

Даклатасвир в комбинации с софосбувиром ± рибавирином — универсальная пангенотипическая схема противовирусной терапии хронического гепатита С

Э.З. Бурневич^{1,2,3}, Е.Н. Никулкина¹, С.Е. Щаницына¹

¹Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

²Отдел здоровьесберегающих технологий НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ³24 ГКБ ДЗ г. Москвы

В обзоре литературы рассматриваются результаты клинических исследований комбинированной терапии даклатасвиром и софосбувиром ± рибавирином, которые показали высокую эффективность и безопасность этой схемы у пациентов, инфицированных любыми генотипами вируса гепатита С (НСV; 1, 2, 3 и 4).

Ключевые слова. *Хронический гепатит С, лечение, даклатасвир, софосбувир, рибавирин.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 71-76.

Сегодня оптимальным методом противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) считают применение препаратов прямого противовирусного действия без интерферона. Современный этап развития ПВТ характеризуется преобладанием безинтерфероновых схем, выбор которой для конкретного пациента может представлять трудности. Существует уже около двух десятков зарегистрированных и продолжающих изучаться препаратов прямого противовирусной действия. Одна из основных характеристик “идеальной” безинтерфероновой схемы ПВТ у больных ХГС — возможность использования при всех генотипах НСV. При высокой эффективности и хорошей безопасности большинства препаратов именно пангенотипическая активность схемы облегчает выбор варианта ПВТ. Этому требованию отвечают две схемы — софосбувир + велпатасвир ± рибавирин и даклатасвир + софосбувир ± рибавирин. В Российской Федерации первая схема лечения не зарегистрирована, в то время как даклатасвир и софосбувир доступны.

Общая характеристика даклатасвира

Даклатасвир — это пангенотипический прямой ингибитор NS5A-белка НСV — мультифункционального белка, играющего ключевую роль как в репликации НСV RNA, так и в сборке вирионов. Блокада NS5A, таким образом, определяет двойной механизм прямого противовирусного действия препарата, характеризующегося резким снижением уровня вирусной нагрузки в течение уже нескольких часов после приема первой дозы (минимум на $2 \log_{10}$) [1].

Стандартная доза даклатасвира — 60 мг (1 таблетка, которую проглатывают целиком) один раз в сутки неза-

висимо от приема пищи (с едой или без еды). Даклатасвир хорошо и быстро всасывается. Степень связывания с белками плазмы составляет 99%, однако даклатасвир проникает в гепатоциты как за счет пассивного транспорта, так и активно с помощью белков-транспортеров. 88% дозы даклатасвира выводится с калом (53% — в неизменном виде) путем билиарной экскреции и секреции кишечных желез и только 6,6% — с мочой (в основном в неизменном виде). Соответственно, модификация дозы даклатасвира при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не требуется. Следует отметить, что при печеночной недостаточности, соответствующей циррозу печени класса А (5-6 баллов), класса В (7-9 баллов) и класса С (≥ 10 баллов) по Child-Pugh, дозу даклатасвира также не меняют.

Даклатасвир является субстратом СYP3A4 и Р-гликопротеина. Концентрация даклатасвира может значительно увеличиться при применении сильных ингибиторов СYP3A4, в то время как сочетанное применение с умеренными ингибиторами СYP3A4 возможно. При одновременном назначении сильных индукторов СYP3A4 и Р-гликопротеина снижение концентрации даклатасвира может привести к утрате его терапевтического эффекта, поэтому их совместное применение запрещено. При лечении умеренными индукторами СYP3A4 иногда требуется увеличение суточной дозы даклатасвира до 90 мг.

Общая характеристика софосбувира

Софосбувир — нуклеотидный пангенотипический ингибитор основного репликативного фермента — РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B-региона НСV [2]. Софосбувир является пролекарством, которое при внутриклеточном метаболизме трансформируется в фармакологически активный аналог уридинтрифосфата. Стандартная доза софосбувира — одна таблетка 400 мг, которую принимают целиком после еды. После приема внутрь софосбувир быстро всасывается. Софосбувир (в основном в виде неактивного метаболита, покидающего гепатоциты после дефосфорилирования) характеризуется активной секрецией почечными канальцами (на 80%). В полной дозе софосбувир можно назначать только при легком и умеренном нарушении функции почек, в то время как его применение не рекомендуется у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (ско-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

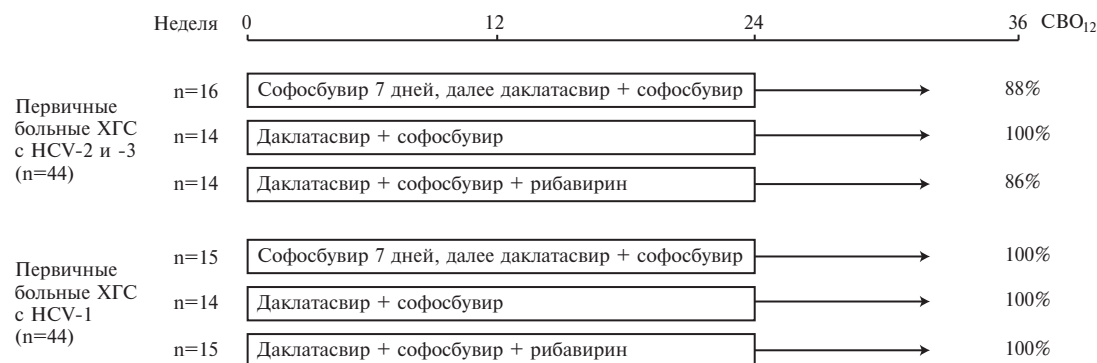


Рис. 1. Дизайн и результаты исследования A1444-040 (часть 1)

рость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²) и у больных, получающих лечение гемодиализом.

Хотя при печеночной недостаточности средней и тяжелой степени площадь под концентрационной кривой софосбувира возрастает на 126% и 143%, а активного метаболита – на 18% и 9% соответственно, тем не менее, софосбувир можно назначать в полной дозе при печеночной недостаточности любой степени.

Софосбувир не является субстратом или ингибитором/активатором печеночных ферментов системы цитохрома P450 (в том числе CYP3A4), а также UGT1A1, OATP-1B1, OATP-1B3, что снижает вероятность межлекарственных взаимодействий. Однако софосбувир (в отличие от неактивного метаболита) является субстратом Р-гликопротеина и BCRP.

Эффективность и безопасность комбинированной терапии даклатасвиром и софосбувиром у пациентов, инфицированных HCV-1, HCV-2 и HCV-3, изучались в исследовании II фазы A1444-040, а затем в исследованиях III фазы ALLY-3 и ALLY-3+. Кроме того, были уточнены аспекты ПВТ даклатасвиром и софосбувиром при инфекции, вызванной HCV-1, HCV-2, HCV-3 и HCV-4, у ВИЧ-коинфицированных больных в исследовании III фазы ALLY-2, а также у больных с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) и с HCV-реинфекцией после трансплантации печени в исследовании III фазы ALLY-1.

Исследование A1444-040

A1444-040 – клиническое исследование II фазы, целью которого было изучение эффективности и безопасности

комбинации даклатасвира 60 мг/сут и софосбувира 400 мг/сут ± рибавирина (1000-1200 мг/сут при HCV-1 и 800 мг/сут при HCV-2 и HCV-3) у первичных больных, инфицированных HCV-1, HCV-2 и HCV-3 (рис. 1), и у больных ХГС, инфицированных HCV-1 и не ответивших на предыдущую “тройную” ПВТ с ингибиторами протеазы (рис. 2) [3]. У всех пациентов, включенных в это исследование, не было признаков ЦП. Важно подчеркнуть, что у 19 из 41 больного, не ответившего на предыдущую ПВТ, были выявлены мутации в NS3-регионе HCV, ассоциирующиеся с резистентностью.

Частота стойкого вирусологического ответа (СВО) при 24-недельной терапии даклатасвиром и софосбувиром у больных с HCV-1 составила 100%, с HCV-2 – 92%, с HCV-3 – 89%. Добавление рибавирина и наличие вводной фазы, во время которой применяли один софосбувир, не влияли на эффективность ПВТ. Частота СВО не зависела от субгенотипа HCV-1, генотипа ИЛ-28В, расы.

Во второй части исследования была установлена сопоставимая высокая частота СВО у больных с HCV-1, получавших 12-недельную ПВТ даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина (рис. 2). Следует отметить, что у больных с HCV-1 при неэффективности предыдущей “тройной” ПВТ с телупревирином или боцепревирином повторное лечение даклатасвиром и софосбувиром (без рибавирина) в течение 24 недель оказалось эффективным в 100% случаев (рис. 2).

Профиль безопасности даклатасвира в комбинации с софосбувиром в исследовании A1444-040 был хорошим: наиболее часто отмечались головная боль и тошнота. В

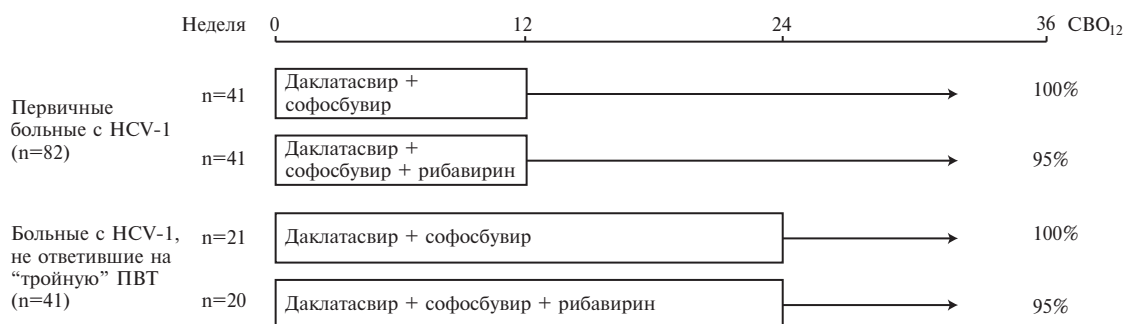


Рис. 2. Дизайн и результаты исследования A1444-040 (часть 2)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

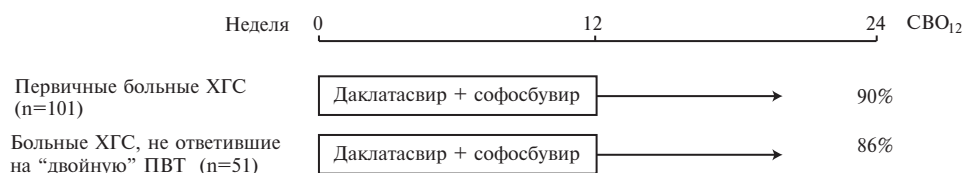


Рис. 3. Дизайн и результаты исследования ALLY-3

2 случаях лечение было прекращено из-за нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (фибромиалгия и инсульт), однако у обоих пациентов был достигнут СВО. Зарегистрированные серьезные НЯ (гастроэнтерит, колит, инсульт, острая почечная недостаточность на фоне дегидратации) не были связаны с принимаемыми препаратами.

На основании результатов исследования A1444-040 был сделан вывод о высокой эффективности и безопасности комбинации даклатасвира с софосбувиром у первичных больных ХГС в течение 24 недель при HCV-2 и HCV-3 и 12 недель при HCV-1. На основании результатов данного исследования была предложена высоко эффективная схема лечения больных, не ответивших на предыдущую "тройную" ПВТ с ингибиторами протеазы. В то же время в это исследование не включали больных ЦП.

Исследование ALLY-3

В клиническом исследовании III фазы ALLY-3 было продолжено изучение эффективности и безопасности даклатасвира и софосбувира (в том числе в течение 12 недель) у первичных больных ХГС с HCV-3 и у больных с HCV-3, не ответивших на предыдущую ПВТ на основе как интерферона- α , так и софосбувира или алиспоривира (рецидив – 61%, частичный ответ – 4%, "нулевой" ответ – 14%, другие варианты – 22%) [4]. Доля пациентов с компенсированным ЦП (METAVIR F4 по биопсии печени + FibroScan >14,6 кПа или FibroTest [или FibroSURE] $\geq 0,75$ + APRI >2) составила 19% (первичные больные) и 25% (больные с неэффективной предыдущей ПВТ).

Общая частота СВО составила 89%, в то числе 90% у первичных больных и 86% у пациентов, не ответивших на предыдущую ПВТ (рис. 3). Эффективность лечения даклатасвиром и софосбувиром не зависела от пола, возраста, стартовой вирусной нагрузки, генотипа ИЛ-28В, однако оказались ниже у больных ЦП (рис. 4).

Исходно ни у одного больного не выявили мутацию L31, ассоциирующуюся с резистентностью, у одного пациента без ЦП имелась мутация M28V (при этом СВО был достигнут). Полиморфизм A30 выявили у 14 из 147 больных (СВО был достигнут у всех 9 пациентов без ЦП и только у 1 из 5 пациентов с ЦП). У 2 из 4 больных ЦП с исходной мутацией A30, не ответивших на ПВТ, определялась мутация Y93H, у одного – мутация A30T (клинически незначимая) и у еще одного – мутация A30K. У других 5 больных с исходной мутацией A30K был достигнут СВО. Мутацию Y93H выявили у 13 из 147 больных. На лечение ответили 6 из 9 больных без ЦП и 1 из 4 больных с ЦП. Таким образом, наличие

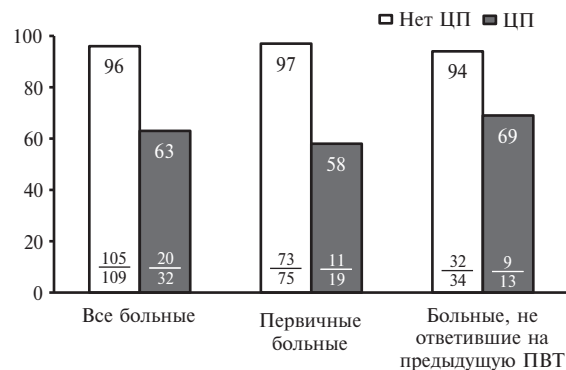
исходного полиморфизма Y93H снижает частоту СВО у больных ЦП с HCV-3 при лечении даклатасвиром с софосбувиром без рибавирина.

Профиль безопасности даклатасвира и софосбувира в данном исследовании был хорошим. НЯ, встречавшиеся по крайней мере у 10% пациентов, включали в себя головную боль (20%), слабость (19%) и тошноту (12%). Ни в одном случае не потребовалось досрочное прекращение лечения из-за НЯ. В 2% случаев отмечено повышение активности липазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы. Общая частота серьезных НЯ составила 1% (у одного больного наблюдалось желудочно-кишечное кровотечение, не связанное с проводимым лечением).

Результаты исследования ALLY-3 подтвердили высокую эффективность 12-недельного курса лечения даклатасвиром с софосбувиром (без рибавирина) у больных с HCV-3 без ЦП, в то время как результаты лечения больных ЦП были несколько хуже за счет высокой частоты рецидива при наличии исходной мутации Y93H в NS5A-локусе HCV.

Исследование ALLY-3+

Для улучшения результатов лечения даклатасвиром и софосбувиром у больных ЦП с HCV-3 предлагалось присоединять рибавирин и/или увеличить длительность ПВТ, тем более, что в исследовании ALLY-3 у 99% больных была достигнута авиремия через 12 недель после начала лечения, однако в дальнейшем часто развивался рецидив HCV-инфекции. Целесообразность данных подходов к лечению у больных с HCV-3 и продвинутым фиброзом (F3 – 25-31% в разных группах) и компенсированным ЦП (F4 в разных группах – 75-69%) изучалась в клиническом исследовании III фазы ALLY-

Рис. 4. Результаты исследования ALLY-3 в зависимости от наличия ЦП (METAVIR F4 при биопсии печени + FibroScan >14,6 кПа или FibroTest (или FibroSURE) $\geq 0,75$ + APRI >2)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



Рис. 5. Дизайн и общие результаты исследования ALLY-3+

3+ (рис. 5) [5]. Стадию фиброза оценивали на основании биопсии (n=10) или эластографии печени (n=40). В исследование включали первичных больных (25-27% в разных группах) и пациентов, не ответивших на предыдущую “двойную” ПВТ (62-63% в разных группах) или ПВТ софосбувиром и рибавирином (11-12% в разных группах).

Общая частота СВО составила 90%. Добавление рибавирина позволило повысить частоту СВО по сравнению с “историческим” контролем (см. результаты исследования ALLY-3). Частота СВО не зависела от продолжительности лечения, т.е. не была подтверждена целесообразность ее увеличения до 16 недель (рис. 5). На эффективность лечения не влияли также пол, масса тела и индекс массы тела, раса, наличие/отсутствие опыта ПВТ, исходная вирусная нагрузка, генотип ИЛ-28В (*rs1297860*), снижение дозы рибавирина, однако результаты лечения у больных с F4 стадией фиброза оказались хуже, чем у пациентов с F3 стадией (рис. 6).

В исследовании ALLY-3+ частота СВО не зависела от полиморфизма в позициях 28, 30, 31 и 93 в NS5A-регионе HCV (табл. 1). Таким образом, присоединение рибавирина к даклатасвиру и софосбувиру позволило преодолеть зависимость частоты СВО от исходного полиморфизма Y93H у больных ЦП.

Профиль безопасности комбинации даклатасвира и софосбувира был хорошим: частота серьезных НЯ составила 8,0% и 11,5% в группе у пациентов, получавших 12-недельную (n=2) и 16-недельную (n=3) ПВТ, соответственно. Случаев досрочного прекращения лечения не было. Все 5 серьезных НЯ не были связаны с проводимой терапией (сонливость, пневмония, базально-клеточная карцинома, атеросклероз и смерть от дилатационной кардиомиопатии). С частотой ≥10% встречались бессонница (27-33%), слабость (25-27%), головная боль (19-29%), раздражительность (8-21%), слабость (8-19%), диарея (4-15%), одышка (8-11%). Выраженная анемия отмечена только у 1 (4%) пациента, получавшего 16-недельную терапию, а увеличение содержания билирубина – у 1 (4%) в обеих группах.

Таким образом, присоединение рибавирина у больных с инфекцией, вызванной HCV-3, и F3 или F4 стадией фиброза печени привело к значительному улучшению результатов лечения. При этом необходимость увеличения продолжительности лечения даклатасвиром, софосбувиром и рибавирином более 12 недель не была подтверждена. Присоединение рибавирина позволило преодолеть зависимость частоты СВО от исходного полиморфизма Y93H у больных с HCV-3 на стадии ЦП.

Исследование ALLY-2

В клиническом исследовании III фазы ALLY-2 изучали эффективность и безопасность комбинированной терапии даклатасвиром и софосбувиром у ВИЧ-инфицированных больных с HCV-1, HCV-2, HCV-3 и HCV-4 (рис. 7) [6,7]. В исследование были включены 203 первичных больных и пациентов, не ответивших на предыдущую “двойную” ПВТ и “тройную” ПВТ с ингибиторами протеазы ПВТ, а также терапию софосбувиром и рибавирином, в том числе с компенсированным ЦП (доля в разных группах – 9-29%, во всей выборке – 14%).

Исследование еще раз подтвердило высокую частоту СВО при 12-недельной ПВТ даклатасвиром и софосбувиром у пациентов со всеми генотипами HCV, однако

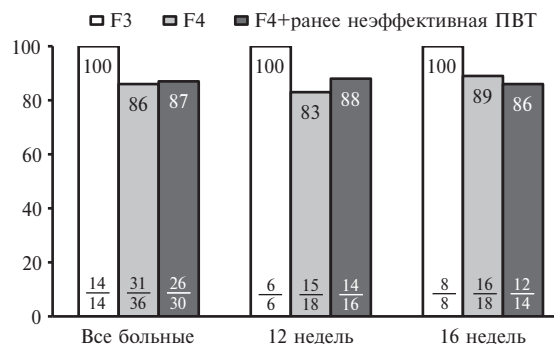


Рис. 6. Результаты исследования ALLY-3+ в зависимости от стадии фиброза (%)

ТАБЛИЦА 1. Частота стойкого вирусологического ответа (%) в исследовании ALLY-3+ в зависимости от исходного полиморфизма региона NS5A HCV

	Даклатасвир + софосбувир + рибавирин 12 недель, n=24	Даклатасвир + софосбувир + рибавирин 16 недель, n=26
M28		
Есть	НП	0
Нет	87,5	96,0
A30		
Есть	100	НП
Нет	83,3	92,3
L31		
Есть	НП	НП
Нет	87,5	92,3
Y93		
Есть	0	100
Нет	91,3	92,0

Примечание: НП – не применимо, так как в этих группах исходно отсутствовали соответствующие мутации

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

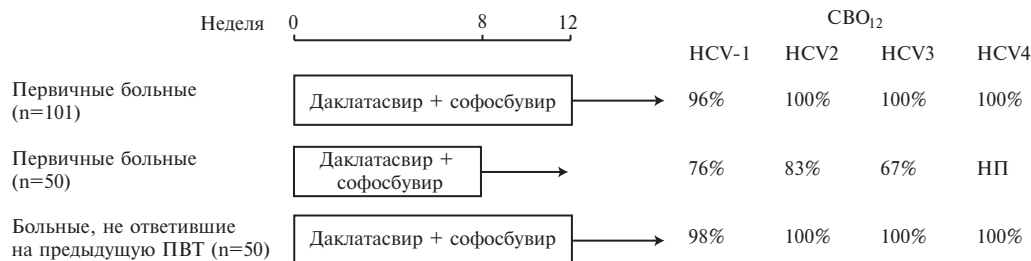


Рис. 7. Дизайн исследования и результаты исследования ALLY-2

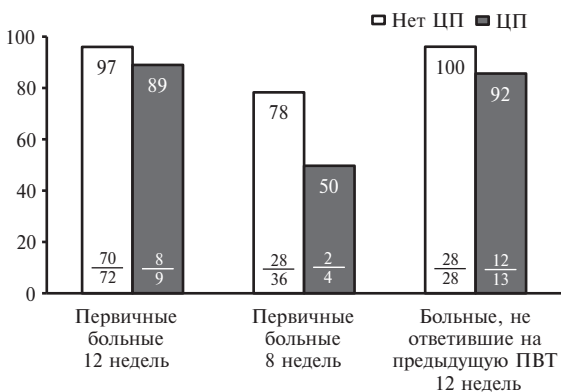


Рис. 8. Эффективность (%) ПВТ у пациентов с HCV-1 в исследовании ALLY-2 в зависимости от стадии фиброза

сокращение курса лечения до 8 недель сопровождалось снижением эффективности (рис. 7). Тем не менее, при 8-недельной ПВТ у 18 больных с исходной вирусной нагрузкой $< 2 \times 10^6$ МЕ/мл частота СВО достигла 100%, в то время как у 32 пациентов с исходной вирусной нагрузкой $> 2 \times 10^6$ МЕ/мл она составила 62%.

У пациентов с HCV-1 эффективность 12-недельной терапии не зависела от субгенотипа вируса, однако несколько снижалась у больных ЦП (рис. 8). Важным результатом исследования ALLY-2 стал тот факт, что различные режимы антиретровирусной терапии не влияли на эффективность комбинации даклатасвира и софосбувира.

Среди НЯ в исследовании ALLY-2 чаще всего встречались слабость, тошнота и головная боль, однако случаев досрочного прекращения терапии из-за НЯ не было. Серьезные НЯ не были связаны с проводимой терапией и включали приапизм, пресинкопе и боль в грудной клетке; наркотическую зависимость и тромбоэмболию легочной артерии; обморок и гипертонический криз. Во время наблюдения после лечения умерли 2 пациента (внезапно и от полиорганной недостаточности на фоне кардиомиопатии). Из лабораторных отклонений зарегистрирована значительная гипербилирубинемия, которая, отмечалась только у больных, получавших атазанавир.

Таким образом, в исследовании ALLY-2 была показана высокая эффективность 12-недельной комбинированной терапии даклатасвиром и софосбувиром у ВИЧ-инфицированных больных без ЦП, инфицированных HCV-1, HCV-2, HCV-3 и HCV-4, и целесообразность сокращения

длительности лечения до 8 недель в этой категории больных. У ВИЧ-инфицированных больных с ЦП и HCV-1 отмечена удовлетворительная частота СВО.

Исследование ALLY-1

В проспективном открытом клиническом исследовании III фазы ALLY-1 изучали эффективность и безопасность 12-недельного применения даклатасвира, софосбувира и рибавирина (стартовая доза – 600 мг/сут, с последующим повышением до 1000 мг/сут с учетом концентрации гемоглобина и функции почек) у больных с компенсированным/декомпенсированным ЦП и у пациентов с HCV-реинфекцией после трансплантации печени [8].

Общая эффективность ПВТ в исследовании ALLY-1 оказалась высокой при различных генотипах HCV (рис. 9), однако у больных с ЦП класса С по Child-Pugh результаты лечения были хуже (рис. 10). Частота СВО у больных, перенесших трансплантацию печени, была высокой (рис. 11). У большинства больных декомпенсированным ЦП в результате ПВТ отмечено улучшения состояния по шкалам Child-Turcotte-Pugh и MELD, особенно у больных с исходно более высокой оценкой.

Лекарственных серьезных НЯ, в том числе с летальным исходом, не зарегистрировали. Один больной с ЦП класса А по Child-Pugh умер от сепсиса после того, как был достигнут СВО. Выраженные НЯ наблюдались у 2 больных декомпенсированным ЦП (анемия, некоронарогенная боль в грудной клетке) и у 2 пациентов после трансплантации печени (артралгии, головная боль). Один больной с HCV-4 и декомпенсированным ЦП прекратил лечение через 23 дня в связи с выполнением трансплантации печени. У него был достигнут СВО без

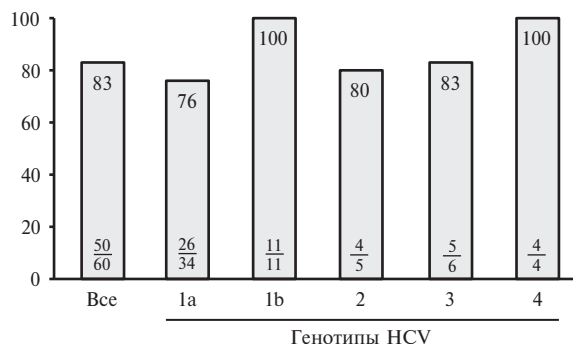


Рис. 9. Эффективность ПВТ в зависимости от генотипа HCV в исследовании ALLY-1 (до трансплантации печени)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

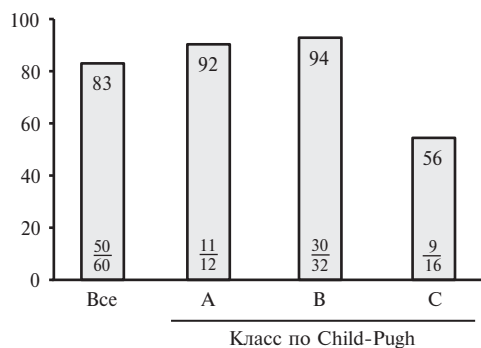


Рис. 10. Эффективность ПВТ в зависимости от класса по Child-Pugh в исследовании ALLY-1

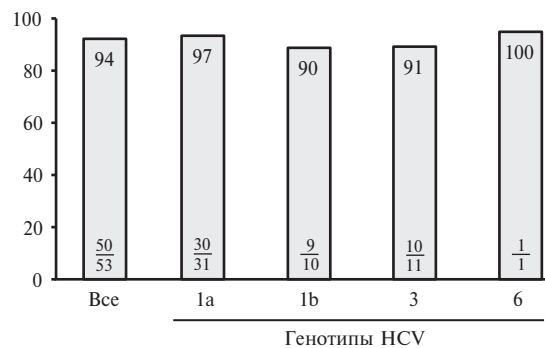


Рис. 11. Эффективность ПВТ в зависимости от генотипа HCV в исследовании ALLY-1 (после трансплантации)

ТАБЛИЦА 2. Рекомендации по применению даклатасвира в комбинации с софосбувиром ± рибавирином [9]

Даклатасвир + софосбувир (HCV-1, HCV-3, HCV-4)

Пациенты без ЦП, как первичные, так и не ответившие на предыдущую “двойную” терапию Пег-ИФН-α/рибавирином

12 недель

Даклатасвир + софосбувир + рибавирин (HCV-1, HCV-3, HCV-4)

Пациенты с ЦП (классы А или В по Child-Pugh), как первичные, так и не ответившие на предыдущую “двойную” терапию Пег-ИФН-α/рибавирином

12 недель (терапия даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина возможна у пациентов с ЦП класса А; у пациентов с HCV-3 возможно увеличение длительности терапии до 24 нед (±рибавирин))

Пациенты с ЦП класса С по Child-Pugh, как первичные, так и не ответившие на предыдущую “двойную” терапию Пег-ИФН-α/рибавирином

24 недели (при непереносимости рибавирина возможна 24-недельная терапия даклатасвиром и софосбувиром)

Пациенты с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации печени

12 недель

дополнительной ПВТ после операции. Один больной, перенесший трансплантацию печени, прекратил ПВТ через 31 день в связи с выраженной головной болью. В этом случае также был достигнут СВО. Четырнадцать (12%) больных прекратили прием рибавирина из-за анемии и других НЯ; 11 из них достигли СВО.

Таким образом, исследование ALLY-1 показало, что в сложной категории больных (ЦП, в том числе декомпенсированный, HCV-реинфекция после трансплантации печени) комбинированная терапия даклатасвиром, софосбувиром и рибавирином обеспечивает высокую вероятность эрадикации HCV-инфекции.

Заключение

Опыт изучения даклатасвира в комбинации с софосбувиром ± рибавирином позволил разработать рекомендации по клиническому применению данной схемы, изложенные в российской инструкции по применению даклатасвира (табл. 2). [9]. Комбинация ингибитора NS5A даклатасвира и нуклеозидного ингибитора NS5B софосбувира (дополненная в некоторых случаях рибавирином) в Российской Федерации представляет сегодня единственный вариант универсального пангенотипического лечения ХГС, в значительной степени облегчающего выбор схемы терапии у конкретного пациента. Даклатасвир + софосбувир ± рибавирин характеризуются высокой эффективностью и безопасностью, установленными как в клинических исследованиях II-III фаз, так и в реальной клинической практике. Ключевой характеристикой данного варианта

лечения ХГС, в том числе у пациентов с ВИЧ-коинфекцией, является пангенотипическая активность.

- Herbst DA, Reddy KR. NS5A inhibitor, daclatasvir, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013;22(10):1337-46.
- Herbst DA, Reddy KR. Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(4):527-36.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370(3):211-21.
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al; ALLY-3 Study Team. 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;61(4):1127-35.
- Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016;63(5):1430-41.
- Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al; ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015; 373(8):714-25.
- Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, et al. 12 weeks of daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV-HCV coinfection (ALLY-2 Study): efficacy and safety by HIV combination antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis* 2016;62(12):1489-96.
- Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63(5):1493-505.
- Инструкция по применению лекарственного препарата Даклинза®.

Daclatasvir plus sofosbuvir ± ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C

E.Z. Burnevich, E.N. Nikulkina, S.E. Shanytsina

A review summarizes the results of clinical trials of daclatasvir plus sofosbuvir ± ribavirin in patients with different genotypes of HCV (1, 2, 3 и 4).

Key words. *Chronic hepatitis C, treatment, daclatasvir, sofosbuvir, ribavirin.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 71-76.