

УДК 616.9: 616-08

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДАКЛАТАСВИР И АСУНАПРЕВИР В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С И ВИЧ-КОИНФЕКЦИЕЙ. ПЕРСПЕКТИВЫ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

^{1,2}А.Г.Рахманова, ^{3,4}А.А.Яковлев, ⁴В.В.Шаройко

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия,

²Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия,

³Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина, Санкт-Петербург, Россия,

⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

DACLATASVIR AND ASUBAPREVIR — NEW DIRECT ACTING ANTIVIRAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND HIV—COINFECTION. PERSPECTIVES OF HIGHLY ACTIVE ANTIVIRAL THERAPY

^{1,2}A.G.Rakhmanova, ^{3,4}A.A.Yakovlev, ⁴V.V.Sharoyko

¹The First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Russia, St. Petersburg, Russia

²Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg Russia,

³Clinical Infection Hospital named after S.P. Botkin, St. Petersburg, Russia,

⁴Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

В статье приведены данные о высокой терапевтической эффективности утвержденных в июле 2015 г. в Российской Федерации новых препаратов прямого противовирусного действия — асунапревире и даклатасвире, а также препарате беклабувир, который находится на стадии регистрации в Российской Федерации. Сообщаются результаты лечения этими препаратами пациентов, ранее не получавших лечение, а также пациентов, потерпевших неудачу при их лечении комбинированной терапией интерферонами и рибавирином. Высокий устойчивый вирусологический ответ достигается у 90–98% пациентов. Особо выделен препарат даклатасвир, который эффективен в сочетании с другими препаратами при лечении всех генотипов вируса гепатита С, а также пациентов с вирусом гепатита С и ВИЧ-коинфекцией.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, асунапревир, даклатасвир, беклабувир, безинтерфероновый режим терапии.

The article describes a high therapeutic efficacy of the approved in July 2015 in Russian Federation of new direct acting antiviral agents — asunaprevir and daclatasvir as well as beclabuvir which currently on the registration stage in Russian Federation. Results of administration of these drugs in the treatment of naïve patients, and patients, who failed in treatment by combined therapy with interferon and ribavirin were reported. The high sustained virological response was observed in 90–98% of patients. A special attention was paid on the possible use of daclatasvir having high therapeutic effect in combination with the other drugs for treatment of all genotypes of hepatitis C virus, as well as patients with hepatitis C and HIV co-infection.

Key words: chronic viral hepatitis C, asunaprevir, daclatasvir, beclabuvir, interferon-free regimen.

Введение. Вирусные гепатиты, в том числе в цирротической стадии и стадии цирроза-рака печени, представляют серьезную проблему здравоохранения во всех странах мира. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и междуна-

родный конгресс Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) в 2015 г. приводят следующие сведения по вирусным гепатитам: на сегодняшний день в мире насчитывается около 500 миллионов людей инфицированных вирусами

гепатитов. Ежегодно более 1,4 миллиона человек умирают от различных форм вирусного гепатита, включая цирроз и цирроз-рак печени [1, 2].

По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 150 миллионов носителей хронического вирусного гепатита С (ХГС). Ежегодно от 3 до 4 миллионов человек инфицируются вирусом гепатита С (ВГС) и 500 тысяч человек умирают от заболеваний печени, обусловленных ВГС-инфекцией.

ХГС нередко заканчивается циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [1–5]. В нашей стране зарегистрировано около 4 млн. носителей ВГС. Неманифестные формы (хроническое носительство), а также тяжелые и фульминантные формы в период обострений и цирротической стадии хронических форм заболевания представляют большую опасность для здорового населения [6].

тов, не имеющие специфических противопоказаний к ней. Терапия показана, в том числе и пациентам с умеренными и тяжелыми стадиями фиброза (F2–F4 по Metavir), хотя для пациентов с фиброзом F0–F1 лечение может быть отложено, но в таком случае требуется регулярный контроль за пациентом для своевременного назначения терапии [2]. Конечной целью противовирусной терапии является полная эрадикация ВГС-инфекции, а также предупреждение аутоиммунных и метаболических заболеваний, включая поражения щитовидной железы и сахарный диабет, развития патологии почек и других внепеченочных проявлений. Революционный переворот в противовирусной терапии был сделан благодаря разработке препаратов прямого противовирусного действия (ПППД; табл. 1) [12, 13].

Таблица 1

Препараты прямого противовирусного действия

Мишень действия	Генерация	Название
Ингибиторы сериновой протеазы NS3/4A	Первая волна, первая генерация	Телапревир
		Боцепревир
	Вторая волна, первая генерация	Асунапревир
		Симепревир
		Паритапревир/г
		Ванипревир
		Ведропревир
		Совапревир
	Вторая генерация	Гразопревир
Аналоги нуклеотидов и нуклеозидов	Аналог нуклеотидов	Софосбувир
	Ингибитор pal domen I	Дасабувир
Ненуклеозидные ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B	Ингибитор thumb domen	Беклабувир
		Даклатасвир
Ингибиторы мультифункционального фосфоропреиннового комплекса NS5A	Первая генерация	Ледипасвир
		Омбитасвир
		Элбасвир
	Вторая генерация	

В 2015 г. EASL утвердила обновленные рекомендации по лечению хронической ВГС-инфекции. Руководство включает режимы терапии ВГС всех генотипов; в него включены новейшие безинтерфероновые режимы терапии на основе недавно одобренных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). Схемы лечения ХГС представлены как для моноинфекции, так и для ВИЧ-коинфекции, а также для пациентов с циррозом печени [2]. Обновленное руководство рассматривает пациентов с ВИЧ-коинфекцией как одну из приоритетных групп для назначения противовирусной терапии. EASL в новой редакции декларирует широкий спектр показаний к терапии ХГС — терапию должны получать все категории пациен-

тов. Главная роль отводится в терапии ПППД: асунапревиру, Викиейра Пак, даклатасвиру, симепревиру и софосбувиру. В Российской Федерации зарегистрировано шесть препаратов: теллапревир, боцепревир, симепревир, Викиейра Пак, асунапревир и даклатасвир. Препарат Викиейра Пак является первым ПППД, зарегистрированным в нашей стране, который может применяться в противовирусной терапии без интерферона и рибавирина [7–11].

Новые ПППД даклатасвир и асунапревир могут применяться в комбинированной терапии, как с интерферонами, так и без них. В Российской Федерации препараты даклатасвир и асунапревир изучаются в клинических исследованиях для разработки оптимальных схем комбинированной терапии

в сочетании с другими препаратами для лечения ХГС. Особо следует отметить возможность применения даклатавира при лечении ВГС всех генотипов. Компания Bristol-Myers Squibb закончила доклинические и клинические исследования нового препарата BMS-791325 — аллостерического ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы (NS5B) — беклабувира. В 2015 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации выдало регистрационное удостоверение препаратам компании Bristol-Myers Squibb даклатавир (торговое название Даклинза) и асунапревир (торговое название Сунвепра).

Назначение тройной терапии, включающей асунапревир, даклатавир и беклабувир существенно улучшает лечение тяжелых формах болезни, включая цирротическую стадию, и приводит к высоким значениям УВО₁₂ и УВО₂₄. Препарат Вике́йра Пак применяется в безинтерфероновых режимах терапии [11] и может назначаться при лечении ХГС как моноинфекции, так и при лечении пациентов с ВИЧ-коинфекцией, но только при ВГС с генотипом 1.

Характеристика препаратов. *Даклатавир (ДАК)* — представляет собой высокоспецифичный препарат прямого действия против ВГС и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая ВИЧ (рис. 1).

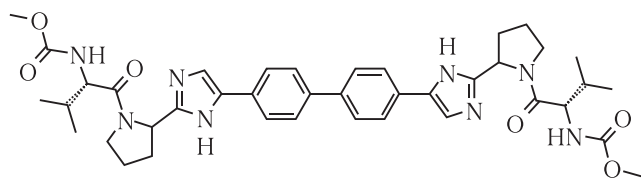


Рис. 1. Структурная формула даклатавира.

Даклатавир является ингибитором неструктурного белка 5A (NS5A), многофункционального фосфопротеина, необходимого для репликации ВГС. Таким образом, даклатавир блокирует два этапа жизненного цикла вируса — репликацию вирусной РНК и сборку вирионов. На основании данных, полученных *in vitro*, и данных компьютерного моделирования показано, что даклатавир взаимодействует с N-концом региона домена белка NS5A, который может вызывать структурные искажения, препятствующие реализации функций NS5A. Установлено, что препарат является мощным пан-генотипическим ингибитором комплекса репликации ВГС генотипов 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a со значениями эффективной концентрации EC₅₀

в диапазоне концентраций от пмоль/л до низких нмоль/л. Даклатавир принимается один раз в сутки и обладает низкой способностью к межлекарственным взаимодействиям. Отмечен хороший профиль безопасности и переносимости у более, чем 5500 пациентов, получавших препарат [14–17].

Асунапревир (АСУ) — представляет собой высокоспецифичный препарат прямого действия против ВГС и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая ВИЧ (рис. 2). Асунапревир является ингибитором комплекса сериновой протеазы NS3/4A ВГС. Ферментный комплекс белков

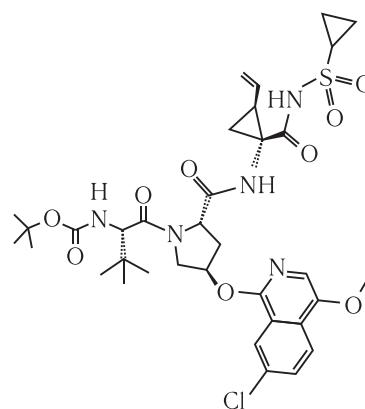


Рис. 2. Структурная формула асунапревира.

NS3/4A является ответственным за процессинг полипротеина ВГС для получения зрелых вирусных белков (NS4A, NS4B, NS5A и NS5B), необходимых для репликации вируса.

На основании данных, полученных *in vitro* установлено, что асунапревир наиболее специфичен в отношении ингибирования протеазных комплексов NS3/4A ВГС с генотипом 1. Хороший профиль переносимости асунапревира зарегистрирован у более, чем 2000 пациентов [14–18].

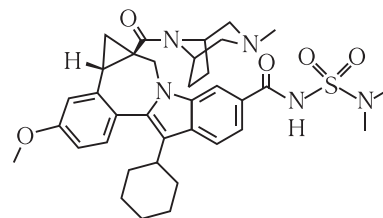


Рис. 3. Структурная формула беклабувира.

Беклабувир (БЕК) — представляет собой высокоспецифичный препарат прямого действия против ВГС и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая ВИЧ (рис. 3).

Беклабувир является нуклеозидным аллостерическим ингибитором NS5В ВГС. Белок NS5В представляет собой РНК-зависимую РНК-полимеразу ВГС и синтезирует как отрицательно-полярную РНК на матрице геномной вирусной РНК, так и положительно-полярную цепь РНК [19, 20]. Назначается в комбинации совместно с даклатасвиром и асунапревиром [19].

Комбинированная терапия. Одновременное ингибирование нескольких белков жизненного цикла ВГС: NS3/4А, NS5А и NS5В более эффективно предотвращает его репликацию. Комбинация трех ПППД с различным механизмом действия обеспечивает синергический эффект в отношении эрадикации ВГС и может значительно снизить риски развития резистентности при лечении (рис. 4) [21]. Специфическая тройная комбинация этих препаратов (в зарубежной литературе называется как «3

на оценку эффективности и безопасности перорально применяемой комбинации препаратов даклатасвир и асунапревир у пациентов в возрасте от 18 лет и старше, инфицированных ВГС с генотипом 1b (уровень РНК ВГС при скрининге составлял $\geq 10^5$ МЕ/мл). В исследование включались пациенты, ранее не получавшие лечения, пациенты с недостаточным вирусологическим ответом (отсутствующим или неполным) на терапию пег-ИФН-альфа в комбинации с рибавирином, а также пациенты, у которых лечение данной комбинацией препаратов было противопоказано или плохо переносилось.

Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 2. Пациенты получали даклатасвир в таблетках по 60 мг один раз в день и асунапревир в мягких желатиновых капсулах по 100 мг 2 раза в день. По прошествии 12 недель пациенты из груп-

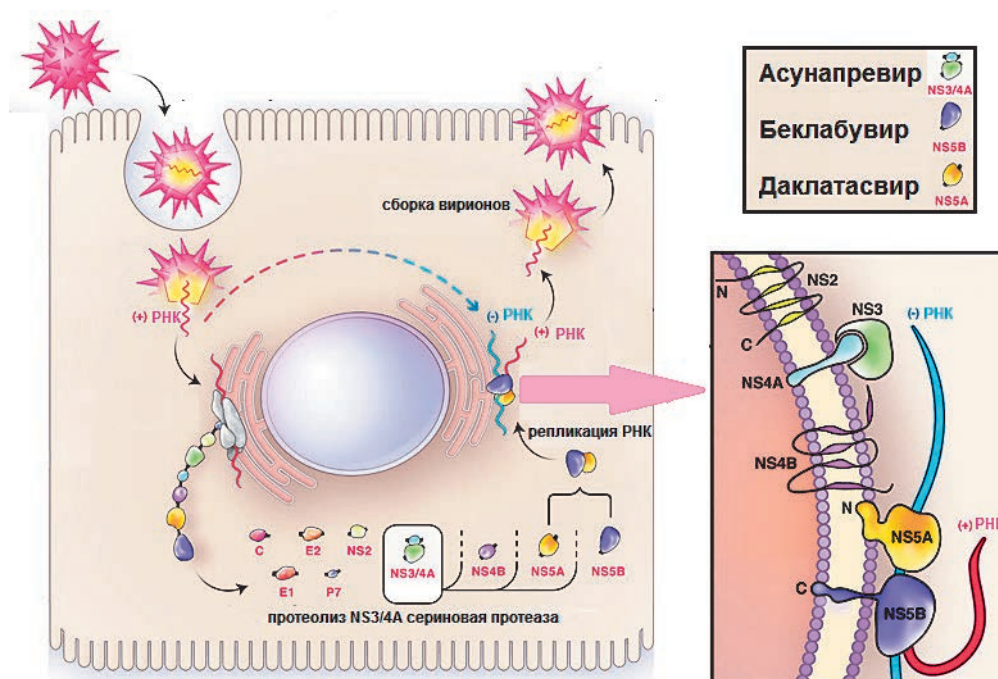


Рис. 4. Стадии жизненного цикла вируса гепатита С (протеолиз полипротеина — NS3/4А, репликация РНК — NS5В, репликация РНК и сборка вирионов — NS5А) в качестве мишеней их блокирования с помощью новых препаратов прямого противовирусного действия [21] (с изменениями).

Direct Acting Antiviral Agents — 3DAAA») предназначена для первой или второй линии терапии пациентов с ВГС и компенсированными заболеваниями печени, включая цирроз. В фазе III клинических испытаний фиксированная доза препаратов состоит из таблетки, содержащей 200 мг асунапревира, 75 мг беклабувира и 30 мг даклатасвира. Назначается дважды в день в течение 12 недель [22–24].

Международное исследование III фазы HALL-MARK-DUAL (AI447–028) было направлено

пациентам, получавшей лечение комбинацией препаратов даклатасвир и асунапревир, продолжали лечение на протяжении дополнительных 12 недель. Пациенты из группы плацебо переходили в другое исследование. В исследование входили пациенты, ранее не получавшие лечение (n=205), а также пациенты, у которых предшествующая терапия пег-ИФН-альфа в комбинации с рибавирином (РИБ) оказалась неэффективной (n=205), была противопоказана или плохо переносилась (n=235);

Таблица 2

Исходные характеристики пациентов [20]

Исходная характеристика	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которые принимали комбинацию ДАК+АСУ (n=205)	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которые принимали плацебо (n=102)	Пациенты с недостаточной эффективностью комбинации пег-ИФН-альфа и РИБ (n=205)	Пациенты с наличием противопоказаний к лечению комбинацией пег-ИФН-альфа и РИБ или ее непереносимостью (n=235)
Возраст в годах, медиана (диапазон значений)	55 (20–79)	54 (22–83)	58 (23–77)	60 (24–77)
Мужчины, n (%)	101 (49)	54 (43)	111 (54)	98 (42)
Раса, n (%)				
Европеоидная	135 (66)	59 (58)	148 (72)	169 (72)
Азиатская	52 (25)	33 (32)	45 (22)	56 (24)
Негроидная	14 (7)	8 (8)	10 (5)	10 (4)
Вариант полиморфизма гена <i>IL28B</i> , n (%)				
СС	76 (37)	—	29 (14)	82 (35)
СТ	101 (49)	—	123 (60)	102 (43)
ТТ	28 (14)	—	50 (24)	41 (17)
Данные отсутствуют	0	—	3 (1)	10 (4)
РНК HCV, n (%)				
<800 000 МЕ/мл	53 (26)	26 (25)	27 (13)	48 (20)
≥800 000 МЕ/мл	152 (74)	76 (75)	178 (87)	187 (80)
Цирроз печени, n (%)	33 (16)	16 (16)	63 (31)	111 (47)
Недостаточный ответ на лечение комбинацией пег-ИФН-альфа и РИБ, n (%)				
Отсутствие ответа	—	—	119 (58)	—
Неполный ответ	—	—	84 (41)	—
Рецидив	—	—	2 (1)	—
Наличие противопоказаний к лечению комбинацией пег-ИФН-альфа и РИБ или ее непереносимости, n (%)				
Депрессия	—	—	—	71 (30)
Анемия/нейтропения	—	—	—	87 (37)
Компенсированный фиброз печени в поздних стадиях /цирроз печени с тромбоцитопенией	—	—	—	77 (33)*

АСУ — асунапревир; ДАК — даклатаксир; РИБ — рибавирин; пег-ИФН-альфа — пегилированный интерферон альфа. * 6 (8%) пациентов имели III стадию фиброза (F3), 70 (91%) — IV стадию (F4); у одного (1%) пациента сведения о стадии фиброза печени отсутствовали.

пациенты имели противопоказания/непереносимость (получавшие и не получавшие ранее терапию пег-ИФН-альфа/РИБ) из-за развития депрессии, анемии, нейтропении, компенсированного фиброза/цирроза (F3/F4) и тромбоцитопении) [25].

Дизайн глобального клинического исследования комбинации препаратов даклатаксир и асунапревир фазы III (HALLMARK-DUAL) представлен на рис. 5.

Наличие объективных признаков декомпенсации функции печени, включая асцит и варикозное расширение вен пищевода, являлось ключевым критерием исключения из клинического исследования. У пациентов из всех групп, получавших комбинацию дакла-

тасвир и асунапревир, был предусмотрен 24-недельный период наблюдения после лечения [25].

Из полученных данных следует, что комбинированная терапия, включающая препараты асунапревир и даклатаксир более эффективна за счет воздействия этих препаратов на различные мишени жизненного цикла ВГС. В комбинированной терапии эти препараты обеспечивают УВО путем ингибирования жизненного цикла вируса и его взаимодействия с гепатоцитом. Это обеспечивает УВО у пациентов ранее не получавших терапию, и, что самое существенное, обеспечивают УВО у пациентов, которым была противопоказана безинтерфероновая терапия (рис. 6).

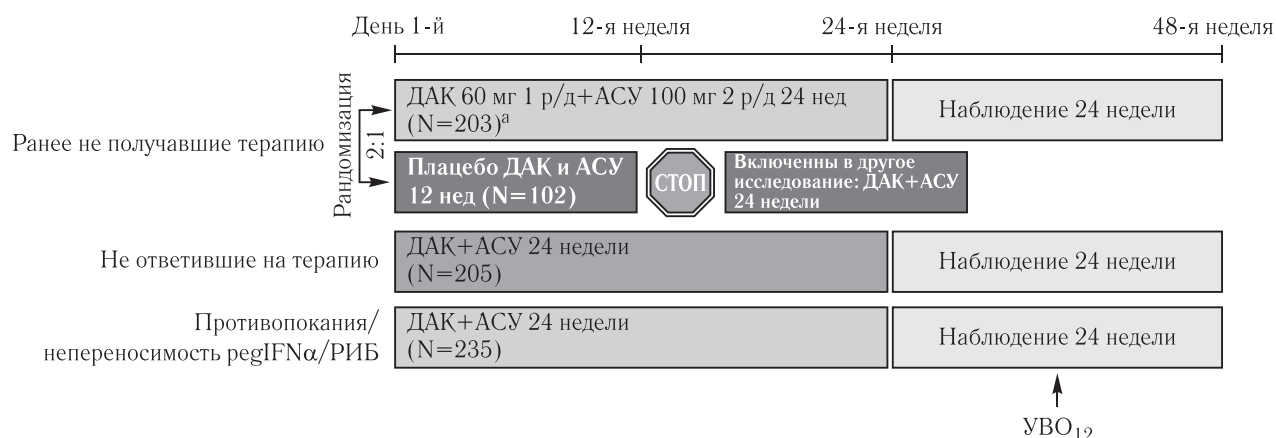


Рис. 5. Дизайн глобального клинического исследования III фазы HALLMARK-DUAL (AI447-28) [25].

Частота достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО₁₂) после завершения лечения (составляла 90% у пациентов, ранее не получавших лечения, 82% — у пациентов, не ответивших на предшествующую терапию пег-ИФН-альфа и РИБ, и 82% — у пациентов с наличием противопоказаний к назначению данной терапии или ее непереносимостью (рис. 6). Частота достижения

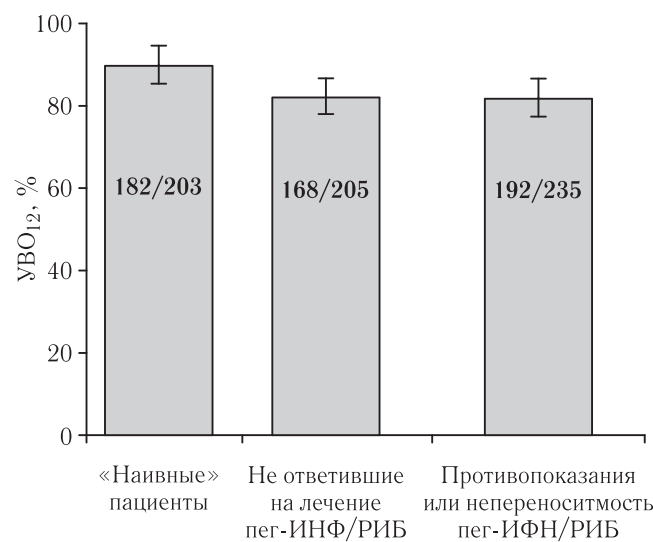


Рис. 6. Вирусологический ответ через 12 недель после окончания терапии.

УВО₁₂ у пациентов с циррозом печени в указанных группах достигала 91%, 87% и 79%, соответственно. Показатели УВО₁₂ были сходными во всех группах пациентов и не зависели от возраста, пола, индекса массы тела или варианта полиморфизма гена *IL28B*.

Независимо от полиморфизма гена *IL28B* данная терапия рекомендована всем пациентам с продвинутым фиброзом/циррозом и тромбоцитопенией.

Показатели безопасности во время лечения исследуемыми препаратами приведены в таблице 3.

Среди пациентов, ранее не получавших лечения, показатели безопасности на 12-й неделе двойного слепого лечения были сходными в группе лечения комбинацией даклатасвир и асунапревир и в группе плацебо. В общей выборке пациентов наиболее частые нежелательные явления (НЯ) включали головную боль, утомляемость, диарею, тошноту и астенический синдром. Среди пациентов, получавших комбинацию препаратов даклатасвир и асунапревир, наиболее частой причиной досрочного исключения из исследования вследствие НЯ (частота данных случаев составляла 1,6%) являлось повышение уровней АСТ и АЛТ. У всех 7 досрочно выбывших пациентов наблюдалось исчезновение НЯ после отмены лечения, а у 6 из них был достигнут УВО₁₂.

Транзиторное повышение уровней АЛТ и АСТ более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы было выявлено у 15 (2%) пациентов и у 12 (2%) пациентов соответственно. При этом частота возникновения данных НЯ была сходной у пациентов с наличием и с отсутствием цирроза печени (АЛТ: 1% и 3%; АСТ: 1% и 2%). Серьезные НЯ во время лечения исследуемыми препаратами имели место у 39 (6%) пациентов.

Возникновение нежелательных явлений привело к отмене лечения у 1,6% пациентов. Прекращение терапии исследуемыми препаратами часто было обусловлено повышением уровня АЛТ или АСТ, которое устранялось после отмены лечения. Смертельные случаи не были зарегистрированы. В 4 случаях было заключено, что возникновение серьезных НЯ связано с применением ДАК, АСУ или обоих препаратов (2 случая фибрилляции предсердий в группе пациентов с противопоказаниями к лечению комбинацией пег-ИФН-альфа и РИБ или ее непереносимостью и по одному случаю повышения уровня АЛТ и повышения уровней

Таблица 3

Показатели безопасности во время лечения исследуемыми препаратами [25]

Показатель, n (%)	От исходного визита до 12-й недели (платцебо-контролируемая фаза)		От исходного визита до завершения лечения*		
	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которые принимали комбинацию ДАК + АСУ (n=205) [†]	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которые принимали платцебо (n=102)	Пациенты, ранее не получавшие лечения, которые принимали комбинацию ДАК + АСУ (n=205)	Пациенты с недостаточной эффективностью комбинации пет-ИФН-альфа и РИБ (n=205)	Пациенты с наличием противопоказаний к лечению комбинацией пет-ИФН-альфа и RBV или ее непереносимостью (n=235)
Серьезные НЯ	7 (3)	1 (1)	12 (6)	11 (5)	16 (7)
НЯ, приведшие к досрочному завершению участия в исследовании	3 (1)	0	6 (3)	2 (1)	2 (1)
Частые нежелательные явления, которые регистрировались у ≥10% из любой группы					
Головная боль	42 (20)	17 (17)	50 (24)	50 (24)	59 (25)
Утомляемость	35 (17)	18 (18)	43 (21)	45 (22)	52 (22)
Диарея	22 (11)	10 (10)	24 (12)	28 (14)	51 (22)
Тошнота	23 (11)	12 (12)	25 (12)	22 (11)	28 (12)
Астенитический синдром	4 (2)	1 (1)	4 (2)	12 (6)	25 (11)
Отклонения показателей лабораторных исследований III или IV степени тяжести					
АЛТ в 5,1—10 раз выше ВГН	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	3 (1)	3 (1)
АЛТ более чем в 10 раз выше ВГН	3 (1)	0	6 (3)	1 (<1)	1 (<1)
АСТ в 5,1—10 раз выше ВГН	1 (<1)	1 (1)	5 (2)	1 (<1)	2 (1)
АСТ более чем в 10 раз выше ВГН	2 (1)	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Общий билирубин в 2,6—5 раз выше ВГН [‡]	0	1 (1)	1 (<1)	0	2 (1)
Абсолютное количество нейтрофилов от 0,5 до <0,75×10 ⁹ в 1 л	0	0	0	1 (<1)	2 (<1)
Абсолютное количество нейтрофилов <0,5×10 ⁹ в 1 л	2 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)
Количество лимфоцитов от 0,35 до <0,5×10 ⁹ /л	0	0	1 (<1)	0	4 (2)
Количество лимфоцитов <0,35×10 ⁹ /л	0	0	0	2 (1)	1 (<1)
Количество тромбоцитов от 25 до <50×10 ⁹ /л ^{\$}	0	0	0	1 (<1)	10 (4)
Уровень гемоглобина — 70—89 г/л	0	0	0	1 (<1)	0
Уровень гемоглобина ниже 70 г/л	0	1 (1)	0	0	0
МНО в 2,1—3 раза выше ВГН	0	0	1 (<1)	0	0
МНО более чем в 3 раза выше ВГН	0	0	0	0	1 (<1)

НЯ — нежелательное явление; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АСУ — асунапревир; ДАК — даклатасвир; МНО — международное нормализованное отношение; ВГН — верхняя граница нормы. * Период с момента приема первых доз исследуемых препаратов и до конца первой недели после завершения лечения. [†] Группа пациентов, имевших отклонения показателей лабораторных исследований III или IV степени тяжести, насчитывает 203 человека, так как 2 пациента выбыли из исследования до проведения первого лабораторного обследования. [‡] Случаи повышения уровня билирубина более чем в 5 раз относительно ВГН отсутствовали. [§] Случаи уменьшения количества тромбоцитов ниже 25×10⁹/л отсутствовали.

ферментов печени в группе пациентов, ранее не получавших лечения) [25].

Анализ эффективности терапии включал только пациентов, которые получали лечение комбинацией препаратов даклатасвир и асунапревир. Контрольными точками исследования являлись показатели частоты достижения УВО₁₂ (уровень РНК ВГС — ниже 25 МЕ/мл при отрицательном или положительном результате качественного исследования на наличие РНК ВГС) у пациентов, ранее не получавших лечения, и у пациентов, которые не ответили на терапию комбинацией пег-ИФН-альфа и РИБ. В рамках первичного анализа данных пациенты с отсутствующими данными о достижении УВО₁₂ считались не ответившими на лечение. Кроме того, показатели УВО₁₂ анализировались на 12-й неделе после завершения лечения и позднее [25].

Многофакторный регрессионный анализ показал, что среди исходных характеристик заболевания отрицательными предикторами достижения УВО₁₂ являлись: уровень РНК ВГС $\geq 800\,000$ МЕ/мл (при сравнении групп пациентов с уровнем РНК ВГС $< 800\,000$ МЕ/мл и $\geq 800\,000$ МЕ/мл отношение шансов (ОШ) составляло 3,38; $p=0,006$), а также инфицирование штаммами вируса с мутациями, ассоциированными с лекарственной устойчивостью — NS5A-L31M,V (при сравнении групп пациентов с отсутствием и наличием данной мутации показатель ОШ составлял 15,03; $p<0,0001$) или NS5A-Y93H (при сравнении групп пациентов с отсутствием и наличием данной мутации показатель ОШ составлял 13,69; $p<0,0001$).

Выявление полиморфизмов генов NS5A и/или NS3 ВГС позволяет предсказать исход противовирусной терапии. При наличии полиморфизмов NS5A-L31 и NS5A-Y93 уровень достижения УВО снижается. При анализе изолятов, пригодных для генотипирования (ген NS5A — 599 пациентов; ген NS3 — 634 пациента), мутация NS5A-L31 ВГС была выявлена у 27 пациентов (УВО₁₂ был достигнут у 11 пациентов), мутация NS5A-Y93 — у 48 пациентов (УВО₁₂ — у 18 пациентов), а мутация NS3-D168 — у 4 пациентов (УВО₁₂ — у 2 пациентов). Наиболее частые лекарственно-индуцированные мутации на момент или после выявления вирусологической неудачи включали мутации NS5A-L31 (у 49 из 78 пациентов), NS5A-Y93 (у 45 из 78 пациентов) и NS3-D168 (у 76 из 83 пациентов). Все 3 перечисленные мутации вируса были обнаружены у 61 из 79 пациентов с наличием ключевых мутаций

генов NS5A и NS3 на момент выявления вирусологической неудачи. Исходное наличие других мутаций генов NS5A и NS3, за исключением перечисленных трех, не оказывало влияния на показатели вирусологического ответа [25].

Генетический барьер резистентности ВГС к терапии даклатасвиром проявляется в низкой или умеренной степени при замене одного или двух пар оснований в гене NS5A ВГС. Тем не менее, этих нуклеотидных замен достаточно для возникновения резистентности ВГС к даклатасвиру. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* были выявлены ключевые варианты генов ВГС, которые могут повлиять на результаты лечения. В таблице 4 представлены ключевые варианты генов (в конечном итоге замены аминокислотных остатков) для различных генотипов ВГС, обуславливающих резистентность к даклатасвиру [26–28]. По степени резистентности к терапии даклатасвиром генотипы ВГС располагаются в следующем порядке 1b>4a>5a>6a>1a>2a>3a>2a [28].

У пациентов с генотипом 1 замена L31 (лейцин) на Y93 (тирозин) является наиболее важной, которая определяет резистентность ВГС как с генотипом 1a, так и с генотипом 1b. При этом необходимо отметить, что носители этих вариантов полиморфизмов являются чувствительными к терапии другими ПППД и интерферонам. Таким образом, с учетом полиморфных вариантов генов ВГС для достижения высокого УВО, можно осуществлять персонализированный подход при подборе схем противовирусной терапии с включением нескольких ПППД. В исследованиях *in vitro*, проведенных на клеточных линиях с использованием дикого штамма ВГС и ВГС, устойчивого к комбинации даклатасвир и асунапревир, были предложены альтернативные комбинации ПППД в случае неудачи применения комбинации даклатасвира и асунапревира. Например, даклатасвир и софосбувир или даклатасвир, асунапревир и беклабувир [26–28].

Результаты применения препаратов даклатасвир и асунапревир в комбинации с различными препаратами прямого противовирусного действия, а также с препаратами пегасис и рибавирин представлены в таблице 5.

Как видно из приведенных данных, при пероральном приеме даклатасвир и асунапревир давали высокий эффект у пациентов ранее не получавших терапию, т.е. у 96%, а также у больных с рецидивом. Менее успешный результат был при использовании теллапревира комбинации с пегасисом и рибавирином — 89%.

Таблица 4
Основные варианты генов ВГС, обуславливающие резистентность к даклатасвиру

Генотип ВГС	Варианты замен аминокислотных остатков
1a	*L31M/V, Y93C/H/N, M28T, Q30E/H/R, P32L
1b	L31V/F, Y93H
2a	F28S, L31M
3a	Y93H, E92K
4a	L30H, R30G
5a	L31F, K56R
6a	P32L

*L — лейцин, M — метионин, Y — тирозин, V — валин, H — гистидин, N — аспарагин, Q — глутамин, R — аргинин, P — пролин, F — фенилаланин, G — глицин.

только у 950 пациентов определен генотип ВГС: генотип 1b — 500 (52,6%) пациентов, генотип 2 — 120 (12,6%) пациентов и генотип 3 — 330 (37,4%) пациентов [32]. Для лечения пациентов с ВГС с генотипом 3 в перспективе планируется лечение даклатасвиром в комбинации с софосбувиром (табл. 6).

Весьма существенно преимущество даклатасвира при лечении пациентов с ВГС и ВИЧ-коинфекцией с учетом комбинации даклатасвира и асунапревира с антиретровирусными препаратами. Лечение даклатасвиром при ВГС и ВИЧ-коинфекции может применяться в безинтерфероновой схеме.

Установлена возможность сочетанного применения даклатасвира и асунапревира с группами

Таблица 5
ЭффективностьПППД фазы III клинических испытаний по данным международных исследований

Протокол	Группы лечения	Режим лечения	Длительность лечения (недели)	Устойчивый вирусологический ответ
(HALLMARK-DUAL) Worldwide [25]	Наивные генотип 1b (n=203)	ДАК 60 мг АСУ 100 мг 2 раза в день	12	УВО12 90%
	Наивные генотип 1b (n=205)	ДАК 60 мг АСУ 100 мг 2 раза в день	12	УВО12 82%
	Получавшие лечение (n=235)	ДАК 60 мг АСУ 100 мг 2 раза в день	12	УВО12 82%
Japan [29]	Наивные генотип 1b (n=230)	ТЕП/пег-ИНФ /РИБ *12 нед. пег-ИНФ/РИБ (n=111)	24	УВО12 62%
		ДАК 60 мг АСУ 100 мг (n=119)	24	УВО12 89%
	С рецидивом	ДАК 60 мг АСУ100 мг (n=22)		УВО12 96%
(ALLY-3) USA[30] (UNITY-1) Worldwide [31]	Наивные генотип 3 (n=101)	ДАК 60 мг СОФ 400 мг	12	УВО12 90%
	Наивные генотип 3 (n=51)	ДАК 60 мг СОФ 400 мг	12	УВО12 86%
	Наивная генотип 1 (n=312)	ДАК 30 мг АСУ 200 мг БЕК150 мг	12	УВО12 92%
	Не ответчики генотип 1 (n=103)	ДАК 30 мг АСУ 200 мг БЕК 150 мг		УВО12 89%

ДАК — даклатасвир; АСУ — асунапревир; СОФ — софосбувир; пег-ИНФ — пегилированные интерфероны; РИБ — рибавирин; БЕК — беклабувир.

Даклатасвир является эффективным препаратом для комбинации его с другими противовирусными препаратами софосбувиром и симепривиром. Изменения дозировок даклатасвира и асунапревира не требуется у больных с нарушением функции почек и компенсированном диабете. Следует отметить, что при исследовании безопасности препарата не было выявлено достоверных отличий по сравнению с группой плацебо.

Большим преимуществом даклатасвира является его возможность назначения при лечении ВГС всех генотипов, в особенности генотипа 3. Возможности лечения генотипа 3 ограничены. В регистре Санкт-Петербурга числится 21 802 пациента с ХГС. Из них

препаратов НИОТ (нуклеози(ти)дными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеози(ти)дными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторами протеазы (ИП), ингибиторами интегразы (ИИ) и ингибиторами вхождения (ИВ) [39].

НИОТ: абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир и зидовудин.

ННИОТ: рилпивирин.

ИП: дарунавир/ритонавир, лопинавир

ИИ и ИВ: долутегравир, маравирик и ралтегравир.

Низкая совместимость отмечена при сочетании даклатасвира и асунапревира со следующими препаратами [40].

Таблица 6

**Возможности использования препаратов прямого
противовирусного действия для лечения вирусного гепатита С [19, 20, 22, 33–38]**

Генотип/режим	ДАК+АСУ	СОФ+РИБ	СОФ+ЛЕД	ПАР/г ОМБ +ДАС	ПАР/г+ОМБ	СОФ+СИМ	СОФ+ДАК
Генотип 1a	24 нед.	—	8–12 нед.	12 нед. + РИБ	—	12 нед.	12 нед.
Генотип 1b	24 нед.	—	8–12 нед.	12 нед.	—	12 нед.	12 нед.
Генотип 2	24 нед.	12 нед.	—	—	—	—	12 нед.
Генотип 3	—	24 нед.	—	—	—	—	12 нед.
Генотип 4	—	—	12 нед.	—	12 нед.+РИБ	12 нед.	12 нед.
Генотип 5 или 6	—	—	12 нед.	—	—	—	12 нед.

СОФ — софосбувир; СИМ — симепревир; ЛЕД — ледипасвир; ПАР/г — паритапревир, усиленный ритонавиром; ОМБ — омбитасвир; ДАС — дасабувир; ДАК — даклатасвир, АСУ — асунапревир.

ННИОТ: эфавиренз, невирапин.

ИН: атазанавир, атазанавир/ритонавир.

ИИ: элвитагравир/комбицистат.

В таблице 7 приведены рекомендации комбинированной терапии даклатасвиром и софосбувиром для пациентов ранее не получавших лечения или с неудачей лечения пег-ИФН-альфа/рибавирином с моноинфекцией ВГС или с ВГС и ВИЧ-коинфекцией с или без компенсированного цирроза при всех генотипах ВГС.

чивого ответа таких пациентов необходимо наблюдать в течение 5 лет [43].

Существенно ответить, что лечение ДАК при моно- или коинфекции ВИЧ и ВГС может применяться в безинтерфероной схеме терапии. Это показал мониторинг вирусной нагрузки у больных с ВГС и ВИЧ-коинфекцией.

При лечении пациентов с ВГС и ВИЧ-коинфекцией очень важно учитывать сочетание с антиретровирусными препаратами (EASL, 2015) (табл. 9).

Таблица 7

Лечение ВГС-моноинфекции или ВГС с ВИЧ-коинфекцией с помощью комбинации даклатасвира и софосбувира [2, 41]

Генотип ВГС	ВГС или ВГС/ВИЧ без компенсированного цирроза, включая пациентов ранее не получавших лечения или с неудачей лечением пег-ИФН-альфа/рибавирин	ВГС или ВГС/ВИЧ с компенсированным циррозом, включая пациентов ранее не получавших лечения или с неудачей лечением пег-ИФН-альфа/рибавирин
Генотип 1	12 недель без рибавирина	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина
Генотип 2	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
Генотип 3	12 недель без рибавирина	24 недели с рибавирином
Генотип 4	12 недель без рибавирина	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина
Генотип 5 или 6	12 недель без рибавирина	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина

Существенно отметить применение комбинации ДАК и АСУ в лечении ВГС генотипа 3. Лучшей комбинацией ПППД является комбинация СОФ с NS5A ингибиторами (ДАК и ЛЕД), которые при лечении в течение 24 недель дают ингибирование репликации вируса [42].

Пациенты с ВГС с генотипом 1 и ВИЧ-коинфекцией получали терапию софосбувиром и даклатасвиром в течение 12 недель, УВО был достигнут у 98% пациентов. Положительный результат был получен при комбинации препаратов софосбувира и ледипасвира, а также у пациентов с циррозом печени в сочетании с софосбувиром и симепревиrom (табл. 8). Для проверки достоверности устой-

Комбинированное применение даклатасвира с асунапревиром при генотипе 1b, дают наилучший ответ без использования интерферонов [47]. Многочисленные исследования, проведенные в различных странах, показали, что возможны вариации дозы даклатасвира. Например, у пациентов ранее не получавших терапию, доза даклатасвира составляет 30 мг. У больных с гепатитом С и с ВИЧ-коинфекцией достигается УВО, равный 93%. Такая вариация дозировок препарата с учетом состояния пациента и возможности комбинации его с другими препаратами и различных генотипов вируса и даже в ситуации у пациентов с ВИЧ-коинфекцией ставит этот препарат в осо-

Таблица 8

Клинические исследования фазы III, пациенты с ВГС и ВИЧ-коинфекцией [43]

CROI 2015	Режим терапии	№	УВО ₁₂	Лечение первичных больных	Лечение ранее получавших терапию	Без цирроза печени	Цирроз печени
151LB (ALLY-2)	СОФ и ДАК, 12 недель	127	97%	96% (80/83)	98% (43/44)	98% (98/100)	91% (20/22)
151LB (ALLY-2)	СОФ и ДАК, 8 недель	41	76%	76%	NA	78% (28/36)	60% (3/5)
152LB (ION-4)	СОФ и ЛЕД, 12 недель	327	96%	95% (138/146)	97% (175/181)	96% (250/260)	94% (63/67)

бый ряд ПППД. Как указано в завершенных экспериментальных исследованиях пациентов с компенсированным циррозом с низким уровнем альбумина и тромбоцитами менее 50 клеток/мл помогают достичь успеха у 93–98% пациентов. Лечение пациентов с гемофилией даклатасвиром в комбинации с рибавирином и интерфероном в течение 12 недель также позволяет рассчитывать на благоприятный исход.

Заключение. Новые препараты прямого противовирусного действия — препараты даклатасвир и асунапревир одобрены для применения в Россий-

ской Федерации. Будучи препаратами, действующими на разные мишени, в комбинации друг с другом, они продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность и безопасность в режимах терапии без интерферона и рибавирина и в том числе при лечении пациентов с компенсированным циррозом (класс А, В по Child-Pugh) независимо от предшествующей терапии.

Даклатасвир имеет существенное преимущество по сравнению с другими ПППД, так как он эффективен в комбинированных схемах терапии с другими противовирусными препаратами (софосбуви-

Таблица 9

Эффективность даклатасвира в фазе III клинических исследований в специальных группах пациентов [24, 44–45]

Исследование	Пациенты	Режим терапии	Длительность	УВО ₁₂
Muir et al. (UNITY-2)	Не получавшие лечение, генотип 1	ДАК 30 мг АСУ 200 мг БАК 150 мг 2 раза/день, n=57	12	93
		ДАК 30 мг АСУ 200 мг БАК 150 мг РИБ 2 раза/день, n=55	12	98
Компенсированный цирроз	Не ответившие на лечение, генотип 1	ДАК 30 мг АСУ 200 мг БАК 150 мг 2 раза/день, n=45	12	87
		ДАК 30 мг АСУ 200 мг БАК 150 мг РИБ 2 раза/день, n=45	12	93
NCT01471574 ВГС/ВИЧ	Не получавшие лечение, генотип 1	ДАК 30 мг пег-ИНФ/РИБ ДАК 60 мг пег-ИНФ/РИБ ДАК 90 мг пег-ИНФ/РИБ	24 ДАК; 24 или 8 пег-ИНФ/РИБ	В процессе
Прогрессирующий цирроз или после трансплантации печени (ALLY-1) [45]	Не получавшие лечение, не ответившие на лечение, все генотипы	ДАК 60 мг СОФ 400 мг РИБ	12	83
ВГС/ВИЧ (ALLY-2) [46]	После трансплантации печени	ДАК 60 мг СОФ 400 мг РИБ	12	94
	Не получавшие лечение, все генотипы	ДАК 60 мг СОФ 400 мг, n=50	8	76
		ДАК 60 мг СОФ 400 мг, n=101	12	97
	Не ответившие на лечение, все генотипы	ДАК 60 мг СОФ 400 мг, n=52	12	97
NCT01741545 (MAGNITUDE) гемофилия	Не получавшие лечение, не ответившие на лечение, генотипы 1b и 4	ДАК 60 мг (12 недель), лямбда/РИБ	24	В процессе
	Не получавшие лечение, не ответившие на лечение, генотипы 2 и 3	ДАК 60 мг пег-ИФН/РИБ	12	

ром и симепревиrom), может применяться при лечении ВИЧ-коинфекции и гемофилии, когда имеются ограничения в выборе препаратов.

У пациентов с нарушениями функции почек или компенсированным циррозом не требуется изменение дозировок даклатавира и асунапревира.

При сравнении профиля безопасности препаратов и плацебо не было выявлено достоверных различий. Компания Bristol-Myers Squibb закончила клинические исследования схемы, включающей даклатавир, асунапревир и новый ингибитор NS5B беклабувир. Это расширит возможности применений препаратов для лечения ВГС в стадии

фиброза F4A. Планируется усиление терапевтической эффективности даклатавира и асунапревира с введением в схему лечения ненуклеозидного ингибитора NS5B — беклабувира (BMS-791325). Продолжаются исследования 3 фазы: UNITY 1 и UNITY 2. Даклатасвир также изучается в комбинации с другими прямыми противовирусными препаратами (софосбувир, VX-135 и симепревир). Это в недалеком будущем расширит возможности противовирусной терапии ВГС-инфекции.

Благодарность: РНФ № 14-50-00069, Рег. № ИАС НИД 0.53.1740.2014: «Трансляционная биомедицина в СПбГУ».

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Hepatitis C key facts. WHO fact sheet No 164. April, 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (accessed June 9, 2014).
2. The European Association for the Study of the Liver (EASL) // Recommendations on treatment of hepatitis C. — 2015.
3. Manos M.M., Shvachko V.A., Murphy R.C., Arduino J.M., Shire N.J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in a diverse US integrated health care population // J. Med. Virol. — 2012. — 84. — P. 1744–1750.
4. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // Hepatology 2009. — Vol. 49. — P. 1335–1374.
5. Negro F., Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection // Liver. Int. 2011. — Vol. 31 (suppl 2). — P. 1–3.
6. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А., Маевская М. В., Знойко О.О., Максимов С.Л., Маев И.В., Павлов Ч.С., Малышев Н.А., Блохина Н.П., Никитин И. Г., Михайлов М.И., Кожевникова Г.М., Лобзин Ю.В., Рахманова А.Г., Жданов К.В., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Богомолов П.В., Мойсюк Я.Г., Чжао А.В. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С МЗРФ. — М., 2013. — 91 с. Ivashkin V.T., Yutuk N.D., Klimova E.A., Maevskaya M. V., Znojko O.O., Maksimov S.L., Maev I.V., Pavlov Ch.S., Malishev N.A., Blokhina N.P., Nikitin I. G., Mikhaylov M.I., Kozhevnikova G. M., Lobzin Yu.V., Rakhmanova A.G., Zhdanov K.V., Chulanov V.P., Shakhgil'dyan I.V., Bogomolov P.V., Moyjsyuk Ya.G., Chzhao A.V. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitom S MZRF. — М., 2013. — 91 pp.
7. Бакулин И.Г. Можно ли говорить о смене парадигмы при лечении хронического гепатита С? // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — 43. — С. 36040. Bakulin I.G. Mozhno li govorit' o smene paradigmat pri lechenii khronicheskogo gepatita S? // Ehfektivnaya farmakoterapiya. — 2014. — 43. — P. 36–40.
8. Бацких С.Н. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С : смена препаратов или новая парадигма лечения? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24, № 4. — С. 23–31. Backikh S.N. Bezinterferonovaya terapiya khronicheskogo gepatita S : smena preparatov ili novaya paradigma lecheniya? // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. — 2014. — Vol. 24, No. 4. — P. 23–31.
9. Знойко О.О. Трудный пациент с гепатитом С и что изменится с приходом безинтерфероновой терапии // Инфекционные болезни. Новости. Лечение. Обучение. — 2014. — № 2. — С. 60–66. Znojko O.O. Trudniy patient s gepatitom S i chto izmenitsya s prikhodom bezinterferonovoy terapii // Infektsionnye bolezni. Novosti. Lechenie. Obuchenie. — 2014. — No. 2. — P. 60–66.
10. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С (1 генотип) в России: затраты и эффективность // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 91–98. Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N., Lobzin Yu.V. Protivovirusnaya terapiya khronicheskogo gepatita S (1 genotip) v Rossii: zatraty i ehfektivnost' // Zhurnal infekologii. — 2015. — Vol. 7, No. 1. — P. 91–98.
11. AbbVie // press release 2014. — Accessed 21-03-14.
12. Manns M.P., von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C — one pill fits all? // Nat Rev Drug Discov. — 2013. — Vol. 12. — P. 595–610.
13. Pawlotsky J.M. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges // Gastroenterology. — 2014. — Vol. 146. — P. 1176–1192.

14. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection // *Hepatology*.— 2014.— Vol. 59.— P. 2083–2091.
15. Gao M. Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex inhibitors // *Curr Opin Virol*.— 2013.— Vol. 3.— P. 514–520.
16. Suzuki Y., Ikeda K., Suzuki F. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options // *J. Hepatol*.— 2013.— Vol. 58.— P. 655–662.
17. Chayama K., Takahashi S., Toyota J. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders // *Hepatology*.— 2012.— Vol. 55.— P. 742–748.
18. McPhee F., Sheaffer A.K., Friborg J. Preclinical profile and characterization of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032) // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 2012.— Vol. 56.— P. 5387–5396.
19. Everson G.T., Sims K.D., Rodriguez-Torres M. 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.— Vol. 146.— P. 420–429.
20. Rigat K.L., Lu H., Wang Y.K. Mechanism of inhibition for BMS-791325, a novel non-nucleoside inhibitor of hepatitis C virus NS5B polymerase // *J. Biol. Chem.*— 2014.— Vol. 289 (48).— P. 33456–33468.
21. SBASSE Biology Seminars — 2013 Lahore University of Management Sciences LUMS <http://pakmed.net/college/>
22. Manns M.P., von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C — one pill fits all? // *Nat Rev Drug Discov*.— 2013.— Vol. 12.— P. 595–610.
23. Poordad F., Sievert W., Mollison L., Bennett M. Fixed-dose combination therapy with daclatasvir, asunaprevir, and beclabuvir for noncirrhotic patients with HCV genotype 1 infection // *JAMA*.— 2015.— Vol. 313.— P. 1728–1735.
24. Muir A.J., Poordad F., Lalezari J., et al. Daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis // *JAMA*.— 2015.— Vol. 313.— P. 1736–1744.
25. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., et al. on behalf of the HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study // *Lancet*.— 2014.— Nov 1.— 384 (9954).— p. 1597–1605.
26. Fridell R.A., Qiu D., Wang C., Valera L., Gao M. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an *in vitro* replicon system // *Antimicrob Agents Chemother.*— 2010.— Vol. 54.— P. 3641–3650.
27. Fridell R.A., Wang C., Sun J.H., et al. Genotypic and phenotypic analysis of variants resistant to hepatitis C virus nonstructural protein 5A replication complex inhibitor BMS-790052 in humans: *in vitro* and *in vivo* correlations // *Hepatology*.— 2011.— Vol. 54.— P. 1924–1935.
28. Wang C., Jia L., O'Boyle D.R. et al. Comparison of daclatasvir resistance barriers on NS5A from hepatitis C virus genotypes 1 to 6: implications for cross-genotype activity // *Antimicrob Agents Chemother.*— 2014.— Vol. 58.— P. 5155–5163.
29. Chayama K., Takahashi S., Toyota J., et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5a inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C Virus genotype 1b-infected null responders // *Hepatology*.— 2012.— Vol. 55.— P. 742–748.
30. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study // *Hepatology*.— 2015.— Vol. 61.— P. 1127–1135.
31. Poordad F., Sievert W., Mollison L., et al. UNITY-1 Study Group. Fixed-dose combination therapy with daclatasvir, asunaprevir, and beclabuvir for noncirrhotic patients with HCV genotype 1 infection // *JAMA*.— 2015.— Vol. 313(71).— P. 1728.—1735.
32. Рахманова А.Г., Романова С.Ю., Фирсов С.Л. Система этапного лечения больных хроническим гепатитом В и С (ХГВ и ХГС) в инфекционных стационарах и поликлиниках города (по материалам городской противовирусной комиссии Санкт-Петербурга) // *Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням*. М.—2014.— С. 264.
Rakhmanova A.G., Romanova S.Yu., Firsov S.L. Sistema etapnogo lecheniya bolnykh khronicheskim gepatitom V i S (KhGV i KhGS) v infekcionnykh stacionarah i poliklinikakh goroda (po materialam gorodskoy protivovirusnoy komissii g. Sankt-Peterburga) // *Materialih VI Ezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infekcionnym boleznyam*. М.—2014.— P. 264.
33. Исаков В.А. Ингибитор комплекса репликации NS5A в основе безинтерферонной терапии хронического гепатита С // *EASL. Endorsed event*. Белые ночи гепатологии, Санкт-Петербург.— 2015.— С. 66–69.
Isakov V.A. Ingibitor kompleksa replikacii NS5A v osnove bezinterferonnoj terapii khronicheskogo gepatita S // *EASL. Endorsed event*. Belihe nochi gepatologii, Sankt-Peterburg.— 2015.— P. 66–69.
34. Жданов К.В. Исследование эффективности софосбувира-содержащего режима при 1 и 3 генотипах ВГС у российских пациентов Первый шаг на пути элиминации гепатита С в России // *EASL. Endorsed event*. Белые ночи гепатологии, Санкт-Петербург.— 2015.—С. 75–77.
Zhdanov K.V. Issledovanie ehffektivnosti sofosbuvira-soderzhathego rezhima pri 1 i 3 genotipakh VGS u rossiyskikh pacientov Perviyh shag na puti ehliminacii gepatita S v Rossii // *EASL. Endorsed event*. Belihe nochi gepatologii, Sankt-Peterburg.— 2015.—P. 75–77.
35. Бакулин И. Тяжелые» категории пациентов с хроническим гепатитом С: возможности терапии // *EASL. Endorsed event*. Белые ночи гепатологии.— 2015.— С. 70–71.
Bakulin I. Tyazhelihe» kategorii pacientov s khronicheskim gepatitom S: vozmozhnosti terapii // *EASL. Endorsed event*. Belihe nochi gepatologii.— 2015.— P. 70–71.

36. Pawlotsky J.M. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges // Gastroenterology. — 2014. — Vol. 146. — P. 1176–1192.
37. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection // N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 370. — P. 211–221.
38. Zeuzem S., Hezode C., Bronowicki J-P, et al. Daclatasvir in combination with simeprevir $\pm$ ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection // Top. Antivir. Med. — 2014. — Vol. 22. — P. 34–35.
39. Piroth L., Paniez H., Taburet A.M., et al. ANRS HC30 QUADRIH Study Group. High Cure Rate With 24 Weeks of Daclatasvir-Based Quadruple Therapy in Treatment-Experienced, Null-Responder Patients With HIV/Hepatitis C Virus Genotype 1/4 Coinfection: The ANRS HC30 QUADRIH Study // Clin. Infect. Dis. — 2015 May 14.
40. Bifano M., Hwang C., Oosterhuis B., Hartstra J., Grasela D., Tiessen R., Velinova-Donga M., Kandoussi H., Sevinsky H., Bertz R. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir // Antivir Ther. — 2013. — Vol. 18(7). — P. 931–940.
41. Fontaine H., Lacombe K., Dhiver C., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HIV-HCV co-infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program // J Hepatol. — 2015. — 62(Suppl. 2). — S275.
42. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Review article: the efficacy and safety of daclatasvir in the treatment of chronic hepatitis C virus infection // Aliment Pharmacol Ther. — 2015. — Vol. 42. — P. 258–272.
43. Luetkemeyer A.F., Wyles D.L. CROI2015: highlights of viral hepatitis therapy // Top. Antivir. Med. — 2015. — Vol. 23 (1). — P. 66–76.
44. Forns X., Berenguer M., Herzer K., et al. On-treatment virologic response and tolerability of simeprevir, daclatasvir and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after orthotopic liver transplantation: interim data from the Phase II.
45. Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M., et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study // J. Hepatol. — 2015. — 62 (Suppl. 2). — S. 261–262.
46. Wyles D., Ruane P., Sulkowski M., et al. Daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV/HCV coinfection: ALLY-2 study. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, WA.
47. Lok A.S., Gardiner D.F., Hezode C. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders // J. Hepatol. — 2014. — Vol. 60. — P. 490–499.

Статья поступила: 17.07.2015 г.

Контактная информация: Шаройко Владимир Владимирович sharoyko@gmail.com

Коллектив авторов:

Рахманова Аза Гасановна — д.м.н., профессор, главный инфекционист Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заместитель руководителя СПб Центра СПИД, профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, e-mail: aza.rakhmanova@gmail.com;

Яковлев Алексей Авенирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач клинической больницы им. И.П.Боткина, ул. Миргородская, тел.: +7 (812) 717-28-48, e-mail: iakovlevhome1956@yahoo.com;

Шаройко Владимир Владимирович — д.б.н., доктор медицины, ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинской химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета, Петродворец, Университетский проспект, 26, каб. 4206, тел.: +7 950-014-20-90, e-mail: sharoyko@gmail.com.

Уважаемые читатели журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!

Сообщаем, что открыта подписка на 2016 год.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:
каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**
в объединенном каталоге подписных изданий
ООО «Агентство «Книга –Сервис». — **42177**

Подписная цена на 1-е полугодие 2016 года (2 выпуска) — **950 руб.**