



Е. В. Колесникова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»,
Харьков

Софосбувир в терапии хронического вирусного гепатита С: факты и надежды

Современные пероральные схемы без интерферона обеспечивают достижение устойчивого вирусологического ответа в 90 % случаев и позволяют сократить длительность лечения до 12 нед у большинства пациентов с хроническим гепатитом С как для не лечившихся ранее, так и для тех, кто получал терапию. Существует множество комбинаций противовирусных препаратов прямого действия, с помощью которых можно достичь оптимального соотношения эффективности и безопасности терапии. Каждую из этих схем можно модифицировать по разным параметрам. Использование комбинаций на основе софосбувира целесообразно у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипов 1–6. Эффективность, подтвержденная в клинических исследованиях, в сочетании с высоким профилем безопасности позволяет сократить продолжительность лечения и добиться излечения пациента.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, устойчивый вирусологический ответ, софосбувир, эффективность, безопасность.

Около 170 млн лиц в мире и более 1,2 млн в Украине инфицированы вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus (HCV)) [14, 20]. До 2020 г. ожидается рост HCV-инфицированности более чем в 2 раза, следовательно, возрастет количество больных на стадиях цирроза печени (ЦП) и рака печени [16]. Распространенность HCV в последние десятилетия в европейской популяции составляет от 0,13 и 3,26 %, наиболее высокие показатели зафиксированы в Италии и Румынии. Снижение заболеваемости в странах Западной Европы обусловлено успехами противовирусной терапии (ПВТ) [4, 19]. В большинстве стран Восточной Европы, странах СНГ и Украине подобная тенденция не наблюдается.

Особое беспокойство вызывает тот факт, что приблизительно 90 % лиц, инфицированных HCV, в странах Европы и в том числе в Украине не знают о своем статусе. В этой связи вопрос ранней диагностики и своевременного лечения является актуальным [19, 20].

Наиболее распространенный генотип вируса С в Украине — 1b. По-прежнему наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются у лиц трудоспособного возраста. Хронический гепатит С (ХГ-С) признан одной из ведущих при-

чин ЦП с развитием печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), что увеличивает риск летального исхода.

Для выбора лечебной тактики необходимо определить генотип и субтип HCV-инфекции и стадию заболевания печени (выраженность фиброза — F1–F4 по шкале METAVIR).

Последнее десятилетие изучение особенностей и свойств HCV позволило расширить спектр применяемых противовирусных препаратов и констатировать тот факт, что вирусный гепатит С — излечимое заболевание. Под излечением HCV понимают отсутствие вируса С в крови через 6 мес после успешного окончания ПВТ, формирование устойчивого вирусного ответа (УВО). Главными являются вопросы эффективности, безопасности и стоимости ПВТ. Мы попытались проанализировать согласно последним европейским рекомендациям (Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL) 2015), каким должен быть выбор ПВТ, ее длительность и последствия для предотвращения развития опасных для жизни осложнений у пациентов с вирусным гепатитом С и сохранения качества их жизни [5].

Данные о биологии HCV, полученные в последние десятилетия, способствовали идентификации и выделению специфических белков, непо-

средственно вовлеченных в процесс репликации вируса, и позволили разработать новые препараты — ингибиторы протеазы и полимеразы, которые воздействуют именно на эти протеины. На протяжении двух лет в центре нашего внимания были два новых препарата из группы ингибиторов протеазы — боцепревир и телапревир. Эти фармакологические агенты улучшили ответ пациентов на лечение, однако имели ряд ограничений. Так, ингибиторы протеазы показали антивирусную активность в отношении лишь генотипа 1 HCV. Более того, эти препараты провоцируют развитие резистентности вирусов к лечению, что может привести к лечебным «провалам», и имеют множественные фармакокинетические взаимодействия с другими лекарственными средствами. Эти препараты используют в комбинации со стандартной терапией пегинтерфероном и рибавирином (RBV), имеющими значительные хорошо изученные побочные эффекты, усиление которых неизбежно при добавлении к терапии телапревира или боцепревира.

Несомненно, вопросы безопасности (оценка нежелательных побочных явлений) являются составной частью лечения ХГ-С. И пациенты, и врачи ожидали не только создания, но и введения в клиническую практику новых терапевтических агентов с меньшими токсическими свойствами.

Скорость создания лекарственных препаратов для лечения хронической HCV-инфекции беспрецедентна. Уже через 3 года после первой публикаций об открытии химической формулы действующего вещества появились данные клинических исследований с применением софосбувира.

Софосбувир (SOF) — представитель ингибиторов РНК-полимеразы NS5В, который способен подавлять репликацию HCV. В отличие от RBV и ПЕГ-ИНФ SOF является препаратом прямого действия (ППД), то есть оказывает влияние непосредственно на жизненный цикл вируса, подавляя процесс его репликации. В декабре 2013 г. SOF был зарегистрирован регуляторными органами США и Канады. Компания-производитель подала также заявки в соответствующие ведомства Австралии, Новой Зеландии, Швейцарии и Турции. Софосбувир разрешен к использованию на территории Европы для лечения ХГ-С. Результаты клинических исследований показали высокую эффективность препарата в терапии HCV 1—4-го генотипа: через 24 нед лечения показатель излечения составил 90 % среди взрослых пациентов, ранее не получавших ПВТ.

В 2013 г. группы исследователей I. Jacobson и E. Lawitz опубликовали результаты своих работ [8, 12] относительно анализа эффективности ис-

пользования софосбувира, нового ингибитора полимеразы, у пациентов с ХГ-С. Объектами исследования трех рандомизированных клинических исследований (FISSION, POSITRON и FUSION) были пациенты с HCV-генотипом 2 или 3, не получавшие до этого другой терапии или отказавшиеся от терапии интерфероном (ИФН) вследствие тяжелых побочных реакций, или не ответившие на предыдущую терапию. Конечной точкой исследований был УВО через 12 нед после окончания терапии (УВО₁₂) [8, 9].

В исследовании FISSION оценивали эффективность применения комбинации SOF с RBV в течение 12 нед по сравнению со стандартным режимом терапии пегинтерфероном α -2а с RBV также в течение 12 нед. Стандартное лечение было успешным у 78 % пациентов с генотипом 2 и у 63 % — с генотипом 3 по сравнению с 97 и 56 % соответственно в группе лечения SOF.

Целью исследования POSITRON был анализ эффективности терапии комбинацией SOF и RBV по сравнению с плацебо в популяции больных с ограничениями в отношении использования интерферонов (предшествующие психические расстройства (57 %) или аутоиммунные нарушения (19 %)). В группе плацебо ни один из пациентов не достиг конечной точки, тогда как 93 % пациентов с генотипом 2 и 61 % — с генотипом 3, получавшие терапию SOF, достигли УВО.

Объектом исследования FUSION были пациенты, не достигшие УВО после интерферонотерапии, которые были распределены на две группы, в течение 12 и 16 нед принимавшие SOF и RBV. Четыре дополнительных недели лечения имели клинически значимый успех относительно увеличения частоты достижения УВО — с 86 до 94 % у лиц с генотипом 2 и с 30 до 62 % у лиц с генотипом 3.

Общие противовирусные эффекты SOF в отношении всех генотипов HCV продемонстрированы в исследовании NEUTRINO. Результаты этого исследования свидетельствуют о достижении совокупного УВО в 90 % случаев у пациентов с генотипом 1 (89 %), генотипом 4 (9 %) и генотипом 5 или 6 (2 %), получавших комбинацию SOF, пегинтерферона или RBV в течение 12 нед.

На SOF еще в 2013 г. возлагали большие надежды. Предполагалось, что он станет основным компонентом безинтерфероновой пероральной терапии HCV, что позволит быстрее и с меньшими побочными эффектами достичь лучших результатов лечения. И действительно, в 2014 г. AASLD [1] представила новые рекомендации по лечению HCV, одобренные FDA, в которые были включены противовирусные препараты

нового покоління, в том числі SOF, а в 2015 г. EASL в нових рекомендаціях по ліченню гепатита С закріпила використання SOF в більшості схем ПВТ [5].

Приводимо деякі положення цих рекомендацій.

Лічення хронічного гепатита С з використанням софосбувіра, в тому числі у пацієнтів без циррозу печінки і пацієнтів з компенсованим циррозом (згідно рекомендаціям EASL по ліченню гепатита С, 2015) [5]

Генотип 1

Варіант 1 з ІФН

- Пацієнтів можна лічити комбінацією пегінтерферона- α щотижня, RBV щодня в дозі, залежній від маси тіла (1000 або 1200 мг/сут для пацієнтів з масою тіла < 75 кг або > 75 кг відповідно) і з SOF щодня (400 мг) в течение 12 нед (A1)

Варіант 1 без ІФН

- Можна лічити не містять ІФН комбінацією SOF (400 мг) і ледипасвіра (90 мг) в одній таблетці, приймаємої 1 раз в сутки в течение 12 нед (A1)
- Пацієнти з компенсованим циррозом і протипоказаннями до застосування RBV або поганою переносимістю лічення RBV повинні отримувати комбінацію SOF і ледипасвіра в фіксованій дозі в течение 24 нед без RBV (B1)
- Лічення комбінацією SOF і ледипасвіра з RBV в фіксованій дозі можна продовжити до 24 нед у раніше отримували лічення пацієнтів з компенсованим циррозом і негативними показателями відповіді, такими як кількість тромбоцитів < $75 \cdot 10^3$ в 1 мкл (B2)

Варіант 2 без ІФН (не містить SOF)

Варіант 3 без ІФН

- Пацієнтів можна лічити комбінацією SOF щодня (400 мг) і симепревіра щодня (150 мг) без ІФН в течение 12 нед (A1)

Варіант 4 без ІФН

- Пацієнтів можна лічити комбінацією SOF щодня (400 мг) і даклатасвіра щодня (60 мг) без ІФН в течение 12 нед (A1)

Генотип 2

Найкращим варіантом терапії першої лінії для пацієнтів, інфікованих 2-м генотипом ХГ-С, є комбінація SOF і RBV без

ІФН. Інші варіанти можуть застосовуватися у невеликої кількості пацієнтів, не відповідних на даний варіант лічення. В випадках, коли ні один з наведених варіантів недоступен, приймаємо призначення пегінтерферона- α і RBV, згідно попереднім рекомендаціям EASL.

Варіант 1

- Пацієнтів слід лічити комбінацією RBV щодня в дозі, залежній від маси тіла (1000 або 1200 мг/сут для пацієнтів з масою тіла < 75 кг або > 75 кг відповідно) і SOF щодня (400 мг) в течение 12 нед (A1)
- Лічення слід продовжити до 16 або 20 нед у пацієнтів з циррозом, особливо якщо вони отримували лічення раніше (B1)

Варіант 2

Пацієнтів з циррозом і/або раніше піддававшихся ліченню можна лічити комбінацією пегінтерферона- α щотижня, RBV щодня в дозі, залежній від маси тіла (1000 або 1200 мг/сут для пацієнтів з масою тіла < 75 кг або ≥ 75 кг відповідно) і SOF щодня (400 мг) в течение 12 нед (B1)

Варіант 3

- Пацієнтів з циррозом і/або раніше піддававшихся ліченню можна лічити комбінацією SOF щодня (400 мг) і даклатасвіра щодня (60 мг) без ІФН в течение 12 нед (B1)

Генотип 3

Для пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом ХГ-С, доступні три варіанти лічення. Комбінація SOF і RBV субоптимальна, особливо у пацієнтів з циррозом, раніше показавших поганий відповідь на лічення ІФН і RBV. На основі даних, стосуються до інших генотипів, і результатів, отриманих у невеликої групи пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом, трійна терапія комбінацією пегінтерферона- α , RBV і SOF є корисною. Не містить ІФН комбінація SOF і даклатасвіра з/без RBV є ще одним привабливим варіантом лічення.

Варіант 1

- Пацієнтів можна лічити комбінацією пегінтерферона- α щотижня, RBV щодня в дозі, залежній від маси тіла (1000 або 1200 мг/сут для пацієнтів з масою тіла < 75 кг або > 75 кг відповідно) і SOF щодня (400 мг) в течение 12 нед (B1)
- Ця комбінація є цінним варіантом для пацієнтів, не досягли УВО після лічення комбінацією SOF з RBV (B1)

Варіант 2

- Пациентов можно лечить комбинацией RBV ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и SOF ежесуточно (400 мг) в течение 24 нед (A1)
- Данная терапия субоптимальна у ранее лечившихся пациентов с циррозом и у пациентов, не достигших УВО после лечения схемой SOF + RBV. Таким пациентам следует предложить альтернативную схему лечения (B1)

Варіант 3

- Пациентов без цирроза можно лечить комбинацией SOF ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без ИФН в течение 12 нед (A1)

Генотип 4**Варіант 1 с ИФН**

- Пациентов можно лечить комбинацией пегинтерферона- α еженедельно, RBV ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и SOF ежесуточно (400 мг) в течение 12 нед (B1)

Варіант 2 с ИФН (без SOF)**Варіант 1 без ИФН**

- Можно лечить не содержащей ИФН комбинацией SOF (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, принимаемой 1 раз в сутки в течение 12 нед (A1)
- Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к применению RBV или плохой переносимостью лечения RBV, должны получать комбинацию SOF и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 нед без RBV (B1)
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1-м генотипом ХГ-С, лечение комбинацией SOF и ледипасвира в фиксированной дозе с RBV можно продлить до 24 нед у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным циррозом и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов < $75 \cdot 10^3$ в 1 мкл (B1)

Варіант 2 без ИФН (без SOF)**Варіант 3 без ИФН**

- Пациентов можно лечить комбинацией SOF ежесуточно (400 мг) и симепревира ежесуточно (150 мг) без ИФН в течение 12 нед (B2)
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение RBV ежесуточно

в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) (B2)

Варіант 4 без ИФН

- Можно лечить комбинацией SOF ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без ИФН в течение 12 нед (B2)
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение RBV ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) (B2)
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению RBV следует рассматривать продление лечения до 24 нед (B2)

Генотип 5 и 6

Для пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом ХГ-С, предусмотрены три варианта лечения: тройная терапия комбинацией пегинтерферона- α , RBV и SOF, не содержащая ИФН комбинация SOF и ледипасвира и не содержащая ИФН комбинация SOF и даклатасвира. В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, остается приемлемым назначение пегинтерферона- α и RBV.

Варіант 1

- Пациентов можно лечить комбинацией пегинтерферона- α еженедельно, RBV ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и SOF ежесуточно (400 мг) в течение 12 нед (B1)

Варіант 2

- Можно лечить комбинацией пегинтерферона- α еженедельно, RBV ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела < 75 кг или > 75 кг соответственно) и SOF ежесуточно (400 мг) в течение 12 нед (A1)
- Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к применению RBV или плохой переносимостью лечения RBV должны получать комбинацию SOF и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 нед без RBV (B1)
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1-м генотипом ХГ-С, лечение комбинацией SOF и ледипасвира в фиксированной дозе с RBV можно продлить до 24 нед у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным циррозом и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов < $75 \cdot 10^3$ в 1 мкл (B1)

Варіант 3

- Можно лечить комбинацией SOF ежедневно (400 мг) и даклатасвира ежедневно (60 мг) без ИФН в течение 12 нед (B1)
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению RBV следует рассмотреть возможность продления лечения до 24 нед (B1)

Анализ эффективности схем на основе софосбувира

Выраженная пангенотипическая активность SOF против HCV (генотипы 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a) *in vitro* была продемонстрирована в концентрациях, подавляющих репликацию вируса на 50 % (0,014–0,11 мкмоль). Аддитивное взаимодействие комбинации SOF и ИФН также продемонстрировано в исследованиях *in vitro*. Для комбинации SOF и RBV выявлен лишь незначительный синергизм. Однако в исследовании II фазы ELECTRON все 10 не лечившихся ранее пациентов, инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипа, которые получали терапию SOF + RBV в течение 12 нед, достигли УВО к 24-й неделе (УВО₂₄). Другие 10 не лечившихся ранее пациентов, инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипа, получали монотерапию SOF в течение 12 нед. Только 6 из них достигли УВО₂₄. В этой группе у всех пациентов был получен быстрый ответ и отсутствие РНК HCV к 4-й неделе лечения, который сохранялся на протяжении всего оставшегося периода лечения. У 4 больных возник рецидив после завершения лечения [6].

Софосбувир и рибавирин

В независимом исследовании оценивали эффективность SOF в комбинации с RBV в течение 24 нед у не получавших ранее лечения пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа. Во второй части исследования 50 пациентов были в рандомизированном порядке разделены на группы, получавшие SOF в комбинации с RBV, который назначали либо в зависимости от массы тела, либо в низкой дозе 600 мг/сут. Частота УВО₂₄ составила 68 % у больных, которым RBV назначали в зависимости от массы тела, и у 48 % пациентов, получавших низкую дозу RBV [15]. Однако, учитывая низкий показатель соотношения эффективности/стоимости, применение данной стратегии у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, не рекомендуется.

Софосбувир и ледипасвир

Эффективность комбинации SOF с ледипасвиром (LDV) (ингибитором NS5A) с RBV и без него (1000 мг/сут у пациентов с массой тела ме-

нее 75 кг и 1200 мг/сут у больных с массой тела 75 кг и более) в группах пациентов, инфицированных HCV 1В генотипа, оценена в трех исследованиях III фазы. У не получавших ранее лечения пациентов без цирроза схема SOF + LDV в течение 8 нед была так же эффективна, как и схема SOF + LDV + RBV в течение 8 нед и схема SOF + LDV в течение 12 нед. Частота УВО составила 94, 93 и 95 % соответственно [10]. У не получавших ранее лечения пациентов с циррозом печени или без него, инфицированных HCV 1-го генотипа, схема SOF + LDV в течение 12 нед была так же эффективна, как и схема SOF + LDV + RBV в течение 12 нед и схема SOF + LDV или SOF + LDV + RBV в течение 24 нед (УВО – 99, 97, 98 и 99 % соответственно). У пациентов без цирроза печени добавление RBV не оказывало влияния на УВО [3]. В третьем исследовании оценивали эффективность тех же схем, что и в первых двух исследованиях, но у пациентов с циррозом печени или без него, получавших ранее лечение. Частота УВО была аналогичной на фоне схем с RBV (96 и 99 % при применении в течение 12 и 24 нед соответственно) и без него (94 и 99 % при применении в течение 12 и 24 нед). У пациентов без цирроза печени использование RBV не влияло на УВО [2]. Исходя из полученных данных, у пациентов без цирроза печени, инфицированных HCV 1-го генотипа, можно применять SOF и LDV без RBV.

Софосбувир и даклатасвир

Даклатасвир (DCV) представляет собой мощный пангенотипический ингибитор NS5A с противовирусной активностью в отношении HCV 1–6-го генотипа [7], который используют для лечения ХГС в комбинации с SOF. Эффективность этой комбинации (SOF + DCV) с RBV и без него изучена преимущественно у пациентов без цирроза печени, инфицированных вирусом с 1-м генотипом. Больные в рандомизированном порядке были распределены на группы, получавшие SOF + DCV с RBV и без него в течение 12 нед (82 ранее не леченных пациента) или 24 нед (41 пациент, у которого ранее была зарегистрирована терапевтическая неудача на фоне терапии теллапревиром или боцепревиром в сочетании с ИФН и RBV). У пациентов, не получавших ранее лечения, частота УВО₁₂ составила 100 и 95 % в группах SOF + DCV и SOF + DCV + RBV соответственно. В группе пациентов, у которых ранее было зарегистрировано отсутствие ответа на фоне терапии ингибиторами протеазы, частота УВО₁₂ составляла 100 и 95 % в группах SOF + DCV и SOF + DCV + RBV соответственно [18].

В еконтролируемой когорте пациентов в реальной клинической практике частота УВО4 достигала 100 % у 20 больных с тяжелым фиброзом (но без цирроза, стадия фиброза установлена на основании неинвазивных маркеров), инфицированных HCV 1-го генотипа и получавших SOF + DCV без RBV в течение 12 нед [17].

Софосбувир и симепревир

В исследовании COSMOS эффективность комбинации SOF и симепревира (SMV), ингибитора протеазы, с RBV или без него в течение 12 или 24 нед оценивали у пациентов без тяжелого фиброза, инфицированных HCV 1-го генотипа, не получавших ранее лечения или не достигших ответа на предыдущую терапию. УВО₁₂ получен у 98 (91 %) из 108 больных, получавших RBV, и у 56 (95 %) из 59 пациентов, не получавших RBV. Частота УВО₁₂ была сходной независимо от статуса предшествовавшей терапии (38 (95 %) из 40 пациентов, не получавших ранее лечения, и 116 (91 %) из 127 пациентов, не достигших ранее ответа на терапию) и продолжительности лечения (77 (94 %) из 82 больных после 12 нед терапии и 77 (91 %) из 85 больных после 24 нед терапии). Ни RBV, ни продолжительность терапии не оказывали четкого влияния на частоту УВО у пациентов, инфицированных HCV с полиморфизмом Gln80Lys в начале исследования. Отмечена высокая частота УВО у пациентов, инфицированных HCV 1a генотипа, независимо от наличия полиморфизма Gln80Lys в начале исследования, и у больных, инфицированных HCV 1b генотипа [13]. Эти результаты были подтверждены в клиническом исследовании III фазы, в котором приняли участие больные без цирроза печени [11]. Таким образом, добавление RBV, вероятно, не повышает эффективность терапии у пациентов без тяжелого фиброза независимо от статуса предыдущей терапии или субтипа HCV. Данную комбинацию можно рекомендовать в качестве схемы без RBV для всех пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, особенно для больных без цирроза печени.

Отдельного изучения требуют вопросы безопасности использования SOF. Это имеет важное значение, поскольку современный пациент характеризуется наличием не одной, а нескольких коморбидных патологий. В связи с этим существенным достоинством SOF является отсутствие у него лекарственного взаимодействия с препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях: антиаритмические препараты — дигоксин, флекамид, вернакалант; антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты —

клопидогрель, дабигатран, варфарин; β -блокаторы — ателолол, бисопролол, пропранолол; блокаторы кальциевых каналов — амлодипин, дилтиазем, нифедипин; препараты, применяемые при гипертонии и сердечной недостаточности, — алискрен, кадесартан, доксазозин, эналаприл.

Единственным ограничением является одновременный прием SOF и амиодарона. Подтверждением высокого профиля безопасности служат данные о том, что SOF не вступает в лекарственное взаимодействие с препаратами, влияющими на липидный профиль (аторвастатин, безафибрат, эзетимиб, фенофибрат, флувастатин, гемфиброзил, ловастатин, питавататин, правастатин, розувастатин, симвастатин).

Очевидно, что в представленных рекомендациях EASL предпринята попытка решить вопросы ПБТ у «трудных» пациентов с ХГ-С. Продемонстрированы результаты достижения УВО в короткие сроки с минимальным развитием побочных эффектов, что предотвращает пополнение группы «неответчиков». Тем не менее многие вопросы остаются спорными как с теоретической, так и с экономической точки зрения.

В последние годы наибольший импульс получило лечение пациентов с HCV 1-го генотипа, предварительно не получавших лечения, и лечение пациентов с HCV 1-го генотипа, у которых возник рецидив после лечения пегинтерфероном и RBV. Современная терапия ХГ-С из-за развития побочных эффектов от терапии пегинтерфероном требует постоянного мониторинга за пациентами. С появлением альтернативы пегинтерферону ожидают новых возможностей в лечении данной патологии. Результаты исследований с применением SOF позволяют надеяться на радикальные изменения в клинической практике.

Закономерно возникает вопрос: останутся ли в своей терапевтической нише пегинтерфероны или их место займут другие препараты?

Украина относится к странам с ограниченным экономическим ресурсом, поэтому двойная ПБТ (пегинтерферон- α + RBV) с добавлением SOF у лиц с ХГ-С 1-го генотипа еще долгое время будет сохранять свою актуальность. RBV остается самым эффективным препаратом в случае использования режимов терапии без пегинтерферона. Данные E. Gane и соавторов несколько компрометируют эффекты SOF при исключении из терапии RBV [6]. Применение RBV у данной категории больных требует пристального внимания, так как ассоциировано с развитием гемолитической анемии. Результаты I. Jacobson и соавторов и E. Lawitz и соавторов [8, 12] свидетельствуют о безопасности сочетания SOF и RBV (низкий

уровень развития анемии и лейкопении) по сравнению со стандартным режимом лечения. С другой стороны, необходимы долгосрочные исследования, включающие большие популяции пациентов, для возможной оценки новых нежелательных явлений.

Таким образом, низкая частота развития побочных эффектов, относительно короткий период лечения, высокий уровень достижения УВО у лиц с разными генотипами HCV при использовании схемы SOF+RBV и, возможно, меньше затраченных усилий и врачей, и пациентов в лечении ХГ-С позволяет считать стратегию лечения ХГ-С с использованием софосбувира — приоритетной. Вероятно, следующий шаг в этой области — анализ комбинаций софосбувира с другими агентами прямого воздействия на вирус для потенцирования эффектов.

Согласно результатам моделирования в ближайшие десятилетия распространенность ЦП,

Конфликта интересов нет.

ассоциированного с HCV, и смертность вследствие ГЦК резко возрастет, что будет отражать высокую заболеваемость HCV-инфекцией в начале 1980-х. При этом результаты недавно опубликованного моделирования позволяют предположить, что внедрение ППД будет способствовать снижению кумулятивной заболеваемости, ассоциированной с генотипом 1 HCV на 17,7%, а смертности — на 9,7% в период до 2021 г. [14].

Остается надеяться, что последние рекомендации будут не только адаптированы в нынешних условиях в Украине, но и востребованы в связи с имеющимся в арсенале клиницистов препаратом целевой терапии ХГ-С софосбувира.

Только активная терапевтическая стратегия, направленная на излечение ХГ-С, с оценкой эффективности и безопасности ПВТ позволит уменьшить вклад HCV в тяжелое бремя заболеваний печени в XXI веке.

Список литературы

1. AASLD, IDSA & IAS-USA Announce New Hepatitis C. Treating Hepatitis C. Now Available at HCVguidelines.org Launched in January 29, 2014 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://hcvguidelines.org/>.
2. Afdhal N., Reddy K.R., Nelson D.R. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 370. — P. 1483—1493.
3. Afdhal N., Zeuzem S., Kwo P. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 370. — P. 1889—1898.
4. EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 60. — P. 392—420.
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 / European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 63. — P. 199—236.
6. Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H. et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 34—44.
7. Gao M. Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex inhibitors // *Curr. Opin. Virol.* — 2013. — Vol. 3. — P. 514—520.
8. Jacobson I.M., Gordon S.C., Kowdley K.V. et al.; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 1867—1877.
9. Kowdley K. Hepatitis C drug sofosbuvir still effective at 24 weeks American College of Gastroenterology (ACG) 2013 // Annual Scientific Meeting and Postgraduate Course: Abstract 38. Presented October 15, 2013.
10. Kowdley K.V., Gordon S.C., Reddy K.R. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 370. — P. 1879—1888.
11. Kwo P., Gitlin N., Nahass R. et al. A phase 3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 8 and 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and — experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1 // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 62. — P. S270.
12. Lawitz E., Mangia A., Wyles D. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 1878—1887.
13. Lawitz E., Sulkowski M.S., Ghalib R. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study // *Lancet.* — 2014. — Vol. 384. — P. 1756—1765.
14. Neumann A.U., Lam N.P., Dahari H. et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy // *Science.* — 1998. — Vol. 282. — P. 103—107.
15. Osinusi A., Meissner E.G., Lee Y.J. et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial // *JAMA.* — 2013. — Vol. 310. — P. 804—811.
16. Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A. et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 45. — P. 529—538.
17. Pol S., Bourliere M., Lucier S. et al. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS C022 HEPATHER // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 62. — P. S258.
18. 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.
19. The Burden of Liver Disease in Europe: A review of Available Epidemiological Data [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.easl.eu/assets/application/files/54ae845cae619f_file.pdf.
20. Thodore S., Mazon M.J. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection // *Int. J. Med. Sci.* — 2006. — Vol. 3. — P. 41—46.

О. В. Колеснікова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Софосбувір в терапії хронічного вірусного гепатиту С: факти і надії

Сучасні пероральні схеми без інтерферону забезпечують досягнення стійкої вірусологічної відповіді у 90 % випадків і дають змогу скоротити тривалість лікування до 12 тиж у більшості пацієнтів з хронічним гепатитом С як для тих, хто не лікувався раніше, так і для тих, хто отримував терапію. Існує багато комбінацій противірусних препаратів прямої дії, за допомогою яких можна досягти оптимального співвідношення ефективності та безпечності терапії. Кожну з цих схем можна модифікувати за різними параметрами. Використання комбінацій на основі софосбувіру доцільне у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С 1—6-го генотипу. Ефективність, підтверджена в клінічних дослідженнях, у поєднанні з високим профілем безпечності дає змогу скоротити тривалість лікування і досягти виліковування пацієнта.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, стійка вірусологічна відповідь, софосбувір, ефективність, безпечність.

O. V. Kolesnikova

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Sofosbuvir in the treatment of chronic viral hepatitis C: facts and expectations

The modern schemes without oral interferon provide the achievement of sustained virological response (SVR) in 90 % of cases, and can reduce the duration of treatment to 12 weeks for the majority of patients with chronic hepatitis C, for both non-treated and treated patients. A plenty of combinations of antiviral drugs with the direct action exist, that can help achieving the optimal balance of the therapeutic efficacy and safety. Each of these schemes can be modified according to different parameters. The application of combinations based on sofosbuvir is advisable for patients, infected with hepatitis C virus (HCV) of 1—6 genotypes. Its efficacy, confirmed in the clinical trials, was combined with the high safety profile, it resulted in the shortening of treatment duration and achieving of patients' recovery.

Key words: chronic viral hepatitis C, sustained virological response, sofosbuvir, efficiency, safety.

Контактна інформація

Колеснікова Олена Вадимівна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а
Тел. (572) 370-28-18. E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 29 березня 2016 р.