

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА НАРЛАПРЕВИР ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.В. Басина<sup>1</sup>, С.Е. Калач<sup>2</sup>, Н.В. Тюренкова<sup>3</sup>, М.Е. Семенова<sup>3</sup>, Е.Ю. Юшина<sup>3</sup>, Е.Г. Гордиевская<sup>4</sup>, Р.А. Ганченко<sup>1</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Новгородская областная инфекционная больница, Великий Новгород, Россия

<sup>3</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Детская инфекционная больница № 3, Санкт-Петербург, Россия

### Effectiveness and safety of narlaprevir in real clinical practice of chronic hepatitis C

V.V. Basina<sup>1</sup>, S.E. Kalach<sup>2</sup>, N.V. Tyurenkova<sup>3</sup>, M.E. Semenova<sup>3</sup>, E.Yu. Yushina<sup>3</sup>, E.G. Gordievskaya<sup>4</sup>, R.A. Ganchenko<sup>1</sup>, E.V. Esaulenko<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Novgorod regional infectious diseases hospital, Velikiy Novgorod, Russia

<sup>3</sup> Clinical Infectious hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Children's Infectious Diseases Hospital № 3, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

*Цель:* проанализировать эффективность и безопасность применения препарата прямого противовирусного действия нарлапревира в сочетании с ритонавиром и препаратами пролонгированного альфа-интерферона и рибавирина в условиях дневных стационаров Санкт-Петербурга и Великого Новгорода.

*Материалы и методы:* в исследование были включены 35 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) 1 генотипа. Для терапии данных больных применялась схема лечения, включавшая нарлапревир в сочетании с ритонавиром, пег-интерфероном и рибавирином.

*Результаты:* устойчивый вирусологический ответ через 24 недели после окончания терапии (УВО 24) был отмечен у 85,7% пациентов, при этом вирусологический ответ на момент окончания терапии составил 91,4%. У 3 пациентов терапия была прервана по следующим причинам: в связи с неэффективностью, развитием нежелательных явлений. У 2 пациентов развился рецидив.

*Заключение:* полученные данные демонстрируют высокую эффективность и безопасность препарата нарлапревир при терапии ХГС в комбинации с ритонавиром, пегилированным интерфероном и рибавирином в условиях рутинной клинической практики.

**Ключевые слова:** противовирусная терапия, нарлапревир, хронический гепатит С, 1 генотип.

### Введение

Хронический гепатит С (ХГС) является одним из наиболее актуальных инфекционных заболеваний, распространенных как в глобальном масштабе, так и на территории Российской Федерации (РФ) [1, 2]. Заболевание приносит значительный

### Abstract

*Objective:* to analyze the efficacy and safety of using direct antiviral action drug narlaprevir/ritonavir in combination with the prolonged alpha-interferon and ribavirin drugs in the conditions of day-time hospitals of St. Petersburg and Novgorod.

*Materials and methods:* The study included 35 patients with CHC of the 1st genotype. For treating these patients, a three-component regimen was used, which included the use of narlaprevir/ritonavir in combination with peg-interferon and ribavirin.

*Results:* among all patients included in the study, a sustained virological response was noted in 85,7%. Early virological response was observed in 91,3% cases. The recurrence rate was observed in 10% patients. In 3 patients, therapy was interrupted for the following reasons: due to inefficiency, the development of serious adverse events, and on its own initiative.

*Conclusion:* the data obtained demonstrate high virological and clinical efficacy and safety of narlaprevir in combination with peg-interferon and ribavirin, in the treatment of chronic viral hepatitis C.

**Key words:** antiviral therapy, narlaprevir, chronic hepatitis C, 1 genotype.

экономический ущерб в связи с высокой летальностью пациентов от его неблагоприятных исходов: цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–4]. В отсутствие эффективных мер специфической профилактики сохраняется ежегодный высокий уровень регистрации новых случаев заболевания и, следовательно, увеличение кумулятив-

ного числа пациентов. По официальной статистике, в РФ ежегодно регистрируется более 50 тыс. впервые выявленных случаев ХГС. По данным Роспотребнадзора в РФ показатель заболеваемости в 2016 г. составил 36,20 случаев на 100 тысяч населения, в 2017 г. заболеваемость снизилась на 4,2% и составила 34,68 на 100 тыс. населения [1 – 5]. Обращает на себя особое внимание высокая заболеваемость в крупных городах нашей страны. В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости в 2016 г. составил 147,6 на 100 тысяч населения [6], что превышает средний показатель по РФ (46,5 на 100 тысяч населения) более чем в 3 раза.

На территории РФ среди циркулирующих генотипов вируса гепатита С (ВГС) наиболее часто встречается 1 генотип ВГС, а доля его субтипа 1b составляет 48,9% [1, 7, 8].

На всемирной ассамблее здравоохранения в 2016 г. была принята первая глобальная стратегия сектора здравоохранения по вопросам вирусных гепатитов. К целевым показателям и основным индикаторам элиминации для всех стран отнесены: снижение числа новых случаев вирусных гепатитов на 90%, снижение числа случаев смерти от гепатитов на 65% и охват терапией до 80% больных [9].

В 2016 г. в РФ был зарегистрирован первый отечественный препарат прямого противовирусного действия (ПППД) для терапии ХГС 1 генотипа вируса – нарлапревир (НВР). В комбинации с ритонавиром препарат нарлапревир прошел обширную программу доклинических и клинических исследований; фармакокинетика изучалась у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайльда – Пью [10 – 12].

Препарат относится к ингибиторам NS3/4A сериновой протеазы и применяется в комбинации с другими противовирусными препаратами: ритонавиром (РТВ), пегилированным интерфероном (пег-ИФН) и рибавирином (РБВ), а также с 2019 г. в безинтерфероновой схеме терапии с ритонавиром и даклатасвиром [13 – 15].

По данным крупного международного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования PIONEER, проведенного в период 2014 – 2017 гг., при применении схемы терапии, содержащей НВР/РТВ, в дополнение к пегилированному интерферону и рибавирину, устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигался у 89,1% впервые пролеченных пациентов и у 69,7% ранее получавших противовирусную терапию (ПВТ) пациентов [14]. С 2018 г. препарат нарлапревир включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

**Цель исследования** – анализ эффективности и безопасности применения препарата нарлапревир в комбинации с ритонавиром, пегилированным

интерфероном и рибавирином в условиях реальной клинической практики.

Представлены собственные данные.

### Материалы и методы

В настоящее исследование было включено 35 пациентов с диагнозом: ХГС, репликативная фаза, находившихся на лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина и Новгородской областной инфекционной больнице в период с сентября 2017 г. по февраль 2019 г.

До начала лечения все пациенты прошли рутинное клиничко-лабораторное обследование: физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови с оценкой уровня билирубина, активности трансаминаз (АлАТ – аланинаминотрансферазы, АсАТ – аспартатаминотрансферазы), уровня креатинина, глюкозы крови, протромбинового индекса (ПТИ), а также протеинограммы.

Исследование биохимических показателей крови проводили на анализаторе Architect с8000 (Abbot). Верхняя граница нормы для АлАТ и АсАТ составила 40,0 ЕД/л, для билирубина – 20,5 мкмоль/л.

До начала терапии пациентам назначалось соответствующее обследование: ВИЧ-инфекция, инфекция вирусом гепатита В выявлены не были.

Для оценки степени фиброза печени всем пациентам была проведена транзиторная ультразвуковая эластография печени. Также у пациентов выполнялась оценка фиброза печени с помощью исследования сывороточных биомаркеров методом «ФиброАктиТест».

В процессе лечения у пациентов осуществлялся динамический контроль основных клиничко-лабораторных показателей.

Все пациенты получали ПВТ комбинацией НВР/РТВ в сочетании с пег-ИФН и РБВ в течение 24 недель. Длительность терапии комбинацией НВР/РТВ в сочетании с пег-ИФН и РБВ составила 12 недель с последующим долечиванием пег-ИФН и РБВ в течение 12 недель.

Доза препарата нарлапревир составляла 200 мг 1 раз в сутки в сочетании с ритонавиром 100 мг/сутки. Дозы пегилированного интерферона и рибавирина подбирались индивидуально в зависимости от массы тела пациента, согласно действующим инструкциям по медицинскому применению препаратов.

Оценка эффективности клиничко-лабораторных показателей проводилась в течение лечения, на 2-й (W2), 4-й (W4), 8-й (W8), 12-й (W12), 16-й (W16), 20-й (W20) и 24-й (W24) неделях терапии, а также через 3 недели и через 6 недель после ее окончания.

Для определения вирусной нагрузки (ВН) использовали тест-системы производства Abbot (США) с нижним пределом количественного определения и обнаружения 30 МЕ/мл.

Эффективность терапии оценивали по доле пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа через 24 недели после окончания лечения (УВО 24).

Вирусологический прорыв определяли либо как повышение уровня РНК ВГС по крайней мере на 1 log<sub>10</sub> выше минимального значения, либо как выявляемый уровень РНК ВГС после снижения ниже порога обнаружения.

В ходе лечения отслеживали показатели безопасности и оценивали переносимость данной схемы ПВТ.

### Результаты и обсуждение

Возраст пациентов, получавших интерферон-содержащую терапию с препаратом нарлапревир, варьировал от 27 до 63 лет, составляя в среднем 41 ± 10 лет. Среди пациентов незначительно преобладали лица женского пола. По данным анамнеза, 34 пациентам ПВТ ХГС назначалась впервые. Один пациент ранее получал ПВТ с применением интерферона короткого действия и рибавирина. Данный курс терапии был прерван на 6-й неделе в связи с отсутствием снижения ВН.

Основные характеристики пациентов до начала противовирусной терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Основные характеристики пациентов

Характеристика	Показатель
Средний возраст, (годы)	41 ± 10
Пол:	
мужской	16 (45,7%)
женский	19 (54,3%)
Средние показатели:	
Уровень билирубина, мкмоль/л	11,5 ± 6,3
Активность АлАТ, ЕД/л	53,2 ± 38,7
Активность АсАТ, ЕД/л	42,1 ± 24,6
Уровень креатинина, мкмоль/л	69,5 ± 0,14
Медиана вирусной нагрузки, МЕ/мл	1,78 × 10 <sup>6</sup>
Генотип ВГС:	
1b	32
1a	3
Степень фиброза (по METAVIR), абс.	
F0	7
F1	17
F2	2
F3	3
F4*	6

\* 6 пациентов с фиброзом F4 по шкале METAVIR и печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайльда – Пью были взяты на терапию.

У 35 пациентов выявлялся 1 генотип ВГС: у 32 пациентов субтип 1b, у 3 пациентов субтип 1a соответственно. У большинства пациентов (48,6%)

стадия фиброза печени соответствовала F1 по шкале METAVIR. Медиана вирусной нагрузки до начала терапии составила 1,78 × 10<sup>6</sup> МЕ/мл.

Распределение пациентов по степени выраженности фиброза печени представлено на рисунке 1.

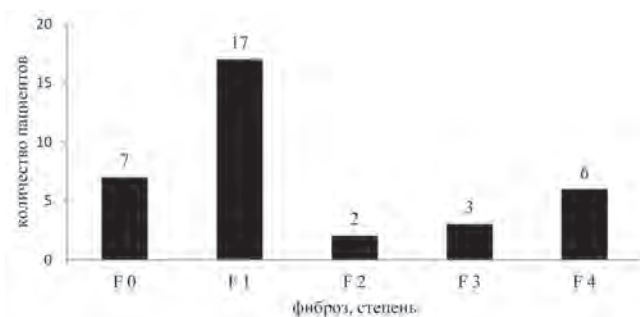


Рис. 1. Распределение пациентов по степени выраженности фиброза печени (шкала METAVIR)

Ранний вирусологический ответ (РВО) был отмечен у 34 пациентов. Динамика изменения вирусной нагрузки у пациентов показана нами на рисунке 2.

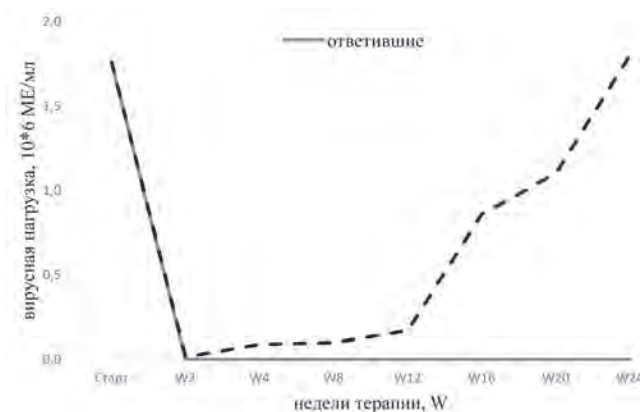


Рис. 2. Динамика изменения вирусной нагрузки

У 3 пациентов лечение было отменено на 8-й, 16-й и 20-й неделях соответственно по решению врача и по требованию пациента.

Вирусологический ответ на момент окончания ПВТ составил 91,4%. В период последующего наблюдения на 12-й неделе после завершения терапии у 2 пациентов развился рецидив. В том числе рецидив развился у пациента, который ранее получал ПВТ.

Медиана вирусной нагрузки составила 5,2 × 10<sup>6</sup> МЕ/мл.

Таким образом, в условиях рутинной практики устойчивый вирусологический ответ через 24 недели после лечения (УВО24) достигался у

30 (85,7%) пациентов, получавших интерферонсодержащую терапию с нарлапревиром.

Во время проведения ПВТ у всех пациентов, достигших вирусологического ответа, в основном уже на 4-й неделе лечения произошла нормализация цитолитических ферментов. Показатели билирубина в процессе лечения были в пределах нормы. Общая характеристика лабораторных показателей во время терапии и после ее завершения представлены в таблице 2.

Динамика изменения показателей в процессе ПВТ и последующего наблюдения представлена на рисунке 3.

Во время терапии у некоторых пациентов возникли следующие нежелательные явления (НЯ). Спектр НЯ представлен на рисунке 4.

В 84,2% случаев наблюдались изменения общего анализа крови: тромбоцитопения, анемия. Анемия, выявленная у 16 пациентов, была легкой степени тяжести. Наиболее выраженное снижение гемоглобина зафиксировано на 12-й неделе у 14 пациентов, среднее содержание гемоглобина составило  $112,5 \pm 13,9$  г/л.

Изменения концентрации гемоглобина во время ПВТ представлены на рисунке 5.

Тромбоцитопения легкой степени тяжести наблюдалась у 10 пациентов. Ее максимальные проявления приходились на 8-ю неделю терапии, количество тромбоцитов было  $149,8 \pm 64,6$  г/л. Данные изменения представлены на рисунке 6.

Сочетание анемии с тромбоцитопенией выявлено у 6 пациентов.

Гематологические изменения были связаны с применением рибавирина и повлекли за собой снижение дозировки препарата. Из 29 пациентов у 3 снижение дозы рибавирина отмечено на 4-й неделе лечения, у 10 – на 8-й, а также у 4 – на 14-й

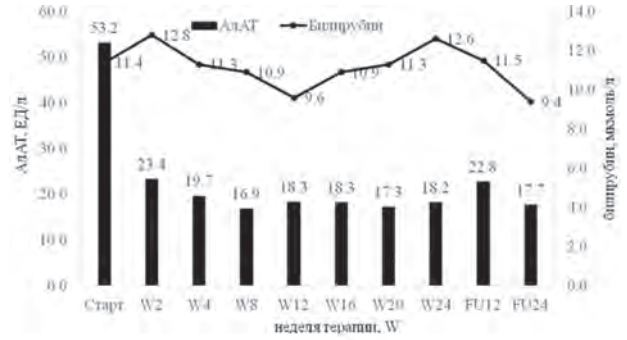


Рис. 3. Динамика изменения уровня билирубина и АЛТ в процессе ПВТ и после ее завершения



Рис. 4. Нежелательные явления на фоне терапии

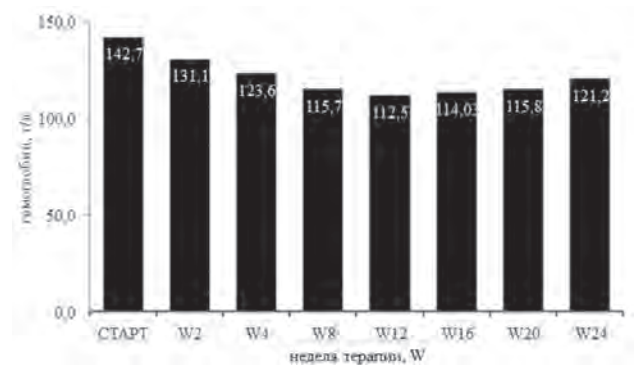


Рис. 5. Изменение концентрации гемоглобина в крови во время ПВТ

Таблица 2

**Характеристика лабораторных показателей во время терапии и после завершения**

Показатель	На момент начала терапии	W4	W24	Через 12 недель, после окончания терапии	УВО 24
Гемоглобин, г/л	142,7±20	123,6±19,6	121,2±13,1	138,5±15,6	147,7±12,6
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	5,2±1,6	4,1±0,8	3,87±0,5	4,83±0,6	5,16±0,47
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	5,54±1,7	4,06±1,3	3,8±1,4	15,2±35,9	7,54±2,09
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	2,54±0,16	1,85±0,87	1,97±0,9	3,18±1,6	3,79±2,09
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	213,1±52,2	171,4±61,7	175,7±42,05	205,7±54,1	228,4±72,4
Уровень билирубина, мкмоль/л	11,53±6,3	11,26±4,4	12,6±8,3	11,5±6,7	9,41±3,35
АЛТ, Ед/л	53,2±38,7	19,73±9,14	18,1±7,6	22,8±16,9	17,72±15,9
АсАТ, Ед/л	42,14±24,7	25,03±12,1	25,2±15,6	30,1±30,7	19,42±6,62
Медиана вирусной нагрузки, МЕ/мл (у пациентов, ответивших на терапию)	1,78*10 <sup>6</sup>	Менее 30	Менее 10	Менее 10	Менее 10
Снижение массы тела, кг	0	2 кг±0,8	4,5 кг±2,8	1,2 кг±0,6	0

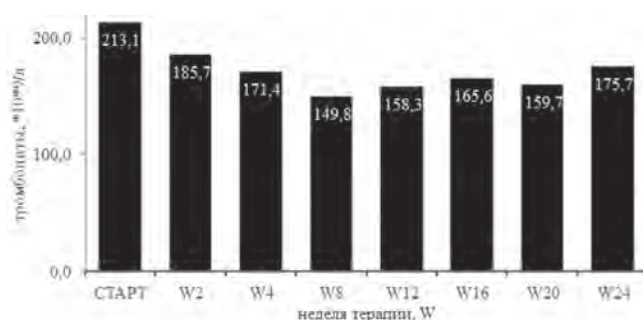


Рис. 6. Динамика содержания тромбоцитов в крови

неделе соответственно. У 12 пациентов доза рибавирина была снижена на 16-й неделе лечения. У 64,3% к 24-й неделе лечения наблюдалась сухость кожи, ломкость волос.

В процессе ПВТ 45% пациентов предъявляли жалобы на снижение массы тела, максимальные проявления наблюдались к окончанию терапии. Потеря веса в среднем составила  $4,5 \pm 2,8$  кг. Однако при дальнейшем наблюдении вес больных восстановился полностью к 12-й неделе после окончания терапии.

У 3 пациентов лечение данной комбинацией было прекращено. У 1 пациента терапия была отменена на 8-й неделе в связи с неэффективностью лечения. По требованию пациентки терапия была отменена на 16-й неделе в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ): тревожного состояния, нарушения сна, повышенной раздражительности. На 20-й неделе лечение было отменено у пациента в связи с развитием серьезного нежелательного явления (СНЯ): лимфопролиферативного заболевания. В обоих случаях развитие НЯ было связано с применением пегилированных интерферонов и/или рибавирина.

Таким образом, у 9% пациентов развитие СНЯ (лимфопролиферативное заболевание, психотическое расстройство) было связано с применением пегилированных интерферонов или рибавирина.

Следует отметить, что в динамике наблюдения на 24-й неделе после окончания терапии у всех пациентов нормализовались показатели гемограммы: гемоглобин  $147,7 \pm 12,6$  г/л, лейкоциты  $7,54 \pm 2,09 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $3,79 \pm 2,09 \times 10^9$ /л; существенно улучшилось самочувствие, нормализовалась влажность кожных покровов.

В структуре данного наблюдения мы смогли проследить эффективность и безопасность терапии у 6 пациентов с печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайльда – Пью. В данной подгруппе все пациенты достигли УВО. У пациентов отмечались сходные с остальными НЯ: анемии легкой степени тяжести, тромбоцитопения легкой степени. Зарегистрированные НЯ были связаны с применением рибавирина, что, од-

нако, не повлекло за собой снижение дозы препарата. После окончания терапии гематологические изменения нормализовались.

В процессе разработки различных эффективных схем лечения пациентов с ХГС были пройдены несколько этапов. Первые попытки этиотропной терапии были предприняты в начале 1990-х гг., когда стали назначать препараты интерферона (ИНФ- $\alpha$ ) короткого действия. Развитие УВО составляло лишь 2–7% у пациентов, не получавших ранее лечения. При использовании пролонгированных интерферонов в режиме монотерапии удалось достигнуть УВО лишь в 15–16% случаев, а в комбинации с рибавирином – в 40–55% [16]. К началу 2000 г. была разработана схема, включающая в себя препарат пегилированного интерферона и рибавирина [17]. Данная схема увеличила процент достижения УВО у пациентов с ХГС 1 генотипа ВГС до 54%. [18].

Препараты с новым прямым противовирусным механизмом действия появились в 2011 г. [19, 20]. Первыми представителями ПППД стали ингибиторы протеазы, эффективность и безопасность которых в интерферонсодержащих схемах лечения ХГС хорошо изучены в клинической практике [21–23]. На территории РФ их применение стало возможным с 2013 г. Отечественный ПППД нарлапревир также является представителем ингибиторов NS3-сериновой протеазы ВГС [10–12].

Данные по эффективности применения интерферонсодержащей схемы терапии с нарлапревиром в условиях реальной клинической практики оказались сопоставимыми с аналогичными показателями, полученными в многоцентровом исследовании PIONEER. Так, по данным исследования, 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 ХГС [14], в условиях рутинной практики показатель УВО 24 составил 85,7%.

Профиль НЯ в целом также был схожим, большинство НЯ как врачи-исследователи, так и врачи реальной клинической практики связывают с пегилированными интерферонами и рибавирином. Более часто выявляемые СНЯ и НЯ, зарегистрированные при применении НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ в клинической практике также были связаны с возрастными особенностями пациентов, а также с наличием сопутствующей хронической патологии.

### Заключение

При применении интерферонсодержащей схемы терапии, включавшей препарат нарлапревир, в условиях реальной клинической практики УВО был достигнут у 85,7% пациентов с ХГС. Вирусологический прорыв и рецидивы развились в 8,6% случаев ( $n = 3$ ).

Профиль нежелательных явлений в реальной клинической практике не отличался от известных и характерных для двойной интерферонсодержащей схемы и был представлен анемией или тромбоцитопенией, а также сухостью кожных покровов, ломкостью ногтей и выпадением волос. Данные нежелательные явления только у 2 пациентов привели к отмене терапии.

В настоящее время Министерством здравоохранения Российской Федерации зарегистрирована новая безинтерфероновая схема терапии для пациентов с ХГС, инфицированных 1 генотипом вируса гепатита С, — нарлапревир/ритонавир и даклатасвир.

Короткий курс терапии (12 недель), эффективность которого составляет 90%, и хорошая переносимость указывают на перспективность дальнейшего использования нарлапревира в условиях отечественного бюджетного здравоохранения в комбинации с препаратами с прямым противовирусным действием.

#### Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году // Государственный доклад. Москва. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — 2018. — С. 268.
2. Global hepatitis report, 2017 // World Health Organization. P. 1-61
3. Сухорук, А.А. Цирроз печени как исход хронического гепатита С / А.А. Сухорук, О.А. Герасимова, Е. В. Эсауленко // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 67–71.
4. Новак, К.Е. Постмортальная морфологическая характеристика печени больных хроническими вирусными гепатитами с клиническими признаками цирроза / К.Е. Новак, В.Е. Карев, Н.В. Дунаева, Е.В. Эсауленко // Российский медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 8–11.
5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [Электронный ресурс] // Роспотребнадзор — Режим доступа: [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=7804](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804)
6. Эсауленко, Е.В. Хронический вирусный гепатит с в Северо-Западном федеральном округе. / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 74–81.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*. 2015; 63:199-236.
8. Вирусные гепатиты в российской федерации: аналитический обзор, 2016, Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральное агентство по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральное гос. учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2016. — 132 с.
9. Эсауленко, Е.В. Отечественный ингибитор протеазы Нарлапревир для терапии хронического гепатита С 1 генотипа вируса / Е.В. Эсауленко // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 53. — С. 99–100.

10. Маевская, М.В. 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 PIONER) / М.В. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2017. — Т.27. — №6. — С. 41–41.

11. Гусев, Д.А. Эффективность затрат на Нарлапревир при терапии хронического гепатита С (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты и при рецидиве заболевания / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал Инфектологии. — 2016. — Т.8. — № 3. — С. 122–125.

12. Николаева, Л.И. Вирус гепатита С: мишени для терапии и новые лекарственные препараты / Л.И. Николаева, Г. В. Сапронов // Журнал вирусологии. — 2012. — №5. — С. 10–15.

13. Idrees S., Ashfaq UA. Инфекция HCV и ингибиторы сериновой протеиназы NS-3 // *J. Virol Mycol*. 2013. Vol. 2. P. 112. DOI: 10.4172 / 2161-0517.1000112.

14. Ghany, M. G, Strader D.B, Thomas D. L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *J. Hepatology*. 2009. Vol.49. P.1335–1374.

15. Jacobson I. M, McHutchison J. G, Dusheiko G. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *J. Med*. 2011. Vol. 364. P. 2405–2416.

16. Poordad, F, McCone J, Bacon B.R. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // *J. Med*. 2011. Vol.364. P.1195-1206.

17. Zeuzem S. Chronic hepatitis C : Standard treatment and remaining challenges // *J. Internist*. 2018. Vol. 59(6). P. 528-535. DOI: 10.1007/s00108-018-0429-y.

18. Эсауленко, Е.В., Никитина О.Е. Обоснование необходимости тройной терапии хронического гепатита С / Е.В. Эсауленко, О.Е. Никитина // Журнал Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 69–73.

19. Эсауленко, Е.В. Клинический опыт безинтерфероновой терапии хронического гепатита С после трансплантации печени / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 16, № 3. — С. 79–86.

20. Wang H, Geng L, Chen BZ, Ji M. Computational study on the molecular mechanisms of drug resistance of Narlaprevir due to V36M, R155K, V36M+R155K, T54A, and A156T mutations of HCV NS3/4A protease // *J. Biochem Cell Biol*. 2014 Oct;92(5):357-69. DOI: 10.1139/bcb-2014-0039. Epub 2014 Jul 23.

21. Shunmugam L., Ramharack P., Soliman MES. Road Map for the Structure-Based Design of Selective Covalent HCV NS3/4A Protease Inhibitors // *J. Protein*. 2017 Oct;36(5):397-406. DOI: 10.1007/s10930-017-9736-8

22. Isakov V., Koloda D., Tikhonova N., Kikalishvili T., etc. Pharmacokinetics of the New Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Narlaprevir following Single-Dose Use with or without Ritonavir in Patients with Liver Cirrhosis // *J. Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Nov 21; 60(12):7098-7104. DOI: 10.1128/AAC.01044-16 Print 2016 Dec.

#### References

1. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu // Gosudarstvennyy doklad. Moskva. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. 2018. S. 268.
2. Global hepatitis report, 2017 // World Health Organization. P. 1-61
3. Sukhoruk, A.A. Tsirrooz pecheni kak iskhod khronicheskogo gepatita S. / A. A. Sukhoruk, O.A. Gerasimova, E. V. Esaulenko // Zhurnal infektologii. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 67-71.

4. Novak K.E. Postmortal'naya morfologicheskaya kharakteristika pecheni bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami s klinicheskimi priznakami tsirroza. / K. E. Novak, V.E. Karev, N.V. Dunaeva, E.V. Esaulenko. // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. — 2011. — № 2. — S. 8-11.
5. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka [Elektronnyy resurs] // Rospotrebnadzor — Rezhim dostupa: [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=7804](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804)
6. Esaulenko E.V. Khronicheskii virusnyy gepatit s v Severo-Zapadnom federal'nom okruge. / E. V. Esaulenko, A.A. Sukhoruk, M.V. Ponyatishina., R.A. Ganchenko // Zhurnal VICH-infektsiya i immunosupressii. — 2017. — Т. 9. № 2. — S. 74-81.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology. 2015; 63:199-236.
8. Virusnye gepatity v rossiyskoy federatsii: analiticheskiy obzor, 2016, Ministerstvo zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii, Federal'noe agentstvo po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, Federal'noe gos. uchrezhdenie Sankt-Peterburgskiy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii i mikrobiologii im. Pastera. — SPb.: NIEM im. Pastera, 2016. — 132 s.
9. Esaulenko E. V. Otechestvennyy ingibitor proteazy Narlaprevir dlya terapii khronicheskogo gepatita S 1 genotipa virusa / E.V. Esaulenko // Zhurnal Infektologii. — 2015. — Т. 7. — № 53. — S. 99-100.
10. Maevskaia M.V. Effektivnost' i bezopasnost' otechestvennogo ingibitora proteazy Narlaprevira u pervichnykh i ranee lechennykh patsientov s khronicheskim gepatitom S, vyzvannym virusom 1-go genotipa, bez tsirroza pecheni (rezul'taty issledovaniya PIONER) / M. V. Maevskaia, V.T. Ivashkin, E.V. Esaulenko i dr // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. — 2017. — Т. 27. — № 6. — S. 41-51.
11. Gusev D.A., Effektivnost' zarat na Narlaprevir pri terapii khronicheskogo gepatita S (1 genotip) u patsientov, ne poluchavshikh ranee protivovirusnye preparaty i pri retsidevnoy zabolevaniya / D. A. Gusev, A.V. Rudakova, A. N. Uskov, L.N. Konovalova, Yu.V. Lobzin. // Zhurnal Infektologii. — 2016. — Т. 8. — № 3. — S. 122-125.
12. Nikolaeva L.I., Virus gepatita S: misheni dlya terapii i novye lekartvennye preparaty / L. I. Nikolaeva, G. V. Sapronov // Zhurnal virusologii. — 2012. — № 5. — S. 10-15.
13. Idrees S., Ashfaq UA. Инфекция HCV и ингибиторы сериновой протеиназы NS-3 // J. Virol Mycol. 2013. Vol. 2. P. 112. DOI: 10.4172 / 2161-0517.1000112.
14. Ghany, M. G, Strader D.B, Thomas D. L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // J. Hepatology. 2009. Vol.49. P.1335 — 1374.
15. Jacobson I. M, McHutchison J. G, Dusheiko G. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // J. Med. 2011. Vol. 364. P. 2405 — 2416.
16. Poordad, F, McCone J, Bacon B.R. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // J. Med. 2011. Vol.364. P.1195-1206.
17. Zeuzem S. Chronic hepatitis C: Standard treatment and remaining challenges // J. Internist. 2018. Vol. 59(6). P. 528-535. DOI: 10.1007/s00108-018-0429-y.
18. Esaulenko E.V., Nikitina O.E. Obosnovanie neobkhodimosti troynoy terapii khronicheskogo gepatita S. / E.V. Esaulenko, O.E. Nikitina // Zhurnal Infektsionnye bolezni. — 2013. — Т. 11. — № 2. — S. 69-73.
19. Esaulenko E.V. Klinicheskii opyt bezinterferonovoy terapii khronicheskogo gepatita S posle transplantatsii pecheni / E.V. Esaulenko, A.A. Sukhoruk, V.B. Musatov i dr. // Zhurnal Infektsionnye bolezni. — 2013. — Т. 16. — № 3. — S. 79-86.
20. Wang H, Geng L, Chen BZ, Ji M. Computational study on the molecular mechanisms of drug resistance of Narlaprevir due to V36M, R155K, V36M+R155K, T54A, and A156T mutations of HCV NS3/4A protease // J. Biochem Cell Biol. 2014 Oct;92(5):357-69. DOI: 10.1139/bcb-2014-0039. Epub 2014 Jul 23.
21. Shunmugam L., Ramharack P., Soliman MES. Road Map for the Structure-Based Design of Selective Covalent HCV NS3/4A Protease Inhibitors // J. Protein. 2017 Oct; 36(5):397-406. DOI: 10.1007/s10930-017-9736-8
22. Isakov V., Koloda D., Tikhonova N., Kikalishvili T., etc. Pharmacokinetics of the New Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Narlaprevir following Single-Dose Use with or without Ritonavir in Patients with Liver Cirrhosis // J. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Nov 21; 60(12):7098-7104. DOI: 10.1128/AAC.01044-16 Print 2016 Dec.

**Авторский коллектив:**

**Басина Валентина Владимировна** — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; e-mail: [v.basina@mail.ru](mailto:v.basina@mail.ru)

**Калач Светлана Евгеньевна** — главный врач Новгородской областной инфекционной больницы, e-mail: [infbol2006@mail.ru](mailto:infbol2006@mail.ru)

**Тюренькова Наталья Владимировна** — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-15, e-mail: [natal4ik\\_74@mail.ru](mailto:natal4ik_74@mail.ru)

**Семенова Маргарита Евгеньевна** — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-15, e-mail: [Semenova.m.e@gmail.com](mailto:Semenova.m.e@gmail.com)

**Юшина Елена Юрьевна** — врач-инфекционист, заведующая ОДС Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; тел.: 8(812)777-80-12, e-mail: [yushinaeu1976@mail.ru](mailto:yushinaeu1976@mail.ru)

**Гордиевская Елена Геннадиевна** — врач-инфекционист Детской инфекционной больницы № 3, e-mail: [Scorpio\\_98@mail.ru](mailto:Scorpio_98@mail.ru)

**Ганченко Роман Анатольевич** — аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета; тел.: 8(812)233-20-92; e-mail: [r.ganchenko@mail.ru](mailto:r.ganchenko@mail.ru)

**Эсауленко Елена Владимировна** — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-324-30-50, e-mail: [eve-gpm@mail.ru](mailto:eve-gpm@mail.ru)