

# 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)

М.В. Маевская<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, О.О. Знойко<sup>2</sup>, Е.А. Климова<sup>2</sup>, Д.Т. Абдурахманов<sup>1</sup>, И.Г. Бакулин<sup>3</sup>, П.О. Богомолов<sup>4</sup>, Э.З. Бурневич<sup>5</sup>, М.Ю. Галушко<sup>6</sup>, Н.И. Гейвандова<sup>7</sup>, К.В. Жданов<sup>8</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>9</sup>, С.Н. Кижло<sup>10</sup>, Д.Ю. Константинов<sup>11</sup>, Н.И. Миронова<sup>12</sup>, В.Г. Морозов<sup>13</sup>, Е.А. Стребкова<sup>11</sup>, И.Г. Никитин<sup>14</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>15</sup>, В.Д. Пасечников<sup>16</sup>, О.И. Сагалова<sup>17</sup>, И.М. Хаертынова<sup>18</sup>, В.П. Чуланов<sup>1,19</sup>, А.А. Яковлев<sup>20</sup>, И.А. Васютин<sup>21</sup>, Е.П. Тархова<sup>21</sup>, Э.Н. Красавина<sup>21</sup>, М.Ю. Самсонов<sup>21</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Клиническая больница Центросоюза, г. Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

<sup>6</sup>ООО «МедЭлитКонсалтинг», г. Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup>ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», г. Ставрополь, Российская Федерация

<sup>8</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ,

г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>9</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>10</sup>Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>11</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация

<sup>12</sup>Городская клиническая больница № 2 им. В.И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

<sup>13</sup>ООО «Медицинская компания «Гепатолог», г. Самара, Российская Федерация

<sup>14</sup>ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>15</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>16</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация

<sup>17</sup>Клиника Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава РФ, г. Челябинск, Российская Федерация

<sup>18</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница им. А.Ф. Агафонова, г. Казань, Российская Федерация

<sup>19</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», г. Москва, Российская Федерация

<sup>20</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>21</sup>Акционерное общество «Р-Фарм», г. Москва, Российская Федерация

**Красавина Эмилия Николаевна** – кандидат медицинских наук, медицинский советник, Медицинский департамент, Акционерное общество «Р-Фарм». Контактная информация: krasavina@rpharm.ru; 119421, г. Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1

**Krasavina Emilia N.** – MD, medical adviser, Medical department, R-Pharm Joint-stock company. Contact information: krasavina@rpharm.ru; 119421, Moscow, Leninsky prosp., 111, bld. 1.

Поступила: 31.08.2017 / Received: 31.08.2017

## 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)

M.V. Mayevskaya<sup>1</sup>, V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, O.O. Znoyko<sup>2</sup>, Ye.A. Klimova<sup>2</sup>, D.T. Abdurakhmanov<sup>1</sup>, I.G. Bakulin<sup>3</sup>, P.O. Bogomolov<sup>4</sup>, E.Z. Burnevich<sup>5</sup>, M.Yu. Galushko<sup>6</sup>, N.I. Geyvandova<sup>7</sup>, K.V. Zhdanov<sup>8</sup>, Ye.V. Esaulenko<sup>9</sup>, S.N. Kizhlo<sup>10</sup>, D.Yu. Konstantinov<sup>11</sup>, N. I. Mironova<sup>12</sup>, V.G. Morozov<sup>13</sup>, Ye.A. Strebkova<sup>11</sup>, I.G. Nikitin<sup>14</sup>, M.F. Osipenko<sup>15</sup>, V.D. Pasechnikov<sup>16</sup>, O.I. Sagalova<sup>17</sup>, I.M. Khayertynova<sup>18</sup>, V.P. Chulanov<sup>1,19</sup>, A.A. Yakovlev<sup>20</sup>, I.A. Vasyutin<sup>21</sup>, Ye.P. Tarkhova<sup>21</sup>, E.N. Krasavina<sup>21</sup>, M.Yu. Samsonov<sup>21</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup> Federal state government-financed educational institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical university», Ministry of Healthcare of the Russian, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> «Tsentrosoyuz» clinical hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> City clinical hospital #24, Moscow health care department, the Russian Federation

<sup>6</sup> LLC «Medelitkonsalting», Moscow, the Russian Federation

<sup>7</sup> State government-financed healthcare institution «Stavropol Regional Hospital», Stavropol region

<sup>8</sup> State military educational government-financed institution of higher professional education «Kirov military medical academy» Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>9</sup> St. Petersburg state government-financed healthcare institution «Botkin clinical infectious diseases hospital», St. Petersburg, Russian Federation

<sup>10</sup> St. Petersburg center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>11</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Samara State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, the Russian Federation

<sup>12</sup> Razumovsky City clinical hospital #2, Saratov, the Russian Federation

<sup>13</sup> LLC medical company «Gepatolog», Samara, the Russian Federation

<sup>14</sup> Federal state autonomous institution «Treatment and rehabilitation Center» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>15</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

<sup>16</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, the Russian Federation

<sup>17</sup> Clinical hospital, Federal state educational institution of higher education «South Ural State Medical University», Chelyabinsk, the Russian Federation

<sup>18</sup> State autonomous healthcare institution «Agafonov Republican clinical infectious diseases hospital», Kazan, the Russian Federation

<sup>19</sup> Federal government-financed institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance, Moscow, the Russian Federation

<sup>20</sup> Federal state government-financed educational institution of higher education «St. Petersburg University», St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>21</sup> «R-Pharm» joint-stock company, Moscow, the Russian Federation

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность терапии нарлапревиром (НВР) в комбинации с ритонавиром (РТВ), пегилированным интерфероном (пег-ИФН) и рибавирином (РБВ) у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени в двойном слепом плацебо-контролируемом III фазы исследовании (PIONEER).

**Материал и методы.** В исследуемой группе НВР (200 мг внутрь один раз в сутки) назначали в сочетании с РТВ (100 мг) и пег-ИФН/РБВ в течение 12 нед с последующим долечиванием пег-ИФН/РБВ в течение 12 нед. Больные из группы сравнения получали пег-ИФН/РБВ в течение 48 нед, первые 12 нед в сочетании с плацебо.

**Результаты.** Устойчивый вирусологический ответ через 24 нед после окончания лечения (УВО24) в исследуемой группе (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ) был зарегистрирован у 89,1% (163/183) первичных и 69,7% (69/99) ранее леченных больных. УВО24

**Aim of investigation.** To estimate efficacy and safety of narlaprevir (NVR) with ritonavir (RTV), pegylated interferon (peg-IFN) and ribavirin (RBV) at treatment-naïve and earlier treated noncirrhotic patients with chronic hepatitis C caused by the 1st virus genotype in double blind placebo-controlled 3rd phase study (PIONEER).

**Material and methods.** The main group received NVR (200 mg od orally) in combination to RTV (100 mg) and pegIFN/RBV for 12 weeks that was followed by peg-IFN/RBV for 12 weeks. Comparison group received pegIFN/RBV for 48 weeks, for the first 12 weeks in combination to placebo.

**Results.** The sustained virologic response in 24 weeks after treatment termination (SVR24) in the main group (NVR/RTV, PEG IFN/RBV) was achieved in 89.1% (163/183) of treatment-naïve and 69.7% (69/99) of earlier treated patients. SVR24 was achieved in 86.5% (32/37) of patients with relapse after previous peg-IFN/RBV treatment course. The viral load decreased for the

удалось достичь у 86,5% (32/37) больных с рецидивом после предшествующего курса терапии пег-ИФН/РБВ. Снижение вирусной нагрузки составило в среднем  $5,3 \log_{10}$  через 2 нед и  $5,9 \log_{10}$  через 4 нед терапии в группе НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ по сравнению с  $1,5 \log_{10}$  через 2 нед и  $2,5 \log_{10}$  через 4 нед лечения в группе сравнения.

Среди первичных пациентов, получавших оцениваемую терапию, УВО24 был достигнут у 90,8% при исходной степени фиброза печени F0–F2 (по METAVIR) и у 75% при степени фиброза F3. Среди больных, ранее леченных пег-ИФН/РБВ, в исследуемой группе УВО24 зарегистрирован у 72,6% с исходной степенью фиброза F0–F2 и у 53,3% с фиброзом степени F3.

Добавление НВР/РТВ к терапии пег-ИФН/РБВ не приводило к ухудшению профиля безопасности по сравнению с таковым в группе больных, получавших терапию пег-ИФН/РБВ.

**Выводы.** В исследовании PIONEER комбинированная терапия с нарлапревиром характеризовалась высокой эффективностью, удобством применения и улучшенным профилем безопасности.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, лечение, нарлапревир.

mean of  $5.3 \log_{10}$  in 2 weeks and  $5.9 \log_{10}$  in 4 weeks of treatment in the main group vs  $1.5 \log_{10}$  in 2 weeks and  $2.5 \log_{10}$  in 4 weeks in comparison group.

In treatment-naïve patients from the main group SVR-24 was achieved in 90.8% at initial METAVIR F0–F2 liver fibrosis stage and in 75% at F3 liver fibrosis stage. In those who were previously treated by peg-IFN/RBV, in the main group SVR-24 was attained in 72.6% at liver fibrosis stage F0–F2 and in 53.3% with F3 liver fibrosis stage.

NVR/RTV addition to peg-IFN/RBV treatment did not alter safety profile as compared to peg-IFN/RBV therapy.

**Conclusions.** In PIONEER study the narlaprevir combination therapy was characterized by high efficacy, convenience of administration and favorable safety profile.

**Key words:** chronic hepatitis C, treatment, narlaprevir.

**Для цитирования:** Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О., Климова Е.А., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., Бурневич Э.З., Галушко М.Ю., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Кижло С.Н., Константинов Д.Ю., Миронова Н.И., Морозов В.Г., Стребкова Е.А., Никитин И.Г., Осипенко М.Ф., Пасечников В.Д., Сагалова О.И., Хаертынова И.М., Чуланов В.П., Яковлев А.А., Васютин И.А., Тархова Е.П., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONEER). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):41-51 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51

**For citation:** Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T., Znoyko O.O., Klimova Ye.A., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., Bogomolov P.O., Burnevich E.Z., Galushko M.Yu., Geyvandova N.I., Zhdanov K.V., Esaulenko Ye.V., Kizhlo S.N., Konstantinov D.Yu., Mironova N.I., Morozov V.G., Strebkova Ye.A., Nikitin I.G., Osipenko M.F., Pasechnikov V.D., Sagalova O.I., Khayertynova I.M., Chulanov V.P., Yakovlev A.A., Vasyutin I.A., Tarkhova Ye.P., Krasavina E.N., Samsonov M.Yu. 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). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):41-51 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51

## Введение

Согласно последним данным, вирусные гепатиты являются основной причиной смерти и инвалидизации больных с инфекционной патологией во всем мире [1, 2]. В 2015 г. с вирусными гепатитами было связано 1,34 млн случаев летальных исходов, эти показатели сопоставимы с таковыми при туберкулезе и ВИЧ-инфекции [1–3].

Одной из основных причин развития хронического заболевания печени является инфекция, обусловленная вирусом гепатита С (ВГС) [4, 5]. По оценкам Исследования глобального бремени заболевания, число летальных исходов, связанных с заболеваниями, вызванными ВГС, в 1990 г. составляло 333000, в 2010 г. — 499000

и в 2013 г. — 704000 [6–9]. В 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения была одобрена Глобальная стратегия сектора здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами на 2016–2021 гг., которая предполагает уменьшение числа новых случаев инфицирования на 90%, смертности на 65% с полной ликвидацией проблемы вирусных гепатитов как угрозы для общественного здравоохранения к 2030 г. [2, 10].

Инфекцию, обусловленную ВГС, выявляют во всех субъектах Российской Федерации [11–13]. Согласно экспертной оценке, число выявленных случаев развития хронического гепатита С (ХГС) в Российской Федерации превышает 1,9 млн, более 60% заболевших — это трудоспособные люди в возрасте 20–40 лет [11, 12, 14].

С внедрением в клиническую практику *препаратов прямого противовирусного действия* (ПППД) парадигма лечения ХГС изменилась [5, 15]. Из ПППД первыми в клинической практике стали применять ингибиторы протеазы, эффективность и безопасность которых в интерферонсодержащих схемах хорошо изучены [16, 17].

Нарлапревир (SCH 900518) — первый отечественный ПППД, предназначенный для лечения больных ХГС, мощный ингибитор протеазы ВГС [18–21]. Для лечения ХГС *нарлапревир* (НВР) применяют совместно с хорошо изученным ингибитором изофермента СУР3А4 *ритонавиром* (РТВ), что приводит к увеличению концентрации НВР и позволяет применять более удобный режим дозирования — один раз в день [18, 22, 23]. НВР успешно прошел обширную программу доклинических и клинических исследований, фармакокинетику препарата изучали у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайлда–Пью [18–20, 24–26].

Для изучения эффективности и безопасности НВР, бустированного РТВ, в интерферонсодержащей схеме лечения больных ХГС проведено масштабное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое в параллельных группах III фазы исследования PIONEER в обширной когорте российских пациентов с ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа.

**Цель исследования** заключалась в подтверждении того факта, что применение комбинации НВР и РТВ с *пегилированным интерфероном* (пег-ИФН) и *рибавирином* (РБВ) приводит к более высокой частоте получения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) по сравнению с таковой при лечении первичных пациентов только пег-ИФН и РБВ либо неэффективности предшествующего лечения пег-ИФН и РБВ.

**Первичной задачей исследования** было определение доли пациентов, достигших *УВО через 24 нед после лечения* (УВО24). Также проводили изучение частоты получения УВО24 в зависимости от исходной степени фиброза печени.

Согласно **вторичным задачам исследования**, были определены доли пациентов, достигших *быстрого вирусологического ответа* (БВО), *раннего вирусологического ответа* (РВО), вирусологического ответа на момент окончания терапии и *устойчивого вирусологического ответа через 12 нед после лечения* (УВО12), а также доли пациентов, у которых был зарегистрирован вирусологический прорыв или рецидив заболевания.

В ходе исследования проводили **оценку профиля безопасности** применения НВР и РТВ в комбинации с пег-ИФН и РБВ и определение доли пациентов, у которых развились анемия и нейтропения.

## Материал и методы исследования

Исследование PIONEER по изучению эффективности, безопасности и переносимости НВР, бустированного РТВ, в комбинации с пег-ИФН и РБВ проводили в 20 клинических центрах в различных регионах Российской Федерации с мая 2014 г. по февраль 2017 г., включая открытую фазу продления. В исследование PIONEER включали пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет с подтвержденным диагнозом ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа, без цирроза и показателями РНК ВГС плазмы при скрининге  $\geq 10000$  МЕ/мл, как ранее не получавших *противовирусную терапию* (ПВТ), так и тех, предшествовавшее лечение которых ИФН и РБВ в стандартных дозах в течение как минимум 12 нед не дало эффекта.

К критериям исключения относились стандартные противопоказания к проведению комбинированной ПВТ пег-ИФН и РБВ, печеночная недостаточность, подозрение на гепатоцеллюлярный рак и другие онкологические заболевания либо их наличие, заболевания печени иной этиологии, включая аутоиммунный гепатит, коинфицирование вирусом гепатита В, ВИЧ, тяжелые коморбидные состояния, предшествовавшее лечение ХГС ПППД, а также любое заболевание, которое могло бы помешать участию пациента в исследовании.

Проведение исследования PIONEER было разрешено Министерством здравоохранения России и одобрено его Советом по этике. Перед проведением исследования протокол и информационный листок пациента были одобрены *Независимым этическим комитетом* (НЭК) каждого клинического центра, принимавшего участие в исследовании. До начала исследования были получены подписанные и датированные уведомления о том, что протокол, форма информированного согласия и другие документы были одобрены НЭК. Исследование PIONEER проводили в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики согласно действующему российскому законодательству. До начала исследования пациенты подписали информированное согласие на его проведение.

Из 485 пациентов, прошедших скрининг, 420 соответствовали критериям включения и с помощью веб-системы были рандомизированы в соотношении 2:1 в одну из двух параллельных групп лечения: исследуемую и сравнения. Первые 12 нед терапию проводили в двойном слепом режиме. В исследуемой группе первые 12 нед пациенты получали терапию НВР в дозе 200 мг совместно с РТВ в дозе 100 мг (один раз в день внутрь) вместе с пег-ИФН и РБВ, далее лечение продолжали комбинацией пег-ИФН и РБВ до 24 нед. Пациенты из группы сравнения получали



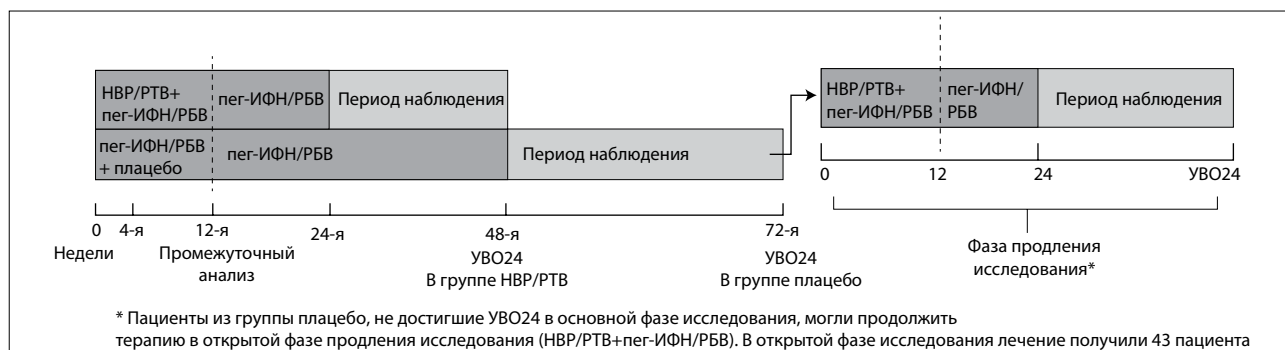


Рис. 1. Дизайн исследования PIONEER III фаза

Fig. 1. Design of the III phase PIONEER study

двойную терапию пег-ИФН/РБВ длительностью 48 нед, из них первые 12 нед совместно с плацебо (рис. 1).

В исследовании PIONEER пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на получение пег-ИФН альфа-2а в дозе 180 мкг в неделю и пег-ИФН альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг в неделю, РБВ назначали в дозе 1000–1200 или 800–1400 мг/сут в сочетании с пег-ИФН альфа-2а и пег-ИФН альфа-2b соответственно. Согласно статусу предшествовавшего лечения, в исследовании участвовали 272 (64,8%) больных, ранее не получавших ПВТ, и 148 (35,2%) пациентов, ранее не ответивших на двойную терапию пег-ИФН/РБВ, у 84 (56,8%) из которых был констатирован частичный ответ или рецидив, у 60 (40,5%) — «нулевой» ответ, у 4 (2,7%) пациентов критерии неэффективности не были четко определены. У подавляющего большинства (92,1%) пациентов был выявлен ХГС генотипа 1b. Степень фиброза печени у подавляющего большинства (82,9%) пациентов определяли с использованием FibroScan, FibroTest применили у 3,6% больных. Результаты пункционной биопсии печени перед началом лечения были представлены у 13,6% пациентов (табл. 1).

Согласно рандомизации, из 272 пациентов, не получавших ПВТ до включения в исследование, 56,3% составляли мужчины и 43,8% — женщины. Возраст пациентов варьировал от 18 до 69 лет, составив в среднем  $38,9 \pm 10,6$  года. Половина группы была представлена пациентами в возрасте от 31 года до 46 лет. Медиана длительности ХГС в данной группе — 3,1 года. Из 148 пациентов, у которых предшествовавшая ПВТ пег-ИФН/РБВ была неэффективной, 65,5% составляли мужчины и 34,5% — женщины. Возраст пациентов варьировал от 20 до 66 лет, составив в среднем  $41,5 \pm 10,5$  года. Половина группа была представлена пациентами в возрасте от 34 до 49 лет. Медиана длительности ХГС в этой группе — 6,1 года.

В процессе исследования проводили динамический контроль основных клинико-лабораторных показателей и уровня вирусной нагрузки.

Количественное измерение РНК ВГС осуществляли с помощью теста TaqMan HCV Quantitative Test (версия 2.0, Roche Diagnostics) с нижним порогом определения — 15 МЕ/мл.

Вирусологический прорыв характеризовали как повышение уровня РНК ВГС более чем на 1 log<sub>10</sub> от наименьшего показателя или определяемый уровень РНК ВГС во время лечения после первоначального снижения ниже предела обнаружения. При вирусологическом прорыве лечение больных исследуемыми препаратами прекращали. Проведение ПВТ в исследуемой группе прекращали при показателях РНК ВГС  $\geq 100$  МЕ/мл на 12-й неделе лечения, в группе сравнения — при уменьшении значения РНК ВГС в сыворотке менее чем на 2 log<sub>10</sub> от исходного через 12 нед лечения, а также при значениях РНК ВГС  $\geq 15$  МЕ/мл на 24-й неделе. Рецидив заболевания определяли как неподдающийся обнаружению уровень РНК ВГС после завершения терапии, который определялся при дальнейшем динамическом наблюдении.

Анимию определяли как снижение уровня гемоглобина менее чем на 10 мг/дл после начала терапии, нейтропению — как уменьшение количества нейтрофилов  $< 0,75 \times 10^9$ /л после начала лечения.

**Статистический анализ** выполняли с применением программного обеспечения SAS (версия 9.3). Предполагалось, что частота достижения УВО24 у пациентов, не получавших предшествовавшего лечения, составит 70% в исследуемой группе (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ) и 48% в группе сравнения, УВО24 при неэффективности предшествовавшего лечения — 42 и 16% соответственно. Таким образом, размер выборки в 420 пациентов должен был обеспечить как минимум 90% мощность в отношении двух исследуемых гипотез с учетом общей ошибки первого рода на уровне 5% и 15% частоты выбывания из исследования.

Анализ эффективности проводили для полной анализируемой популяции, которая включала всех пациентов, которым была назначена исследуемая терапия. Оценку безопасности осуществляли для всех пациентов, которым была проведена исследу-

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов в исследовании PIONEER, абс. число (%)

	НВР/РТВ+ пег-ИФН/РБВ	Плацебо+ пег-ИФН/РБВ	Все пациенты
Параметры	282 (67,1)	138 (32,9)	420* (100)
Генотип ВГС:			
1b	258 (91,5)	129 (93,5)	387 (92,1)
1a	3 (1,1)	0	3 (0,7)
1(x)*	21 (7,4)	9 (6,5)	30 (7,1)
Интерферон, страта:			
пег-ИФН альфа-2а	141 (50,0)	69 (50,0)	210 (50,0)
пег-ИФН альфа-2b	141 (50,0)	69 (50,0)	210 (50,0)
Статус пациентов по предшествовавшему лечению:			
первичные	183 (64,9)	89 (64,5)	272 (64,8)
ранее леченные	99 (35,1)	49 (35,5)	148 (35,2)
Исходные показатели вирусной нагрузки			
log <sub>10</sub> МЕ/мл >6	159 (56,4)	82 (59,4)	241 (57,4)
Исходные показатели фиброза по шкале METAVIR** (степень):			
F0	89 (31,6)	46 (33,3)	135 (32,1)
F1	92 (32,6)	46 (33,3)	138 (32,9)
F2	66 (23,4)	30 (21,7)	96 (22,9)
F3	35 (12,4)	16 (11,6)	51 (12,1)

\* Субтип ВГС 1-го генотипа не определен

\*\* Из методов определения степени фиброза печени у подавляющего большинства (у 82,9%) пациентов использования FibroScan, FibroTest был применен у 3,6% пациентов. Результаты биопсии были представлены у 13,6% пациентов.

емая терапия, в соответствии с фактически полученным лечением. Согласно результатам статистической обработки данных, первичный анализ представлял собой сравнение частоты достижения УВО в исследуемой группе и группе сравнения у пациентов, не получавших предшествовавшего лечения, и у пациентов, у которых предшествовавшая терапия была неэффективной. Сравнение проводили с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для всех конечных точек эффективности рассчитывали 95% *доверительные интервалы* (ДИ). Для анализа времени до достижения не поддающихся обнаружению показателей РНК ВГС были построены кривые Каплана–Майера, а сравнение между группами проводили с помощью log-rank-критерия.

### Результаты исследования и их обсуждение

Основные демографические данные и исходные характеристики пациентов из исследуемой группы и группы сравнения были сходными (см. табл. 1). Большая часть (95,2%) пациентов в обеих группах завершили 12-недельную терапию по протоколу, 4,8% пациентов досрочно прекратили прием исследуемого препарата. Доля пациентов,

досрочно прекративших лечение по протоколу, была примерно одинаковой в исследуемой группе и группе сравнения (4,6 и 5,1%, соответственно).

**Анализ эффективности** проводили в соответствии с назначенной при рандомизации терапией. Следуя основной задаче исследования, в исследуемой группе **УВО24** в полной анализируемой популяции пациентов, получавших НВР/РТВ в дополнение к пег-ИФН/РБВ, был достигнут у 89,1% (95%ДИ 83,6%–93,2%) первичных и 69,7% (95%ДИ 59,6%–78,5%) ранее леченных пациентов, при этом у пациентов с рецидивом на двойной терапии пег-ИФН/РБВ частота достижения УВО24 составляла 86,5%. В группе сравнения УВО24 получен у 59,6% (53/89) первичных и 24,5% (12/49) ранее леченных пациентов. Доля пациентов, у которых зарегистрирован УВО24 в обеих когортах (как первичных, так и ранее леченных) пациентов в исследуемой группе была достоверно больше, чем в группе сравнения, т.е. у больных, получавших только двойную терапию пег-ИФН/РБВ ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). При анализе частоты достижения УВО24 в зависимости от степени фиброза были получены следующие данные: у первичных пациентов, получавших исследуемую терапию НВР/РТВ, при исходной степени фиброза печени F0–F2 (по METAVIR) частота УВО24

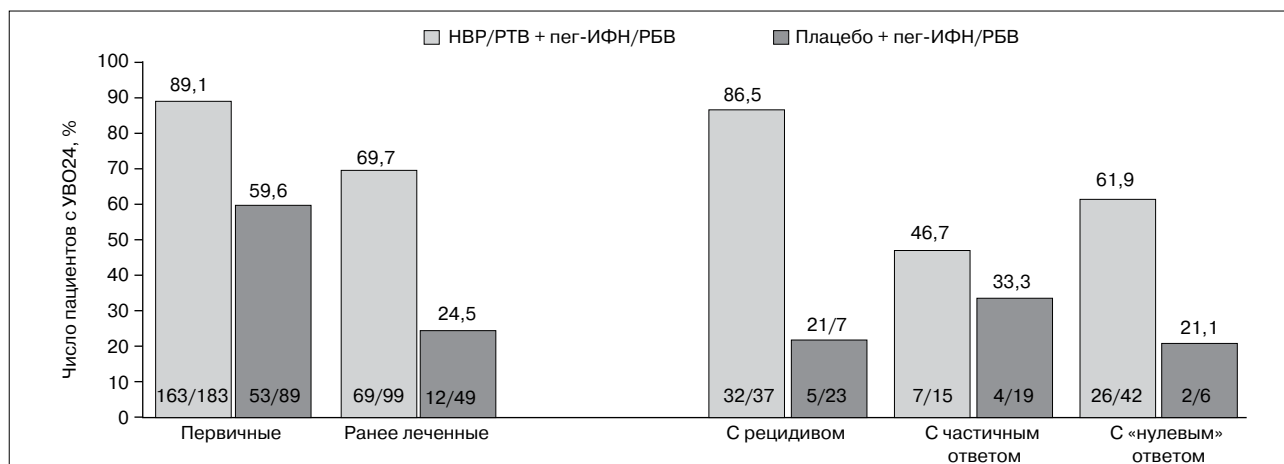


Рис. 2. Частота получения УВО24 в зависимости от статуса предшествующего лечения (полная анализируемая популяция)

Fig. 2. Frequency of SVR24 achievement according to the previous treatment status (the total study sample)

составила 90,8% (148/163), при степени фиброза F3–F5 (15/20). У ранее леченных больных, получавших терапию в исследуемой группе, частота достижения УВО24 была 72,6% (61/84) при степени фиброза F0–F2 и 53,3% (8/15) при степени фиброза F3 (рис. 3).

Следует отметить скорость снижения вирусной нагрузки у пациентов исследуемой группы: показатели РНК ВГС через 2 нед лечения в среднем снизились на 5,3 log<sub>10</sub>, через 4 нед – на 5,9 log<sub>10</sub>. В группе сравнения снижение вирусной нагрузки составило через 2 и 4 нед терапии 1,5 log<sub>10</sub> и 2,5 log<sub>10</sub> соответственно (рис. 4).

**БВО** получен у 92,3% (95%ДИ 87,5%–95,8%) пациентов из исследуемой группы, в то время как

в группе сравнения – у 18,0% (95%ДИ 10,6%–27,5%; p<0,001).

**РВО** в исследуемой группе достигнут у 91,8% (95%ДИ 86,8%–95,3%) пациентов, ранее не получавших терапию, в группе сравнения – у 69,7% (95%ДИ 59,0%–79,0%). В исследуемой группе пациентов при неэффективности предшествующей терапии РВО получен у 82,8% (95%ДИ 73,9%–89,7%), в группе сравнения этот показатель составил 28,6% (95%ДИ 16,6%–43,3%). После 12 нед терапии выявлены значительные различия в частоте достижения РВО между исследуемой группой и группой сравнения (p<0,001).

**Частоту достижения ВО на момент окончания терапии** – непосредственный вирусологический

ответ (НВО) – оценивали у пациентов исследуемой группы через 24 нед, у пациентов группы сравнения – через 48 нед от начала терапии. В исследуемой группе НВО получен у 97,3% ранее не леченных пациентов (95%ДИ 93,7%–99,1%), в то время как в группе сравнения – у 76,4% (95%ДИ 66,2%–84,8%). В случае неэффективности предшествующего лечения в исследуемой группе НВО был достигнут у 85,9% (95%ДИ 77,4%–92,0%) больных, в группе сравнения – у 42,9% (95%ДИ 28,8%–57,8%). В обоих когортах (ранее не леченных и не ответивших на предшествующую терапию) доля пациентов, у которых зафиксирован НВО, была статистически значимо

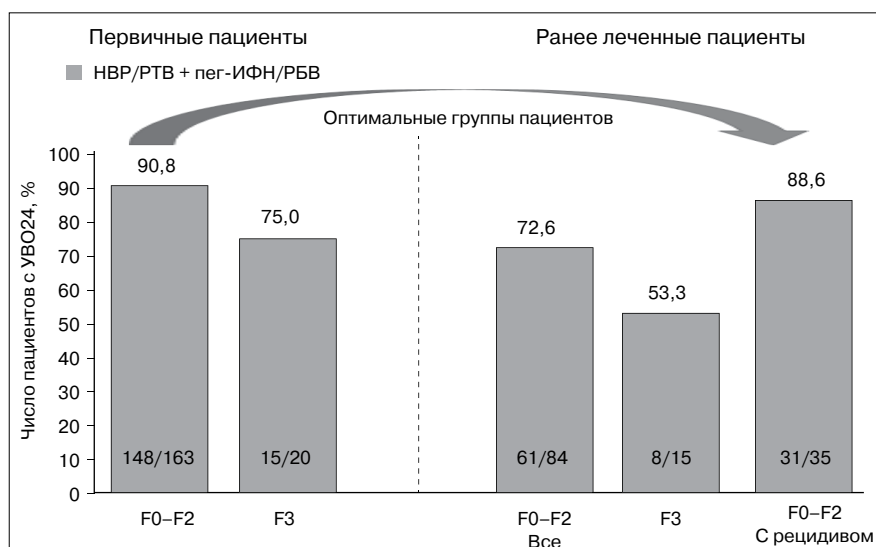


Рис. 3. Частота получения УВО24 у пациентов с фиброзом разной степени в зависимости от статуса предшествующего лечения (полная анализируемая популяция)

Fig. 3. Frequency of SVR24 achievement in patients with different liver fibrosis stages according to the previous treatment status (the total study sample)

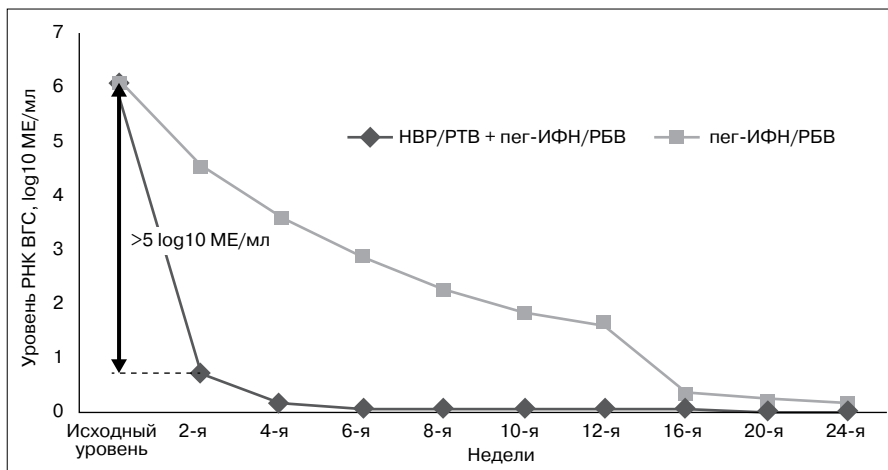


Рис. 4. Динамика снижения вирусной нагрузки в исследовании PIONEER (полная анализируемая популяция)

Fig. 4. Dynamics of viral load decrease in PIONEER study (the total study sample)

больше в исследуемой группе, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

**УВО12** в исследуемой группе наблюдались у 91,3% (95%ДИ 86,2%–94,9%) пациентов, ранее не получавших терапию, в группе сравнения этот показатель у данной когорты больных составил 60,7% (95%ДИ 49,7%–70,9%). В исследуемой группе, включавшей когорту пациентов, у которых предшествовавшая терапия оказалась неэффективной, УВО12 достигнут у 72,7% (95%ДИ 62,9%–81,2%) из них, тогда как в аналогичной когорте из группы сравнения доля пациентов с УВО12 составила 22,4% (95%ДИ 11,8%–36,6%). Частота достижения УВО12 в обеих

когортах пациентов (как первичных, так и не ответивших на предшествовавшую терапию) была достоверно выше в исследуемой группе, чем в группе сравнения, среди больных, получавших только двойную терапию пег-ИФН/РБВ ( $p < 0,001$ ).

Среди пациентов, ранее не получавших лечения, **вирусологический прорыв** отмечен у 2,2% (95%ДИ 0,6%–5,5%) в исследуемой группе и у 6,7% (95%ДИ 2,5%–14,1%) в группе сравнения. В когорте пациентов, не получивших эффекта от предшествовавшего лечения, частота вирусологического прорыва была выше – 11,1%

(95%ДИ 5,7%–19,0%) в исследуемой группе и 16,3% в группе сравнения (95%ДИ 7,3%–29,7%).

В когорте пациентов, ранее не получавших лечения, **рецидив заболевания** был констатирован у 8,1% (95%ДИ 4,4%–13,5%) в исследуемой группе и у 20,9% (95%ДИ 11,9%–32,6%) в группе сравнения. Частота возникновения рецидивов в случае неэффективности предшествовавшей терапии составила 17,3% (95%ДИ 9,6%–27,8%) в исследуемой группе и 45,5% (95%ДИ 24,4%–67,8%) в группе сравнения.

В исследуемой группе, в которой в дополнение к пег-ИФН/РБВ пациентам назначали НBR/PTV, частота вирусологического прорыва была

Таблица 2

Данные о безопасности в исследовании PIONEER

НЯ, % (абс. число)	НBR/PTV+пег-ИФН/РБВ <i>n</i> =282	Плацебо+пег-ИФН/РБВ <i>n</i> =138
Серьезные НЯ*	1,8 (5)	0 (0)
По меньшей мере одно НЯ	92,9 (262)	94,2 (130)
Наиболее часто возникавшие НЯ (более 10% случаев)		
Нейтропения	48,9 (138)	56,5 (78)
Лейкопения	35,5 (100)	39,9 (55)
Гриппоподобный синдром	29,4 (83)	31,9 (44)
Астения	27,3 (77)	26,1 (36)
Снижение уровня гемоглобина	23,4 (66)	23,2 (32)
Гипертермия	23,4 (66)	21,7 (30)
Анемия	24,8 (70)	23,4 (35)
Тромбоцитопения	19,5 (55)	22,5 (31)
Уменьшение массы тела	16,3 (46)	20,3 (28)
Выпадение волос	15,2 (43)	9,4 (13)

\* Дорожно-транспортное происшествие (смерть), вертебробазилярная недостаточность, острый психоз, острое психотическое расстройство, тиреодит



Таблица 3

Частота развития анемии и нейтропении, абс. число (%) (популяция безопасности)

	НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ		Плацебо+пег-ИН/РБВ		p-value*
	число пациентов	95% ДИ, %	число пациентов	95% ДИ, %	
Анемия	51(18,1)	13,8 23,1	22 (15,9)	10,3 23,1	0,681
Нейтропения (все пациенты)	61 (21,6)	17,0 26,9	29 (21,0)	14,5 28,8	1,00
пег-ИФН альфа-2а	36 (25,7)	18,7, 33,8	16 (23,2)	13,9, 34,9	0,736
пег-ИФН альфа-2b	25 (17,6)	11,7, 24,9	13 (18,8)	10,4, 30,1	0,850

\*Оценка достоверности различий между группами по точному критерию Фишера, точные значения доверительных интервалов приведены.

несколько ниже, чем в группе сравнения, в которой пациентам проводили двойную терапию пег-ИФН/РБВ. В контрольной группе доля пациентов, у которых развился рецидив, была больше, чем в исследуемой группе.

### Обзор данных о безопасности

Профиль *нежелательных явлений* (НЯ), отмеченных в исследовании, практически не отличался от уже известных НЯ, характерных для двойной терапии ХГС пег-ИФН/РБВ (табл. 2). НЯ выявлены у 392 (93,3%) пациентов, принимавших участие в данном исследовании. Наиболее часто возникавшие НЯ относились к классу «Общие расстройства и реакции в месте введения препарата»: у 301 (71,7%) пациента было зарегистрировано как минимум одно НЯ из этой группы. Наличие причинной связи с исследованными препаратами отмечено в 45,5% случаев, доля таких НЯ была практически одинакова в группе исследуемой терапии и группе сравнения.

В исследовании зарегистрировано 5 (1,2%) серьезных НЯ, все они были расценены как не связанные с приемом исследуемых препаратов. Единственная смерть пациента, зарегистрированная в исследовании, была следствием травмы, полученной во время дорожно-транспортного происшествия.

Досрочно прекратили прием исследуемых препаратов в связи с развитием НЯ 11 (2,6%) пациентов: 7 (2,5%) из исследуемой группы, получавших НВР/РТВ в дополнение к пег-ИФН/РБВ, и 4 (2,9%) из группы сравнения, которым проводили двойную терапию пег-ИФН/РБВ. У 10 пациентов прекращение лечения было связано с развитием гематологических осложнений: нейтропении (у 9 больных) и анемии (у 1 пациента). Один пациент прекратил прием исследуемого препарата из-за тошноты. В исследуемой группе и группе сравнения частота развития анемии составляла 18,1 и 15,9% соответственно (табл. 3). Различия в показателях не достигало статистической значимости ( $p=0,681$ ). Снижение уровня гемоглобина

у пациентов почти во всех случаях было незначительным или умеренным (1-й или 2-й степени согласно критериям ВОЗ). Зарегистрировано два случая развития тяжелой анемии: по одному в исследуемой группе и группе сравнения. Частота развития нейтропении была практически одинаковой в обеих терапевтических группах: 21,6 и 21,0% соответственно. В большинстве случаев нейтропения была слабо или умеренно выраженной. Тяжелая нейтропения (3-й или 4-й степени) наблюдалась примерно с одинаковой частотой в исследуемой и контрольной группах. В целом значительных различий в частоте развития и типе НЯ между исследуемой и контрольной группами пациентов не отмечено.

### Выводы

Согласно первичной цели исследования, было доказано, что у пациентов с ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа, комбинированная терапия НВР/РТВ в сочетании с пег-ИФН/РБВ, проводимая в течение 24 нед, ассоциируется с более высокой частотой достижения УВО24 по сравнению с терапией пег-ИФН/РБВ длительностью 48 нед. Статистически достоверные различия в частоте получения УВО24 достигали как у пациентов, ранее не получавших лечения пег-ИФН/РБВ, так и у больных, у которых предшествовавшая терапия пег-ИФН/РБВ оказалась неэффективной.

Следует отметить, что комбинированная терапия (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ) позволяет добиться УВО24 у более чем 90% ранее не леченных пациентов с показателями фиброза печени F0–F2 и 86,5% пациентов с рецидивом заболевания.

Вторичные показатели эффективности (БВО, РВО, ответ на момент окончания терапии, УВО12) также были существенно лучше в группе больных, получавших исследуемую терапию (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ), чем в группе сравнения. Отдельного внимания заслуживает скорость снижения вирусной нагрузки в исследуемой группе пациентов. Так, медиана достижения неопреде-

ляемых показателей РНК ВГС у ранее не леченных больных, получавших исследуемую терапию (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ), составила 2 нед, в то время как в группе сравнения (пег-ИФН/РБВ) — 10 нед. Существенных различий между группами по частоте развития вирусологического прорыва не выявлено, тогда как рецидивы заболевания несколько чаще возникали у пациентов, получавших двойную терапию пег-ИФН/РБВ, чем в исследуемой группе (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ).

Большинство зарегистрированных НЯ, связанных, по мнению исследователей, с тем или иным противовирусным препаратом, который принимал пациент, возникали при лечении пег-ИФН и РБВ.

Общее число серьезных НЯ было небольшим, и они, по мнению исследователей, не были связаны с приемом исследуемых препаратов.

## Заключение

Достижение УВО при применении ИФН-содержащих схем лечения ХГС приводит к снижению смертности в течение 5 лет на 62–84%, риска развития гепатоцеллюлярной карциномы на 68–79%, потребности в трансплантации печени на 90% [27, 28]. В Российской Федерации снижение заболеваемости и смертности, связанных с ВГС, станет возможным при реализации стратегии увеличения охвата населения высокоэффективной

и доступной ПВТ. Чрезвычайно важной социальной задачей является обеспечение противовирусным лечением больных ХГС на самых ранних стадиях, поскольку ПВТ у таких пациентов всегда более эффективна и менее затратна [12]. ИФН-содержащие схемы терапии ХГС эффективны, хорошо изучены и, несмотря на регистрируемые НЯ, по-прежнему сохраняют свою актуальность благодаря экономичности и в связи с этим большей доступности для пациентов [10]. В исследовании PIONEER схема лечения больных ХГС, включающая НВР, характеризовалась высокой эффективностью, удобным режимом дозирования лекарственных препаратов, меньшей продолжительностью курса лечения (24 нед), а также отсутствием «особых» НЯ и отклонений лабораторных показателей, ставящих под сомнение безопасность его применения совместно с РТВ и пег-ИФН/РБВ.

На сегодняшний день инвестиции в развитие научной базы нарлапревира продолжают проводиться дополнительные исследования по изучению лекарственного взаимодействия НВР/РТВ с антиретровирусными препаратами. Подлежат разработке и изучению комбинации нарлапревира с другими ПППД, такими как даклатасвир и софосбувир, которые прогностически позволят лечить пациентов, инфицированных ВГС 1-го генотипа, с высокой эффективностью, при этом предполагается возможность уменьшения длительности терапии при лечении определенных категорий больных до 8 нед.

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

**Conflict of interests.** The study was supported by JSC R-Pharm company; development of basic documentation, study management, data processing, statistical analysis and clinical trial report presentation were carried out by Contract research organization «ALMEDIS».

## Список литературы/References

1. Stanaway J.D. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016; 388:1081-8.
2. World Health Organization 2017, Global hepatitis report, 2017 Publication date: April 2017 Languages: English ISBN: 978-92-4-156545-5.
3. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis, 2016-2021. Geneva: World Health Organization; 2016.
4. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107-15.
5. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66(1):153-94.
6. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095-128.
7. GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;385(9963):117-71.
8. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>
9. Platt L., Easterbrook P., Gower E., McDonald B. et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7):797-808.
10. Ющук Н.Д., Климова Е.А. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2017;2:86-95 [Yushchuk N.D., Klimova Ye.A. Treatment of chronic hepatitis C in Russia: modern options and the near-term outlook. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2017; 2:86-95].
11. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика

- ка и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиол и инфекц бол 2012;3:4-10 [Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V. et al. Hepatitis C in Russia: epidemiologic features and ways to prove diagnostics and control. Epidemiol i infekts bol 2012; 3:4-10].
12. Чуланов В.П. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Тер арх 2015; (11):5-10 [Chulanov V.P. et al. Chronic hepatitis C as a healthcare issue in Russia today and tomorrow. Ter arkh 2015; (11):5-10].
  13. Комова А., Маевская М., Ивашкин В. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. Am J Clin Med Res 2014;2(5):99-102.
  14. Saraswat V. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries – volume 2. J Viral Hepatol 2015; 22(Suppl. 1):6-25.
  15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Лыусина Е.О. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012;1:36-44 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina Ye.O. The modern modes of treatment for chronic hepatitis C. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 1:36-44].
  16. Бакulin I., Pasechnikov V., Varlamicheva A., Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: efficacy and safety. World J Hepatol 2014; 6(5):326-39.
  17. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(2):41-70 [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maevskaya M.V. et al. Diagnosis and treatment of hepatitis C in adult patients: guidelines. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(2):41-70].
  18. De Bruijne J. et al. Antiviral activity of narlaprevir combined with ritonavir and pegylated interferon in chronic hepatitis C patients. Hepatology 2010; 52(5):1590-9.
  19. Tong X., Arasappan A., Bennett F., Chase R., Feld B., Guo Z., Hart A., Madison V., Malcolm B., Pichardo J., Prongay A., Ralston R., Skelton A., Xia E., Zhang R., Njoroge F.G. Preclinical characterization of the antiviral activity of SCH 900518 (narlaprevir), a novel mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:2365-70. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00135-10>.
  20. Arasappan A., Bennett F., Bogen S.L.S. et al. 2010. Discovery of narlaprevir (SCH 900518): a potent, second generation HCV NS3 serine protease inhibitor. ACS Med Chem Letters DOI: 10.1021/ml9000276.
  21. Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Щаницина С.Е. Нарлапревир, бустированный ритонавиром, в комбинации с пегилированным интерфероном- $\alpha$  и рибавирином в лечении хронического гепатита С. Клини фармакол тер 2014;23(5):34-9 [Burnevich E.Z., Tikhonova N.Yu., Shchanitsina S.E. Ritonavir-boosted clinical case, in a combination with pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin for chronic hepatitis C treatment. Klin farmakol ter 2014; 23(5):34-9].
  22. Бакулин И.Г. Нарлапревир – отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования PIONEER. Поликлиника. Гастроэнтерология 2016; 4:52-4 [Bakulin I.G. Narlaprevir - domestic direct antiviral agent for chronic hepatitis C treatment. PIONEER study results. Poliklinika: Gastroenterologiya 2016; 4:52-4].
  23. Abdurakhmanov D.T. et al. Final results from a phase III study of the Narlaprevir, a novel Russian protease inhibitor in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C (the PIONEER trial). Hepatol Int 2017; 11(Suppl. 1):S305-6.
  24. Reesink H. et al. Safety and antiviral activity of SCH 900518 administered as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2b to naïve and treatment-experienced HCV-1-infected patients. J Hepatol 50:S35-S36.
  25. Vierling J.M. et al. Once daily Narlaprevir (NVR; SCH 900518) and Ritonavir (RTV) in combination with peginterferon alfa-2b/ribavirin (PR) for 12 weeks plus 12 weeks PR in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 (G1): SVR results from NEXT-1, a phase 2 study. Hepatology 54:1437A.
  26. Isakov V., Koloda D., Tikhonova N., Kikalishvili T., Krasavina E., Lekishvili K., Malaya I., Ryska M., Samsonov M., Tolkacheva V. Pharmacokinetics of the New Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Narlaprevir following Single-Dose Use with or without Ritonavir in Patients with Liver Cirrhosis. Antimicrob Agents and Chemother 2016; 60(12):7098-104.
  27. Hill A., Saleem J., Heath K., Simmons B. Effects of sustained virological response (SVR) on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: Meta-analysis of 129 studies in 23,309 patients with Hepatitis C infection. In Proceedings of the AASLD2014, Boston, MA, USA, 7-11 November 2014.
  28. Hüsing A., Kabar I., Schmidt H.H., Heinzow H.S. Hepatitis C in Special Patient Cohorts: New Opportunities in Decompensated Liver Cirrhosis, End-Stage Renal Disease and Transplant Medicine. Kanda T. ed. Intern J Mol Sci 2015;16(8):18033-53.