и основные данные по безопасности и переносимости исследуемой комбинации для всех пациентов группы А.

Результаты и обсуждение. УВО12 достигли все 60 пациентов группы А (100%; 95% доверительный интервал – 94–100). Нежелательные явления во время терапии зарегистрированы у 28 (46,7%) пациентов. Серьезных нежелательных явлений не было. В целом лечение комбинацией нарлапревир/ритонавир и софосбувир в течение 12 нед продемонстрировало высокую эффективность при хорошем профиле безопасности.

Ключевые слова:

хронический гепатит С, вирус гепатита С, нарлапревир, ритонавир, софосбувир

Финансирование. Проведение исследования спонсирует компания АО «Р-Фарм»; создание основных документов, проведение исследования, обработка полученных данных, статистический анализ, написание отчета осуществляет контрактная исследовательская организация «АЛМЕДИС».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Климова Е.А., Знойко О.О., Чуланов В.П., Гусев Д.А., Исаков В.А., Жданов К.В., Бацких С.Н., Кижло С.Н., Мамонова Н.А., Козлов К.В., Сукачев В.С., Тархова Е.П., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю., Ющук Н.Д. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса, без цирроза печени // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С. 50–56. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-50-56

Статья поступила в редакцию 10.01.2020. **Принята в печать** 12.02.2020.

Narlaprevir, ritonavir, and sofosbuvir in non-cirrhotic chronic hepatitis C genotype 1 infected patients

Klimova E.A.¹, Znoyko O.O.¹, Chulanov V.P.^{2,3}, Gusev D.A.⁴, Isakov V.A.⁵, Zhdanov K.V.⁶, Batskikh S.N.^{7,8}, Kizhlo S.N.⁴, Mamonova N.A.⁷, Kozlov K.V.⁶, Sukachev V.S.⁶, Tarkhova E.P.⁹, Krasavina E.N.⁹, Samsonov M.Yu.⁹, Yushchuk N.D.¹

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

⁴ Centre for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, 190103, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

⁶ Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Central Research Institute of Epidemiology, 111123, Moscow, Russian Federation

⁸ Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov of the Moscow Department of Health, 111123, Moscow, Russian Federation

⁹ JSC R-Pharm, 119421, Moscow, Russian Federation

Aim of investigation – to estimate efficacy and safety of combination of direct-acting antiviral agents narlaprevir/ritonavir and sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C.

Material and methods. Treatment naïve, non-cirrhotic patients with chronic HCV infection (GT1) were enrolled at the study. Patients received therapy with the combination of narlaprevir 200 mg QD, ritonavir 100 mg QD and sofosbuvir 400 mg QD. Treatment duration was 12 weeks in group A and 8 weeks in group B. Preliminary results with rate of sustained virological response 12 weeks after treatment (SVR12) and main data of safety and tolerability of the investigating combination for all group A patients are presented.

Results and discussion. All 60 patients from group A reached SVR12 (100%; 95% CI 94–100%). Adverse events (AEs) during treatment period were registered in 28 (46.7%) patients. No serious AEs occurred. In total, treatment of narlaprevir/ritonavir and sofosbuvir combination during 12 weeks demonstrated high efficacy with good safety profile.

Keywords:

chronic hepatitis C, hepatitis C virus, narlaprevir, ritonavir, sofosbuvir

Funding. The study is sponsored by the company R-Pharm JSC; the creation of basic documents, conducting research, processing the obtained data, statistical analysis, writing a report is carried out by the Contract Research Organization ALMEDIS.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Klimova E.A., Znoyko O.O., Chulanov V.P., Gusev D.A., Isakov V.A., Zhdanov K.V., Batskikh S.N., Kizhlo S.N., Mamonova N.A., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Tarkhova E.P., Krasavina E.N., Samsonov M.Yu., Yushchuk N.D. Narlaprevir, ritonavir, and sofosbuvir in non-cirrhotic chronic hepatitis C genotype 1 infected patients. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (1): 50–56. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-50-56 (in Russian)

Received 10.01.2020. **Accepted** 12.02.2020.

Противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) привела к качественным изменениям в лечении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС). Высокие показатели излечения с использованием современных схем терапии ПППД с высоким профилем безопасности позволяют искоренить проблему на глобальном уровне, в связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила с призывом к ликвидации вирусного гепатита как угрозы для общественного здравоохранения к 2030 г. [1, 2].

Вопрос «кого лечить?», обсуждаемый при определении показаний к терапии хронического гепатита С (ХГС), потерял свою актуальность, поскольку в настоящее время терапию должны получать все пациенты с инфекцией ВГС, при любой стадии поражения печени [3]. Пациенты, которым раньше лечение откладывали в связи с незначительным поражением печени, считаются приоритетной группой, как и пациенты со стадией фиброза III и IV [3–5]. Достижение целевых показателей ВОЗ по элиминации ВГС на территории РФ станет возможно, если всем больным со стадией фиброза I и половине больных без признаков фиброза (F0) также будет назначено лечение высокоэффективными и безопасными ПППД [4]. В России у большинства обследованных с ХГС (75,5%) выявлен фиброз слабой и умеренной степени выраженности (F0–F2) [6], поэтому отечественные разработки схем противовирусной терапии для данной категории больных имеют особое значение.

В схемах терапии ХГС отечественный ингибитор NS3-протеазы ВГС нарлапревир применяют вместе с ингибитором изофермента СYP3A4 ритонавиром. Совместное применение приводит к увеличению концентрации нарлапревира и обеспечивает удобный режим дозирования – 1 раз в сутки [7, 8]. Нарлапревир в комбинации с ритонавиром и другими противовирусными препаратами прошел обширную программу клинических исследований [4, 7–10], основные из них внесены в международную регистрационную базу по клиническим исследованиям ClinicalTrials.gov [4, 8–10].

Цель работы – изучить эффективность и безопасность терапии ХГС, вызванного генотипом 1 ВГС, с применением комбинации ПППД, включающей нарлапревир, ритонавир и нуклеотидный NS5B-ингибитор полимеразы ВГС софосбувир.

Материал и методы

Эффективность и безопасность комбинации нарлапревира/ритонавира и софосбувира, применяемой в течение 12 или 8 нед (группа А и В соответственно), у пациентов с хронической инфекцией, вызванной ВГС генотипа 1, изучали в многоцентровом открытом клиническом исследовании II фазы.

Проведение данного исследования было разрешено Минздравом России, одобрено Советом по этике Минздрава России, а также независимыми этическими комитетами всех клинических центров, принимавших участие в исследовании. Данное исследование проводили согласно действующему российскому законодательству в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (ClinicalTrials.gov ID: NCT04246723).

В исследование включали пациентов обоего пола от 18 до 70 лет с хронической инфекцией, вызванной ВГС генотипа 1, ранее не получавших противовирусной терапии, с показателями РНК ВГС в плазме крови $\geq 10\,000$ МЕ/мл на момент скрининга и без цирроза печени. Отсутствие цирроза подтверждали данными биопсии печени, выполненной в течение 2 лет до скрининга, либо данными эластометрии с помощью аппарата Fibroscan® (показатели $\leq 12,5$ кПа в течение 6 мес до исходной оценки/дня 1), либо результатами исследования с использованием шкал FibroTest® $\leq 0,48$ и APRI ≤ 1 на этапе скрининга. В исследование включены пациенты с соответствующими протоколу клинико-лабораторными показателями, без клинически значимых отклонений электрокардиограммы, с клиренсом креатинина по формуле Кокрофта–Голта ≥ 60 мл/мин.

К основным критериям исключения из исследования отнесены признаки декомпенсированного поражения печени, сопутствующие инфекции вирусом гепатита В и ВИЧ.

Данное исследование включало 3 периода: скрининга, терапии и наблюдения. Длительность периода скрининга составляла около 2 нед, в течение которых проводили обследование больных в соответствии с протоколом и подтверждали их соответствие критериям включения в исследование.

Прошедшие скрининг пациенты получали терапию комбинацией препаратов: нарлапревир 200 мг 1 раз в сутки, ритонавир 100 мг 1 раз в сутки и софосбувир 400 мг 1 раз в сутки.

В соответствии с дизайном исследования длительность терапии в группе А составила 12 нед, в группе В – 8 нед; в группу А требовалось включить 60 пациентов, в группу В – 25 пациентов.

По протоколу набор пациентов в группу В осуществляли после завершения набора в группу А, при этом критерием включения пациентов в группу В была исходная вирусная нагрузка РНК ВГС $< 1 \times 10^6$ МЕ/л (рис. 1).

Длительность периода наблюдения в обеих группах исследования после окончания терапии составит 24 нед, включая первичную точку эффективности: количество пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа через 12 нед после лечения (УВО12), и дополнительный период наблюдения, также длительностью 12 нед, соответствующий показателю устойчивого вирусологического ответа через 24 нед после лечения (УВО24).

В настоящее время оба показателя (УВО12 и УВО24) приняты в качестве показателей достижения эффекта терапии регуляторными органами Европы и США с учетом того, что их соответствие между собой $> 99\%$ [3, 11].

Определение вирусной нагрузки запланировано на всех визитах исследования: на этапе скрининга, при исходной оценке, на 2, 4, 6 и 8-й неделях терапии, в конце лечения и на 4, 12 и 24-й неделях наблюдения. Измерение уровня РНК ВГС в плазме осуществляется с помощью TaqMan HCV Quantitative Test, версия 2.0 (Roche Diagnostics), с нижним пределом количественного определения и обнаружения 15 МЕ/мл, в соответствии с международными рекомендациями [3].

Помимо первичной точки эффективности (УВО12), в исследовании также определяется количество пациентов,

Рис. 1. Дизайн исследования

НВР – нарлапревир; РТВ – ритонавир; СОФ – софосбувир; УВО12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 нед после лечения; УВО24 – устойчивый вирусологический ответ через 24 нед после лечения.

достигших неопределяемого уровня РНК ВГС в разные сроки противовирусной терапии, на момент ее окончания, а также спустя 4, 12 и 24 нед. Кроме того, регистрируют случаи неэффективности терапии: вирусологический прорыв и рецидив заболевания.

Вирусологический прорыв определяют как повышение уровня РНК ВГС по крайней мере на $1 \log_{10}$ выше минимального значения либо выявляемый уровень РНК ВГС после снижения его менее порога обнаружения (15 МЕ/мл).

В ходе исследования проведена оценка профиля безопасности и переносимости исследуемой комбинации. общепринятые критерии оценки нежелательных явлений по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) использованы для оценки выраженности выявленных на фоне проводимой терапии отклонений лабораторных показателей.

Статистический анализ демографических и исходных характеристик пациентов, показателей эффективности терапии проводили в анализируемой когорте, включавшей всех пациентов, получивших по крайней мере 1 дозу препаратов исследуемой схемы терапии. Описательная статистика для непрерывных переменных представлена с указанием среднего значения, медианы, стандартного отклонения, минимального и максимального значения, количества имеющихся наблюдений.

Категориальные данные анализировали с использованием абсолютных и относительных частот для каждой категории. Анализ эффективности основан на измерениях уровня РНК ВГС (по отношению к пределу обнаружения).

В ходе статистического анализа будет оценено, превосходит ли частота УВО12 в группе А (12-недельная терапия ранее не получавших лечения пациентов) соответствующий показатель в контрольной группе. Заданное контрольное значение основано на 95% доверительном интервале (ДИ) для обобщенного показателя УВО12, рассчитанного с помощью метаанализа устойчивого вирусологического ответа у ранее не получавших противовирусной терапии пациентов с ХГС и генотипом 1 вируса при применении схемы терапии с пегилированным интерфероном и рибавирином: 53% (95% ДИ 46–59) для пегилированного интерферона альфа-2а и 45% (95% ДИ 39–53) для пегилированного интерферона альфа-2b [12].

Если нижняя граница 95% ДИ для зарегистрированной частоты УВО12 превысит 59%, частота ответа при применении изучаемого режима будет считаться превосходящей заданное контрольное значение.

В статье приведены материалы промежуточного анализа для группы пациентов, завершивших 12 нед терапии (группа А) и прошедших 12-недельный период наблюдения, соответствующий первичной конечной точке эффективности.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов группы А

Основные характеристики (n=60)*	
Возраст, годы**	
Среднее значение	44,3±11,7
Min–max	22–69
Медиана	40,0
Пол, n (%)	
Мужской	20 (33,3)
Женский	40 (66,7)
Исходные показатели стадии фиброза печени по шкале METAVIR, n (%)	
F0	29 (48,3)
F1	16 (26,7)
F2	6 (10)
F3	9 (15)

Примечание. * – 59 пациентов относились к европеоидной расе, у 1 пациента этническая принадлежность не определена; ** – возраст рассчитывали как число полных лет со дня рождения до даты подписания информированного согласия.

Рис. 2. Доля пациентов, достигших неопределяемого уровня РНК вируса гепатита С в различные сроки наблюдения
УВО4 – устойчивый вирусологический ответ через 4 нед после лечения; УВО12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 нед после лечения.

Таблица 2. Характер и частота развития нежелательных явлений у пациентов группы А

Нежелательные явления	Частота	
	абс.	%
Серьезные	Не выявлено	–
По меньшей мере одно	28	46,7
Лимфоцитоз	3	5,0
Моноцитоз	3	5,0
Диарея	5	8,3
Снижение гемоглобина	3	5,0
Головная боль	5	8,3
Сонливость	4	6,7
Слабость	3	5,0
Гипергликемия	3	5,0

Пациенты группы В (8-недельная терапия) завершают лечение и переходят в период наблюдения.

Результаты и обсуждение

Предварительные результаты исследования включают первичную конечную точку эффективности (УВ012) для всех пациентов группы А, а также основные данные по безопасности и переносимости исследуемой комбинации.

Пациентов в исследование набирали в 5 клинических центрах Москвы и Санкт-Петербурга. Этап скрининга прошел 71 пациент, подписавший информированное согласие; из них 60 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, получили лечение препаратами (нарлапревир/ритонавир и софосбувир) и закончили период наблюдения, соответствующий точке УВ012. Медиана времени до постановки диагноза ХГС у данных пациентов составила 7,86 года.

В табл. 1 представлена исходная демографическая характеристика пациентов группы А. В данной группе преобладали женщины (66,7%), возраст пациентов варьировал от 22 до 69 лет (медиана возраста – 40 лет). Большинство женщин из группы терапии А ($n=24$) были способны к деторождению и использовали надлежащие методы контрацепции для предупреждения беременности в ходе исследования.

До начала исследования у большей части пациентов из данной группы определили слабовыраженный фиброз печени F0–F1 (75,0%) по шкале METAVIR, у 9 (15,0%) паци-

ентов выявлена стадия фиброза F3. Исходная вирусная нагрузка в данной группе изменялась в диапазоне от 5150 до 9 050 000 МЕ/мл. Случаев досрочного прекращения терапии и выбывания пациентов из исследования по каким-либо причинам у пациентов группы А не было. Все 60 пациентов группы А достигли УВ012 (100%; 95% ДИ 94–100).

Через 2 нед терапии неопределяемый уровень РНК ВГС установлен у 45 ($75,0 \pm 5,6\%$) пациентов (95% ДИ 62,1–85,3); на 4-й неделе – у 58 (96,7%) пациентов (95% ДИ 88,5–99,6). В последующие недели терапии, на момент окончания лечения и в период наблюдения у всех пациентов данной группы достигнут неопределяемый уровень РНК ВГС. Доля пациентов, достигших неопределяемого уровня РНК ВГС на различных сроках терапии и наблюдения, представлена на рис. 2.

Во время лечения исследуемой комбинацией препаратов нежелательные явления (НЯ) отмечены менее чем у половины пациентов (табл. 2). Большинство отмеченных НЯ, по мнению исследователей, не были связаны с проводимой терапией. Серьезных НЯ не зарегистрировано.

Результаты лабораторных исследований, проведенных в рамках данного протокола, были систематизированы в соответствии с классификацией СТСАЕ (версия 4.03). Подавляющее большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести и соответствовали степени I или II по шкале токсичности СТСАЕ. Отдельно взятые нежелательные явления встречались с частотой менее 10%. С наибольшей частотой регистрировали диарею (8,3%), головную боль (8,3%) и сонливость (6,7%).

Таким образом, эффективность 12-недельного режима терапии комбинацией нарлапревира в сочетании с ритонавиром и софосбувиром у ранее не получавших лечения пациентов с ХГС 1-го генотипа без цирроза печени составила 100%. В целом пациенты хорошо переносили лечение данной комбинацией – частота возникновения и выраженность НЯ были незначительными. Серьезных НЯ не зарегистрировано. Все пациенты закончили курс лечения.

Направления в области разработки отечественных схем противовирусной терапии гепатита С приближаются к международным: применяются ПППД с укорочением длительности курса терапии, эффективность которых близка к 100% [3, 13]. Схема терапии ХГС с применением отечественного ингибитора протеазы ВГС нарлапревира в комбинации с ритонавиром и софосбувиром продемонстрировала высокую эффективность при хорошем профиле безопасности.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Климова Елена Анатольевна (Elena A. Klimova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: elena_klimova@mail.ru

Знойко Ольга Олеговна (Olga O. Znoyko) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: olgaznoyko@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

Чуланов Владимир Петрович (Vladimir P. Chulanov) – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, профессор кафедры ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: vchulanov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6303-9293>

Гусев Денис Александрович (Denis A. Gusev) – доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний», Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: gusevden-70@mail.ru

Исаков Василий Андреевич (Vasily A. Isakov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Российская Федерация

E-mail: vasily.isakov@gmail.com

Жданов Константин Валерьевич (Konstantin V. Zhdanov) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3679-1874>

Бацких Сергей Николаевич (Sergey N. Batskikh) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ МНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, научный сотрудник ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

E-mail: zdoc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

Кижло Светлана Николаевна (Svetlana N. Kizhlo) – заведующая отделением СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний», Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: skizhlo@yandex.ru

Мамонова Нина Алексеевна (Nina A. Mamonova) – врач-гастроэнтеролог ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

E-mail: nina.mamonova@mail.ru

Козлов Константин Вадимович (Konstantin V. Kozlov) – доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: kosttiak@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич (Vitaliy S. Sukachev) – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: dr.sukachev@gmail.com

Тархова Елена Павловна (Elena P. Tarkhova) – старший руководитель проектов отдела доклинических и клинических исследований медицинского департамента группы компаний «Р-Фарм», Москва, Российская Федерация

E-mail: tarkhova@rpharm.ru

Красавина Эмилия Николаевна (Emilia N. Krasavina) – медицинский советник научного отдела медицинского департамента группы компаний «Р-Фарм», Москва, Российская Федерация

E-mail: krasavina@rpharm.ru

Самсонов Михаил Юрьевич (Mikhail Yu. Samsonov) – директор медицинского департамента группы компаний «Р-Фарм», Москва, Российская Федерация

E-mail: samsonov@rpharm.ru

Юшук Николай Дмитриевич (Nikolay D. Yushchuk) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: prof.uyshuk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO/HIV/2016.06. <http://www.who.int/hepatitis>

2. WHO Global hepatitis report, 2017. Publication date: April 2017 Languages: English ISBN: 978-92-4-156545-5.

3. Pawlotsky J.M., Negro F., Aghemo A., Berenguer M., Dalgard O., Dusheiko G. et al. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J. Hepatol. 2018. Vol. 69, Iss. 2. P. 461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.

4. 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. Т. 91, № 8. С. 67–74. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000384

5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Юшука. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.

6. 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. Т. 16, № 3. С. 37–45. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45

7. Arasappan A., Bennett F., Bogen S.L. et al. Discovery of narlaprevir (SCH 900518): a potent, second generation HCV NS3 serine protease inhibitor // ACS Med. Chem. Lett. 2010. Vol. 1, 2. P. 64–69. doi:10.1021/ml9000276

8. Reesink H., Bergmann J., de Bruijne J., Weegink C., van Lier J., van Vliet A. et al. 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. Vol. 50. P. S35–S36. doi: 10.1016/S0168-8278(09)60088-X
9. Isakov V., Koloda D., Tikhonova N., Kikalishvili T., Krasavina E., Lekishvili K. et al. 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. Vol. 60. P. 7098–7104. doi: 10.1128/AAC.01044-16
10. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О., Климова Е.А., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г. 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. Т. 27, № 6. С. 41–51.

11. Martinot-Peignoux M., Stern C., Maylin S., Ripault M.P., Boyer N., Leclerc L. et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin // *Hepatology.* 2010. Vol. 51. P. 1122–1126.
12. Thorlund K., Druyts E., Mills E.J. SVR12 is higher than SVR24 in treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon plus ribavirin // *Clinical Epidemiology* 2014. Vol. 6. P. 49–58.
13. Wang X., Fan X., Deng H., Zhang X., Zhang K., Li N. et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1–6 infection: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2019. Vol. 54, Is. 6. P. 780–789. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.07.005

REFERENCES

1. WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO/HIV/2016.06. <http://www.who.int/hepatitis>
2. WHO Global hepatitis report, 2017. Publication date: April 2017 Languages: English ISBN: 978-92-4-156545-5.
3. Pawlotsky J.M., Negro F., Aghemo A., Berenguer M., Dalgard O., Dusheiko G., et al. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018; 69 (2): 461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
4. 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. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive].* 2019; 91 (8): 67–74. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000384 (in Russian)
5. Ivashkin V.T., Yuschuk N.D., eds. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
6. Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. 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): 37–45doi: 10.20953/1729 9225 2018 3 37 45 (in Russian)
7. Arasappan A., Bennett F., Bogen S.L., 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
8. Reesink H., Bergmann J., de Bruijne J., Weegink C., van Lier J., van Vliet A., et al. 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: S35–6. doi: 10.1016/S0168-8278(09)60088-X
9. Isakov V., Koloda D., Tikhonova N., Kikalishvili T., Krasavina E., Lekishvili K., et al. 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
10. Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T., Znoyko O.O., Klimova E.A., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., et al. 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, Hepatologii, Koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology].* 2017; 27 (6): 41–51. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51 (in Russian)
11. Martinot-Peignoux M., Stern C., Maylin S., Ripault M.P., Boyer N., Leclerc L., et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology.* 2010; 51: 1122–6.
12. Thorlund K., Druyts E., Mills E.J. SVR12 is higher than SVR24 in treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon plus ribavirin. *Clinical Epidemiology* 2014; 6: 49–58.
13. Wang X., Fan X., Deng H., Zhang X., Zhang K., Li N., et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1–6 infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019; 54 (6): 780–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.07.005