

Ингибитор комплекса репликации NS5A даклатасвир в основе безинтерфероновой терапии хронического гепатита С

М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

NS5A replication complex inhibitor daclatasvir in the basis of chronic hepatitis C interferon-free therapy

M.V. Mayevskaya, M.S. Zharkova, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать противовирусную активность нового ингибитора комплекса репликации NS5A даклатасвира у больных с хронической HCV-инфекцией в отношении разных генотипов, в том числе у пациентов с неудачным опытом противовирусной терапии, с циррозом печени, в составе разных схем лечения.

Основные положения. Даклатасвир — ингибитор NS5A, доказавший свою высокую противовирусную активность в отношении всех генотипов вируса гепатита С. При назначении препарата совместно с пегилированным интерфероном и рибавирином ранее не леченым пациентам удалось сократить длительность терапии с 48 до 24 недель и повысить частоту *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) до 87% при 1b генотипе, до 100% — при 4-м генотипе.

Даклатасвир не уступает по эффективности и в составе схем с включением других препаратов, обладающих прямым противовирусным действием. В комбинации с асунапревиром (ингибитор протеазы второй волны) он показал высокую частоту УВО как у не леченных ранее пациентов (91%), так и в группах «трудных для лечения» больных — с циррозом печени, не ответивших на предыдущую терапию (до 83%).

Квадротерапия с пегилированным интерфероном, рибавирином и асунапревиром позволила еще более повысить эффективность лечения у больных

The aim of review. To analyze antiviral activity of a new NS5A replication complex inhibitor daclatasvir in patients with chronic HCV-infection in relation to different genotypes, including patients with failure of previous antiviral therapy, with liver cirrhosis, within different modes of treatment.

Summary. Daclatasvir is NS5A inhibitor which has proven high antiviral activity in relation to all hepatitis C virus genotypes. Prescription of the drug in combination to pegylated interferon and ribavirin for treatment-naive patients made possible to reduce treatment duration from 48 to 24 weeks and to increase frequency of *sustained virologic response* (SVR) to 87% in 1b genotype and to 100% — in 4-th genotype.

Daclatasvir is no less effective within treatment modes that include other direct-acting antiviral agents as well. In combination to asunaprevir (second wave protease inhibitor) it demonstrated high rate of SVR both in untreated patients (91%), and in «difficult to treat» groups patients — with liver cirrhosis and nonresponders to the previous therapy (up to 83%).

Quadrotherapy including pegylated interferon, ribavirin and asunaprevir has allowed to increase treatment efficacy in nonresponders with 1b genotype even more (up to 98,9% of SVR). Combination of daclatasvir and sofosbuvir is considered to be effective as well, demonstrating 96% rate of SVR in patients with the 3-rd genotype without liver cirrhosis, irrespective of treatment experience. A safety profile and tolerability of daclatas-

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

с 1b генотипом, не ответивших на применявшуюся до этого терапию (до 98,9% УВО). Успешной считается также комбинация даклатавира и софосбувира, продемонстрировавшая 96% УВО у пациентов с 3-м генотипом без цирроза печени, независимо от опыта лечения. Профиль безопасности и переносимости даклатавира хороший, сравнимый с группой плацебо. Препарат пока не зарегистрирован в России, в скором времени ожидается его одобрение в сочетании с асунапревиром.

Заключение. Клинические исследования показали, что комбинация даклатавира как с другими препаратами, обладающими прямым противовирусным действием, в частности с асунапревиром, так и с пегилированным интерфероном и рибавирином существенно повышает эффективность терапии у разных категорий пациентов с хронической HCV-инфекцией; позволяет сократить в определенных группах больных длительность лечения. Препарат обладает хорошим профилем безопасности, в том числе при лечении цирроза печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, препараты, обладающие прямым противовирусным действием, ингибиторы NS5A, даклатасвир, асунапревир.

vir is good, comparable to placebo group. The drug is not registered in Russia yet, its approval in combination to asunaprevir is expected soon.

Conclusion. Clinical trials have demonstrated that combination of daclatasvir with other medications possessing direct antiviral action, in particular with asunaprevir, and with pegylated interferon and ribavirin significantly increases treatment response rate at different categories of patients with chronic HCV-infection; that allows to reduce treatment duration of these patients groups. The drug possesses favorable safety profile, including at treatment of liver cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, direct acting antiviral agents, inhibitors NS5A, daclatasvir, asunaprevir.

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт более двадцати лет назад. В настоящее время абсолютно очевидны серьезные проблемы, которые связаны с данной инфекцией: высокая частота формирования хронической формы, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярного рака. Соответственно необходимость эффективного лечения таких пациентов не вызывает сомнений.

До 2011 г. стандартная схема лечения гепатита С включала пегилированный интерферон и рибавирин, что обеспечивало достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) примерно у 40–50% больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом (длительность терапии составляла от 48 до 72 недель в зависимости от скорости исчезновения ВГС) и до 80% при генотипах 2 и 3 (длительность лечения 24 недели). Противовирусное действие указанной комбинации препаратов основано преимущественно на стимуляции иммунного ответа пациента [1].

Схемы терапии с включением пегилированного интерферона и рибавирина сопровождаются обременительным профилем побочных эффектов, существенно снижающих приверженность больных к лечению. Около 50% пациентов испытывают во время лечения слабость, головную боль и лихорадку; многие подвержены депрессии, раздражительности, нарушениям сна; отмечается повышенный риск развития цитопении [2, 3]. Кроме того, назначение интерферона противопо-

казано больным с аутоиммунными заболеваниями, декомпенсированным циррозом печени и сердечной или легочной недостаточностью. Наличие большого числа побочных реакций, ограниченная эффективность лечения, особенно у пациентов с предыдущим неудачным опытом противовирусной терапии, создавало предпосылки для активного поиска дополнительных мишеней лечения и изучения новых факторов-предикторов ответа на противовирусную терапию [4].

Препараты, обладающие прямым противовирусным действием

Новая эра в лечении хронического гепатита С наступила с открытием, изучением и внедрением в клиническую практику препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, которые в английской транскрипции имеют название direct antiviral agents и имеют аббревиатуру DAA. Общепринятой аббревиатуры в русской транскрипции пока нет. Мишенями препаратов этого класса преимущественно служат неструктурные белки ВГС: 1) сериновая протеаза (белок NS3/4A) — разрезает вновь синтезированный вирусный полипротеин и готовит его к репликации; 2) РНК-зависимая-РНК-полимераза (белок NS5B) — обеспечивает сборку новой вирусной частицы; 3) белок NS5A — один из основных белков комплекса репликации, обеспечивающий репликацию вируса и сборку вирионов. Жизненный цикл ВГС и участие в нем неструктурных белков коротко представлены на рис. 1.

Ингибиторы NS3/4A обладают высоким противовирусным потенциалом, но низким барьером резистентности, активны в отношении нескольких генотипов ВГС, кроме 3-го. Сначала в клинической практике стали применяться ингибиторы сериновой протеазы первой волны — телапревир и боцепревир, зарегистрированные в Америке и Европе в 2011 г., в России — в 2013 г. Частота УВО при этом повысилась до 69–88% с применением телапревира в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином и до 59–68% с использованием боцепревира [5–10]. Позже появился ингибитор NS3/4A второй волны симепревир, добавление которого повысило эффективность лечения до 84% [11].

Принимая во внимание высокую частоту побочных реакций, лимитированную 1-м генотипом противовирусную активность и низкий барьер резистентности, а также разнообразие лекарственных взаимодействий, EASL и AASLD в своих рекомендациях по ведению больных с хроническим гепатитом С в 2014 г. ограничили применение ингибиторов протеазы первой волны до определенных категорий больных. В США и странах Европы уже зарегистрированы и применяются новые «прямые» противовирусные препараты, более безопасные и хорошо переносимые. Одним из этих препаратов является даклатасвир (Daclatasvir, компания-производитель «Bristol-Myers Squibb»).

Характеристика препарата даклатасвир

Даклатасвир — первый из ингибиторов NS5A, обладающий пангенотипической активностью. Исследования *in vitro* продемонстрировали значения EC₅₀ в диапазоне от пикомолярного до низкого наномолярного при всех генотипах ВГС [12]. Ингибиторы NS5A связываются с 1-м доменом белка NS5A и блокируют как репликацию и сбор-

ку вирусных частиц, так и выход их из клетки. [13]. Благодаря такому воздействию на две точки приложения ингибиторы NS5A сразу после их приема индуцируют быстрое и значительное снижение вирусной нагрузки.

Даклатасвир может применяться в комбинации как с пегилированным интерфероном/рибавирином, так и с ингибиторами NS3/4A или с ингибиторами NS5B. Препарат одобрен в Европе в августе 2014 г. под торговым названием Daklinza для лечения пациентов с 1–4-м генотипами. Назначается в дозе 60 мг 1 раз в день. Комбинация даклатасвира с ингибитором NS3/4A, асунапревиром зарегистрирована в Японии как первая безинтерфероновая схема лечения пациентов с 1-м генотипом, в том числе больных циррозом печени [14]. Подобная комбинация ожидает одобрения и в России.

Клинические исследования с применением даклатасвира в различных комбинациях для лечения больных хроническим гепатитом С

Комбинация даклатасвира с пегилированным интерфероном и рибавирином продемонстрировала высокую частоту УВО у пациентов с 1-м и 4-м генотипами и возможность сократить длительность лечения с 48 до 24 недель у большинства больных. Частота УВО на 12-й неделе (УВО₁₂) при применении даклатасвира в течение 24 недель в составе тройной терапии (с пегилированным интерфероном и рибавирином) составляла 87% у больных с 1b генотипом и 100% у пациентов с 4-м генотипом, не получавших раньше лечение [15].

Все больший интерес стали представлять безинтерфероновые схемы терапии. Лечение даклатасвиром показало высокую эффективность в клинических исследованиях при применении его в двух комбинациях — с асунапревиром и софосбувиром.

Асунапревир (Asunaprevir, BMS-650032, компания-производитель «Bristol-Myers Squibb») относится к ингибиторам протеазы второй волны, потенциально активным против генотипов 1, 4, 5 и 6, что доказано *in vitro* [16]. В рамках клинических исследований препарат назначается в дозе 100 мг 2 раза в день. В свете предстоящей регистрации комбинации даклатасвира и асунапревира в России особый интерес представляют результаты исследования HALLMARK-DUAL [17], на которых следует остановиться более подробно.

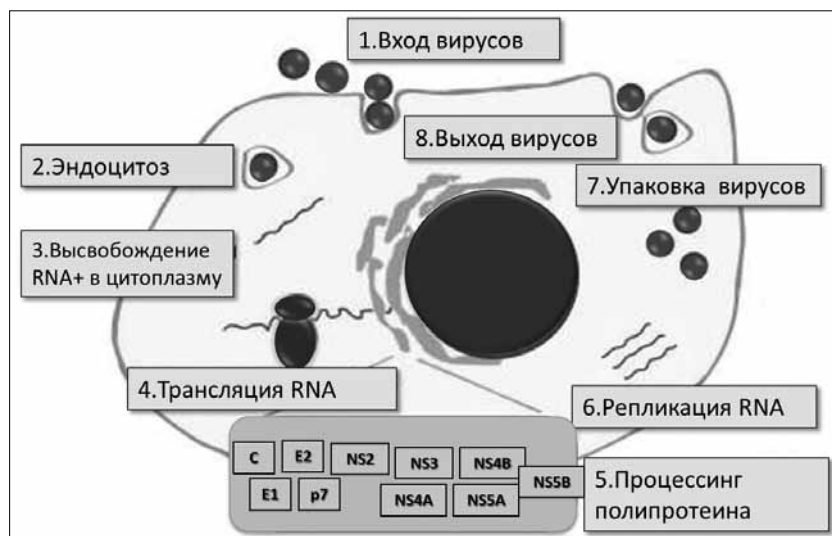


Рис. 1. Жизненный цикл вируса гепатита С

Цель исследования HALLMARK-DUAL — оценить эффективность и безопасность комбинации даклатазивира и асунапревира в лечении пациентов с 1b генотипом ВГС, как не леченных ранее, так и получавших противовирусную терапию.

Обоснование для проведения исследования: Во-первых, в большинстве стран мира, в том числе в России, 1b генотип преобладает над 1a генотипом [18]. Во-вторых, в японских исследованиях III фазы с включением комбинации даклатазивира и асунапревира была показана высокая частота УВО и хорошая переносимость препаратов пациентами с 1b генотипом, не ответивших ранее на стандартную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином (81%), а также с непереносимостью данной схемы и противопоказаниями к ее назначению (87%) [19].

Дизайн исследования: Это мультикогортное исследование III фазы, охватившее 18 стран мира. Всего в него было включено 643 больных с генотипом 1b, которые были распределены на три группы: 1) не получавшие ранее лечение, 2) не ответившие или частично ответившие на предыдущую стандартную терапию, 3) с непереносимостью/противопоказаниями к стандартной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином. Примечательно, что в последнюю группу вошли пациенты с высокой степенью выраженности фиброза и с компенсированным циррозом, осложнившимся тромбоцитопенией. Все больные в течение 24 недель получали двойную терапию даклатазивиром 60 мг в день и асунапревиром 100 мг 2 раза в день. Пациенты первой группы были рандомизированы на две подгруппы: в первой назначали даклатазивир и асунапревир, во второй — плацебо на протяжении 12 недель для сравнения данных о безопасности и переносимости (этой подгруппе далее была назначена

двойная терапия в рамках другого исследования также в течение 24 недель). За всеми пациентами, участвовавшими в исследовании, проводилось наблюдение после окончания терапии в течение 24 недель. Первичной конечной точкой служила доля пациентов, находившихся на лечении даклатазивиром и асунапревиром, достигших УВО на 12-й неделе.

Результаты исследования: Общая частота УВО₁₂ после терапии составила 91% в первой группе, 82% во второй и 83% в третьей. Была проведена оценка вирусологического ответа в зависимости от исходных характеристик больных, таких как пол, возраст, раса, уровень вирусемии до начала лечения, генотип IL28B, наличие/отсутствие цирроза. Результаты данного анализа отражены на рис. 2.

Обращает внимание, что уровень УВО был одинаков у пациентов с циррозом и без него (84 и 85% соответственно). Неудача в процессе двойной терапии была во многом обусловлена вирусологическим прорывом. У лиц, не достигших УВО на 12-й неделе (16%), исходно наблюдалась более высокая частота мутаций резистентности NS5A в позициях L31 и Y93 и/или NS3, хотя некоторые пациенты, исходно имевшие эти мутации, все равно достигли УВО. Основываясь на этих данных, можно рекомендовать в клинической практике определять мутации резистентности перед началом двойной терапии.

Даклатазивир может успешно применяться и в составе квадротерапии (даклатазивир + асунапревир + пегилированный интерферон + рибавирин) у «трудной для лечения» категории больных с 1-м генотипом при неудачной попытке противовирусной терапии в анамнезе. Из доступных на сегодняшний день за рубежом альтернативных схем лечения у такой категории пациентов высокую эффективность продемонстрировали только

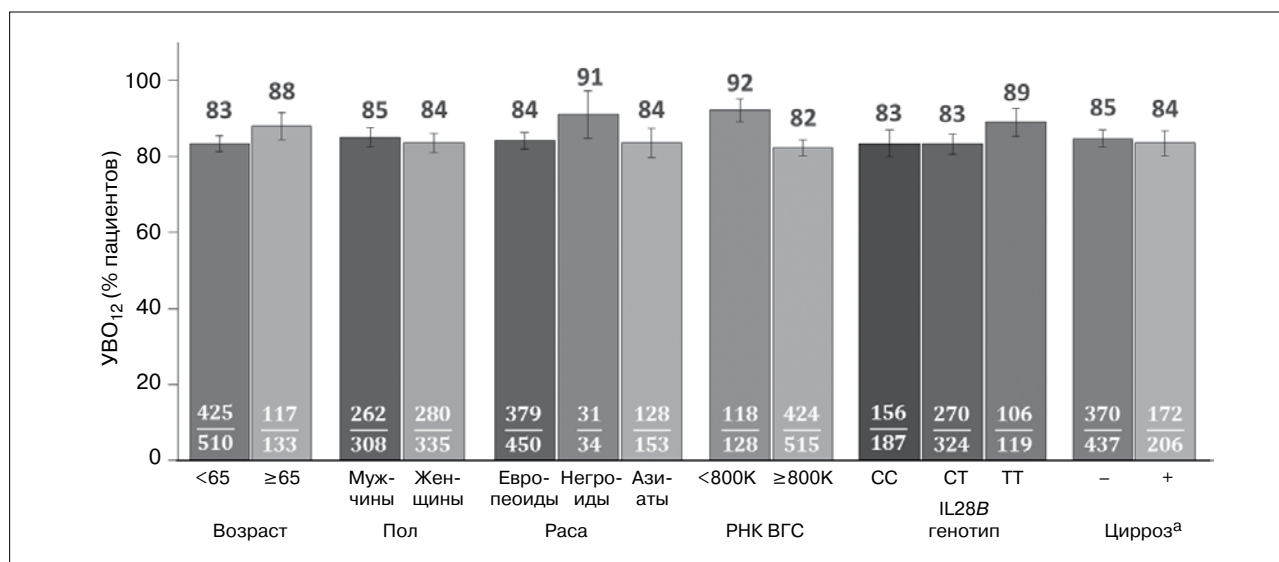


Рис. 2. Вирусологический ответ в зависимости от исходных характеристик в исследовании HALLMARK-DUAL [18]

комбинации софосбувира и симепревира (около 94% УВО) [20], а также даклатавира и софосбувира (95–100% УВО) [21].

Результаты исследования Па фазы показали, что четырехкомпонентная схема с включением даклатавира, асунапревира, пегилированного интерферона и рибавирина на 24-недельный срок приводит к достижению УВО более чем у 90% больных с 1-м генотипом, не ответивших ранее на лечение [22].

Эти данные получили подтверждение в исследовании III фазы HALLMARK-QUAD, оценивавшего УВО на 12-й неделе после завершения терапии пегилированным интерфероном, рибавирином, даклатавиром и асунапревиром среди пациентов с 1-м и 4-м генотипами, не ответивших на предыдущее лечение стандартной схемой [23]. Длительность квадротерапии составляла 24 недели. Частота УВО достигала 93% у пациентов с 1-м генотипом и 100% у больных с 4-м генотипом. При этом УВО чаще регистрировался у обследуемых с 1b генотипом по сравнению с 1a (98,9 и 86,9% соответственно), что представляет особый интерес для российской популяции в связи с преобладанием 1b генотипа. Пол, возраст, генотип по IL28B и наличие цирроза печени не оказывали значимого влияния на успех лечения. Частота УВО была аналогичной среди пациентов с нулевым или частичным ответом на ранее проводившуюся стандартную терапию.

Недавно опубликованы результаты мультицентрового исследования комбинации даклатавира и софосбувира в группах пациентов с 1–3-м генотипами, как не получавших ранее лечения, так и с опытом противовирусной терапии [21].

Применялись различные режимы (софосбувир + даклатавир с рибавирином или без него), продолжительность терапии варьировала от 12 до 24 недель. К удивлению исследователей, 98% из 126 ранее не леченных больных с 1-м генотипом и 98% из 41 больного, не ответивших до этого на лечение с включением ингибиторов протеазы, достигли УВО через 12 недель после окончания 24-недельного курса. Среди пациентов с 2-м и 3-м генотипами УВО регистрировался в 92 и 89% случаев соответственно. Более того, УВО остается таким же высоким, достигая почти 100%, и в случае сокращения продолжительности лечения до 12 недель у больных с 1-м генотипом, ранее не леченных.

Известно, что ожидается одобрение комбинации даклатавира и софосбувира в США в качестве одной из возможных схем терапии больных с 3-м генотипом. Прошение об одобрении данной схемы было продиктовано результатами исследования III фазы ALLY-3, продемонстрировавшего высокую частоту УВО на 12-й неделе после окончания терапии: 90% у пациентов, не получавших ранее лечение, и 86% у больных с неудачным опытом противовирусной терапии. УВО регистрировался чаще (96%) у обследуемых с 3-м генотипом без цирроза печени независимо от опыта лечения [24].

Согласно рекомендациям EASL от 2015 г., комбинация даклатавира и софосбувира может назначаться больным без цирроза с генотипами 1–6, как не леченным ранее, так и получавшим стандартную терапию в течение 12 недель. У лиц с компенсированным циррозом такая комбинация должна применяться в сочетании с рибавирином

Безопасность терапии даклатавиром (DCV) + асунапревиром (ASV), у пациентов, ранее не получавших терапию, по сравнению с плацебо (12 недель — двойной слепой период) в исследовании HALLMARK-DUAL [17]

Показатель	DCV + ASV (n=205)*	Плацебо (n=102)	Различие с плацебо (95% ДИ)
Серьезные НЯ	7 (3)	1 (1)	Нет данных
НЯ, приведшие к прекращению терапии	3 (1)	0	—
Частые НЯ (≥10%):			
головная боль	42 (20)	17 (17)	—
слабость	35 (17)	18 (18)	—
тошнота	23 (11)	12 (12)	—
диарея	22 (11)	10 (10)	—
Лабораторные отклонения 3/4-й степени:			
гемоглобин (<90 г/л)	0	1 (1,0)	–1,0 (–2,9;0,9)
нейтрофилы (<0,75×10 ⁹ кл/л)	2 (1,0)	1 (1,0)	0 (–2,3;2,4)
АлАТ (>5×ВГН)	4 (2,0)	2 (2,0)	0 (–3,3;3,3)
АсАТ (>5×ВГН)	3 (1,5)	1 (1,0)	0,5 (–2,0;3,0)
общий билирубин (>2,5×ВГН)	0	1 (1,0)	–1,0 (–2,9;0,9)

*n=203 для нарушений в лабораторных тестах 3/4-й степени по причине исключения 2 пациентов, которые выбыли из исследования до выполнения первого теста.

НЯ — нежелательные явления, ВГН — верхняя граница нормы.

(12 недель) или без рибавирина (24 недели) при 1-м, 4-м, 5-м и 6-м генотипах, в сочетании с рибавирином (24 недели) при 3-м генотипе и без рибавирина (12 недель) при 2-м генотипе [25].

Препарат даклатасвир показал высокую эффективность и в составе безинтерферновой схемы с включением асунапревира и беклабувира у не получавших лечения пациентов с 1-м генотипом без цирроза [26]. Беклабувир (Beclabuvir, BMS-791325, компания-производитель «Bristol-Myers Squibb») — ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B. У 92% пациентов (61 из 66) удалось достичь УВО на 12-й неделе после лечения, при этом частота УВО была одинаковой в группах с разной продолжительностью терапии — 12 или 24 недели. Данная комбинация представляет клинический интерес как безинтерфероновая схема с короткой длительностью лечения; продолжаются исследования этого режима при 1b генотипе, а также в «трудных» категориях больных.

Обзор безопасности

Даклатасвир обладает хорошим профилем безопасности и переносимости. Это было продемонстрировано в рамках клинических исследований на более чем 5500 пациентов, получавших препарат в режиме как монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, обладающими прямым противовирусным действием. Профиль безопасности даклатасвира при совместном применении с пегилированным интерфероном/рибавирином, проанализированный на 1100 пациентах, был аналогичен профилю безопасности режима пегилированный интерферон/рибавирин [27]. Не требуется изменения дозы для пациентов с циррозом классов В и С.

Наглядно профиль безопасности даклатасвира был продемонстрирован в исследовании HALLMARK-DUAL, где *нежелательные явления* (НЯ) при использовании двойной терапии (даклатасвир + асунапревир) были проанализированы в сравнении с группой, получавшей плацебо на протяжении 12 недель [17] — см. таблицу. Серьезные побочные эффекты были

зарегистрированы у 6% пациентов с примерно одинаковым распределением по группам. Всего 2% больных прервали терапию в связи с развитием нежелательных явлений, которые по большей части были представлены обратимым повышением активности сывороточных трансаминаз. Самыми частыми побочными действиями в группе обследованных пациентов были слабость, головная боль, тошнота и диарея. Следует акцентировать внимание на том, что частота нежелательных явлений и лабораторных отклонений 3/4-й степени в группе, получавшей даклатасвир + асунапревир, была низкой и сопоставимой с таковой в группе плацебо.

Заключение

В настоящее время во всем мире большое значение придается разработке и внедрению препаратов, обладающих прямым противовирусным действием. Эти препараты способны индуцировать высокую частоту УВО среди разных категорий больных и лишены значительного числа побочных эффектов.

Даклатасвир — первый препарат из группы ингибиторов NS5A, который показал высокую потенциальную противовирусную активность в отношении всех генотипов и клиническую эффективность как у не леченных ранее больных, так и у пациентов с неудачным опытом лечения. Даклатасвир может успешно применяться у этих больных в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином или другими препаратами, обладающими прямым противовирусным действием.

Большие надежды в лечении пациентов с хронической HCV-инфекцией, в том числе в категории «трудных» для терапии больных (лица, страдающие циррозом печени, пациенты, не ответившие на предыдущее лечение) возлагаются на комбинацию даклатасвира с асунапревиром или софосбувиром. В этом аспекте представляет особый клинический интерес предстоящая в ближайшее время регистрация в России комбинации даклатасвира и асунапревира.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(6):4-10.
1. *Ivashkin V.T.* Immune system and liver damages at chronic hepatitis B and C. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(6):4-10.
2. *Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347(13):975-82.
3. *Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001; 358(9286):958-65.
4. *Lisa C. Casey, William M. Lee.* Hepatitis C Virus Therapy Update 2013. Curr Opin Gastroenterol 2013; 29(3):243-9.
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С, Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2014.
5. Guidelines on diagnostics and treatment of hepatitis C in adults, Ministry of Health of the Russian Federation. М., 2014.
6. *Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364(25):2405-16.

7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Люсина Е.О. Современные схемы лечения хронического гепатита С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):36-44.
7. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina Ye.O. Modern modes of treatment of chronic hepatitis C. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):36-44.
8. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 365(11):1014-24.
9. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13):1207-17.
10. Poordad F., McCone J.Jr., Bacon B.R., et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13):1195-206.
11. Manns M., Marcellin P., Poordad F.P.F., et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a Phase III trial. J Hepatol 2013; 58(Suppl. 1):568.
12. Gao M., Nettles R.E., Belema M., Snyder L.B., Nguyen V.N., Fridell R.A., et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. Nature 2010; 465:96-100.
13. McGovern D.R., Masaki T., Ping L.F., et al. Kinetic analyses of antiviral suppression by NS5A inhibitors reveal early and potent inhibition of viral assembly and release of infectious virus. Hepatology 2013; 58(Suppl. 1):246.
14. http://www.drugs.com/nda/daclatasvir_150312.html
15. Hézode C., Hirschfield G.M., Ghésquière W., Sievert W., Rodríguez-Torres M., Shafran S.D., et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. Hepatology 2012; 56(Suppl. 1):553-4.
16. McPhee F., Sheaffer A.K., Friberg J., et al. Preclinical profile and characterization of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032). Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:5387-96.
17. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., Marcellin P., Gordon S.C., Cheng-Yuan Peng, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet 2014; 384:1597-605.
18. Cornberg M., Razavi H.A., Alberti A., et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int 2011; 31(Suppl. 2):30-60.
19. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K., et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 2014; 59:2083-91.
20. Lawitz E., Sulkowski M.S., Ghalib R., Rodríguez-Torres M., Younossi Z.M., Corregidor A., et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve, patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014; doi:10.1016/S0140-6736(14)61036-9.
21. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodríguez-Torres M., Reddy K.R., Hassanein T., Jacobson I., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014; 370:211-21.
22. Lok A.S., Gardiner D.F., Hézode C., Lawitz E.J., Bourlière M., Everson G.T., et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without Peg IFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. J Hepatol 2014; 60(3):490-9. doi:10.1016/j.jhep.2013.10.019.
23. Jensen D., Sherman K.E., Hézode C., Pol S., Zeuzem S., de Ledinghen V., et al. on behalf of the HALLMARK-QUAD Study Team. Daclatasvir and asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in HCV genotype 1 or 4 non-responders. J Hepatol (2015), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.018>
24. David R. Nelson, James N. Cooper, Jacob P. Lalezari, Eric Lawitz, Paul J. Pockros, Norman Gitlin, et al. On behalf of the ALLY-3 Study Team University. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. doi:10.1002/hep.27726].
25. L recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>
26. Gregory T. Everson, Karen D. Sims, Maribel Rodríguez-Torres, Christophe Hézode, Eric Lawitz, Marc Bourlière, et al. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. Gastroenterology 2014; 146:420-9.
27. Jacobson I., Dimitrova D., Hughes E., et al. Safety profile of daclatasvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin in 1100 patients with chronic HCV infection treated in phase 2 studies [abstract 1203]. J Hepatol 2013; 58(Suppl. 1):489.