Эффективность и безопасность 8-недельной терапии хронического гепатита С комбинацией препаратов, включающей ингибитор протеазы нарлапревир

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

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина», 195067, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² 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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 190103, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, 111123, г. Москва, Российская Федерация

⁷ Акционерное общество «Р-Фарм», 123154, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препаратов прямого противовирусного действия нарлапревир/ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С без цирроза печени.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) генотипа 1, ранее не получавшие противовирусную терапию (ClinicalTrials.gov ID: NCT04246723). Пациенты получали комбинацию 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. Первичная конечная точка исследования – устойчивый вирусологический ответ через 12 нед после терапии (УВО12). Представлены результаты исследования для группы В.

Результаты и обсуждение. У большинства (23 из 25) пациентов из группы В был фиброз стадии F0–F1, у 2 пациентов – стадии F2. Все включенные в исследование 25 пациентов завершили терапию, 24 (96,0%) из них достигли УВО12 (95% доверительный интервал 79,6–99,9). Вирусологическая неудача была подтверждена у 1 пациента (697 000 МЕ/мл на 12-й неделе наблюдения). В общей сложности 23 из 24 пациентов достигли УВО24. 1 пациент выбыл из исследования перед последним визитом (24-я неделя наблю-

Ключевые слова: хронический гепатит С, вирус гепатита С, нарлапревир, ритонавир, софосбувир

дения) в связи с пандемией COVID-19. Нежелательные явления во время терапии зарегистрированы у 5 (20%) пациентов. Серьезных нежелательных явлений не отмечено. В целом терапия нарлапревиром/ритонавиром и софосбувиром в течение 8 нед продемонстрировала хороший профиль эффективности и безопасности.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Гусев Д.А., Климова Е.А., Знойко О.О., Исаков В.А., Жданов К.В., Кижло С.Н., Козлов К.В., Сукачев В.С., Бацких С.Н., Тархова Е.П., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю., Ющук Н.Д.; сбор и обработка материала – Гусев Д.А., Климова Е.А., Знойко О.О., Исаков В.А., Кропачев В.С., Жданов К.В., Кижло С.Н., Козлов К.В., Сукачев В.С., Бацких С.Н.; статистическая обработка – контрактная исследовательская организация «АЛМЕДИС»; написание текста – Красавина Э.Н., Исаков В.А.; редактирование – Гусев Д.А., Климова Е.А., Знойко О.О., Исаков В.А., Кижло С.Н., Бацких С.Н.; утверждение окончательного варианта статьи – Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю.; ответственность за целостность всех частей статьи – Красавина Э.Н.

Для цитирования: Гусев Д.А., Климова Е.А., Знойко О.О., Исаков В.А., Кропачев В.С., Жданов К.В., Кижло С.Н., Козлов К.В., Сукачев В.С., Бацких С.Н., Тархова Е.П., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю., Ющук Н.Д. Эффективность и безопасность 8-недельной терапии хронического гепатита С комбинацией препаратов, включающей ингибитор протеазы нарлапревир // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 41–48. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-41-48>

Статья поступила в редакцию 04.08.2020. Принята в печать 02.09.2020.

Efficacy and safety of 8-week combination therapy for chronic hepatitis C with protease inhibitor narlaprevir

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

¹ Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, 195067, Saint Petersburg, Russian Federation

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

³ Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Centre for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, 190103, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov of the Moscow Department of health, 111123, Moscow, Russian Federation

⁷ Joint-Stock Company “R-Pharm”, 123154, Moscow, Russian Federation

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

Material and methods. Treatment naïve patients with chronic HCV infection GT1 were enrolled at the study (ClinicalTrials.gov ID: NCT04246723). 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. Primary endpoint is sustained virologic response 12 weeks post treatment (SVR12). The results of the study (group B) are presented.

Results and discussion. Most patients from group B (23/25) had fibrosis (F0–F1) and 2 patients had fibrosis F2. All enrolled 25 patients completed therapy and 96.0% (24/25) patients reached SVR12 (95% CI 79.6–99.9%). Virologic failure was confirmed for one patient (697 000 IU/ml on follow-up week 12). In total, 23/24 patients passed FU week 24 and reached SVR24. One patient was discontinued from the study before last visit (FU24) due to COVID-19 outbreak. Adverse events (AEs) were registered in 5 (20%) patients. No serious AEs occurred. In total, therapy of narlaprevir/ritonavir and sofosbuvir for 8 weeks demonstrated good efficacy and safety profile.

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.

Contribution. Concept and design of the study – Gusev D.A., Klimova E.A., Znoyko O.O., Isakov V.A., Kropochev V.S., Zhdanov K.V., Kizhlo S.N., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Batskikh S.N., Tarkhova E.P., Krasavina E.N., Samsonov M.Yu., Yushchuk N.D.; collection and processing of data – Gusev D.A., Klimova E.A., Znoyko O.O., Isakov V.A., Kropochev V.S., Zhdanov K.V., Kizhlo S.N., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Batskikh S.N.; statistical data processing – Contract Research Organization Almedis LLC; writing – Krasavina E.N., Isakov V.A.; editing – Gusev D.A., Klimova E.A., Znoyko O.O., Isakov V.A., Kizhlo S.N., Batskikh S.N.; approval of the final version – Krasavina E.N., Samsonov M.Yu.; responsibility for the content – Krasavina E.N.

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

For citation: Gusev D.A., Klimova E.A., Znoyko O.O., Isakov V.A., Kropochev V.S., Zhdanov K.V., Kizhlo S.N., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Batskikh S.N., Tarkhova E.P., Krasavina E.N., Samsonov M.Yu., Yushchuk N.D. Efficacy and safety of 8-week combination therapy for chronic hepatitis C with protease inhibitor narlaprevir. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 41–48. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-41-48> (in Russian)

Received 04.08.2020. **Accepted** 02.09.2020.

В сложной эпидемиологической ситуации, обусловленной пандемией новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, завершилось исследование эффективности и безопасности комбинации препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) с отечественным ингибитором протеазы ВГС для лечения хронического гепатита С (ХГС). При анализе исходов COVID-19 к значимым факторам, связанным со смертностью пациентов в стационаре, исследователями были отнесены не только сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет, но и хронические заболевания печени [1]. Таким образом, в свете последних событий, актуальность достижения высоких показателей излечения у большого пула пациентов с ХГС приобретает особое значение. Поскольку в Российской Федерации у 75,5% больных ХГС выявлен фиброз слабой и умеренной степени выраженности (F0–F2) [2], важна доступность эффективной и безопасной противовирусной терапии, включающей препараты отечественной разработки. Наряду с удобством применения (таблетированные формы, однократный прием в сутки) значима также длительность терапии ХГС с тенденцией к ее сокращению до 8 нед без компромисса по отношению к достижению показателей излечения [3–5].

Отечественный ингибитор NS3-протеазы ВГС нарлапревир, применяемый совместно с ингибитором изофермента СYP3A4 ритонавиром и другими противовирусными препаратами, прошел обширную программу клинических исследований [6–11]. Еще одной ступенью в создании новой оптимальной схемы противовирусной терапии ХГС стало исследование результатов лечения с использованием комбинации нарлапревира, бустированного ритонавиром, в сочетании с софосбувиром.

Цель работы – изучение эффективности и безопасности терапии ХГС, вызванного ВГС генотипа 1, с применением комбинации ПППД, включающей нарлапревир, ритонавир и нуклеотидный NS5B-ингибитор полимеразы ВГС софосбувир.

Материал и методы

В данном многоцентровом открытом клиническом исследовании II фазы изучали эффективность и безопасность терапии ПППД (нарлапревир/ритонавир и софосбувир) у пациентов с хронической инфекцией, вызванной ВГС генотипа 1. Длительность лечения ХГС составила 12 нед в группе А и 8 нед в группе В соответственно.

Проведение исследования было разрешено Минздравом России, одобрено Советом по этике Минздрава России, независимыми этическими комитетами клинических центров, принимавших участие в исследовании.

Исследование проводили согласно действующему российскому законодательству, в соответствии с принципами

надлежащей клинической практики (ClinicalTrials.gov ID: NCT04246723). Набор пациентов в исследование осуществляли в 5 клинических центрах Москвы и Санкт-Петербурга.

В исследование включены пациенты с хронической инфекцией, вызванной ВГС генотипа 1, ранее не получавшие противовирусную терапию ХГС, без цирроза печени.

В исследовании участвовали пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет с соответствующими протоколу клинико-лабораторными показателями, с клиренсом креатинина по формуле Кокрофта–Голта ≥ 60 мл/мин и без клинически значимых отклонений электрокардиограммы.

Критерии исключения: сопутствующие инфекции вирусом гепатита В и ВИЧ, признаки декомпенсированного поражения печени.

Данное исследование состояло из нескольких периодов: скрининга, лечения исследуемой комбинацией ПППД, наблюдения.

В течение периода скрининга длительностью 2 нед проведено обследование пациентов согласно протоколу, подтверждено их соответствие критериям включения в исследование.

В период лечения пациенты получали терапию комбинацией ПППД: нарлапревир (НБР) 200 мг 1 раз в сутки, ритонавир (РТВ) 100 мг 1 раз в сутки и софосбувир (СОФ) 400 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения у 60 пациентов в группе А составила 12 нед, у 25 пациентов в группе В – 8 нед соответственно.

После окончания терапии длительность периода наблюдения пациентов в обеих группах составила 24 нед. Первичная конечная точка по оценке эффективности лечения изучаемой комбинацией препаратов соответствовала количеству пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа через 12 нед после терапии (УВ012). Также в периоде наблюдения определяли вторичные конечные точки: доля пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа на неделе 4 после окончания терапии (УВ04), а также показатель устойчивого вирусологического ответа через 24 нед после лечения (УВ024).

По протоколу пациентов с исходной вирусной нагрузкой РНК ВГС $<1 \times 10^6$ МЕ/л включали в группу В. Набор пациентов в данную группу осуществляли после завершения набора в группу А.

Согласно дизайну исследования, вирусную нагрузку ВГС определяли на этапе скрининга, при исходной оценке, на 2, 4, 6 и 8-й неделях лечения, при окончании противовирусной терапии, а также на 4, 12 и 24-й неделях наблюдения. Измерение уровня РНК ВГС в плазме осуществляли 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 [4]. В исследовании отслеживали и регистрировали случаи неэффективности терапии, проводили оценку

профиля безопасности и переносимости исследуемой комбинации. Общепринятые критерии оценки нежелательных явлений (НЯ) по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) применяли для оценки выраженности выявленных на фоне проводимой терапии отклонений лабораторных показателей.

Статистический анализ демографических и исходных характеристик пациентов, показателей эффективности терапии проведен 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).

Результаты исследования для всех пациентов группы А, включающие данные по УВ04, УВ012, по безопасности и переносимости исследуемой комбинации были опубликованы ранее [11].

Результаты и обсуждение

Анализ результатов проведен для всех пациентов, завершивших 8 нед терапии (группа В) и прошедших полный период наблюдения, включая первичную и вторичные конечные точки эффективности.

Информированное согласие на участие в исследовании подписали 49 пациентов из группы В, из них 24 пациента выбыли на этапе скрининга, в основном по причине несоответствия критериям отбора в исследование. По протоколу 25 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, получили лечение исследуемой комбинацией препаратов в течение 8 нед (нарлапревир/ритонавир и софосбувир), завершили период наблюдения.

В группе В оцениваемую терапию получали пациенты обоего пола в возрасте от 20 до 59 лет, медиана возраста составила 43 года. Медиана времени до постановки диа-

гноза ХГС у данных пациентов составила 8,71 года. До начала исследования у всех пациентов выявлен фиброз печени F0–F2 по шкале METAVIR (см. таблицу).

У 24 пациентов группы В (96,0% полного набора данных для анализа) были все визиты, предусмотренные протоколом исследования. Случаев досрочного прекращения терапии не выявлено. 1 (4,0%) пациент, завершивший 8-недельную терапию, отказался от продолжения участия в исследовании и выбыл досрочно после достижения первичной конечной точки (УВ012). Отказ от дальнейшего участия в исследовании был обусловлен эпидемиологической ситуацией, связанной с пандемией COVID-19. У пациента не отмечен визит последующего наблюдения через 24 нед после окончания лечения.

Случаев досрочного прекращения приема исследуемых препаратов и выбывания пациентов из исследования до достижения первичной конечной точки (УВ012) не зарегистрировано.

Большинство (72,7%) пациентов женского пола были способны к деторождению, все они использовали эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности в ходе исследования. У 16 (64,0%) пациентов с низким уровнем исходной вирусной нагрузки отмечены сопутствующие заболевания. С наибольшей частотой (8,0%) выявлены хронический панкреатит и холелитиаз.

Согласно полученным результатам, к концу 2-й недели терапии (визит 3) неопределяемый уровень РНК ВГС был достигнут более чем у половины пациентов полной популяции для анализа группы В [95% доверительный интервал (ДИ) 42,5–82,0]. В конце 4-й недели лечения (визит 4) неопределяемая РНК ВГС была зарегистрирована у всех 25 пациентов (95% ДИ 86,3–100,0). Неопределяемый уровень РНК ВГС сохранялся у всех пациентов, получавших 8-недельную терапию, у которых были проведены соответствующие визиты, вплоть до завершения 4-недельного периода последующего наблюдения после окончания лечения исследуемой комбинацией противовирусных препаратов.

Через 12 нед после окончания терапии неопределяемый уровень РНК ВГС сохранялся у 24 (96,0%) пациентов группы В (95% ДИ 79,6–99,9), у 1 пациента был зарегистрирован рецидив заболевания.

Известных факторов риска рецидива у этого пациента [женщина 1993 г.р. с выявленной в 2011 г. при диспансеризации инфекции ВГС генотипа 1 с нормальной активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови и фиброзом печени F1 – 4,6 кПа, IQR 0,9 по данным эластографии] не наблюдалось. Исходная вирусная нагрузка была низкой – 773 000 МЕ/мл, что соответствовало критериям включения протокола исследования. Ко 2-й неделе лечения вирусная нагрузка снизилась до 59 МЕ/мл, на 4-й неделе лечения РНК ВГС не обнаружена, на 6-й неделе лечения РНК ВГС <15 МЕ/мл, к моменту окончания терапии 8 нед РНК ВГС не обнаружена. При последующем динамическом наблюдении через 4 нед после окончания терапии РНК ВГС <15 МЕ/мл, через 12 нед вирусная нагрузка составила 697 000 МЕ/мл и в этот же период впервые зарегистрировано незначительное увеличение активности АЛТ до 48,2 ЕД/л, а спустя 24 нед вирусная нагрузка практически достигла исходных значений 707 000 МЕ/мл, активность АЛТ в норме. Согласно протоколу исследования, в случае

Исходные характеристики пациентов группы В

Основные характеристики (n=25*)	
Возраст, годы**	
Среднее значение	42,6±9,8
Минимум–максимум	20–59
Медиана	43,0
Пол, абс. (%)	
Мужской	14 (56,0)
Женский	11 (44,0)
Исходные показатели стадии фиброза печени по шкале METAVIR, абс. (%)	
F0	16 (64)
F1	7 (28)
F2	2 (8)

Примечание. * – все пациенты относились к европеоидной расе; ** – возраст определяли как число полных лет со дня рождения до даты подписания информированного согласия.

ОКРЫЛЯЮЩАЯ ПОБЕДА НАД ГЕПАТИТОМ С

АРЛАНСА®
НАРЛАПРЕВИР

**Арланса – отечественный препарат
прямого противовирусного действия¹
Мощный ингибитор протеазы, предотвращающий
репликацию вируса гепатита С^{1, 2, 3, 6, 7}**

01

Безинтерфероновая схема терапии ХГС*

12 НЕДЕЛЬ

94.1%
пациентов

HCV RNA
не выявлено
через 4 недели⁸

90%
УВО 12

Ранее не леченные
пациенты,
(F0-F3)⁹

Низкая частота развития нежелательных явлений^{8, 9}

12

- Нарлапревир 200 мг
(2 таб по 100 мг 1 раз в день)
- Ритонавир 100 мг
(1 раз в день вместе с нарлапревиром)
- Даклатасвир 60 мг (1 раз в день)

12

- Период наблюдения

02

Интерферонсодержащая схема терапии ХГС*

24 НЕДЕЛИ

90.8%
УВО 24

При исходной
степени фиброза
печени F0-F2
(по METAVIR)⁴

89.1%
УВО 24

У пациентов, ранее
не получавших
терапию

Профиль безопасности, сходный с плацебо^{1, 4}

12

- Нарлапревир 200 мг
(2 таб по 100 мг 1 раз в день)
- Ритонавир 100 мг
(1 раз в день вместе с нарлапревиром)
- Пэгинтерферон альфа** (1 раз в неделю)
- Рибавирин** (ежедневно)

12

- Пэгинтерферон
альфа**
- Рибавирин**

24

- Период
наблюдения

*Хронический гепатит С (ХГС)

**Выбор лекарственной формы и режима применения пэгинтерферона альфа и рибавирина должен осуществляться лечащим врачом

- 1 Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Арланса®, ЛП-003622 от 12.05.2016. владелица регистрационного удостоверения АО «Р-ФАРМ».
- 2 Tong, X. et al. antimicrob. agents chemother. 54, 2365-2370 (2010). / Тонг Х. и соавт. антимикробные агенты и химиотерапия. 2010; 54:2365-70.
- 3 De Boijne, J et al. hepatology. 52, (5), 1590-9 (2010).doi: 10.1002/hep.23899. / Де Брейне Дж. и соавт. «гепатология». 52, (5), 1590-9 (2010).
- 4 Маевская М.В. и соавт. 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 PI-ONEER). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(6):41-51
- 5 Бакулин И.Г. Нарлапревир – отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования Pioneer // Журнал «Поликлиника». - 2016. - No4. - гастроэнтерология. с. 52-54.
- 6 Vierling, J. et al. Hepatology 54,1437a (2011). / Верлинг Дж. и соавт. «Гепатология» 54,1437a (2011).
- 7 Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Шаницина С.Е. Клини. фармакол. тер., 23 (5), 34-39 (2014).
- 8 Бурневич Э.З. и соавт. 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// Журнал «клиническая фармакология и терапия» - 2018. - том 27. - No 4. - с. 35-39.
- 9 Chulanov VP 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/ Чуланов В.П. и соавт. Нарлапревир/ритонавир в комбинации с даклатасвиром у ранее не леченных пациентов хроническим гепатитом С, 1b генотипа ВГС. Hepatol Int 2019;13 (Доп. 1):S1-S266. doi: 10.1007/s12072-019-09936-5

Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

АРЛАНСА® (нарлапревир), 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Краткая инструкция. Показания к применению: Лечение хронического гепатита С (ХГС) генотипа 1 у взрослых пациентов в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХГС. Способ применения и дозы: Нарлапревир необходимо применять только в комбинации с другими лекарственными препаратами, предназначенными для терапии хронического вирусного гепатита С, и под тщательным мониторингом врача, обладающего достаточным опытом терапии гепатита С. Рекомендуемая доза препарата нарлапревир 200 мг (2 таблетки) внутрь 1 раз в сутки. Препарат нарлапревир следует принимать с ритонавиром (100 мг) один раз в день во время еды в одно и то же время. Противопоказания: Пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получающим антиретровирусную терапию, принимать комбинацию нарлапревир с ритонавиром противопоказано; при наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной терапии (ритонавир, пэгинтерферон альфа, рибавирин, даклатасвир) следует учитывать противопоказания к применению данных препаратов; повышенная чувствительность к нарлапревиру или к любому другому компоненту препарата; беременность или период грудного вскармливания; уровень нейтрофилов <500 кл/мкл; печеночная недостаточность; предшествующее лечение ХГС ингибиторами протеазы ВГС; детский возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: у пациентов, принимающих антикоагулянты средства непрямого действия; нейтропения, анемия. Во время лечения женщинам и мужчинам детородного возраста рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции. Совместный прием с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, требует тщательного контроля параметров ЭКГ. Побочное действие: Очень часто: астения, снижение уровня гемоглобина, снижение количества нейтрофилов, снижение количества лейкоцитов. Часто: анемия, лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, снижение аппетита, гиперурикемия, головная боль, дисгевзия, кашель, тошнота, гипербилирубинемия, кожный зуд, алопеция, крапивница, сыпь, миалгия, артралгия, гриппоподобное состояние, пирексия, утомляемость, снижение массы тела, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение количества тромбоцитов. Полный список приведен в полной версии инструкции по применению лекарственного препарата Арланса®. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: При применении с лекарственными препаратами, являющимися субстратами, ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4, возможно изменение концентрации как нарлапревира и ритонавира, так и сопутствующих препаратов. При ко-инфекции ВИЧ/ВГС необходимо учитывать лекарственные взаимодействия сопутствующей терапии с каждым из компонентов терапии с применением нарлапревира. Нарлапревир применяется в составе комбинированной терапии, следует ознакомиться с возможными лекарственными взаимодействиями с каждым из компонентов терапии. Рекомендуется проводить мониторинг МНО у пациентов, получающих антагонисты витамина К. Особые указания: Препарат нарлапревир не применяется в виде монотерапии. Препарат нарлапревир применяется только в комбинации с другими лекарственными препаратами, указанными в разделе «Способ применения и дозы». Перед началом терапии необходимо ознакомиться с инструкциями по применению этих препаратов. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВТВ следует проводить мониторинг вирусной нагрузки ВГВ до начала комбинированной терапии с нарлапревиром, во время лечения и после его окончания. Применение препарата нарлапревир в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром. Эффективность терапии препаратом нарлапревир в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром у пациентов с ВГС генотипа 1b, у которых до начала лечения выявлялись ассоциированные с резистентностью замены аминокислот в участке NS5A вируса гепатита С в положениях L31 или Y93, не изучалась. В случае доступности соответствующих тестов необходимо рассмотреть возможность проведения определения ассоциированных с резистентностью замен аминокислот в участке NS5A ВГС в положениях L31 или Y93 (полиморфизмов) до начала терапии. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению лекарственного препарата Арланса®. Выбор лекарственной формы и режима применения пэгинтерферона альфа и рибавирина должен осуществляться лечащим врачом. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности. Условия отпуска по рецепту. Владелец регистрационного удостоверения, Фасовщик/упаковщик/выпускающий контроль качества – АО «Р-Фарм», Россия. Претензии потребителей направлять по адресу: АО «Р-Фарм», 150061, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15. Тел./факс +7 (4852) 40 30 20 E-mail: info@rpharm.ru. Регистрационное удостоверение ЛП-003622 от 12.05.2016.

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

ЕМ-0001159

Доля пациентов, достигших неопределяемого уровня РНК вируса гепатита С в различные сроки наблюдения

* – у 1 пациента развился рецидив: на 4-й неделе наблюдения вирусная нагрузка – 15 МЕ/мл, на 12-й неделе наблюдения – 697 000 МЕ/мл; ** – 1 пациент отказался от продолжения участия в исследовании; HT – неделя терапии; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

отсутствия УВО пациенту была предоставлена возможность перелечивания комбинацией глекапревир/пибрентасвир, в настоящее время указанная терапия продолжается.

Через 24 нед наблюдения неопределяемый уровень РНК ВГС был выявлен у 23 (95,8%) пациентов (95% ДИ 78,9–99,9), с учетом 1 случая рецидива и 1 случая досрочного прекращения участия пациента в исследовании по причине неблагоприятной эпидемиологической ситуации, обусловленной распространением новой коронавирусной инфекции.

Доля пациентов, достигших неопределяемого уровня РНК ВГС на различных сроках терапии и наблюдения, представлена на рисунке.

Во время лечения исследуемой комбинацией препаратов НЯ отмечены лишь у 5 (20%) пациентов. Большинство отмеченных НЯ, по мнению исследователей, не были связаны с проводимой терапией. Серьезных НЯ не зарегистрировано.

У 2 (8,0%) пациентов были диагностированы энтеровирусная инфекция и инфекция дыхательных путей. Другие НЯ: эндокринные нарушения (гипотиреоз), нарушения со

стороны желудочно-кишечного тракта (вздутие живота), травмы и интоксикации (перелом костей стопы с повреждением связки), нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани (полиартрит), нарушения со стороны нервной системы (сонливость), а также со стороны кожи и подкожной клетчатки (алопеция) были выявлены по 1 случаю (4,0% для каждого НЯ).

Результаты лабораторных исследований были систематизированы в соответствии с классификацией СТСАЕ (версия 4.03): НЯ были легкой или умеренной степени тяжести и соответствовали I или II степени по шкале токсичности СТСАЕ.

Заключение

Эффективность 8-недельного режима терапии комбинацией ПППД (нарлапревир/ритонавир и софосбувир) составила 96%. У пациентов, достигших УВО12, неопределяемый уровень РНК ВГС сохранялся и на 24-й неделе наблюдения, что соответствует общепринятому соответствию этих показателей >99% [4]. Лишь у 1 пациента показатель РНК ВГС на 24-й неделе наблюдения оказался недоступен в связи с отказом от дальнейшего наблюдения, связанным с эпидемиологической ситуацией по COVID-19.

В целом лечение данной комбинацией хорошо переносилось пациентами, частота возникновения и выраженность НЯ были незначительными. Серьезных НЯ не было зарегистрировано. Все пациенты закончили курс лечения.

Схема терапии ХГС с применением отечественного ингибитора протеазы ВГС нарлапревир в комбинации с ритонавиром и софосбувиром длительностью 8 нед продемонстрировала высокую эффективность при хорошем профиле безопасности.

Применение эффективных, безопасных и удобных схем терапии, в том числе с хорошо изученными лекарственными составляющими отечественного производства, такими как нарлапревир, увеличит охват терапией всех категорий больных ХГС и позволит снизить как риск развития осложнений, характерных для декомпенсированного заболевания печени, так и риск неблагоприятного исхода, связанного с коморбидным фоном, при таких заболеваниях, как COVID-19.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гусев Денис Александрович (Denis Gusev A.) – доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: gusevden-70@mail.ru

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

<https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

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>

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

<https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

Кропочев Василий Сергеевич (Vasily S. Kropochev) – врач отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Российская Федерация

E-mail: Kropochevv@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>

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

E-mail: skizhlo@yandex.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 им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: dr.sukachev@gmail.com

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

E-mail: zdoc@mail.ru

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

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

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

E-mail: prof.uyshuk@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study // *BMJ*. 2020. Vol. 369, m1985. DOI:10.1136/bmj.m1985
2. 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.
3. WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. WHO/HIV/2016.06. URL: <http://www.who.int/hepatitis>
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // *J. Hepatol*. 2018. Vol. 69, N 2. P. 461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
6. 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, N 2. P. 64–69. DOI: 10.1021/ml9000276
7. 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
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. 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, N 12. 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. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51>
11. Климова Е.А., Знойко О.О., Чуланов В.П., Гусев Д.А., Исаков В.А., Жданов К.В. и др. 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: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-1-50-56>

REFERENCES

1. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
2. 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): 37–45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45 (in Russian)
3. WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO/HIV/2016.06 <http://www.who.int/hepatitis>
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018; 69 (2): 461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
5. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. Edited by V.T. Ivashkin, N.D. Yushchuk. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. (in Russian)
6. 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
7. 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)
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–S36. DOI: 10.1016/S0168-8278(09)60088-X
9. Isakov V., Koloda D., Tikhonova N., Kikalishvili T., Krasavina E., Le-kishvili 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 (12): 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: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51> (in Russian)
11. Klimova E.A., Znoyko O.O., Chulanov V.P., Gusev D.A., Isakov V.A., Zhdanov K.V., et al. Narlaprevir, ritonavir, and sofosbuvir in non-cirrhotic chronic hepatitis C genotype 1 infected patients. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (1): 50–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-1-50-56> (in Russian)