



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.2.041>



Падуту В.Д. ✉, Данилов Д.Е., Литвинчук Д.В., Карпов И.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Лечение хронической ВГС-инфекции в период пандемии COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Падуту В.Д. – концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ, подготовка рукописи, редактирование; Данилов Д.Е. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Литвинчук Д.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Карпов И.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам консультативно-диспансерного кабинета по вирусным гепатитам, а также администрации учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска за помощь в проведении данного исследования.

Подана: 20.05.2025

Принята: 09.06.2025

Контакты: vnopaduto@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить эффективность противовирусной терапии хронической ВГС-инфекции в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов противовирусного лечения 2230 пациентов в 2020–2022 гг. Эффективность оценивалась по достижению устойчивого вирусологического ответа через 12 (УВО12) и 24 (УВО24) недели после окончания лечения. Сравнивались подгруппы по генотипу ВГС, стадии фиброза печени и схемам противовирусной терапии. Статистический анализ включал логистическую регрессию и расчет отношений шансов с 95% доверительным интервалом.

Результаты. Общая частота УВО12 составила 98,4%, УВО24 – 99,7%. Наиболее низкий процент УВО12 отмечался у пациентов с 3-м генотипом (97,7%) и стадией F4 / циррозом печени (95,5%). Наибольшая частота УВО12 вне зависимости от генотипа вируса и стадии фиброза печени отмечалась при лечении схемой софосбувир/велпатасвир ± рибавирин (99,1%). У пациентов, выбывших из группы диспансерного наблюдения, УВО, по доступным данным, составил 93,6%.

Заключение. В условиях пандемии COVID-19, потребовавшей дополнительных усилий со стороны системы здравоохранения, современные схемы противовирусной терапии характеризовались высокой эффективностью.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, препараты прямого противовирусного действия, пандемия COVID-19, устойчивый вирусологический ответ

Valentina D. Paduto ✉, Dzmitry E. Danilau, Dzmitry V. Litvinchuk, Igor A. Karpov
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Treatment of Chronic HCV Infection During the COVID-19 Pandemic

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Valentina D. Paduto – study concept and design, data collection, analysis, manuscript writing and editing; Dzmitry E. Danilau – study concept and design, editing; Dzmitry V. Litvinchuk – study concept and design, editing; Igor A. Karpov – study concept and design, editing.

Acknowledgements. The authors would like to thank the staff of the Consultation and Dispensary Unit for Viral Hepatitis and the administration of the healthcare institution Minsk City Clinical Infectious Diseases Hospital for assistance in conducting this study.

Submitted: 20.05.2025

Accepted: 09.06.2025

Contacts: vnpaduto@gmail.com

Abstract

Purpose. To assess the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted on the results of antiviral treatment in 2230 patients between 2020 and 2022. Treatment effectiveness was evaluated based on the achievement of sustained virologic response at 12 (SVR12) and 24 (SVR24) weeks after completion. Subgroup analysis was performed by HCV genotype, liver fibrosis stage, treatment regimen. Statistical methods included logistic regression and calculation of odds ratio with 95% confidence interval.

Results. The overall SVR12 and SVR24 rates were 98.4% and 99.7%, respectively. The lowest SVR12 rates were observed in patients with genotype 3 (97.7%) and with stage F4 fibrosis/cirrhosis (95.5%). The highest SVR12 rates, regardless of genotype and fibrosis stage, were observed in patients treated with sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin regimen (99.1%). Among patients lost to follow-up, the SVR rate based on available data was 93.6%.

Conclusion. Despite the additional burden placed on the healthcare system during the COVID-19 pandemic, modern antiviral regimens remained highly effective.

Keywords: hepatitis C, direct acting antivirals, COVID-19 pandemic, sustained virologic response

■ ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит С (ВГС) остается актуальной проблемой инфекционной гепатологии, занимая одно из ведущих мест среди причин развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы во всем мире [1, 2]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 2022 г. количество пациентов с хронической ВГС-инфекцией составило около 50 млн, а ежегодно регистрируется более 1 млн новых случаев [3].

Стандартом лечения ВГС-инфекции являются препараты прямого противовирусного действия, обладающие эффективностью более 95%, обеспечивая полное излечение, в том числе у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени [4, 5]. Более того, применение данных препаратов у пациентов с декомпенсированным

циррозом печени ассоциировано со снижением летальности и уменьшением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [6].

ВОЗ разработана стратегия элиминации вирусных гепатитов как угрозы общественному здоровью к 2030 г. Цель данной стратегии – выявить 90% всех инфицированных ВГС-инфекцией, пролечить 80% и снизить летальность на 65% [7]. Однако реализация стратегии элиминации вирусного гепатита С сталкивается с новыми преградами, среди которых пандемия COVID-19 занимает особое место. В модели глобального воздействия COVID-19 на усилия по элиминации вирусного гепатита С промедление в течение одного года приведет к дополнительным 44,8 тыс. случаев гепатоцеллюлярной карциномы и 72,3 тыс. летальных исходов, связанных с ВГС-инфекцией, к 2030 г. [8].

Негативное влияние пандемии COVID-19 на систему оказания помощи пациентам с ВГС-инфекцией отмечалось уже на этапе скрининга и постановки диагноза, что связано с концентрацией сил и мощности учреждений здравоохранения на оказании помощи пациентам с COVID-19 [9].

Ограничительные меры, дополнительная нагрузка на систему здравоохранения и психологические факторы привели к снижению приверженности пациентов и отсрочке визитов, что могло оказать негативный эффект на исходы терапии у пациентов с ВГС-инфекцией [10, 11]. Таким образом, особую актуальность приобретает анализ эффективности лечения ВГС-инфекции в период пандемии COVID-19.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность противовирусного лечения хронической ВГС-инфекции в период пандемии COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и дизайн исследования

Проведен анализ эффективности противовирусного лечения препаратами прямого действия 2230 пациентов с хронической ВГС-инфекцией на базе консультативно-диспансерного кабинета по вирусным гепатитам УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в период с 2020 по 2022 г.

Схемы противовирусной терапии исследуемой группы

Противовирусное лечение пациентов с ВГС-инфекцией осуществлялось в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.03.2019 № 19 [12].

Оценка эффективности лечения

Оценкой эффективности лечения ВГС-инфекции является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 12 недель (УВО12), 24 недели (УВО24) после окончания противовирусного лечения. Критерием достижения УВО являлось отсутствие РНК ВГС по результатам исследования крови пациентов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с порогом детекции РНК 15 МЕ/мл и менее.

Статистический анализ

Категориальные переменные представлены процентами и частотами, сравнение производилось при помощи критериев хи-квадрат и точного критерия Фишера. Доверительные интервалы (95% ДИ) для частот рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона. Количественные переменные представлены медианами и межквартильными диапазонами, сравнение проводилось при помощи критерия Манна – Уитни при сравнении двух групп и Краскела – Уоллиса при сравнении нескольких групп. Связь между клинико-лабораторными характеристиками и достижением УВО оценивалась при помощи логистической регрессии с представлением результатов в виде отношений шансов с 95% ДИ. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Статистический анализ выполнен в R 4.4.1 с использованием библиотек tidyр, dplyr, binom и gtsummary.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов

Базовые характеристики пациентов в зависимости от стадии фиброза в соответствии с классификацией METAVIR представлены в табл. 1.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов исследуемой группы в зависимости от стадии фиброза
Table 1
General characteristics of patients included in the study depending on the fibrosis stage

Параметр	Стадия фиброза (METAVIR)			p
	≤F2 (N=1790)	F3 (N=187)	F4/цирроз (N=253)	
Возраст, лет	43 (37; 53)	48 (41; 59)	51 (43; 62)	<0,001
Пол, n (%)				0,098
Мужской	1041 (58%)	124 (66%)	149 (59%)	
Женский	749 (42%)	63 (34%)	104 (41%)	
Генотип, n (%)				0,215
1	1084 (61%)	109 (58%)	142 (56%)	0,823
2	78 (4,4%)	4 (2,1%)	13 (5,1%)	
3	610 (34%)	72 (39%)	98 (39%)	
Другие*	18 (1%)	2 (1,1%)	–	
Оценка УВО12				0,067
Да (N=1703)	1349 (75%)	153 (82%)	201 (79%)	
Нет (N=527)**	441 (25%)	34 (18%)	52 (21%)	
Оценка УВО24				0,164
Да (N=1555)	1234 (69%)	141 (75%)	180 (71%)	
Нет (N=675)	556 (31%)	46 (25%)	73 (29%)	
Вирусная нагрузка, млн МЕ/мл	0,877 (0,239; 2,69)	1,23 (0,276; 3,15)	0,695 (0,162; 2,215)	0,031
Лечение интерфероном в анамнезе, n (%)	11 (0,6%)	3 (1,6%)	4 (1,6%)	0,01
Лечение препаратами прямого действия в анамнезе, n (%)	8 (0,4%)	2 (1,1%)	5 (2%)	0,176

Примечания: * в том числе: 4-й генотип (5), не определяющийся (8), микст-генотипы (7); ** у 15 пациентов был прерван курс противовирусной терапии.



В соответствии с представленными данными выявлены статистически значимые различия в возрасте пациентов в зависимости от стадии фиброза: пациенты со стадией фиброза F3 и F4/циррозом печени старше пациентов со стадией фиброза F2 и менее ($p < 0,001$). Во всех группах преобладали мужчины: 58% (1041/1790) в группе $\leq F2$, 66% (124/187) в группе F3 и 59% (149/253) в группе со стадией фиброза F4 и циррозом печени. Статистически значимых различий в частоте генотипов в зависимости от стадии фиброза выявлено не было, во всех группах преобладал 1-й генотип.

Распределение генотипов

Среди пациентов исследуемой группы преобладающим являлся 1-й генотип ВГС, выявленный у 59,9% пациентов ($N=1335$). Среди них большая часть представлена 1b субтипом – 76,4% (1020/1335). Вторым по встречаемости был 3-й генотип – 35% ($N=780$). Генотип 2 был выявлен у 4,3% пациентов ($N=95$). Распределение генотипов и субтипов вируса гепатита С среди пациентов исследуемой выборки представлено в табл. 2.

Схемы и длительность лечения

Из дальнейшего анализа исключались пациенты, прервавшие курс противовирусной терапии ($N=15$).

Таблица 2
Распределение генотипов и субтипов вируса гепатита С
Table 2
Distribution of HCV genotypes and subtypes

Генотипы/субтипы	% (n/N)	Генотипы/субтипы	% (n/N)
1-й генотип (N=1335)		3-й генотип (N=780)	
a	6,1% (81/1335)	a	7,4% (58/780)
b	76,4% (1020/1335)	b	0,1% (1/780)
a+b	4% (53/1335)	a+b	7,2% (56/780)
субтип не определялся	13,6% (181/1335)	субтип не определялся	85,3% (665/780)
2-й генотип (N=95)		4-й генотип (N=5) Не определяется (N=8) Микст * (N=7)	

Таблица 3
Распределение пациентов в зависимости от схемы и продолжительности противовирусной терапии
Table 3
Distribution of patients by regimen and duration of antiviral therapy

Схема	Длительность			
	12 недель (n=2013)	16 недель (n=31)	20 недель (n=5)	24 недели (n=166)
Софосбувир/велпатасвир (n=688)	624 (28,2%)	13 (0,6%)	2 (<0,1%)	49 (2,2%)
Софосбувир/велпатасвир + рибавирин (n=16)	3 (0,1%)	1 (<0,1%)	–	12 (0,5%)
Софосбувир/ледипасвир (n=72)	64 (2,9%)	8 (0,4%)	–	–
Софосбувир + даклатасвир (n=1349)	1313 (59,3%)	9 (0,4%)	3 (0,1%)	24 (1,1%)
Софосбувир + даклатасвир + рибавирин (n=90)	9 (0,4%)	–	–	81 (3,7%)

Исходя из данных, приведенных в табл. 3, наиболее часто использовалась схема софосбувир + даклатасвир длительностью 12 недель (59,3%).

Следует отметить, что некоторым пациентам осуществлялось пролонгирование схемы лечения до 16 или 20 недель в связи с замедленным вирусологическим ответом.

Общий уровень достижения УВО

На момент проведения анализа оценка УВО12 была доступна у 1702 пациентов (76,8%), оценка УВО24 – у 1555 пациентов (70,2%). В период пандемии COVID-19 отмечался высокий процент пациентов, не явившихся на обследование в контрольных точках: 512 человек (23,2%) через 12 недель после завершения противовирусной терапии, 660 человек (29,8%) через 24 недели.

Общий процент УВО12 для всех генотипов вне зависимости от стадии фиброза составил 98,4% (97,6–98,9) (1674/1702). Общий процент УВО24: 99,7% (99,3–99,9) (1551/1555).

У 4 пациентов отмечалась детекция вируса (<100 МЕ/мл) через 12 недель после завершения курса лечения, при этом у всех 4 данных пациентов через 24 недели РНК ВГС не детектировалась.

Уровень достижения УВО в зависимости от генотипа вируса

Исходя из результатов анализа УВО12 в зависимости от генотипа вируса, представленных на рис. 1, наименьший процент УВО12 выявлен у пациентов с 3-м генотипом ВГС: 97,7% (96,1–98,8) (521/533), при этом различия по сравнению с другими генотипами не были статистически значимыми (ОШ 1,66, 95% ДИ 0,76–3,52, $p=0,2$).

Высокие показатели УВО24 отмечались для всех генотипов, в том числе и у пациентов с 3-м генотипом, и составили более 99%.

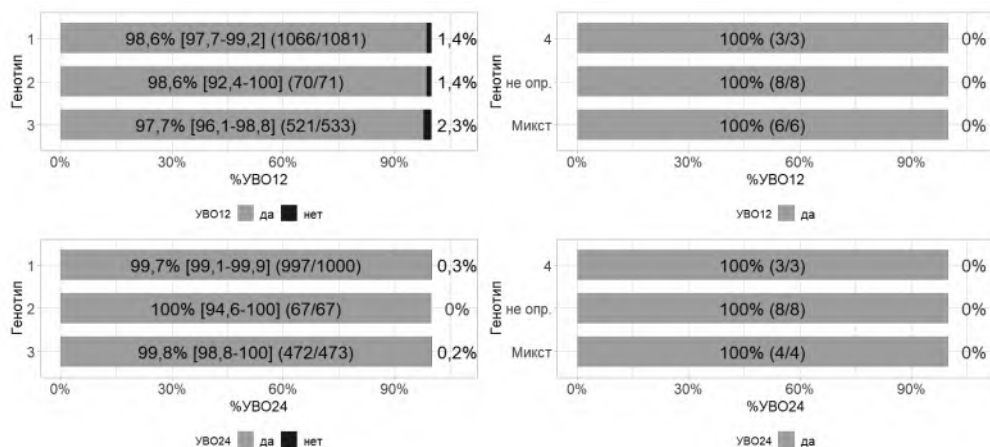


Рис. 1. Уровни достижения УВО12 и УВО24 в зависимости от генотипа ВГС
Fig. 1. SVR12 and SVR24 rates by HCV genotype

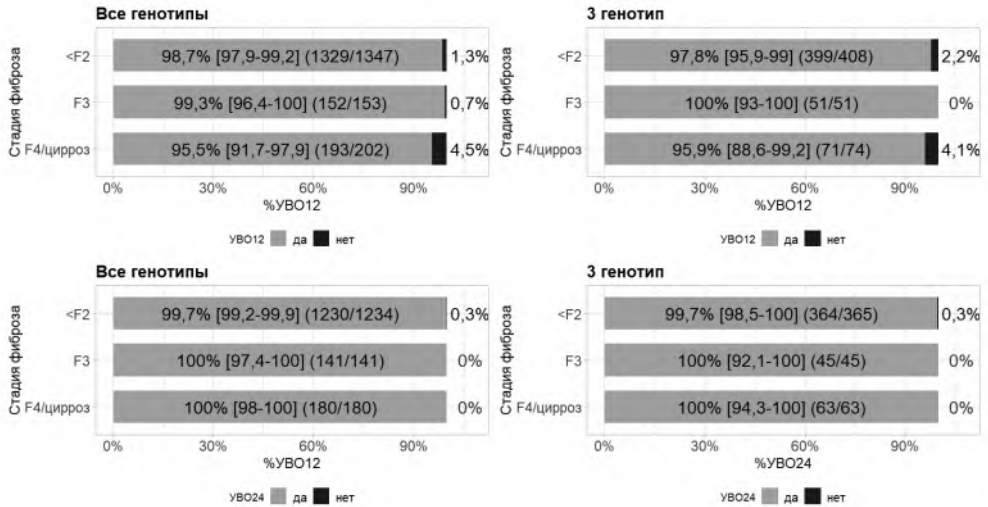


Рис. 2. Частота достижения УВО12 и УВО24 в зависимости от стадии фиброза и генотипов
Fig. 2. SVR12 and SVR24 rates by fibrosis stage and genotype

Уровень достижения УВО в зависимости от стадии фиброза

В результате анализа частоты УВО через 12 и 24 недели после противовирусного лечения в зависимости от стадии фиброза выявлены статистически значимые различия в процентах УВО12 у пациентов с F4-стадией фиброза / циррозом печени по сравнению с другими стадиями фиброза (ОШ 3,63, 95% ДИ 1,55–7,94, $p=0,002$), у данной группы пациентов выявлен наименьший процент УВО12: 95,5% (91,7–97,9) (193/202) (рис. 2). Данная тенденция сохранялась и среди пациентов с 3-м генотипом ВГС.

Уровень достижения УВО в зависимости от схемы лечения

Наибольший процент УВО12 в зависимости от схемы лечения вне зависимости от генотипа и стадии фиброза отмечался при использовании схемы софосбувир/велпатасвир ± рибавирин – 99,1% (98–99,7) (576/581), однако различия по сравнению с другими схемами не были статистически значимыми (ОШ 0,41, 0,14–1,01, $p=0,076$). Частота УВО12 для схемы софосбувир/ледипасвир составила 98,5% (91,7–100) (64/65), для схемы софосбувир + даклатасвир ± рибавирин – 97,9% (96,9–98,7) (1034/1056).

Частота УВО24 в зависимости от схемы противовирусной терапии представлена следующим образом: для схемы софосбувир/ледипасвир – 100% (93,9–100) (59/59), схемы софосбувир/велпатасвир ± рибавирин – 99,8% (99–100) (534/535), схемы софосбувир + даклатасвир ± рибавирин – 99,7% (99,1–99,9) (958/961).

В соответствии с данными, представленными на рис. 3, при анализе эффективности схемы противовирусного лечения в зависимости от генотипа ВГС было выявлено, что при применении схемы софосбувир + даклатасвир ± рибавирин наименьший уровень достижения УВО12 отмечается у пациентов с 3-м генотипом ВГС – 97% (94,5–98,5) (318/328), а при применении схемы софосбувир/велпатасвир ± рибавирин – 99% (96,5–99,9) (203/205). Частота УВО24 составила более 99% для всех схем.

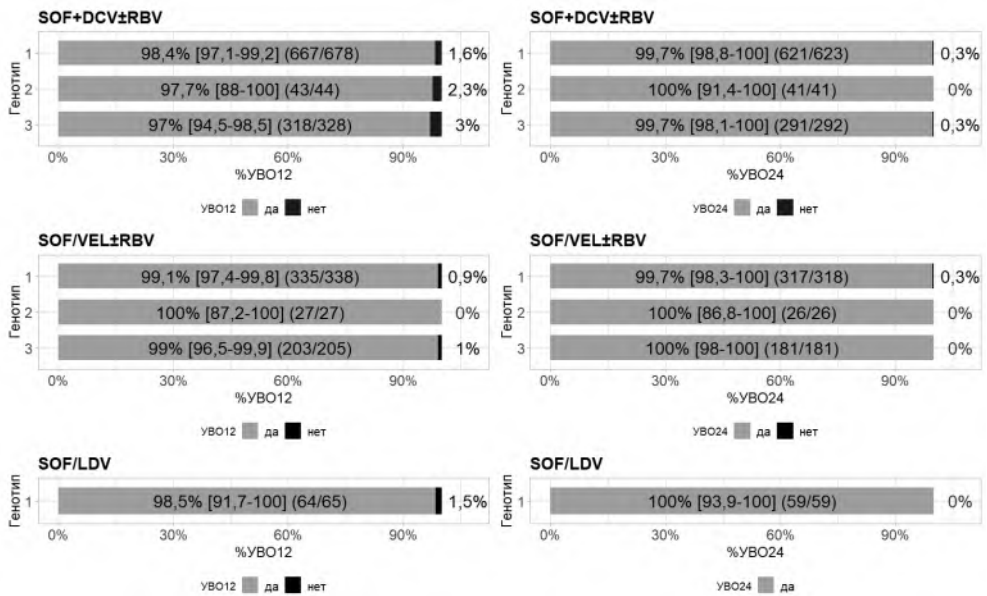


Рис. 3. Частота УВО12 и УВО24 в зависимости от используемой схемы лечения
Fig. 3. SVR12 and SVR24 rates depending on antiviral treatment regimen

Уровень УВО у пациентов без оценки УВО12

Как упоминалось ранее, у части пациентов (N=513) в связи с неявкой на обследование не было возможности оценить эффективность лечения. В табл. 4 представлен анализ характеристик пациентов в зависимости от наличия оценки УВО12.

Как следует из данных, представленных в табл. 4, выявлены статистически значимые различия (все $p < 0,001$): пациенты, не явившиеся на обследование в контрольных точках, были младше, среди них больше процент мужчин (68% против 56% у

Таблица 4
Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия оценки УВО12
Table 4
Comparative characteristics of patients depending on the availability of SVR12 assessment

Параметр	Оценка УВО12		p
	Да (N=1702)	Нет (N=513)	
Возраст, лет	46 (39; 57)	41 (36; 48)	<0,001
Пол			
– мужской	953 (56%)	349 (68%)	<0,001
– женский	749 (44%)	164 (32%)	
3-й генотип, n (%)	533 (31%)	235 (46%)	<0,001
Цирроз печени, n (%)	116 (6,8%)	28 (5,5%)	0,277
Лица, употребляющие инъекционные наркотики (анамнестически), n (%)	39 (3,3%)	28 (9,2%)	<0,001

пациентов с оценкой УВО12), больше процент лиц с 3-м генотипом ВГС, а также тех, у кого в анамнезе есть данные об употреблении инъекционных наркотиков. Среди них данные о ПЦР-исследованиях после окончания лечения были получены у 27,5% (141/513) пациентов. Медиана времени от окончания лечения до исследования составила 133 (90; 178) недели. Частота УВО для данной группы составила 93,6% (88,2–97) (131/141).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования подтверждают высокую эффективность современных схем противовирусной терапии ВГС-инфекции с применением препаратов прямого противовирусного действия: общая частота УВО12 составила 98,4%, что сопоставимо с литературными данными [4]. Это подтверждает высокую эффективность противовирусной терапии несмотря на нагрузку на систему здравоохранения, которой являлась пандемия COVID-19.

Распределение генотипов ВГС в исследуемой выборке отражает эпидемиологические особенности региона, преобладающими генотипами ВГС являлись 1-й и 3-й. Преобладание данных генотипов сопоставимо с данными по генотипическому разнообразию ВГС Европейского региона [13], однако доля 3-го генотипа значительно выше в исследуемой группе.

Пациенты с 3-м генотипом характеризовались более низкой частотой УВО12 по сравнению с другими генотипами, что может быть связано с наличием мутаций резистентности и более низкой чувствительностью вируса к препаратам прямого противовирусного действия [14]. Результаты исследования также подчеркивают необходимость определения генотипа вируса перед инициацией терапии для подбора соответствующей схемы лечения.

Несмотря на то, что у части пациентов с низкой приверженностью к диспансерному наблюдению удалось получить результаты обследований, уровень УВО в данной группе составил 93%, что ниже, чем в основной выборке. Для данной группы пациентов необходимы дополнительные исследования с целью дифференциации имеющейся репликации вируса между неэффективностью лечения и повторным инфицированием вирусом гепатита С.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19, потребовавшей значительных дополнительных усилий со стороны системы здравоохранения, современные схемы противовирусной терапии характеризовались высокой эффективностью: общая частота УВО12 составила 98,4%, а УВО24 – 99,7%.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Huang D.Q., Terrault N.A., Tacke F., et al. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(6):388–398. DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2
2. Toh M.R., Wong E.Y.T., Wong S.H., et al. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2023;164(5):766–782. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.033
3. Global Hepatitis Report 2024: action for access in low- and middle-income countries. World Health Organization. 2024. DOI: 10.2471/B09024
4. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018

5. Brzdek M., Zarębska-Michaluk D., Invernizzi F., et al. Decade of optimizing therapy with direct-acting antiviral drugs and the changing profile of patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2023;29(6):949–966. DOI: 10.3748/wjg.v29.i6.949
6. Quaranta M.G., Cavalletto L., Russo F.P., et al. Reduction of the Risk of Hepatocellular Carcinoma over Time Using Direct-Acting Antivirals: A Propensity Score Analysis of a Real-Life Cohort (PITER HCV). *Viruses.* 2024;16(5):682. DOI: 10.3390/v16050682
7. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. World Health Organization; 2022. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/360348>
8. Blach S., Kondili L.A., Aghemo A., et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol.* 2021;74(1):31–36. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.042
9. Kaufman H.W., Bull-Otterson L., Meyer W.A. 3rd, et al. Decreases in Hepatitis C Testing and Treatment During the COVID-19 Pandemic. *Am J Prev Med.* 2021;61(3):369–376. DOI: 10.1016/j.amepre.2021.03.011
10. Yeo Y.H., Gao X., Wang J., et al. The impact of COVID-19 on the cascade of care of HCV in the US and China. *Ann Hepatol.* 2022;27(3):100685. DOI: 10.1016/j.aohp.2022.100685
11. van Dijk M., Drenth J.P.H.; HepNed study group. Loss to follow-up in the hepatitis C care cascade: A substantial problem but opportunity for micro-elimination. *J Viral Hepat.* 2020;27(12):1270–1283. DOI: 10.1111/jvh.13399
12. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of adult patients with chronic viral hepatitis B and C. Approved by Resolution No. 19 of March 19, 2019. Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/infektsionnye-zabolevaniya.php> (in Russian)
13. Messina J.P., Humphreys I., Flaxman A., et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015;61(1):77–87. DOI: 10.1002/hep.27259
14. Martin M.T. and Deming P. Closing the Gap: The Challenges of Treating Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection. *Pharmacotherapy.* 37:735–747. DOI: 10.1002/phar.1933