



ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ГЛЕКАПРЕВИР/ПИБРЕНТАСВИР У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ВЫЗВАННЫМ ВИРУСАМИ ГЕНОТИПОВ 1–6, В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ

О.И. Сагалова¹, В.С. Адоньева², С.В. Зотов³, Д.А. Гусев⁴, Е.А. Стребкова⁵, Р.Б. Гальбрайх⁶, В.Г. Морозов⁷, И.М. Хаертынова⁸, И.В. Красильникова⁹, И.В. Санникова¹⁰, А. Бхагат¹¹, Д.О. Миленин¹², А.П. Ефремова¹³

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Городская больница им. С.П. Боткина, Орел, Россия

³ Специализированная клиническая инфекционная больница, Краснодар, Россия

⁴ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Самарская городская больница № 10, Самара, Россия

⁶ ООО «Гастроцентр», Пермь, Россия

⁷ Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Россия

⁸ Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

⁹ Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

¹⁰ Центр клинической и образовательной гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии, Ставрополь, Россия

¹¹ AbbVie, Сингапур

¹² AbbVie, Россия

¹³ Оренбургская областная клиническая инфекционная больница, Оренбург, Россия

Effectiveness of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with Chronic HCV-infection Genotypes 1 to 6 in the real-world settings in Russia (EVEREST study)

O.I. Sagalova¹, V.S. Adonjeva², S.V. Zotov³, D.A. Gusev⁴, E.A. Strebkova⁵, R.B. Galbraikh⁶, V.G. Morozov⁷, I.M. Khayertynova⁸, I.V. Krasilnikova⁹, I.V. Sannikova¹⁰, A. Bhagat¹¹, D.O. Milenin¹², A.P. Efremova¹³

¹ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Region City Hospital named after S.P. Botkin, Oryol, Russia

³ Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russia

⁴ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Samara City Hospital # 10, Samara, Russia

⁶ LLC "Gastrocenter", Perm, Russia

⁷ Medical Company «Hepatolog», Samara, Russia

⁸ Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia

⁹ City Infectious Diseases Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia

¹⁰ Center for Clinical and Educational Gastroenterology, Hepatology and Pancreatology, Stavropol, Russia

¹¹ AbbVie, Singapore

¹² AbbVie, Russia

¹³ Orenburg Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Orenburg, Russia

Резюме

Цель: комбинация глекапревира и пибрентасвира — это первая пангенотипная схема терапии хронического гепатита С, не требующая добавления рибавирина и позволяющая проводить 8-недельную терапию у большинства пациентов с хроническим гепатитом С и генотипами 1–6. Результаты клинических исследований показали хорошую переносимость комбинации глекапревира и пибрентасвира и высокую частоту достижения вирусологического ответа (>95%) в различных группах пациентов. Основной целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности

Abstract

Background: Glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) is the first pangentotypic ribavirin-free regimen allowing for treatment duration as short as 8 weeks for the majority of patients with chronic hepatitis C (CHC) genotypes (GT) 1 to 6. The results of clinical trials showed good tolerability of GLE/PIB and high virologic response rate (mostly >95%) among different patient populations. The main objective of this study was to determine how the efficacy and safety of GLE/PIB translates into real-world clinical settings in Russia.

Materials and Methods: This was a prospective, multi-center observational study in patients with CHC who re-

комбинации глекапревира и пибрентасвира в условиях реальной клинической практики в России.

Материалы и методы: данное проспективное многоцентровое наблюдательное исследование было проведено у пациентов с хроническим гепатитом С, получавших комбинацию глекапревира и пибрентасвира. Терапия назначалась лечащим врачом в соответствии со всеми применимыми требованиями до включения пациента в исследование. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении терапии комбинацией глекапревира и пибрентасвира и по меньшей мере в течение 12 недель после ее завершения. Информация собиралась из медицинских записей пациентов. Визиты, процедуры и диагностические манипуляции проводились в соответствии с принятой рутинной клинической практикой.

Результаты: в 11 центрах в исследование был включен 161 пациент, из них у 128 пациентов были собраны достаточные сведения для оценки устойчивого вирусологического ответа через 12 недель (т.е. ≥ 70 дней) после окончания терапии комбинацией глекапревира и пибрентасвира. В общей сложности у 127 из 128 пациентов (99,2%) был достигнут устойчивый вирусологический ответ через 12 недель. В зависимости от длительности терапии комбинацией глекапревира и пибрентасвира частота устойчивого вирусологического ответа через 12 недель в различных группах была следующей: 8 недель – 98,7% (75/76), 12 недель – 100% (49/49) и 16 недель – 100% (3/3). У 1 пациента не удалось достичь устойчивого вирусологического ответа через 12 недель, точные причины неудачи не были установлены.

Поскольку 1 пациент не достиг первичной конечной точки, в подгруппах пациентов, к которым он принадлежал, была установлена следующая частота достижения устойчивого вирусологического ответа через 12 недель: 91,7% среди пациентов с генотипом 2 (11/12); 98,9% среди пациентов без цирроза (88/89); 99,1% среди ранее не леченных пациентов (113/114); 99,1% среди пациентов без вируса иммунодефицита человека (116/117); 99,2% среди пациентов младше 65 лет (120/121) и 99,2% среди не употреблявших наркотики пациентов (117/118).

С другой стороны, устойчивый вирусологический ответ через 12 недель был зарегистрирован у всех пациентов (100%) в следующих подгруппах: пациенты с генотипом 3 (n=76), генотипом 1a (n=5), генотипом 1b (n=29) и «другими» генотипами (n=6); пациенты с циррозом печени (n=36) и с неизвестными данными о циррозе (n=3); пациенты, получавшие противовирусную терапию ранее (n=14); пациенты с ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека / вируса гепатита С (n=11); пациенты старше 65 лет (n=7) и пациенты, употреблявшие наркотики (n=10).

Клинически значимых отклонений основных лабораторных показателей в ходе исследования не было выявлено. Напротив, отмечено общее улучшение показателей печеночных ферментов на визите устойчивого вирусологического ответа через 12 недель. Зарегистрировано 3 нежелательных явления у 3 пациентов: 2 случая легкой степени тяжести (кашель и сыпь) и 1 тяжелый случай, расцененный как серьезное нежелательное явление (декомпенсация цирроза). Декомпенсация цирроза привела к выбыванию пациента из исследования. По мнению исследователя, данное серьезное нежелатель-

ceived the GLE/PIB regimen. The treatment regimen was prescribed by a physician in accordance with all applicable requirements before the enrollment in the study. Patients were observed for the duration of GLE/PIB therapy and at least for up to 12 weeks after the treatment completion. Real-world data were collected in patient records. Follow-up visits, procedures, and diagnostic methods followed physicians' routine clinical practice.

Results: Overall 161 patients were enrolled in the study in 11 study sites of them 128 patients had sufficient follow-up data to assess sustained virological response 12 weeks [i.e. ≥ 70 days] after the end of treatment with GLE/PIB (SVR12). Overall, 127 out of 128 patients (99.2%) achieved SVR12. Depending on treatment duration the following SVR12 rates were achieved: 98.7% in 8-week group (75/76), 100% in 12-week group (49/49) and 100% in 16-week group (3/3). One patient failed to achieve SVR, the exact reasons of failure couldn't be established by the Investigator.

Since only one patient didn't achieve primary endpoint the following SVR12 rates were achieved in different subpopulations: 91.7% in patients with GT2 (11/12); 98.9% in non-cirrhotic patients (88/89); 99.1% in treatment-naïve patients (113/114); 99.1% in patients without HIV co-infection (116/117); 99.2% in patients younger than 65 years (120/121).

On the other hand, SVR12 was achieved by all patients (100%) in the following subpopulations: patients with GT3 (n=76), GT1a (n=5), GT1b (n=29) and other GTs (n=6); cirrhotic patients (n=36) and those with unknown cirrhosis status (n=3); treatment-experienced patients (n=14); HIV/HCV co-infected patients (n=11); patients older than 65 years (n=7); and drug users (n=10).

No clinically significant abnormalities in the key laboratory parameters were noted during the study. On contrary, the overall improvement of the liver enzymes was observed at SVR12 Visit. There were 3 patients with 3 adverse events (AEs): 2 cases were mild (cough and rash), and 1 case was severe and evaluated as a serious AE (hepatic decompensation). Hepatic decompensation led to the patient withdrawal from the study; this serious AE was preceded by 2 months of daily alcohol consumption and in the investigator's opinion was not related to GLE/PIB intake. Of all AEs only rash was related to GLE/PIB administration according to investigator's opinion.

Conclusion: GLE/PIB has proven to be a highly effective treatment regimen in the routine clinical practice in patients with all hepatitis C virus genotypes, including those with GT3 and compensated liver cirrhosis. SVR12 rates demonstrated in this study are fully consistent with the previously published data. The regimen was well tolerated by patients.

ное явление не было связано с приемом комбинации глекапревира и пибрентасвира, его развитию предшествовали 2 месяца ежедневного употребления алкоголя. Из всех нежелательных явлений, по мнению исследователей, только для сыпи была выявлена связь с применением комбинации глекапревира и пибрентасвира.

Заключение: доказана высокая эффективность терапии комбинации глекапревира и пибрентасвира в рутинной клинической практике у пациентов со всеми генотипами вируса гепатита С, включая пациентов с генотипом 3 и компенсированным циррозом печени. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа через 12 недель, продемонстрированная в этом исследовании, полностью согласуется с ранее опубликованными данными. Режим терапии хорошо переносился пациентами.

Ключевые слова: комбинация глекапревир/пибрентасвир, наблюдательное исследование, хронический гепатит С.

Введение

Согласно последним доступным сведениям, общая распространенность инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), с 2015 г. снизилась. Тем не менее, в 2020 г. ВГС в крови обнаруживался у 57 млн человек [1]. Примерно у 60–85% пациентов, инфицированных ВГС, вирус не элиминируется спонтанно, и развивается хроническое заболевание [2, 3]. ВГС демонстрирует высокую генетическую вариативность и классифицируется на 7 основных генотипов (и большое количество подтипов) [4, 5]. На сегодняшний день генотипы 1, 2 и 3 ВГС лидируют по распространенности в России [6].

Отсутствие рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в сыворотке крови пациента через 12 недель после окончания противовирусной терапии свидетельствует об эрадикации вируса и является основной целью лечения [7, 8]. Эрадикация ВГС позволяет предотвратить развитие осложнений, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, а также избежать трансплантации печени в будущем [9, 10].

Терапия ХГС активно совершенствовалась на протяжении последних нескольких десятилетий. Пэгинтерферон (пэгИФН) в комбинации с рибавирином (РБВ) использовался для лечения ВГС с 2000-х гг., их применение позволяло достигать частоту УВО 54–63%, при этом часто сопровождалось плохой переносимостью, которая, в свою очередь, негативно сказывалась на результатах терапии [11–14]. С одобрением в 2011 г. первых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения ХГС и дальнейшим развитием ПППД стало очевидно, что комбинации нескольких ПППД, воздействующих на различные стадии репликации вируса, могут значительно увеличить

Key words: chronic hepatitis C, glecaprevir/pibrentasvir combination, observational study.

эффективность лечения ХГС. Помимо повышения частоты достижения УВО, новая терапия позволила полностью исключить из состава лечебной схемы интерферон, повысить её безопасность, сократить продолжительности и упростить [15–17].

Значительным шагом в сторону совершенствования лечения ХГС в России стало одобрение пангенотипной комбинации глекапревир/пибрентасвир (ГЛЕ/ПИБ) в 2018 г. Препарат позволил полностью отказаться от включения в схему рибавирина и открыл новые возможности лечения пациентов с ГТ 1–6 ВГС коротким 8-недельным курсом. Клинические исследования ГЛЕ/ПИБ продемонстрировали высокую частоту достижения УВО12 (>95%) у пациентов с ВГС ГТ 1–6, независимо от наличия цирроза и предшествующего лечения [18]. Вместе с тем, важным представляется оценить, насколько полученные результаты применимы к условиям реальной клинической практики в России. Основной целью данного наблюдательного исследования стала оценка эффективности комбинации ГЛЕ/ПИБ в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации.

Цель исследования — оценка эффективности применения ГЛЕ/ПИБ в условиях реальной клинической практики в России на основании оценки частоты УВО12 как в общей группе пациентов, так и в подгруппах, представляющих особый интерес: пациенты с моноинфекцией ВГС или ко-инфекцией ВГС и ВИЧ; пациенты с различными генотипами/подгенотипами ВГС; пациенты с циррозом печени и без него; пациенты, получавшие лечение в прошлом, и пациенты без предшествующего лечения; пациенты пожилого (≥ 65 лет) и молодого/среднего возраста (< 65 лет); лица, употреблявшие и не употреблявшие наркотические вещества.

Дополнительными целями исследования были оценка приверженности терапии ГЛЕ/ПИБ, сбор данных о сопутствующих заболеваниях и терапии, а также описание безопасности и переносимости препарата.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Данное проспективное многоцентровое наблюдательное исследование проводилось у пациентов с ХГС и ГТ 1–6, получавших ГЛЕ/ПИБ *per os*. Назначение исследуемого препарата осуществлялось лечащим врачом согласно действующим стандартам клинической практики и одобренной инструкции по применению. Препарат назначался больным до предложения об участии в исследовании. Длительность терапии ГЛЕ/ПИБ выбиралась в соответствии с инструкцией по применению и составляла 8, 12 или 16 недель.

Для достижения целей исследования набор и наблюдение пациентов проводились на базе 11 центральных и региональных стационарных и амбулаторных медицинских учреждений, специализирующихся на лечении инфекционных и гастроэнтерологических заболеваний, а также центров по борьбе со СПИДом, расположенных в Санкт-Петербурге, Казани, Перми, Челябинске, Краснодаре, Орле, Новосибирске, Ставрополе, Оренбурге и Самаре. Исследование было одобрено этическими комитетами и проводилось с февраля 2019 г. по январь 2021 г.

Наблюдение пациентов продолжалось в ходе приема ГЛЕ/ПИБ и в течение по крайней мере 12 недель после его завершения. В основе это-

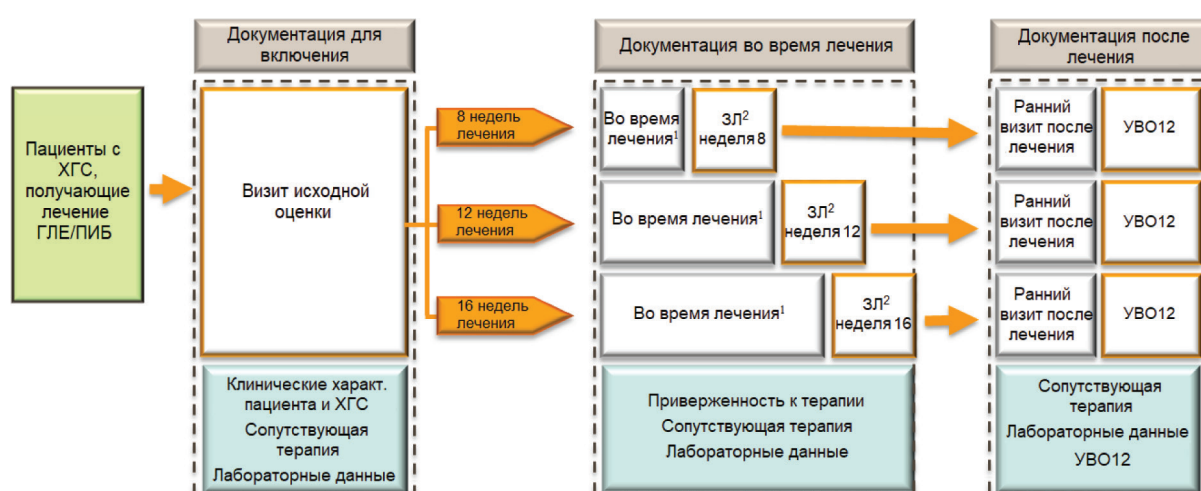
го исследования лежал сбор данных в условиях реальной клинической практики. Все лечебные и диагностические процедуры проводились в соответствии с принятыми рутинными стандартами клинической практики. Это наблюдательное исследование было проведено в соответствии со схемой, представленной на рисунке 1.

Участники исследования

В исследование включались взрослые пациенты мужского и женского пола с подтвержденным диагнозом ХГС, вызванным ГТ 1, 2, 3, 4, 5 или 6 ВГС, как не получавшие ранее противовирусную терапию, так и получавшие пэгИФН (или ИФН) + РБВ ± софосбувир и/или софосбувир + РБВ, с компенсированным циррозом печени или без него, которым была назначена пероральная терапия комбинацией ГЛЕ/ПИБ согласно действующей инструкции по применению препарата в России. Пациенты включались в исследование в течение периода, составлявшего до 4 недель от начала лечения, добровольно подписывали и датировали форму информированного согласия перед включением в исследование. Пациенты не должны были участвовать в параллельно проводимых интервенционных терапевтических исследованиях.

Источники данных

В качестве источников данных использовалась первичная документация. Исследователь регистрировал информацию о пациенте в файле пациента, который служил источником данных для этого исследования. Сведения собирались из первичной документации для каждого пациента



¹ Регистрации подлежали данные обо всех визитах, включая результаты лабораторных анализов

² ЗЛ - завершение лечения

Рис. 1. Схема проведения исследования

и включали медицинские записи с демографическими показателями, информацией о лечении, результатами инструментальных и лабораторных диагностических исследований. Замещение/экстраполяция отсутствующих данных не проводилось.

Конечные точки

В этом исследовании оценивались следующие переменные: доля пациентов, достигших УВО12 в общей популяции и в субпопуляциях интереса; доля пациентов с коморбидными состояниями и принимающих сопутствующую терапию; доля доз ГЛЕ/ПИБ, принятых пациентом, в сравнении с назначенным целевым числом доз; доля пациентов с возникшими во время лечения серьезными НЯ, несерьезными НЯ и отклонениями лабораторных показателей.

УВО12 в этом исследовании определялся как уровень РНК ВГС ниже нижнего предела количественного определения/обнаружения (НПКО/НПО) через 12 недель [≥ 70 дней] после фактического приема последней дозы комбинации ГЛЕ/ПИБ по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) с НПКО/НПО < 50 МЕ/мл или иного валидированного метода исследования, применяемого в России.

Статистический анализ

Методы описательной статистики использовались для анализа данных в исследовании. Безопасность оценивалась у всех пациентов, получивших хотя бы 1 дозу ГЛЕ/ПИБ. Анализ эффективности (УВО12) был проведен для всех пациентов, получивших ГЛЕ/ПИБ в соответствии с действующей инструкцией по применению, за исключением пациентов, которые не прошли обследование для определения уровня РНК ВГС после 70-го дня с момента завершения лечения по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью (например, в случае отсутствия данных или утраты контакта с пациентом). Для частоты достижения УВО12 вычислялись 95% доверительные интервалы (ДИ) по методу Уилсона.

Результаты исследования

Исследуемая популяция

161 пациент с подтвержденным хроническим гепатитом С был включен в это наблюдательное исследование, из них 93 пациента получали ГЛЕ/ПИБ в течение 8 недель, 63 — 12 недель и 5 — 16 недель. 140 пациентов завершили исследование досрочно. В таблице 1 представлена информация об основных демографических, антропометрических и клинических характеристиках всех включенных в исследование пациентов (n = 161) с разделением на группы в зависимости от выбранной длительности терапии.

Медиана возраста пациентов составила 45 лет в группе 8-недельной терапии и 48 лет в группах 12- и 16-недельного лечения. У большинства пациентов возраст не превышал 65 лет, больные в возрасте ≥ 65 лет получали ГЛЕ/ПИБ на протяжении 8 недель (46,2%, 6/13) и 12 недель (53,8%, 7/13). Средняя продолжительность инфицирования ВГС составляла 8,4, 8,2 и 7,2 лет в группах 8-, 12- и 16-недельной терапии соответственно.

У большинства пациентов не наблюдались симптомы, характерные для продвинутой стадии болезни печени. В группе 8-недельной терапии такие симптомы (расширение вен пищевода) были отмечены только у 1 пациента (1,1%, 1/93; в группе 12-недельного лечения они встречались чаще и включали: расширение вен пищевода (6,3%, 4/63), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (3,2%, 2/63) и асцит (4,8%, 3/63). Ни у одного пациента не была выявлена гепатоцеллюлярная карцинома. 1 пациент перенес в прошлом трансплантацию печени и получал ГЛЕ/ПИБ на протяжении 16 недель.

Наиболее распространенным генотипом ВГС у участников исследования был ГТ3, он был выявлен у 49,5% (46/93), 73% (46/63) и 100% (5/5) пациентов, получавших терапию в течение 8, 12 и 16 недель, соответственно. Цирроз печени был установлен у 4,3% (4/93), 71,4% (45/63) и 80% (4/5) пациентов в группах 8-, 12- и 16-недельной терапии соответственно. Согласно полученным данным, стадия фиброза F2 была зарегистрирована у большей части пациентов в группе 8-недельного лечения (36,6%, 34/93), в то же время стадия F4 превалировала у пациентов в группах 12-недельного (71,4%, 45/63) и 16-недельного лечения (80%, 4/5).

Большинство пациентов не получали ранее противовирусную терапию ХГС. В общей популяции 5 пациентов получали ранее безинтерфероновую терапию, 10 пациентов получали терапию на основе интерферона. Все пациенты с опытом безинтерфероновой терапии ранее получали софосбувир + даклатасвир ± РБВ. Интерферон-содержащая терапия включала следующие режимы: ИФН + РБВ (4/10, 40%), пэгИФН + РБВ (7/10, 70%), цепэгИФН + РБВ (1/10, 10%), пэгИФН + РБВ + теллапревир (1/10, 10%).

Распределение пациентов в зависимости от длительности назначенной терапии ГЛЕ/ПИБ приведено в таблице 1.

В общей популяции из 161 пациента у 88 (54,7%) были зарегистрированы коморбидные состояния. К наиболее частым (>10%) коморбидностям относились: в группе 8-недельной терапии — хронический панкреатит (24,4%, 11/45), гипертоническая болезнь сердца (22,2%, 10/45), хронический гастрит (15,6%, 7/45), хронический холецистит (15,6%, 7/45); в группе 12-недельной терапии —

Таблица 1

Исходные демографические, антропометрические и клинические характеристики включенных в исследование пациентов (n=161)

Исходные характеристики	ГЛЕ/ПИБ 8 недель (n = 93)	ГЛЕ/ПИБ 12 недель (n = 63)	ГЛЕ/ПИБ 16 недель (n = 5)
Мужчины, n/N (%)	48/93 (51,6%)	43/63 (68,3%)	3/5 (60%)
Возраст, медиана (разброс), годы	45 (22 – 82)	48 (26 – 74)	48 (36 – 58)
Из них пожилые (≥ 65 лет), n/N (%)	6/93 (6,5%)	7/63 (11,1%)	0 (0%)
Масса тела, медиана (разброс), кг	74 (42 – 115)	82 (50 – 143)	77 (70 – 90)
Рост, медиана (разброс), см	170 (154 – 192)	175 (149 – 196)	170 (162 – 178)
Продолжительность инфицирования ВГС, среднее, годы	8,38	8,19	7,2
Количественное определение РНК ВГС методом ПЦР, n/N (%)	67/93 (72%)	37/63 (58,7%)	3/5 (60%)
РНК ВГС, среднее	4 576 455,743	1 203 121,676	607 688,667
<i>Генотип ВГС</i>			
1a, n/N (%)	4/93 (4,3%)	2/63 (3,2%)	0 (0%)
1b, n/N (%)	24/93 (25,8%)	7/63 (11,1%)	0 (0%)
2, n/N (%)	12/93 (12,9%)	4/63 (6,3%)	0 (0%)
3, n/N (%)	46/93 (49,5%)	46/63 (73%)	5/5 (100%)
Другие, n/N (%)	7/93 (7,5%)	4/63 (6,3%)	0 (0%)
<i>Наличие цирроза печени</i>			
С циррозом, n/N (%)	4/93 (4,3%)	45/63 (71,4%)	4/5 (80%)
Без цирроза, n/N (%)	85/93 (91,4%)	18/63 (28,6%)	1/5 (20%)
Нет данных, n/N (%)	4/93 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Стадия фиброза</i>			
F0 – F1, n/N (%)	25/93 (26,9%)	8/63 (12,7%)	1/5 (20%)
F2, n/N (%)	34/93 (36,6%)	2/63 (3,2%)	0 (0%)
F3, n/N (%)	26/93 (28%)	8/63 (12,7%)	0 (0%)
F4, n/N (%)	4/93 (4,3%)	45/63 (71,4%)	4/5 (80%)
Не известно, n/N (%)	4/93 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Предшествовавшее лечение ХГС</i>			
Не получали лечение, n/N (%)	90/93 (96,8%)	54/63 (85,7%)	2/5 (40%)
Получали лечение, n/N (%)	3/93 (3,2%)	9/63 (14,3%)	3/5 (60%)
Схема терапии с интерфероном, n/N (%)	3/93 (3,2%)	4/63 (6,3%)	3/5 (60%)
Схема терапии без интерферона, n/N (%)	0 (0%)	5/63 (7,9%)	0 (0%)
Не известно, n/N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Число предшествовавших курсов терапии ХГС</i>			
1, n/N (%)	1/93 (1,1%)	8/63 (12,7%)	3/5 (60%)
2, n/N (%)	2/93 (2,2%)	1/63 (1,6%)	0 (0%)
<i>Симптомы продвинутой стадии болезни печени в настоящем или прошлом</i>			
Нет, n/N (%)	92/93 (98,9%)	57/63 (90,5%)	5/5 (100%)
Расширение вен пищевода, n/N (%)	1/93 (1,1%)	4/63 (6,3%)	0 (0%)
Варикозное кровотечение, n/N (%)	0 (0%)	2/63 (3,2%)	0 (0%)
Наличие асцита, n/N (%)	0 (0%)	3/63 (4,8%)	0 (0%)
<i>Основные лабораторные параметры, средние значения</i>			
Альфа-фетопроtein, МЕ/мл	4,045	7,011	3,1
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	206,931	162,597	131,6
Гемоглобин, г/л	141,483	144,645	130,4
Расчётная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	85,39	87,014	112,43
Ко-инфекция ВИЧ/ВГС, n/N (%)	5/93 (5,4%)	10/63 (15,9%)	0 (0%)
CD4+, клеток/мм ³ , среднее	435,4	446,8	—

хронический панкреатит (25%, 10/40), гипертоническая болезнь сердца (17,5%, 7/40), хронический гастрит (17,5%, 7/40), эссенциальная гипертензия (15%, 6/40), зоб (12,5%, 5/40); в группе 16-недельной терапии – хронический панкреатит (33,3%, 1/3) и язва желудка (33,3%, 1/3).

В общей сложности 55 из 161 (34,2%) пациентов получали сопутствующую терапию, из них 30,1% (28/93), 39,7% (25/63) и 40% (2/5) пациентов в группах 8-, 12- и 16-недельной терапии ГЛЕ/ПИБ соответственно. С наибольшей частотой (>5%) в качестве сопутствующей терапии в общей группе регистрировались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, производные дигидропиридина (блокаторы кальциевых каналов), антагонисты альдостерона (диуретики), гормоны щитовидной железы, селективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы протонного насоса, нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, системные глюкокортикоиды.

Эффективность

Эффективность оценивалась у всех пациентов, получавших ГЛЕ/ПИБ в соответствии с действующей инструкцией по применению препарата в России. Исключение составляли пациенты, у которых отсутствовали результаты оценки РНК ВГС после 70-го дня с момента завершения лечения по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью (например, в случае утраты контакта с пациентом). Достаточно данных для оценки эффективности имели 128 пациентов, из них 76, 49 и 3 пациента получали ГЛЕ/ПИБ в течение 8, 12 и 16 недель соответственно. Приверженность к терапии ГЛЕ/ПИБ в этой группе (n = 128) составила 100%.

Вирусологический ответ на момент окончания терапии («End of treatment») был достигнут у 75,8% (97/128) пациентов. В зависимости от длительности терапии этот показатель составил 78,9% (60/76), 69,4% (34/49) и 100% (3/3) среди пациентов, получавших ГЛЕ/ПИБ 8, 12 и 16 недель соответственно.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был достигнут у 99,2% (127/128) пациентов (95%ДИ: 95,1 – 100%) (рис. 2). В зависимости от длительности лечения УВО12 удалось достичь у 98,7% пациентов в группе 8-недельной терапии (75/76, 95%ДИ: 91,9 – 99,9%), у 100% пациентов в группе 12-недельной терапии (49/49, 95%ДИ: 90,9 – 100%) и у 100% пациентов в группе 16-недельной терапии (3/3, 95%ДИ: 31 – 100%).

Частота достижения УВО в зависимости от характеристик пациентов приведена в таблице 2. Все пациенты с ГТ 1a (n = 5), 1b (n = 29) и 3 (n = 76) достигли УВО. Среди пациентов с ГТ2 частота УВО12

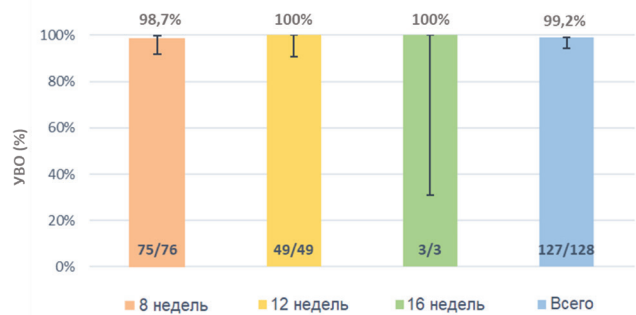


Рис. 2. Частота достижения УВО в общей группе и в группах с различной продолжительностью терапии ГЛЕ/ПИБ (планки погрешностей отражают 95% ДИ)

составила 91,7% (11/12) (рис. 3). Устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 100% пациентов в возрасте старше 65 лет (n = 7/7) и у 99,2% (120/121) пациентов младше 65 лет. Все пациенты с циррозом 100% (36/36) и неизвестными данными о циррозе (3/3) достигли УВО. Частота достижения УВО у пациентов без цирроза составила 98,9% (88/89). На терапию ответили 100% (14/14) пациентов, ранее получавших противовирусную терапию, и 99,1% (113/114) первичных пациентов. 99,1% (116/117) пациентов с моноинфекцией ВГС и все пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС (11/11) достигли УВО12. У 100% (10/10) пациентов, употреблявших наркотические средства, и у 99,2% (117/118) пациентов, не употреблявших наркотики, был достигнут устойчивый ответ.

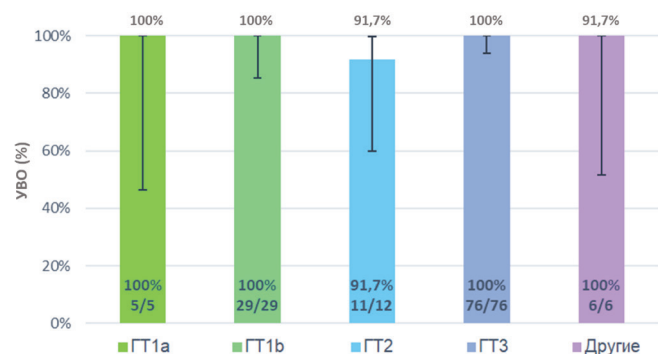


Рис. 3. Частота формирования УВО в зависимости от генотипа ВГС (планки погрешностей отражают 95% ДИ)

Согласно полученным результатам, только 1 пациент не достиг УВО. Им был 45-летний мужчина, получавший ГЛЕ/ПИБ в течение 8 недель. У пациента диагностирована гипертоническая болезнь сердца, в качестве сопутствующей терапии он получал периндоприл и индапамид ежедневно. У пациента не было выявлено цирроза и каких-

Таблица 2

Частота формирования УВО в общей популяции и в группах особого интереса в зависимости от продолжительности терапии ГЛЕ/ПИБ (n=128)

Группа	Всего в каждой субпопуляции	Длительность лечения ГЛЕ/ПИБ		
		8 недель	12 недель	16 недель
<i>Все пациенты</i>				
Всего	127/128 (99,2%)	75/76 (98,7%)	49/49 (100%)	3/3 (100%)
<i>Возрастные группы</i>				
Пожилые (≥ 65 лет)	7/7 (100%)	4/4 (100%)	3/3 (100%)	–
Непожилые (< 65 лет)	120/121 (99,2%)	71/72 (98,6%)	46/46 (100%)	3/3 (100%)
<i>Генотипы ВГС</i>				
ГТ 1a	5/5 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	–
ГТ 1b	29/29 (100%)	23/23 (100%)	6/6 (100%)	–
ГТ 2	11/12 (91,7%)	9/10 (90%)	2/2 (100%)	–
ГТ 3	76/76 (100%)	37/37 (100%)	36/36 (100%)	3/3 (100%)
Другие ГТ	6/6 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	–
<i>Цирроз печени</i>				
С циррозом	36/36 (100%)	2/2 (100%)	32/32 (100%)	2/2 (100%)
Без цирроза	88/89 (98,9%)	70/71 (98,6%)	17/17 (100%)	1/1 (100%)
Не доступно/ Не известно	3/3 (100%)	3/3 (100%)	–	–
<i>Опыт предшествующей противовирусной терапии</i>				
Не получали лечение	113/114 (99,1%)	72/73 (98,6%)	40/40 (100%)	1/1 (100%)
Получали схемы на основе ИФН	9/9 (100%)	3/3 (100%)	4/4 (100%)	2/2 (100%)
Получали схемы без ИФН	5/5 (100%)	–	5/5 (100%)	–
<i>Потребление наркотиков</i>				
Употребляли наркотики	10/10 (100%)	4/4 (100%)	6/6 (100%)	–
Не употребляли наркотики	117/118 (99,2%)	71/72 (98,6%)	43/43 (100%)	3/3 (100%)
<i>ВГС/ВИЧ</i>				
Моноинфекция ВГС	116/117 (99,1%)	72/73 (98,6%)	41/41 (100%)	3/3 (100%)
Коинфекция ВГС/ВИЧ	11/11 (100%)	3/3 (100%)	8/8 (100%)	–

либо осложнений со стороны гепато-билиарной системы. Длительность инфицирования ВГС (ГТ2) составляла 11,3 года. До назначения ГЛЕ/ПИБ он не получал противовирусную терапию по поводу ХГС. Пациент не употреблял наркотики и не был ко-инфицирован ВИЧ. Согласно результатам ПЦР-тестирования, на момент окончания курса ГЛЕ/ПИБ у пациента РНК ВГС не обнаруживалась, последующая оценка была проведена только через 8 месяцев после завершения лечения и показала положительный результат. Несмотря на наличие вируса, пациент не явился на дообследование, в связи с этим точные причины неудачи исследователем установлены быть не могли. С учетом описанных обстоятельств, в данном случае не может быть исключена реинфекция.

Безопасность

В данном исследовании зарегистрировано 3 нежелательных явления (НЯ) у 3 пациентов. 2 НЯ

имели легкую степень тяжести (кашель и сыпь на лице), одно было тяжелым – декомпенсация цирроза печени (табл. 3). По мнению исследователей, кашель и декомпенсация цирроза печени не были связаны с применением ГЛЕ/ПИБ, в то время как сыпь была квалифицирована как возможно связанная с противовирусной терапией. Все НЯ разрешились в период 2–18 дней. Декомпенсация цирроза печени была расценена как серьезное НЯ (СНЯ). Данное СНЯ произошло у пациента в группе 12-недельной терапии, его развитию предшествовали 2 месяца ежедневного употребления алкоголя. Пациент был исключен из исследования в связи с развитием СНЯ.

Основные показатели биохимического анализа крови, клинического анализа крови и общего анализа мочи оценивались в ходе визитов пациентов, начиная с исходного и до визита с УВО. Клинически значимых отклонений основных показателей упомянутых анализов в исследовании не наблюда-

Таблица 3

Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании

Нежелательные явления	Всего (n = 161)	ГЛЕ/ПИБ 8 недель (n = 93)	ГЛЕ/ПИБ 12 недель (n = 63)	ГЛЕ/ПИБ 16 недель (n = 5)
Любое НЯ, n/N (%)	3/161 (1,9)	1/93 (1,1)	1/63 (1,6)	1/5 (20)
Любое СНЯ, n/N (%)	1/161 (0,6)	0	1/63 (1,6)	0
Любое связанное с препаратом СНЯ	0	0	0	0
Любое НЯ, приведшее к досрочному прекращению исследования для пациента, n/N (%)	1/161 (0,6)	0	1/63 (1,6)	0
<i>У пациентов произошли следующие НЯ, n/N (%):</i>				
Кашель	1/161 (0,6)	0	0	1/5 (20)
Сыпь на лице	1/161 (0,6)	1/93 (1,1)	0	0
Декомпенсация цирроза печени	1/161 (0,6)	0	1/63 (1,6)	0
Смертельные исходы	0	0	0	0

лось. Было отмечено увеличение доли пациентов с нормальными значениями показателей общего анализа мочи, биохимического и клинического анализов крови на визите с УВО в сравнении с исходным визитом.

Согласно результатам биохимического анализа крови, было выявлено улучшение средних значений показателей печеночных ферментов на визите с УВО. Так, нормальные уровни аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы были выявлены у 90% пациентов на визите с УВО в сравнении с 36%, 30% и 55% в группах 8-, 12- и 16-недельной терапии на исходном визите соответственно. На визите с УВО было отмечено увеличение доли пациентов с повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина в сравнении с исходными данными (9% в сравнении с 3% для ЛПНП и 16% в сравнении с 6% для холестерина), однако эти повышения не являлись клинически значимыми.

Обсуждение

161 пациент из 11 клинических центров с подтвержденным ХГС был включен в первое наблюдательное исследование эффективности и безопасности комбинации ГЛЕ/ПИБ в реальной клинической практике в России. 128 пациентов получали ГЛЕ/ПИБ в соответствии с одобренной инструкцией по применению и имели достаточные данные для оценки УВО12. В этой популяции у 99,2% пациентов (127 из 128) был достигнут УВО12 через ≥ 70 дней после приема последней дозы ГЛЕ/ПИБ. Данное значение полностью согласуется с частотой УВО12 порядка 99,4%, полученной в наблюдательных исследованиях в Германии [19], Тайване [20], Японии [21] и Италии [22] при проведении терапии ГЛЕ/ПИБ в течение 8, 12 и 16 недель у пациентов с ГТ 1–6.

Дополнительно оценка эффективности была проведена в группах терапии различной длительности и других субпопуляциях интереса. 98,7% (75/76), 100% (49/49) и 100% (3/3) пациентов, получавших ГЛЕ/ПИБ на протяжении 8, 12 и 16 недель соответственно, достигли УВО12. Эти результаты согласуются с частотой УВО12, полученной в клинических исследованиях ГЛЕ/ПИБ: 93–99% для 8 недель, 95–100% для 12 недель и 96% для 16 недель терапии [23–27].

В этом исследовании наиболее часто встречавшимся генотипом ВГС был ГТ3, зарегистрированный почти у 60% пациентов. У всех пациентов с ГТ3 в результате терапии ГЛЕ/ПИБ был достигнут УВО12. Принимая во внимание, что ГТ3 является одним из наиболее трудно излечимых, в особенности у пациентов с циррозом [23], полученные результаты обнадеживают. Более того, у всех пациентов с циррозом, которые составляли 28% участников исследования, также был достигнут УВО12. До назначения ГЛЕ/ПИБ примерно 11% пациентов получали лекарственную терапию ХГС, первичная точка эффективности была достигнута у всех.

Крупномасштабная программа исследований ГЛЕ/ПИБ 3 фазы также показала высокую частоту достижения УВО12 у пациентов с ГТ 1–6, как с циррозом, так и без него, независимо от наличия предшествующего лечения. В исследовании EXPEDITION-1 [24] у пациентов с циррозом и ГТ 1, 2, 4, 5, 6 была достигнута частота УВО12 99%. Тем временем, согласно результатам исследования SURVEYOR-II (часть 3) [23], УВО12 был зарегистрирован у 98% ранее не леченных и 96% получавших предшествовавшее лечение пациентов с циррозом и ГТ3. Оценка УВО12 у пациентов без цирроза печени с различными ГТ в исследованиях SURVEYOR-II (часть 4), ENDURANCE-1, ENDURANCE-2, ENDURANCE-3, ENDURANCE-4

показала следующие результаты: 99 – 99,7% для ГТ1 [25], 98 – 99% для ГТ2 [26], 95% для ГТ3 [27] и 93 – 99% для ГТ 4, 5 и 6 [26].

Следует упомянуть, что УВО12 в данном исследовании был зарегистрирован у всех ВИЧ-коинфицированных пациентов и пациентов, употреблявших наркотики, которые составляли 8,6% и 7,8% исследуемой популяции соответственно. Указанные результаты также соответствуют опубликованным ранее клиническим данным о достижении УВО12 98% коинфицированных ВГС/ВИЧ-1 пациентов с циррозом печени или без него [28] и данным реальной практики, продемонстрировавшим достижение УВО12 у 98% пациентов, употреблявших наркотики [29]. Таким образом, данные по эффективности ГЛЕ/ПИБ в клинической практике в России соответствуют данным по эффективности этой комбинации, полученным в контролируемых клинических исследованиях и реальной клинической практике в других странах.

В дополнение к оценке эффективности в исследовании была также проведена оценка безопасности на основании данных пациентов, получивших хотя бы 1 дозу ГЛЕ/ПИБ ($n = 161$). Всего было зарегистрировано 3 НЯ (1,9%, 3/161), 2 из них были легкими и 1 тяжелым. Тяжелое НЯ (декомпенсация цирроза печени) было квалифицировано как СНЯ (0,6%, 1/161), не связанное с применением ГЛЕ/ПИБ, и было единственным НЯ, приведшим к исключению пациента из исследования. Полученные результаты по безопасности согласуются с клиническими данными, представленными ниже.

В ходе программы клинических исследований комбинация ГЛЕ/ПИБ изучалась в рамках исследований II и III фазы, в которых принимали участие более 2250 пациентов, включая больных с компенсированным циррозом печени. Результаты исследований II и III фазы продемонстрировали, что лечение комбинацией ГЛЕ/ПИБ характеризовалось хорошей переносимостью и редко прекращалось досрочно (0,4%). Случаи лекарственно-индуцированного поражения печени отсутствовали. НЯ, которые имели место у $\geq 10\%$ пациентов, включали головную боль и утомляемость. Большинство НЯ имели легкую степень тяжести. Частоты и степени тяжести НЯ были сходными у пациентов с циррозом печени и без него. Отклонения лабораторных показателей от 3-й степени тяжести и выше встречались нечасто ($\leq 0,4\%$) [30]. Указанный профиль безопасности сопоставим с таковым из реальной практики применения ГЛЕ/ПИБ в разных странах [19 – 22].

Таким образом, результаты данного наблюдательного исследования показали высокую эффективность и хороший профиль безопасности комбинации ГЛЕ/ПИБ в рутинной клинической практике, что полностью согласуется с ранее опубликованными данными.

Тем не менее, необходимо учитывать ограничения наблюдательных исследований, такие как невозможность минимизации искажающих факторов вследствие отсутствия рандомизации и сложность точной интерпретации эффектов лечения при наличии неполных данных. К другим особенностям этого исследования можно отнести использование в учреждениях различных тестов для оценки РНК ВГС, которые служили для анализа достижения первичной конечной точки. В исследовании проводились точные измерения для оценки эффективности лечения, предпринимались усилия по сбору максимально полной информации. Для минимизации сбора ретроспективной информации протокол данного исследования предписывал включение в исследование пациентов, начавших лечение не более чем за 4 недели до включения.

С точки зрения оценки использования ГЛЕ/ПИБ в рутинной клинической практике в России, эта комбинация представляется эффективным и высокобезопасным вариантом лечения ХГС у взрослых пациентов с различными генотипами ВГС и сопутствующими заболеваниями. Принимая во внимание, что ГТ3 ВГС является одним из наиболее распространенных генотипов в стране и представляет собой основную неудовлетворенную клиническую потребность в России [6], эффективность и безопасность ГЛЕ/ПИБ, продемонстрированные в рутинной практике у пациентов с ГТ3, создают предпосылки для оптимизации лечения ВГС в масштабе страны.

Заключение

Проведенное исследование показало, что комбинация ГЛЕ/ПИБ была эффективна и высокобезопасна у пациентов, инфицированных ВГС, в реальной клинической практике в России. Результаты настоящего исследования полностью согласуются с опубликованными данными клинических исследований и наблюдательных программ, проведенных в разных странах мира.

Конфликт интересов

Разработка дизайна исследования, сопровождение и финансовая поддержка исследования осуществлялись компанией AbbVie. Компания AbbVie принимала участие в интерпретации данных, обзоре и утверждении публикации. Все авторы данной публикации имели доступ к необходимой для работы информации, а также принимали участие в подготовке текста, проверке и одобрении статьи.

Литература

1. Blach S. Global status update on the HCV prevalence and cascade of care entering 2020. AASLD meeting; 2021 Nov 12-15: abstract 100.
2. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (1): 21-9.

3. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000; 31: 1014-8.
4. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, Ali-Hassanzadeh M, Kamali A, Yousefi M, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *VirusDisease*. 2020; 31(3): 235-240.
5. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014; 59 (1): 318-27.
6. Чуланов, В.П. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического вирусного гепатита С / В.П. Чуланов [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2018. — № 16(1). — С. 5–14.
7. Dhiman RK, Grover GS, Premkumar M, Taneja S, Duseja A, Rathi S, et al. Direct-acting antiviral therapy is safe and effective in pediatric chronic hepatitis C: the public health perspective. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019; 68(1): 74-80.
8. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases*. 2018; 67(10): 1477-92.
9. 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: 2095-128.
10. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci*. 2006; 3 (2): 47-52.
11. Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347 (13): 975-82.
12. Manns M, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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: 958-65.
13. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (5): 346-55.
14. Mubashir S, Gul I, Rashool A, Gul S, Gulzar GM, Wani MA. Side effect profile of hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b and ribavirin. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2017; 6(7): 1-8.
15. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(20):1879-88.
16. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(4):397-404.
17. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. 2016;151(3):457-471.
18. Liu X, Hu P. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV infection. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2021; 9(1): 125-132.
19. Berg T, Naumann U, Stoehr A, Sick C, John C, Teuber G, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C Registry. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2019; 49(8): 1052-1059.
20. Liu CH, Liu CJ, Hung CC, Hsieh SM, Su TH, Sun H, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for patients with chronic hepatitis C virus infection: Real-world effectiveness and safety in Taiwan. *Liver International*. 2020; 40(4): 758-768.
21. Sugiura A, Joshita S, Yamashita Y, Yamazaki T, Fujimori N, Kimura T, et al. Effectiveness of glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C: real-world experience and clinical features of re-treatment cases. *Biomedicine*. 2020; 8(74): 1-11.
22. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, Vinci M, Schiavini M, Lazzaroni S, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2019; 70(3): 379-387.
23. Wyles DL, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo P, et al. SURVEYOR-II, Part 3: Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection with Prior Treatment Experience and/or Cirrhosis. Independent reporting on 67th AASLD. 2016 Nov 11-15: abstract 113.
24. Forns X, Lee S, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet infectious diseases*. 2017; 17(10): 1062-1068.
25. Zeuzem S, Feld JJ, Wang S, Bourlière M, Wedemeyer H, Gane EJ, et al. ENDURANCE-1: Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection. Independent reporting on 67th AASLD. 2016 Nov 11-15: abstract 253.
26. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 16(3): 417–426.
27. Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017; 66 (suppl 1): abstract GS-007.
28. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1: the EXPEDITION-2 study. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 67(7): 1010-1017.
29. Persico M, Aglitti A, Milella M, Coppola C, Messina V, Claar E, et al. Real-life glecaprevir/pibrentasvir in a large cohort of patients with hepatitis C virus infection: The MISTRAL study. *Liver International*. 2019; 39(10): 1852-1859.
30. Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, Hezode C, Paik SW, Andreone P, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1–6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2017 Apr 19-23: abstract FRI-238.

References

- Blach S. Global status update on the HCV prevalence and cascade of care entering 2020. AASLD meeting; 2021 Nov 12-15: abstract 100.
- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (1): 21-9.

3. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000; 31: 1014-8.
4. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, Ali-Hassanzadeh M, Kamali A, Yousefi M, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *VirusDisease*. 2020; 31(3): 235-240.
5. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014; 59 (1): 318-27.
6. Chulanov VP, Isakov VA, Zhdanov KV, Bakulin IG, Burnevich EZ, Latarska-Smuga D. Provezhutochnyye rezultaty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo prospektivnogo nablyudatel'nogo issledovaniya «MOSAIC» po otsenke epidemiologii, sub»yektivnykh i ekonomicheskikh iskhodov lecheniya khronicheskogo virusnogo gepatita S. *Infektsionnyye bolezni*. 2018; 16(1): 5–14.
7. Dhiman RK, Grover GS, Premkumar M, Taneja S, Duseja A, Rathi S, et al. Direct-acting antiviral therapy is safe and effective in pediatric chronic hepatitis C: the public health perspective. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019; 68(1): 74-80.
8. AASLD-IDSА HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSА recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases*. 2018; 67(10): 1477-92.
9. 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: 2095-128.
10. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci*. 2006; 3 (2): 47-52.
11. Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347 (13): 975-82.
12. Manns M, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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: 958-65.
13. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (5): 346-55.
14. Mubashir S, Gul I, Rashool A, Gul S, Gulzar GM, Wani MA. Side effect profile of hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b and ribavirin. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2017; 6(7): 1-8.
15. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(20):1879-88.
16. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(4):397-404.
17. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. 2016;151(3):457-471.
18. Liu X, Hu P. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV infection. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2021; 9(1): 125-132.
19. Berg T, Naumann U, Stoehr A, Sick C, John C, Teuber G, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C Registry. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2019; 49(8): 1052-1059.
20. Liu CH, Liu CJ, Hung CC, Hsieh SM, Su TH, Sun H, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for patients with chronic hepatitis C virus infection: Real-world effectiveness and safety in Taiwan. *Liver International*. 2020; 40(4): 758-768.
21. Sugiura A, Joshita S, Yamashita Y, Yamazaki T, Fujimori N, Kimura T, et al. Effectiveness of glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C: real-world experience and clinical features of re-treatment cases. *Biomedicine*. 2020; 8(74): 1-11.
22. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, Vinci M, Schiavini M, Lazzaroni S, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2019; 70(3): 379-387.
23. Wyles DL, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo P, et al. SURVEYOR-II, Part 3: Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection with Prior Treatment Experience and/or Cirrhosis. Independent reporting on 67th AASLD. 2016 Nov 11-15: abstract 113.
24. Forns X, Lee S, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet infectious diseases*. 2017; 17(10): 1062-1068.
25. Zeuzem S, Feld JJ, Wang S, Bourlière M, Wedemeyer H, Gane EJ, et al. ENDURANCE-1: Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection. Independent reporting on 67th AASLD. 2016 Nov 11-15: abstract 253.
26. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 16(3): 417–426.
27. Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017; 66 (suppl 1): abstract GS-007.
28. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1: the EXPEDITION-2 study. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 67(7): 1010-1017.
29. Persico M, Aglitti A, Milella M, Coppola C, Messina V, Claar E, et al. Real-life glecaprevir/pibrentasvir in a large cohort of patients with hepatitis C virus infection: The MISTRAL study. *Liver International*. 2019; 39(10): 1852-1859.
30. Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, Hezode C, Paik SW, Andreone P, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1–6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2017 Apr 19-23: abstract FRI-238.

Авторский коллектив:

Сагалова Ольга Игоревна – профессор кафедры инфекционных болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета, врач-инфекционист 2-го инфекционного отделения клиники Южно-Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., тел.: +7-912-895-53-78, e-mail: olga_sagalova@mail.ru

Агоньева Виктория Сергеевна – заведующая областным гепатологическим центром Орловской области Городской больницы им. С. П. Боткина; тел.: +7-910-301-37-00, e-mail: ad-viktoria69@yandex.ru

Зотов Сергей Викторович – главный врач Специализированной клинической инфекционной больницы; тел.: +7-988-243-41-49, e-mail: s.v.zotov@mail.ru

Гусев Денис Александрович – главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: +7(812)409-79-00, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Стребкова Елена Алексеевна – заместитель главного врача по лечебной работе Самарской городской больницы №10, к.м.н., тел.: +7-927-658-17-52, e-mail: eastrebkova@gmail.com

Гальбрайт Раиса Борисовна – врач-гепатолог ООО «Гастроцентр»; тел.: +7-912-884-77-77, e-mail: gz@kkib.ru

Морозов Вячеслав Геннадьевич – директор медицинской компании «Гепатолог», д.м.н., профессор; тел.: +7-960-812-11-09, e-mail: morozov@mail.radiant.ru

Хаертынова Ильсияр Мансуровна – врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова, д.м.н., профессор; тел.: +7-987-262-96-62, e-mail: i.khaertynova@gmail.com

Красильникова Ирина Вагимовна – врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1, тел.: +7-913-787-74-05, e-mail: ikb1@yandex.ru

Санникова Ирина Викторовна – врач-инфекционист Центра клинической и образовательной гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии; тел.: +7-962-447-75-16, e-mail: gastro_pasechnikova@mail.ru

Бхагат Абхи – медицинский директор вирусологического направления региона Intercontinental, AbbVie, Сингапур; тел.: 8(495)258-42-77, e-mail: abhi.bhagat@abbvie.com

Миленин Дмитрий Олегович – медицинский менеджер вирусологического направления, AbbVie, Россия. тел.: 8 (495) 258-42-77, e-mail: dmitry.milenin@abbvie.com

Ефремова Алеся Петровна – заведующая инфекционным отделением Оренбургской областной клинической инфекционной больницы; тел.: +7-909-707-09-54, e-mail: alesy345@mail.ru