

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.36-002.2-085.281.8
DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-74-81

Оценка эффективности и безопасности применения асунапревира в комбинации с даклатасвиром у больных хроническим гепатитом С: проспективное когортное исследование

Е.Б. Романова¹, Ю.М. Амбалов², Д.В. Сизякин¹, И.Ю. Хоменко¹,
О.И. Хоменко¹, К.Р. Титирян²

¹Городская больница № 1 им. Н.А.Семашко, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: дать оценку эффективности и безопасности применения асунапревира в комбинации с даклатасвиром у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с тяжелым фиброзом и циррозом печени. **Материалы и методы:** в проспективном когортном клиническом исследовании приняли участие 50 пациентов с ХГС (включая 30 больных компенсированным циррозом печени, класс А по Child-Pugh), вызванным генотипом 1b. Все пациенты получали асунапревир в дозе 100 мг 2 раза в сутки в комбинации с даклатасвиром 60 мг 1 раз в сутки. Продолжительность курса лечения составляла 24 недели. Критерием эффективности являлся неопределяемый уровень РНК HCV через 24 недели после завершения противовирусной терапии (УВО24). **Результаты:** к концу 4й недели лечения авиремия была достигнута у 92% больных. Частота УВО24 у ранее не получавших лечение пациентов составила 90%, в группе больных без ответа на предыдущую терапию пегилированным α-интерфероном с рибавирином — 86,9%. **Выводы:** комбинация асунапревира с даклатасвиром обладает высокой эффективностью и обеспечивает достижение устойчивого вирусологического ответа в 86-90% случаев. Низкая частота нежелательных явлений (8%) демонстрирует благоприятный профиль безопасности указанной схемы лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, асунапревир, даклатасвир.

Для цитирования: Романова Е.Б., Амбалов Ю.М., Сизякин Д.В., Хоменко И.Ю., Хоменко О.И., Титирян К.Р. Оценка эффективности и безопасности применения асунапревира в комбинации с даклатасвиром у больных хроническим гепатитом С: проспективное когортное исследование. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):74-81. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-74-81

Контактное лицо: Романова Елена Борисовна, eromanova1961@yandex.ru.

Evaluation of the efficacy and safety of the use of asunaprevir in combination with daclatasvir in patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study

Е.Б. Романова¹, Ю.М. Амбалов², Д.В. Сизякин¹, И.Ю. Хоменко¹,
О.И. Хоменко¹, К.Р. Титирян²

¹NA Semashko the city hospital number 1, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to give assessment of the efficacy and safety of using asunaprevir in combination with daclatasvir in patients with chronic hepatitis C (HCV) with severe fibrosis and cirrhosis. **Materials and methods:** a prospective cohort clinical trial involved 50 patients with HCV (including 30 patients with compensated cirrhosis of the liver, class A in Child-Pugh), caused by genotype 1b. All patients received asunaprevir in a dose of 100 mg twice a day in combination with daclatasvir 60 mg once a day. The duration of the treatment course was 24 weeks. The efficacy criterion was the undetectable level of HCV RNA 24 weeks after the end of antiviral therapy (SVR24). **Results:** at the end of the 4th week of treatment, aviremia was achieved in 92% of patients. The incidence of SVR24 in previously untreated patients was 90%, in the group of patients who did not respond to previous therapy with pegylated interferon-interferon with ribavirin- 86.9%. **Conclusion:** The combination of asunaprevir with daclatasvir is highly effective and provides a sustained virologic response in 86-90% of cases. A low incidence of adverse events (8%) demonstrates a favorable safety profile of this treatment regimen.

Keywords: chronic hepatitis C, asunaprevir, daclatasvir.

For citation: Romanova EB, Ambalov Yu.M., Sizyakin DV, Khomenko I.Yu., Khomenko OI, Titiryan K.R. Evaluation of the effectiveness and safety of the use of asunaprevir in combination with daclatasvir in patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):74-81. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-74-81

Corresponding author: Elena B. Romanova, eromanova1961@yandex.ru. **Corresponding author:** Sklyannaya Elena Valerievna, elena_skl1979@mail.ru.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) — широко распространенное заболевание с отчетливой склонностью к длительному латентному (бессимптомному) течению с клинической манифестацией, как правило, на поздних стадиях [1,2]. Цирроз печени (ЦП) в исходе ХГС является наиболее частым показанием для трансплантации печени [3], что связано с недостаточной эффективностью применявшихся ранее схем противовирусной терапии (ПВТ). До последнего времени безальтернативным вариантом лечения пациентов с ХГС было использование интерферонсодержащих схем [4]. В частности, широко применялась стандартная терапия пегилированными аналогами интерферона- α в комбинации с рибавирином, суточная доза которого зависела от массы тела. Однако указанная схема лечения обеспечивает устойчивый вирусологический ответ (УВО) не более, чем в 40-50% случаев [5]. Кроме того, как препараты α -интерферона, так и рибавирин иногда могут вызывать целый ряд нежелательных явлений (депрессия, анемия, нейтро- и тромбоцитопения), требующих отмены лечения.

Благодаря научным достижениям последних лет в клинической практике стали применяться препараты прямого противовирусного действия (ПППД), способные блокировать репликацию вируса на различных этапах его жизненного цикла [6]. К их числу относятся асунапревир и даклатасвир.

Как известно, асунапревир является ингибитором репликационного комплекса NS3/4A и обладает высокой противовирусной активностью в отношении генотипов 1,4,5 и 6 [7]. Даклатасвир — мощный ингибитор протеазы NS5A. Ему свойственны высокая пангенотипическая активность и синергизм с другими ПППД [8]. При этом, ни один из указанных препаратов не может применяться в виде монотерапии.

Эффективность комбинации асунапревир + даклатасвир у пациентов с ХГС генотипа 1b была изучена в международных клинических исследованиях [9,10,11,12]. Самым крупным из них является мультикогортное исследование 3 фазы HALLMARK DUAL, в которое были включены 747 пациентов с ХГС генотипа 1b. Частота УВО₁₂ в этом исследовании составила 91% у ранее не леченных (первичных) больных и 82% у пациентов с «нулевым» ответом на предыдущую стандартную ПВТ пегилированным интерфероном- α с рибавирином. В целом, DUAL-терапия характеризовалась хорошей переносимостью и лишь 1,3% пациентов (10 из 747) прекратили лечение из-за нежелательных явлений (НЯ).

В связи с тем, что асунапревир и даклатасвир относительно недавно прошли регистрацию в России, отече-

ственный опыт их применения пока еще недостаточен.

Цель исследования — дать оценку эффективности и безопасности применения асунапревира в комбинации с даклатасвиром у больных ХГС с тяжелым фиброзом и ЦП.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 50 пациентов (20 — с ХГС и 30 — с ЦП, кл. А по Child-Pugh), находившихся на лечении в инфекционном отделении №4 МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко» г. Ростова-на-Дону (табл.1). Отбор пациентов проводили последовательно при их обращении в Ростовский городской консультативно-диагностический центр. Верификация диагноза осуществлялась на основании общепринятых критериев. Оценку стадии фиброза печени проводили с помощью метода непрямого эластометрии на аппарате FibroScan (Франция).

Численность когорты (50 чел.) определялась доступом к лечению в рамках программы Ростовского областного фонда обязательного медицинского страхования (РО-ФОМС). Критериями включения пациентов в исследование являлись: 1) возраст ≥ 18 лет; 2) наличие «продвинутых» стадий фиброза печени – F3 и F4; 3) обнаружение РНК HCV 1b генотипа независимо от уровня вирусемии.

В исследование не были включены пациенты с ВИЧ-инфекцией, гепатитом В, а также наличием тяжелых сопутствующих заболеваний с прогностически ограниченной продолжительностью жизни и/или требующих проведения медикаментозного лечения. Кроме того, в исследовании не было пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и внутривенных потребителей психоактивных веществ.

С целью формирования приверженности к терапии со всеми включенными в когорту пациентами была проведена индивидуальная беседа и получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст обследованных составил $53,0 \pm 1,3$ лет, медиана — 54. В возрастной структуре преобладали лица старше 50 лет (74%). Соотношение по полу было практически равным — 26 женщин (52%) и 24 мужчины (48%).

Исходный уровень АлАТ был повышен у 40 пациентов (80%), из них у 17 (42,5%) он превышал 5xВГН. В 46% случаев зарегистрирована тромбоцитопения. При этом, у 18% (9/50) больных содержание тромбоцитов было менее $90,0 \times 10^9/\text{л}$. Проявлений геморрагического синдрома не наблюдалось ни у одного из обследованных пациентов.

До начала ПВТ у большинства больных (74%) регистрировался умеренный уровень вирусемии. Во всяком

Таблица /Table 1

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование
Initial characteristics of patients included in the study

Показатель <i>Indicator</i>	Характеристика показателя <i>Indicator characteristic</i>
Мужчины, % <i>Men, %</i>	24(48)
Средний возраст, годы <i>Mean age, years</i>	53,0±1,3
Генотип 1b, n(%) <i>Genotype 1b, n(%)</i>	50(100)
АЛТ ≥ 5ВГН, n(%) <i>ALT ≥ 5ULN, n(%)</i>	17(42,5)
Тромбоциты < 90,0x10 ⁹ /л, n(%) <i>Platelets <90,0x10⁹/l, n(%)</i>	9(18)
РНК HCV > 500000 МЕ/мл, n(%) <i>HCV RNA >500000 Iu/ml, n(%)</i>	13(26)
Средний уровень вирусной нагрузки, log ₁₀ МЕ/мл <i>The average level of viral load, log₁₀ Iu/ml</i>	6,52±0,6
Цирроз, n(%) <i>Cirrhosis, n(%)</i>	30 (60)
Неудачный предыдущий опыт ПВТ, n(%) <i>Unsuccessful previous AVT experience, n(%)</i>	23(46)

случае, только у 26% (13/50) обследованных нами пациентов концентрация РНК HCV оказалась выше 5,0x10⁵ МЕ/мл.

При оценке стадии фиброза по шкале METAVIR тяжелый фиброз (F3) был выявлен у 20 (40%) пациентов и цирроз печени (F4) — у 30 (60%).

Дизайн исследования (рис.1) разработан с учетом современных методологических подходов к оценке эффективности ПВТ у больных ХГС. Всем больным были назначены даклатасвир в суточной дозе 60 мг и асунапревир по 100 мг 2 раза в день. Продолжительность курса ПВТ составила 24 недели.

Из общей когорты были выделены 2 группы пациентов. В первую группу (27 чел.) вошли пациенты, которые ранее не получали ПВТ («наивные» пациенты). Больные второй группы (23 чел.) имели неудачный опыт предыдущего лечения («нулевой» ответ или отсутствие УВО24) при проведении стандартной «двойной» ПВТ пегилированным интерфероном-α с рибавирином.

Программа мониторинга в ходе лечения включала:

- 1) осмотр пациента и клинический анализ крови 1 раз в 2 недели;
- 2) биохимическое исследование крови (билирубин, АЛТ, АСТ) 1 раз в 2 недели;
- 3) оценку безопасности лечения (контроль развития НЯ, включая тестирование по шкале Бека);
- 4) количественное определение уровня РНК HCV на 4,12, 24 недели лечения. С этой целью использовали ПЦР с порогом аналитической чувствительности 10МЕ/мл.

Основным критерием эффективности ПВТ считали неопределяемый уровень РНК HCV через 24 недели после завершения лечения. Снижение уровня виремии до неопределяемого уровня после 4й и 12й недели лечения

не являлось значимым предиктором эффективности ПВТ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «Statistica 6,0 for Windows XP». В работе использованы: описательная статистика (средняя арифметическая, стандартная ошибка средней, медиана), критерий Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Полный курс ПВТ завершили 49 (98%) пациентов, у 1 пациента не был достигнут вирусологический ответ на 12й неделе лечения.

Проведенные исследования показали, что у больных ХГС применение комбинации сунвепра+даклинза приводит к быстрому снижению уровня вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. Так, к 4й неделе лечения авиремия регистрировалась у 46 (92%) пациентов. Следует также отметить, остальные 4 (8%) пациента, у которых к указанному сроку не был получен вирусологический ответ, имели неудачный предшествующий опыт ПВТ.

К 12й неделе лишь у 1(2%) пациента зарегистрирован вирусологический «прорыв», что явилось показанием для досрочного прекращения лечения. Спустя 2 недели у этого пациента развился психоз. Однако, учитывая сроки его возникновения, мы сочли возможным не связывать имевшиеся психопатологические реакции (бред, галлюцинации) с ПВТ. В связи с психическими нарушениями резервная, четырехкомпонентная (асунапревир+даклатасвир+пегинтерферон/рибавирин) терапия ему не проводилась.

Сразу после завершения ПВТ у 3 пациентов развился

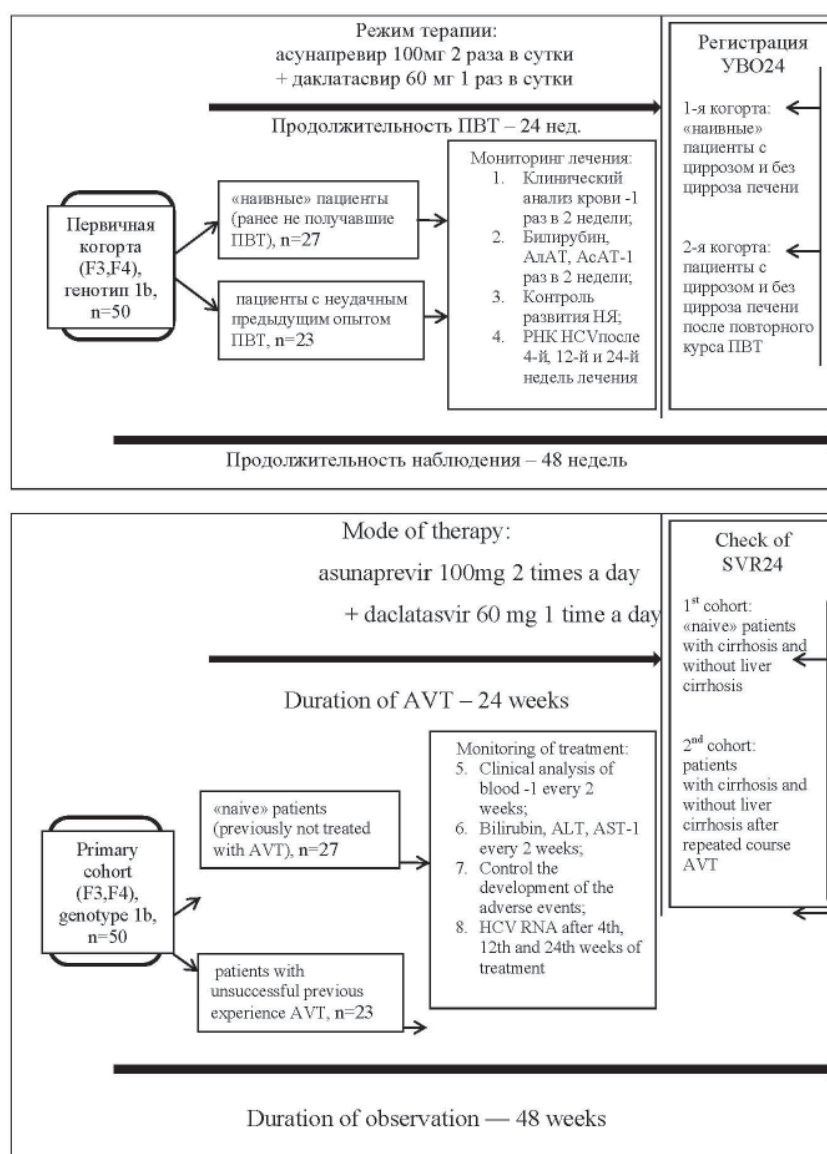


Рис. 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

рецидив, в остальных случаях был достигнут неопределяемый уровень РНК HCV.

При оценке динамики уровня АЛТ выявлено, что уже к 4й неделе лечения у 27 (67,5%) из 40 пациентов с исходно повышенным значением этого показателя произошла его нормализация. При этом, если до начала ПВТ средний уровень АЛТ составлял $91,3 \pm 8,4$ Е/л, то на 4 неделе лечения он оказался равным $36,1 \pm 4,6$ Е/л ($p < 0,001$), а сразу после завершения ПВТ — $30,8 \pm 2,6$ Е/л (рис.2).

В нашем исследовании продемонстрирована безопасность применения у больных ХГС и ЦП комбинации асунепревир+даклатасвир (табл.2). При этом были учтены любые изменения самочувствия и отклонения со стороны лабораторных показателей.

Обращает на себя внимание, что НЯ, как правило, возникали не ранее 12й недели лечения, а их выраженность была незначительной. У 1 пациента на 4й неделе

лечения появилась умеренная головная боль, которая сохранялась в течение всего периода ПВТ. С 12й недели лечения 3 (6%) пациента отмечали некоторую слабость, у 2(4%) были умеренные боли в эпигастрии. Метеоризм наблюдался у 3 (6%) пациентов. Диарея с частотой стула до 3х раз в сутки без гипертермии и синдрома абдоминальной боли имела место у 1(2%) пациента.

Безопасность

В нашем исследовании продемонстрирована безопасность применения у больных ХГС и ЦП комбинации асунепревир+даклатасвир (табл.2). При этом были учтены любые изменения самочувствия и отклонения со стороны лабораторных показателей.

Обращает на себя внимание, что НЯ, как правило, возникали не ранее 12й недели лечения, а их выражен-

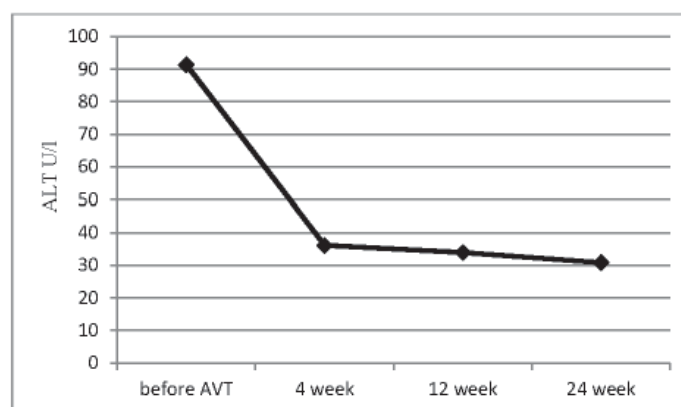


Рис. 2. Средние показатели уровня АЛТ до лечения и в различные сроки ПБТ
Figure 2. Mean levels of ALT before treatment and at different times of AVT

Таблица /Table 2

Частота НЯ в ходе проведения ПБТ комбинацией асунапревир+даклатасвир
The incidence AE in the course of AVT with a combination of asunaprevir+daclatasvi

Нежелательные явления Adverse events	Частота Frequency	
	абс./abs	%
Любое нежелательное явление Any adverse event	4	8
Головная боль Headache	1	2
Слабость Weakness	3	6
Депрессия Depression	0	0
Боли в эпигастрии Pain in epigastrium	2	4
Метеоризм Flatulence	3	6
Диарея Diarrhea	1	2
Анемия Anemia	0	0
Нейтропения Neutropenia	0	0
Тромбоцитопения Low level of platelets	0	0
Повышение уровня АЛТ $\geq 5 \times \text{ВГН}$ Increasing the level of ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$	1	2
Прекращение ПБТ из-за НЯ Termination of AVT due to AE	0	0

ность была незначительной. У 1 пациента на 4й неделе лечения появилась умеренная головная боль, которая сохранялась в течение всего периода ПБТ. С 12й недели лечения 3 (6%) пациента отмечали некоторую слабость, у 2(4%) были умеренные боли в эпигастрии. Метеоризм

наблюдался у 3 (6%) пациентов. Диарея с частотой стула до 3х раз в сутки без гипертермии и синдрома абдоминальной боли имела место у 1(2%) пациента.

Повышение активности АЛТ более 5хВГН при нормальном значении уровня общего билирубина наблюда-

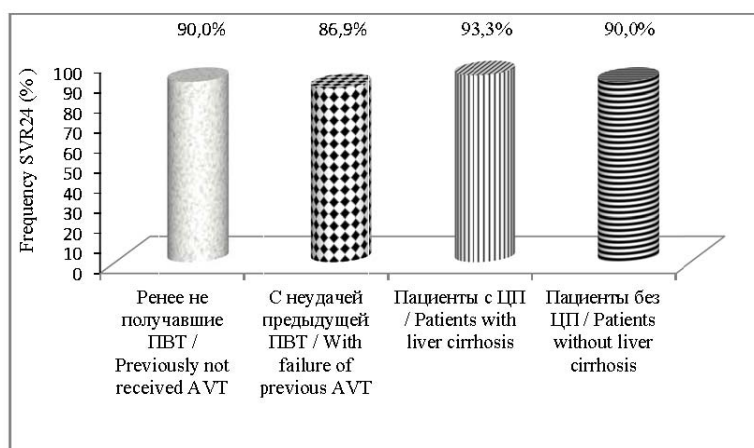


Рис. 3. Эффективность схемы асунапревир+даклатасвир у различных категорий пациентов
Figure 3. The efficacy of the asunaprevir+daclatasvir regimen in different patient categories

лось у 1(2%) больной. В данном случае гиперферментемия носила кратковременный характер (менее 4х недель) и к моменту окончания ПВТ активность АЛТ достигла нормального уровня.

Применявшийся режим ПВТ не обладал гематологической токсичностью. Во всяком случае, снижения уровня Hb, нейтрофилов и тромбоцитов на фоне лечения ни у кого из пациентов не наблюдалось.

Также важно отметить, что на протяжении курса ПВТ у всех пациентов оставался хорошим эмоциональный фон, депрессивные тенденции отсутствовали вообще. Случаев досрочной отмены противовирусного лечения из-за НЯ не было.

Наблюдение за пациентами, завершившими курс ПВТ, осуществлялось в течение еще 24 недель. Однако на этом этапе 2 участника выбыли из исследования, так как у одного был диагностирован рак легкого с продолжением лечения в специализированном лечебном учреждении, а другому проводилась операция по замене коленного сустава. В обоих случаях определить уровень РНК HCV спустя 24 недели после завершения ПВТ не представилось возможным.

Частота достижения УВО24 в проведенном исследовании отражена на рис.3. Установлено, что независимо от наличия или отсутствия ЦП, терапевтических неудач при предыдущем лечении пациенты в абсолютном большинстве случаев (87-93%) достигали УВО24. Так, частота достижения неопределяемого уровня РНК HCV спустя 24 недели после завершения ПВТ у 23 больных с неэффективностью предыдущего лечения составила 86,9%, достоверно не отличаясь от аналогичного показателя в группе «наивных» пациентов — 90,0% ($p>0,05$). И хотя число пациентов было небольшим, мы не отметили существенной разницы в частоте рецидивов в группах пациентов с ЦП и без ЦП.

Кроме того, обращает на себя внимание, что все «неответившие» на лечение асунапревиром в комбинации с даклатасвиром пациенты имели исходно низкую нагрузку.

Поэтому в случае применения ПППД использование такого фактора как уровень виремии в качестве прогностического критерия эффективного или же неэффективного лечения вряд ли можно признать обоснованным.

Обсуждение

В последние годы существенно изменился взгляд клиницистов на проблему лечения ХГС. Появилась возможность лечить пациентов с ХГС, используя полностью безинтерфероновые режимы ПВТ. Результаты научных исследований и реальная клиническая практика свидетельствуют о высокой эффективности 24-недельной ПВТ асунапревиром с даклатасвиром. Указанная схема лечения не требует назначения рибавирина. Ее применение позволило практически полностью решить проблему нежелательных явлений, возникающих при проведении ПВТ. Кроме того, комбинация лекарственных препаратов асунапревир+даклатасвир обладает преимуществами с точки зрения затрат и эффективности по сравнению с интерферонсодержащими схемами лечения [13].

Полученные в исследовании данные подтверждают высокую эффективность комбинации асунапревир+даклатасвир у больных с «продвинутыми» стадиями заболевания — F3 и F4. Так, в исследованной общей когорте частота достижения УВО24 составила 90%. Пациенты, которые имели неудачный опыт предыдущей терапии, также достигли высокой частоты УВО24 — 86,9%. При этом, в абсолютном большинстве случаев (92%) авиремия регистрировалась уже к концу 4й недели лечения.

Можно полагать, что комбинация асунапревира с даклатасвиром не подвержена мутациям резистентности. Об этом свидетельствует очень низкая частота (2%) вирусологического «прорыва».

Важным преимуществом, определяющим предпочтение как врача, так и пациента в выборе безинтерферонового режима ПВТ является хорошая переносимость лечения и таблетированная форма выпуска ПППД. Это в

полной мере относится и к комбинации асунапревира с дактатасвиром. При проведении ПВТ наблюдали минимальную частоту и выраженность нежелательных явлений. На протяжении всего курса лечения пациенты отмечали хорошее качество жизни, что нашло отражение в их высокой приверженности к ПВТ.

Что касается предсказуемости (индивидуального прогноза) эффективности комбинации асунапревира с дактатасвиром у больных ХГС 1b генотипа, то отсутствие зависимости УВО24 от возраста, исходного уровня вирусемии и стадии фиброза является очевидным.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности 24-недельного курса ПВТ асунапревиром в

комбинации с дактатасвиром у наиболее сложных категорий пациентов — с выраженным фиброзом (F3) и циррозом печени. Указанный вариант лечения характеризуется благоприятным профилем безопасности с минимальным риском развития нежелательных явлений.

Авторы выражают благодарность администрации муниципального бюджетного учреждения «Городская больница №1 им. Н.А.Семашко» г. Ростова-на-Дону за помощь в организации проведения исследования.

Финансирование осуществлялось в рамках территориальной программы Ростовского областного фонда обязательного медицинского страхования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т.87, №11. – С.5-10. doi: 10.17116/terarh201587115-10
2. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. Ссылка доступна по: <http://www.gks.ru/>. Активна на 07.11.2017
3. Есауленко Е.В., Сухорук А.А., Герасимова О.А. Естественное течение хронического гепатита С после трансплантации печени // *Инфекционные болезни*. – 2014. – Т.12, №1. – С.22-26.
4. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Волынкина В.М., Кисляков В.А. Боцепревир: новые возможности противовирусного лечения хронического гепатита С. // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т.85, №2. – С.76-84.
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the liver // *J. Hepatology*. – 2017. – Vol.66, Is. 1. – P.153–194. doi: 10.1016/j.hep.2016/09/001.
6. Бацких С.Н. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препарата или новая парадигма лечения? // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2014. – Т.24, №4. – С.23-31.
7. McPhee F., Sheafter A.K., Friborg J., Hernandez D., Falr P., Znai G. et al. Preclinical Profile and Characterization of the Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Asunaprevir (BMS-650032). // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – V.56(10). – P.5387–5396. doi: 10.1128/AAC.01186-12
8. Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Ингибитор комплекса репликации NS5A дактатасвир в основе безинтерфероновой терапии хронического гепатита С. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015. – №4. – С.42-48.
9. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K., Toyota J., Karino Y., et al. Daclatasvir for asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. // *Hepatology*. – 2014. – V.59(6). – P.2083–2091. doi: 10.1002/hep.27113
10. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., Marcellin P., Gordon S.C., Peng C.Y. et al. HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients with HCV genotype 1b infection: phase 3 study results. // *J.Hepatology*. – 2014. – V.60(1). Suppl. S524-S525. doi: 10.1016/S0168-8278(14)61461-6

REFERENCES

1. Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova NA, Sagalova OI, Shestakova IV, Pokrovsky VI Chronic hepatitis C as a public health problem in Russia today and tomorrow. *Therapeutic archive*. 2015;87(11):5-10. doi: 10.17116/terarh201587115-10
2. Federal Service of State Statistics [Electronic resource]. Available at: <http://www.gks.ru/>. Accessed November 7, 2017
3. Esaulenko EV, Sukhoruk AA, Gerasimova OA The natural course of chronic hepatitis C after liver transplantation. *Infectious diseases*. 2014;12(1):22-26.
4. Nikitin IG, Baikova IE, Gogova LM, Volynkina VM, Kislyakov VA Boceprevir: new opportunities for antiviral treatment of chronic hepatitis C. *Therapeutic archive*. 2013;85(2):76-84. doi: 10.17116 / terarh201587115-10
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the liver. *J. Hepatology*. 2017;66(1):153–194. doi: 10.1016 / j.hep.2016 / 09/001.
6. Batskikh S.N. Nezinterferonovaya therapy of chronic hepatitis C: a change in the drug or a new paradigm of treatment? *Ros. Journal gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014;24(4):23-31.
7. McPhee F, Sheafter A.K., Friborg J., Hernandez D., Falr P., Znai G. et al. Preclinical Profile and Characterization of the Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Asunaprevir (BMS-650032). *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012;56(10):5387–5396. doi: 10.1128/AAC.01186-12
8. Maevskaya MV, Zharkova MS, Ivashkin VT The inhibitor of the NS5A replication complex daklatasvir is based on the non-interferon therapy of chronic hepatitis C. *Ros. Journal gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015;(4):42-48.
9. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K., Toyota J., Karino Y., et al. Daclatasvir for asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014;59(6):2083–2091. doi: 10.1002/hep.27113
10. Manns M., Pol S., Jacobson I. M., Marcellin P., Gordon S.C., Peng C.Y. et al. HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients with HCV genotype 1b infection: phase 3 study results. *J.Hepatology*. 2014;60(1):S524-S525. doi: 10.1016/S0168-8278(14)61461-6
11. Lok A.S., Gardiner D.F., Hezode C., Lawitz E.J., Bourliere M., Everson G.T. et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN / RBV for hepatitis C virus genotype 1 nullresponders. *Journal of Hepatology*. 2014;60:490–499. doi: 10.1016 / j.jhep.2013.10.019.

11. Lok A.S., Gardiner D.F., Hezode C., Lawitz E.J., Bourliere M., Everson G.T. et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 nullresponders. // *Journal of Hepatology*. – 2014. – V.60. – P.490–499. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.019.
12. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н. Комбинация даклатасвира и асунапревира в лечении хронического гепатита С при инфицировании HCV 1 генотипа. // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2015. – Т.24, №4. – С.1–12.
13. Куликов А.Ю., Бабий В.В., Шестакова И.В. Фармакоэкономический анализ применения комбинации лекарственных препаратов даклатасвир и асунапревир для лечения хронического гепатита С на территории Российской Федерации. // *Фармакоэкономика: теория и практика*. – 2016. – №1. – С.123–130.
12. Burnevitch EZ, Nikulkina E.N. The combination of daklatasvira and asunaprevir in the treatment of chronic hepatitis C when infected with HCV 1 genotype. *Clinical pharmacology and therapy*. 2015;24(4):1–12.
13. Kulikov AYU, Babiy VV, Shestakova IV. Pharmacoeconomic analysis of the combination of daklatasvir and asunaprevir for the treatment of chronic hepatitis C in the Russian Federation. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2016;(1):123–130.

Информация об авторе

Романова Елена Борисовна — д.м.н., доцент, врач инфекционного отделения №4, МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А.Семашко», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: eromanova1961@yandex.ru.

Амбалов Юрий Михайлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

Сизякин Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, главный врач МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А.Семашко», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: center@gb-1.ru.

Хоменко Ирина Юрьевна — к.м.н., заведующая инфекционного отделения №4, МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А.Семашко», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ikhomenko@yandex.ru.

Хоменко Олег Игорьевич — к.м.н., врач инфекционного отделения №4, МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А.Семашко», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ikhomenko@yandex.ru.

Титирия Каринэ Рафиковна — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: titikarina@yandex.ru.

Information about the author

Elena B. Romanova — PhD, associate professor, doctor of infectious diseases department No.4, NA Semashko the city hospital number 1, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: eromanova1961@yandex.ru.

Yuri M. Ambalov — PhD, Professor, Head of the Department infectious diseases Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

Dmitry V. Sizyakin — PhD, Professor, chief physician of the NA Semashko city hospital number 1, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: center@gb-1.ru.

Irina Y. Khomenko — Candidate of Medical Sciences, Head of infectious diseases department No.4, NA Semashko the city hospital number 1, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ikhomenko@yandex.ru.

Oleg I. Khomenko — Candidate of Medical Sciences, doctor of infectious diseases department No.4, NA Semashko the city hospital number 1, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ikhomenko@yandex.ru.

Karina R. Titiryan — Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant, Department of infection diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: titikarina@yandex.ru.

Получено / Received: 13.11.2017

Принято к печати / Accepted: 26.11.2017