

ХАРВОНІ / HARVONI®

ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг



ПЕРШИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С
(ГЕНОТИП 1) F0-F4 (КОМПЕНСОВАНИЙ) У ДОРΟΣЛИХ
У ДОЗУВАННІ ОДНА ТАБЛЕТКА ОДИН РАЗ НА ДОБУ¹⁻⁴

1 ДО 99% ВИЛІКОВУВАННЯ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С (генотип 1)¹⁻³
Стабільно високі показники виліковування в 94–99% за результатами базових досліджень 3-ї фази^{1,5-7}

2 99% ЗАВЕРШЕНИХ КУРСІВ ЛІКУВАННЯ ТРИВАЛІСТЮ ДО 12 ТИЖНІВ^{1,5-7}
≤1% пацієнтів припинили лікування препаратом ХАРВОНІ через побічні реакції¹

3 ОДНА ТАБЛЕТКА НА ДОБУ^{1,4}
Спосіб застосування для більшості пацієнтів з гепатитом С (генотип 1) – 1 таблетку на добу¹

1. HARVONI® Summary of Product Characteristics, June 2015. 2. Рівень виліковування в 99% спостерігався в дослідженні ION-1 серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які раніше не отримували лікування та застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 12 тижнів. У дослідженнях ION показники сталості вірусологічної відповіді в 94–99% спостерігали серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 8–24 тижнів. 3. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. 2015. Available at <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>. Accessed July 2015. EASL (Європейська асоціація з вивчення печінки) визначає виліковування як досягнення сталості вірусологічної відповіді SRV12. 4. При застосуванні препарату ХАРВОНІ пропонується режим, що передбачає прийом 1 таблетки без застосування рибавіріну для більшості пацієнтів з вірусним гепатитом С (генотип 1), за виключенням пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки або до чи після трансплантації печінки. 5. *Afdhal N. et al. // N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370 (20). – P. 1889–1898. 6. *Afdhal N. et al. // N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370 (16). – P. 1483–1493. 7. *Kowdley K.V. et al. // N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370 (20). – P. 1879–1888.

ХАРВОНІ · Склад: діючі речовини: ледіпасвір, софосбувір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру; **допоміжні речовини.** **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ. J05A X65. **Фармакологічні властивості.** Ледіпасвір – інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріону ВГС. Дослідження *in vitro* з вибіркової та перехресної резистентності показали, що ледіпасвір діє на NS5A, як на об'єкт свого впливу. Софосбувір – пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5B ВГС, необхідної для реплікації вірусу. Софосбувір – це нуклеотидна депо-форма, яка в результаті внутрішньоклітинного метаболізму перетворюється у фармакологічно активний уридиналоговий трифосфат (GS-461203), що може включатися до РНК ВГС полімеразою NS5B та відігравати роль термінатору синтезу. **Показання.** Лікування хронічного гепатиту С (ХГС) в дорослих пацієнтів. Стосовно генотип-специфічної активності вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка». **Протипоказання.** Гіперчутливість до активних компонентів або будь-якої допоміжної речовини. Сумісне застосування із розувастином або препаратами звіробію (*Hypericium perforatum*). **Побічні реакції.** Втомилюваність та головний біль, зниження рівня гемоглобіну до <10 г/дл та <8,5 г/дл протягом лікування спостерігалося в 39% та 13% пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавірином, відповідно. Серцева аритмія – випадки важкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у випадку застосування препарату Харвоні разом з аміодароном та/або іншими препаратами, які знижують частоту серцевих скорочень (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливі заходи безпеки»). **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. **Виробник.** Гілеад Сайенсиз Айеленд ЮС / Gilead Sciences Ireland UC. **Р.П. МОЗ України:** UA/15873/01/01 від 29.03.2017. **Представник:** Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ» в Україні: 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43; тел. (044) 585-00-41.

Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Дата оформлення: жовтень, 2016.

Торгова марка «GILEAD», логотипи «GILEAD» і «HARVONI» є торговими марками корпорації «Gilead Sciences, Inc.» або пов'язаних з нею компаній. © 2016 Gilead Sciences, Inc. Усі права застережені. AO&EM 09/16.

Марсель Нкуиз¹, Томас Серсте^{1, 2}, Мишель Бюсе¹, Жан-Пьер Мюлкей¹

¹ Отдел гастроэнтерологии и гепатологии, Университетский госпиталь Святого Петра
² Отдел гастроэнтерологии, панкреатологии и гепатологии, Академический госпиталь Эразма Роттердамского, Брюссельский свободный университет, Бельгия

Комбинация ледипасвира и софосбувира в лечении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С: обзор и клинические перспективы

Терапия хронического вирусного гепатита С (ХВГС) продолжает совершенствоваться, и в настоящее время ее стандартом является применение безынтерфероновых схем на основе пероральных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД). Сегодня новая схема лечения на основе комбинации двух ПППД – ледипасвира 90 мг (анти-NS5A) и софосбувира 400 мг (анти-NS5B) – одобрена в Соединенных Штатах Америки и Европейском Союзе для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV). В исследованиях III фазы с участием пациентов с моноинфекцией HCV 1-го генотипа (HCV-1) и пациентов, коинфицированных HCV и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), фиксированная комбинация на основе ледипасвира и софосбувира (LDV/SOF) ассоциировалась с более высокой частотой достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 12 недель после прекращения терапии. В соответствии с предварительными данными, комбинация LDV/SOF также может быть эффективна при инфекции, вызванной HCV 4-го генотипа (HCV-4).

Хроническим вирусным гепатитом С страдает более 170 миллионов человек во всем мире [1]. Его осложнения, такие как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома, могут быть излечены посредством трансплантации печени, однако после ее проведения трансплантаты также достаточно часто реинфицируются HCV [2, 3]. Развития ассоциированной с HCV-инфекцией терминальной стадии заболевания печени, которая требует проведения трансплантации органа, и рецидива инфекции в трансплантате (который в 30% случаев вызывает его отторжение) можно избежать путем эффективного лечения HCV-инфицированных пациентов. До 2010 г. общепринятым мировым стандартом лечения таких пациентов было применение комбинации пегилированного интерферона (IFN) для подкожного введения и рибавирина (RBV) для перорального приема, что обеспечивало общую частоту излечения немногим более чем у 50% [3, 4]. Кроме того, это стандартное лечение сопровождалось рядом нежелательных явлений (например, гриппоподобным синдромом, депрессией и цитопенией – для пегилированного IFN и гемолитической анемией, сыпью, зудом и бессонницей – для RBV), приводивших к существенному снижению качества жизни пациентов [3]. В 2011 г. добавление ингибиторов протеазы к комбинированной терапии пегилированным IFN и RBV привело к повышению частоты излечения приблизительно до 65% у пациентов, инфицированных HCV-1, однако нежелательные явления и случаи прекращения лечения по-прежнему были очень распространены [4-6]. В странах с низким уровнем доходов населения стандартом лечения ХВГС все еще остается терапия на основе IFN. В то же время начиная с 2012-2013 гг. в странах с высоким уровнем доходов населения терапия ХВГС вступила в новую эру применения пероральных ПППД, представляющих собой безынтерфероновые молекулы, мишенью действия для которых являются белки HCV [4, 5, 7]. Несколько ПППД (например, симепревер, софосбувир) уже активно используются в клинической практике, а другие еще оцениваются в ходе клинических исследований либо находятся в стадии разработки [4, 5, 8-10]. В октябре 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США одобрило комбинацию LDV/SOF

(торговое название – Харвони, Gilead Sciences в США (Фостер Сити, Калифорния, США) и ЕС) для лечения ХВГС [10, 11]. В этом обзоре будут обобщены современные сведения о фармакодинамике и фармакокинетике LDV/SOF, а также проанализированы результаты клинических исследований III фазы по оценке данной комбинации и представлены перспективы ее дальнейшего клинического применения.

Фармакодинамические характеристики LDV/SOF

Комбинация LDV/SOF назначается в виде одной таблетки, содержащей фиксированную дозу LDV (90 мг) и SOF (400 мг) [11].

Механизм действия

LDV активен в отношении NS5A-белка HCV, принимающего участие в его репликации, сборке и секреции. SOF представляет собой пиримидиновый нуклеотидный аналог, который ингибирует NS5B РНК-зависимую полимеразу РНК HCV – ключевой фермент, опосредующий репликацию вирусной РНК. NS5A и NS5B РНК-зависимые РНК-полимеразы HCV имеют решающее значение для его репликации [11-13].

Противовирусная активность

LDV обладает различной степенью противовирусной активности в отношении отдельных генотипов HCV [11, 12]: мощной активностью в отношении HCV-1 (HCV-1a, HCV-1b); умеренной активностью в отношении HCV-4, HCV 5-го генотипа (HCV-5) и генотипа 6a (HCV-6a); более низкой активностью в отношении HCV генотипов 2a (HCV-2a), 3a (HCV-3a) и 6e (HCV-6e) [11-14]. SOF имеет более высокую противовирусную активность, чем LDV, против всех генотипов HCV [15].

Фармакокинетические свойства LDV/SOF

Одна таблетка, содержащая фиксированную комбинацию LDV/SOF, принимается внутрь один раз в сутки (с пищей или без нее). После перорального приема одной таблетки LDV/SOF медиана пиковых плазменных концентраций LDV, SOF и GS-331007 (основной циркулирующий неактивный метаболит SOF) достигается через 4, ~1 и 4 ч соответственно [11, 12].

LDV и SOF характеризуются связыванием с белками плазмы на 99,8 и 63% соответственно, тогда как связывание GS-331007 с белками плазмы является минимальным. Медиана конечного периода полувыведения составляет 47, 0,5 и 27 ч для LDV, SOF и GS-331007 соответственно [11].

LDV метаболизируется посредством медленного окисления, а SOF метаболизируется в печени до активного метаболита GS-461203 перед дефосфорилированием в неактивный метаболит GS-331007, на долю которого приходится 85% общего системного воздействия после приема LDV/SOF. LDV выводится с желчью, а GS-331007 – с мочой [11, 12].

У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью нет необходимости в изменении дозирования LDV/SOF. Концентрации GS-331007 повышаются при тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²) или при терминальной стадии болезни почек, поэтому у таких пациентов следует избегать назначения LDV/SOF [11, 12, 21].

В случае наличия у пациентов умеренной и тяжелой печеночной недостаточности также нет необходимости в модификации дозирования LDV/SOF, а демографические характеристики (возраст, масса тела, пол) и этническое происхождение не влияют на фармакокинетику LDV/SOF или GS-331007 [11, 12, 14, 21-23].

Результаты клинических исследований III фазы по оценке комбинации LDV/SOF у HCV-инфицированных пациентов LDV/SOF у пациентов с хронической моноинфекцией HCV

LDV/SOF при хронической инфекции, вызванной HCV-1
С целью оценки терапии хронической инфекции, вызванной HCV-1, было проведено три крупных клинических исследования: ION-1, ION-2 и ION-3 (табл. 1) [9, 16, 17]. Все они представляли собой открытые рандомизированные исследования III фазы.

Цель этих исследований заключалась в оценке эффективности и безопасности фиксированной комбинации LDV/SOF в различных группах пациентов. Так, в исследовании ION-1 865 ранее не получавших лечения пациентов (16% – с ЦП, 67% – инфицированные HCV-1a) были рандомизированы для получения только LDV/SOF на протяжении 12 недель (группа А), LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель (группа В), только LDV/SOF на протяжении 24 недель (группа С) или LDV/SOF + RBV на протяжении 24 недель (группа D) [9]. Первичной конечной точкой являлся устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания лечения (УВО-12), который определяется как уровень РНК HCV < нижней границы количественного определения (согласно анализу с помощью COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 HPS, с нижней границей количественного определения 25 МЕ/мл). Показатели частоты достижения УВО-12 составили 99% (95% доверительный интервал – ДИ – 96-100), 97% (95% ДИ 94-99), 98% (95% ДИ 95-99) и 99% (95% ДИ 97-100) в группах А, В, С и D соответственно. При этом не было выявлено какого-либо повышения частоты достижения УВО-12 при одновременном приеме RBV с LDV/SOF. У трех пациентов было констатировано отсутствие вирусологического ответа: у двух из них имело место исходное наличие ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A, в то время как у третьего больного с вирусологической неудачей – нет; один инфицированный HCV-1a пациент имел мутацию L31M, один инфицированный HCV-1b пациент – L31M и Y93H. Ассоциированных с резистентностью вариантов NS5B не было выявлено ни исходно, ни во время лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, утомляемость, бессонница и тошнота. Ни у одного из пациентов, получавших LDV/SOF на протяжении 12 недель, не возникло необходимости в прекращении приема препарата (группы А и В). Таким образом, данное исследование выявило, что комбинация LDV/SOF высокоэффективна у ранее не получавших лечения пациентов, инфицированных HCV-1.

Таблица 1. Исследования III фазы по оценке применения LDV/SOF для лечения пациентов с хронической инфекцией, вызванной HCV-1							
Исследование	Характеристики пациентов	Режим лечения	Количество пациентов	Продолжительность (недели)	УВО-12 (%)	Рецидив (%)	LTF/WC
ION-1 [9]	Ранее не получавшие лечения	LDV/SOF	214*	12	210/213 (99)	1/212 (<1)	2/213/0
		LDV/SOF + RBV	217	12	211 (97)	0	4/2
		LDV/SOF	217	24	212 (98)**	1 (<1)	2/1
		LDV/SOF + RBV	217*	24	215 (99)	0	2/0
ION-2 [16]	Уже получавшие лечение	LDV/SOF	109	12	102 (94)	7 (6)	0/0
		LDV/SOF + RBV	111	12	107 (96)	4 (4)	0/0
		LDV/SOF	109	24	108 (99)	0	0/0
		LDV/SOF + RBV	111	24	110 (99)**	0	0/0
ION-3 [17]	Ранее не получавшие лечения	LDV/SOF	215	8	202 (94)	11 (5)	1/1
		LDV/SOF + RBV	216	8	201 (93)	9 (4)	5/1
		LDV/SOF	216	12	208 (95)	3 (1)	7/0
Япония [18]	Ранее не получавшие лечения или уже получавшие его	LDV/SOF	171	12	100	0	0***
		LDV/SOF + RBV	170	12	98	1 (<1)	

* Один пациент был исключен из исследования из-за инфекции, вызванной HCV-4. ** Один случай отсутствия вирусологического ответа во время лечения. *** Один пациент прекратил участие в исследовании на 6-й день из-за нежелательных явлений, а один пациент выбыл из исследования на 62-й день из-за нежелательных явлений и умер на следующий день. УВО-12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания лечения; LTF/WC – выбывание из последующего наблюдения / отзыв информированного согласия на участие в исследовании.

Продолжение на стр. 10.

Марсель Нкуиз¹, Томас Серсте^{1,2}, Мишель Бюсе¹, Жан-Пьер Мюлкей¹

¹ Отдел гастроэнтерологии и гепатологии, Университетский госпиталь Святого Петра
² Отдел гастроэнтерологии, панкреатологии и гепатологии, Академический госпиталь Эразма Роттердамского, Брюссельский свободный университет, Бельгия

Комбинация ледипасвира и софосбувира в лечении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С: обзор и клинические перспективы

Продолжение. Начало на стр. 3.

В исследование ION-2 было включено 440 пациентов, у которых предшествующая терапия не привела к излечению (уже получавшие лечение); у 20% из них был диагностирован ЦП, а 79% были инфицированы HCV-1a [16]. Они были рандомизированы для получения LDV/SOF на протяжении 12 недель (группа I), LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель (группа II), LDV/SOF на протяжении 24 недель (группа III) или LDV/SOF + RBV на протяжении 24 недель (группа IV). Частота достижения УВО-12 составила 94% (95% ДИ 87-97) в группе I; 96% (95% ДИ 91-97) в группе II; 99% (95% ДИ 95-100) в группе III; 99% (95% ДИ 95-100) в группе IV. В группе 12-недельного лечения в подгруппе пациентов с ЦП отмечалось умеренное снижение частоты достижения УВО-12 по сравнению с пациентами без ЦП, в то время как в группе пациентов, получавших лечение в течение 24 недель, не было выявлено различий в частоте достижения УВО-12 между пациентами с ЦП и без такового. Следует отметить, что дизайн этого исследования не был специально разработан для того, чтобы сравнивать показатели частоты достижения УВО-12 между типами лечения или его продолжительностью. Рецидивы наблюдались только у тех пациентов, которые получали 12-недельное лечение, в отличие от пациентов, которые получали лечение в течение 24 недель. Из семи пациентов с рецидивом в группе, получавшей лечение LDV/SOF на протяжении 12 недель, четверо исходно имели ассоциированные с резистентностью варианты NS5A. Из четырех пациентов с рецидивом в группе, получавшей LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель, ассоциированные с резистентностью варианты NS5A были исходно обнаружены у двоих больных. Что же касается NS5B, то ни один из его вариантов, ассоциированных с резистентностью, не был выявлен ни исходно, ни во время лечения. Таким образом, в исследовании ION-2 было установлено, что комбинация LDV/SOF характеризуется высокой эффективностью у тех инфицированных HCV-1 пациентов, у которых было неэффективно предшествующее стандартное лечение.

В исследование ION-3 было включено 647 ранее не получавших лечения пациентов без ЦП, которые были рандомизированы для получения LDV/SOF на протяжении 8 недель (группа F), LDV/SOF + RBV на протяжении 8 недель (группа G) или LDV/SOF на протяжении 12 недель (группа H) [17]. Частота достижения УВО-12 составила 94% (95% ДИ 90-97) в группе F, 93% (95% ДИ 89-96) в группе G и 95% (95% ДИ 92-98) в группе H. По данным апостериорного анализа, в подгруппе пациентов с уровнем РНК HCV <6 млн МЕ/мл частота достижения УВО-12 составила 97% у пациентов, получавших лечение только комбинацией LDV/SOF на протяжении 12 недель, 96% – при приеме LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель и 96% – при приеме LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель [15,27]. Из 647 пролеченных пациентов у 23 (3,5%) возник рецидив. Ассоциированные с резистентностью варианты NS5A присутствовали у 15 пациентов на момент рецидива (а исходно – у 9 из 15 пациентов, или 60%). Ни исходно, ни во время лечения не были обнаружены ассоциированные с резистентностью варианты NS5B. Результаты данного исследования позволили заключить, что инфицированные HCV-1 пациенты без ЦП, которые в течение 8 недель получали комбинацию LDV/SOF, достигали высокой частоты УВО-12.

Проведенное в Японии открытое многоцентровое исследование III фазы включало как ранее не получавших лечения пациентов, так и уже получавших его больных (n=341) (табл. 1), которые были рандомизированы для лечения LDV/SOF на протяжении 12 недель (группа I) или LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель (группа II) [18]. В целом 171 пациент был включен в группу I и 170 пациентов – в группу II. УВО-12 был достигнут у 171 (100%) пациента (83/83 ранее не леченных и 88/88 уже получавших лечение) на фоне терапии LDV/SOF и у 167 из 170 (98%) пациентов (80/83 ранее не получавших лечения и 87/87 уже получавших его), которые принимали LDV/SOF + RBV. Из 170 пациентов, получавших лечение LDV/SOF + RBV, два пациента (1,2%), у которых имел место ЦП, прекратили терапию из-за нежелательных явлений. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах оказались назофарингит и головная боль, а в группе LDV/SOF + RBV – анемия. Из 76 пациентов, которые исходно имели ассоциированные с резистентностью варианты NS5A,

75 (99%) достигли УВО-12. Таким образом, это исследование выявило, что фиксированная комбинация LDV/SOF является высокоэффективным вариантом лечения японских пациентов с инфекцией, вызванной HCV-1.

Исследования ION и вышеупомянутое японское исследование демонстрируют, что комбинация LDV/SOF характеризуется высокой эффективностью в отношении HCV-1-инфекции как у пациентов, не проходивших курс лечения, так и у тех, кто уже получал терапию. В исследованиях ION УВО-12 был достигнут у 1456 из 1518 больных (95,9%) [9, 16, 17]. Более того, пациенты с компенсированным ЦП и без такового достигали аналогично высоким показателям УВО-12 (см. раздел «Влияние на эффективность лечения отрицательных предикторов УВО, установленных при применении терапии на основе IFN»). Рецидивы возникали крайне редко (2%) и имели место у 5, 2 и 0,2% пациентов, получавших LDV/SOF на протяжении 8, 12, и 24 недель соответственно. Результаты японского исследования выявили аналогичный паттерн показателей частоты достижения УВО. Лечение хорошо переносилось, а наиболее распространенные нежелательные эффекты (тошнота, головная боль, бессонница и анемия) чаще возникали при добавлении RBV к LDV/SOF.

LDV/SOF при хронической инфекции, вызванной HCV-3

В открытом исследовании II фазы ELECTRON-2 одна из групп включала пациентов с инфекцией, вызванной HCV-3 [29, 30]. В этой группе ранее не получавшие лечения пациенты были рандомизированы для получения только LDV/SOF в течение 12 недель (n=25, группа A) либо LDV/SOF + RBV в течение 12 недель (n=26, группа B), а уже получавшим терапию больным назначалось лечение LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель (n=50, группа C). Частота достижения УВО-12 составила 64 и 100% в группах A и B соответственно, и 82% в группе C. Это свидетельствует о том, что комбинация LDV/SOF, вероятно, менее эффективна при инфекции, вызванной HCV-3; такой результат был ожидаем с учетом того, что 50%-ная эффективная ингибирующая концентрация (EC₅₀) данной комбинации в отношении HCV-3 была очень высокой в сравнении с HCV-1 (см. исследования ION) [9, 16, 17]. В настоящее время неясно, увеличилась ли бы частота достижения УВО-12 у данной категории пациентов в ходе более крупных исследований. Возможно, вариантом для изучения в дальнейших исследованиях могло бы стать сочетание LDV/SOF с препаратами, действующими на другие частицы HCV.

LDV/SOF у инфицированных HCV-1 или HCV-4 пациентов с прогрессирующим заболеванием печени и пациентов, перенесших трансплантацию печени

Число исследований по оценке эффективности и безопасности ПППД у пациентов с прогрессирующим ЦП и пациентов, перенесших трансплантацию печени, является недостаточным [33-35].

Эффективность и безопасность LDV/SOF в лечении хронической HCV-инфекции и прогрессирующего заболевания печени была оценена в ходе открытого исследования II фазы (табл. 2) у пациентов с декомпенсированным ЦП или у больных с рецидивом заболевания после трансплантации (идентификационный номер в базе Clinicaltrials.gov – NCT01938430, исследование SOLAR-1) [34].

Исследование включало две когорты. Когорта A состояла из пациентов с ЦП и прогрессирующим заболеванием печени. В пределах этой когорты были идентифицированы две отдельные группы: пациенты с ЦП класса B согласно классификации Чайлда – Пью (балльная оценка от 7 до 9) и пациенты с ЦП класса C (балльная оценка от 10 до 12). Вторая когорта (когорта B) включала пациентов, у которых после перенесенной трансплантации печени был диагностирован рецидив HCV-инфекции. В этой «посттрансплантационной» когорте было идентифицировано пять отдельных групп: пациенты без цирроза и с различными степенями фиброза печени (от F0 до F3); пациенты с фиброзирующим холестатическим гепатитом и пациенты с ЦП класса A, B и C согласно классификации Чайлда – Пью. Все пациенты в обеих когортах были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения LDV/SOF (на протяжении 12 или 24 недель) + RBV (в течение 12 или 24 недель).

В когорту A (пациенты, которым не проводилась трансплантация печени) было рандомизировано 108 человек

(два пациента были инфицированы HCV-4) [34]. Показатель балльной оценки по шкале Чайлда – Пью варьировал от 7 до 12 баллов. Подавляющее большинство пациентов в этой когорте имели асцит и энцефалопатию. Был предложен режим приема RBV с повышением дозы. Показатели частоты достижения УВО оказались аналогичными при применении 12- или 24-недельного курса лечения LDV/SOF + RBV. В группе пациентов с ЦП класса B по классификации Чайлда – Пью УВО-12 был достигнут у 87% (группа 12-недельного лечения) и 89% (группа 24-недельного лечения) пациентов. В группе пациентов с ЦП класса C по классификации Чайлда – Пью УВО-12 был достигнут у 86% (группа 12-недельного лечения) и 90% (группа 24-недельного лечения) пациентов. В обеих группах частота достижения УВО-12 была ассоциирована с улучшением показателей концентрации билирубина и альбумина и балльной оценки в модели терминальной стадии заболевания печени. Серьезные нежелательные явления отмечались у 30 пациентов. Достигнутые показатели УВО были оценены, как высокие, с учетом того, что данная популяция пациентов имела прогрессирующее заболевание печени и в большинстве случаев анемию, печеночную энцефалопатию и перитонеальное кровоизлияние. Шесть пациентов в этой группе умерли во время исследования, преимущественно по причине септического шока. При этом не было выявлено прямой взаимосвязи между этими смертельными исходами и лечением. Во время лечения не наблюдалось ни одного случая вирусологической неэффективности.

В когорте B (пациенты, перенесшие трансплантацию печени) 223 пациента были рандомизированы для получения 12- или 24-недельного курса лечения (3 пациента были инфицированы HCV-4) [34]. Всем им трансплантация печени была проведена более чем за 3 мес до начала исследования. Каких-либо межлекарственных взаимодействий с принимаемыми пациентами иммуносупрессантами (такролимусом или циклоспорином) не ожидалось. У пациентов с посттрансплантационным ЦП и показателями балльной оценки по шкале Чайлда – Пью, соответствующими классу B или C, было предложено использовать схему лечения с повышением дозы RBV (как и в когорте A). Подавляющее большинство пациентов (от 78 до 90% в зависимости от группы) ранее проходили лечение по поводу HCV-инфекции. Показатели частоты достижения УВО-12 составили 96% (группа 12-недельного лечения) и 98% (группа 24-недельного лечения) у пациентов с фиброзом печени в стадии F0-F3. Все пациенты

Таблица 2. Частота достижения УВО-12 на фоне применения комбинации LDV/SOF + RBV у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени и пациентов, перенесших трансплантацию печени				
Исследование	Продолжительность лечения, количество пациентов	Частота достижения УВО-12	95% ДИ	Вирусный прорыв/рецидив
SOLAR-1 [34]				
Ожидающая трансплантации когорта A				
СТР B	12 недель (n=30)	26/30 (87)	72-95	0/3
	24 недели (n=29)	24/27 (89)	74-97	0/1
СТР C	12 недель (n=23)	19/22 (86)	68-6	0/1
	24 недели (n=26)	20/23 (87)	70-96	0/2
Когорта B – пациенты, перенесшие трансплантацию печени				
Без цирроза	12 недель (n=55)	53/55 (96)	89-99	0/2
Группа III	24 недели (n=56)	56/56 (98)	92-100	0/0
СТР A	12 недель (n=26)	25/26 (96)	83-100	0/0
Группа IV	24 недели (n=25)	24/25 (96)	82-100	0/0
СТР B	12 недель (n=26)	22/26 (85)	68-95	0/1
Группа V	24 недели (n=26)	23/26 (88)	73-97	0/0
СТР C	12 недель (n=5)	3/5 (60)	19-92	0/2
Группа VI	24 недели (n=4)	3/4 (75)	25-99	0/1
Фиброзирующий холангит	12 недель (n=4)	4/4 (100)	47-100	0/0
Группа VII	24 недели (n=2)	2/2 (100)	22-100	0/0
SOLAR-2 [36]				
Перенесшие трансплантацию	12 недель (n=86)	82/86 (95)	НП	НП/1
(F0-F3 + СТР A)	24 недели (n=82)*	64/65 (98)	НП	НП/0
Ожидающие трансплантации	12 недель (n=78)	61/72 (85)	НП	НП/7
(СТР B/C)	24 недели (n=82)*	60/68 (88)	НП	НП/2
*27 пациентов в группе 24-недельного лечения не достигли УВО-12; 10 пациентов не соответствовали критериям включения (7 пациентов, перенесших трансплантацию печени, + 3 пациента без критериев включения) и были исключены. СТР A, B, C – класс A, B и C по классификации Чайлда – Туркотта – Пью; F – шкала балльной оценки фиброза согласно классификации METAVIR; НП – не применимо.				

с фиброзирующим холестатическим гепатитом достигли УВО-12. У пациентов с ЦП класса А по классификации Чайлда — Пью частота достижения УВО-12 составляла 96% (как в группе 12-недельного, так и 24-недельного лечения). У пациентов с прогрессирующим ЦП показатель частоты достижения УВО составил 85% (группа 12-недельного лечения), а у пациентов с ЦП класса В согласно классификации Чайлда — Пью — 83% (группа 24-недельного лечения). У пациентов с ЦП класса С согласно классификации Чайлда — Пью показатели частоты достижения УВО составили 60% (группа 12-недельного лечения) и 67% (группа 24-недельного лечения). Серьезные нежелательные явления отмечались у 44 пациентов и в основном были представлены одышкой и перитонеальным кровоизлиянием. В этой группе во время исследования умерло четверо пациентов, преимущественно в связи с осложнениями ЦП. Исследователи констатировали отсутствие прямой взаимосвязи между этими смертельными исходами и лечением.

Таким образом, у пациентов с ЦП, ассоциированным с инфицированием HCV-1 и HCV-4, применение LDV/SOF + RBV в течение 12 недель приводило к высоким показателям частоты достижения УВО-12 даже в контексте прогрессирующего заболевания печени. У пациентов с трансплантационным рецидивом HCV-инфекции лечение LDV/SOF + RBV было ассоциировано с высокой частотой достижения УВО-12 независимо от степени тяжести заболевания печени. При этом увеличение продолжительности лечения до 24 недель не приводило к повышению частоты ответа. Применение LDV/SOF + RBV на протяжении 12 или 24 недель в целом хорошо переносилось; при этом отмечались низкие показатели частоты развития связанных с приемом лекарственных препаратов нежелательных явлений или случаев прекращения лечения. Таким образом, комбинация LDV/SOF + RBV представляет собой перспективный вариант лечения в рассматриваемой клинической ситуации.

Еще одно открытое многоцентровое рандомизированное исследование II фазы — SOLAR-2 (табл. 2) — оценивало эффективность и безопасность фиксированной комбинации LDV/SOF в лечении хронической инфекции, вызванной HCV-1 или HCV-4, у пациентов с декомпенсированным ЦП или рецидивом инфекции после трансплантации [36]. В него было включено 328 пациентов (более 90% из них — лица европеоидной расы, преимущественно мужчины, средний возраст — 60 лет). У большинства из них была выявлена инфекция HCV-1 (примерно у половины вызванной вирусом генотипа 1a и у 40% — 1b), а 10% имели инфекцию HCV-4; при этом 80% участников исследования ранее уже получали лечение. Все пациенты были рандомизированы для ежедневного получения LDV/SOF + RBV на протяжении 12 или 24 недель. Одна группа включала 168 перенесших трансплантацию печени пациентов с фиброзом в стадии от F0 до F3 или имевших декомпенсированный цирроз (класс А по шкале Чайлда — Пью), которые получали лечение в течение 12 (n=86) или 24 недель (n=82). Вторая группа включала 160 ожидающих трансплантации печени либо уже перенесших ее пациентов с декомпенсированным циррозом частота достижения УВО-12 составила 85% в группе 12-недельного лечения и 88% — в группе 24-недельного лечения. В когорте пациентов, инфицированных HCV-4, частота достижения УВО-12 в группе без ЦП или с компенсированным ЦП составила 10/11 (91%) при 12-недельном лечении и 7/7 (100%) — при лечении в течение 24 недель. Только у 4 из 7 (57%) пациентов с более тяжелым заболеванием печени было констатировано излечение на протяжении 12 недель в сравнении с 6 из 7 (86%) пациентов — при лечении в течение 24 недель. Достижение УВО-12 было ассоциировано с улучшением функции печени, приводившим к снижению балльной оценки по классификации Чайлда — Пью: от класса В до класса А у 35% пациентов, от класса С до класса В — у 48% пациентов и до класса А — у 5% пациентов. Исследование включало пациентов с нарушенной функцией печени. Это обстоятельство могло объяснять тот факт, почему о серьезных нежелательных явлениях сообщалось у 15% пациентов с ЦП класса А по классификации Чайлда — Пью и у 28% пациентов с ЦП класса В/С. Комбинация LDV/SOF хорошо переносилась, и случаи прекращения лечения были крайне редки. Было зафиксировано 10 случаев смерти (3 — у пациентов, перенесших трансплантацию печени, и 7 — в группах пациентов, ожидающих трансплантации / уже перенесших ее), но при этом ни один случай смерти не был связан с лечением.

Таким образом, фиксированная комбинация LDV/SOF + RBV обеспечивает высокую частоту достижения УВО-12 у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и пациентов, перенесших трансплантацию. Пациенты, участвовавшие в исследованиях SOLAR-1 и SOLAR-2,

при применении комбинации LDV/SOF достигли сопоставимой высокой эффективности лечения [34, 36]. Эти пациенты ранее не могли получать режимы терапии на основе IFN, а комбинированное лечение снизило вероятность рецидива HCV-инфекции после трансплантации органа.

LDV/SOF у пациентов с хронической коинфекцией HCV/ВИЧ

С целью оценки эффективности и безопасности лечения ХВГС у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ на фоне применения LDV/SOF было проведено два исследования: одно исследование II фазы — ERADICATE — и одно III фазы, ION-4 (табл. 3) [19, 20].

В исследовании ERADICATE оценивалась частота достижения УВО после 12-недельного лечения фиксированной комбинацией LDV/SOF у пациентов, коинфицированных HCV-1. Оно включало 50 участников, из которых ~80% имели традиционно сложный для лечения подтип 1a [19]. Все участники ранее не получали лечения. Большинство пациентов составляли мужчины, >80% — афроамериканцы. Медиана их возраста — 58 лет. У большинства пациентов отмечалась высокая вирусная нагрузка HCV. Около четверти больных имели прогрессирующий фиброз печени (стадия F3); пациенты с ЦП (стадия F4) были исключены из исследования.

Включенные в исследование пациенты имели сохранную иммунную функцию без признаков синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Тринадцать пациентов пока не получали антиретровирусную терапию (АРТ) и имели стабильное количество CD4 Т-клеток и уровень РНК ВИЧ <500 копий/мл или количество CD4 клеток >500 клеток/мм³ (медиана — 687 клеток/мм³). Остальные 37 пациентов уже получали АРТ с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и медианой количества CD4 клеток, равной 576 клеток/мм³. АРТ включала применение тенофовира/эмтрицитабина, преимущественно с эфавирензом, ралтегравиром или рилпивирином в качестве третьего антиретровирусного препарата (АРП).

Общая частота достижения УВО-12 составила 98%: 100% у не получавших АРТ пациентов и 97% у пациентов на фоне АРТ [19]. Единственным участником с установленной согласно протоколу вирусологической неэффективностью терапии оказалась 63-летняя афроамериканка с инфекцией HCV-1b, легким фиброзом печени и количеством CD4, равным 395 клеток/мм³. Она имела неопределяемую вирусную нагрузку HCV на момент завершения 12-недельного курса лечения, но спустя 2 недели у нее возник рецидив. В ходе исследования с использованием метода глубокого секвенирования была выявлена единственная мутация — Y93H в участке NS5A.

Комбинация LDV/SOF характеризовалась безопасностью и хорошей переносимостью. Наиболее частые нежелательные явления включали утомляемость, боль, диарею, запор и головную боль.

Таблица 3. LDF/SOF при коинфекции HCV/ВИЧ: частота достижения УВО-12 в зависимости от подгруппы и исходных характеристик	
Подгруппа и исходные характеристики (n)	Частота достижения УВО-12 (%)
Исследование NIAID ERADICATE [19]	
АРТ	
Не получавшие лечения (n=13)	13 (100)
Получавшие лечение (n=37)	36 (97)
Всего (n=50)	49 (98)
Исследование ION-4 [20]	
Лечение	
Ранее не получавшие лечения (n=150)	142 (95)
Уже получавшие лечение (n=185)	179 (97)
Цирроз печени	
Нет (n=268)	258 (96)
Да (n=67)	63 (94)
Этническое происхождение	
Лица, не относящиеся к негроидной расе (n=217)	215 (99)
Лица негроидной расы (n=115)	103 (90)
Исходное количество CD4 (клеток/мкл)	
<350 (n=37)	35 (95)
≥350 (n=298)	286 (96)
Режим АРТ	
EFV+ FTC + TDF (n=160)	161 (94)
RPV+ FTC + TDF (n=29)	28 (97)
RAL + FTC + TDF (n=146)	141 (97)
Всего (n=335)	321 (96)
АРТ — антиретровирусная терапия; EFV — эфавиренз; FTC — эмтрицитабин; RAL — ралтегравир; RPV — рилпивирин; TDF — тенофовира дизопротоксил фумарат.	

Лечение LDV/SOF не оказывало неблагоприятного влияния на течение ВИЧ-инфекции: во время терапии не наблюдалось ни каких-либо клинически значимых изменений уровня РНК ВИЧ-1 (у одного получавшего АРТ пациента имел место транзитный вирусологический прорыв, связанный с отсутствием приверженности к лечению), ни изменений количества / процентного содержания клеток CD4+.

В исследовании III фазы ION-4 оценивались эффективность и безопасность комбинированного лечения LDV/SOF у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ, получавших АРТ [20]. В него были включены ранее не получавшие лечения и уже получавшие его пациенты с коинфекцией HCV/ВИЧ, которые находились на стабильных, одобренных режимах приема АРП — всем им была назначена комбинация LDV/SOF один раз в сутки в течение 12 недель. Пациенты с компенсированным ЦП также допускались к участию в данном исследовании. Допустимая сопутствующая АРТ включала такие препараты, как тенофовира дизопротоксил фумарат (TDF) и эмтрицитабин в сочетании с ралтегравиром (44%), эфавирензом (48%) или рилпивирин (9%). Первичной конечной точкой оценки эффективности выступал УВО-12.

В целом в исследование было включено 335 пациентов с инфекцией, вызванной HCV генотипа 1a (75%), генотипа 1b (23%) и генотипа 4 (2%); 82% участников исследования были мужчинами, 61% — лицами европеоидной расы (средний возраст — 52 года, диапазон — от 26 до 72 лет). Средний исходный уровень РНК HCV составлял 6,7 log10 МЕ/мл (диапазон: 4,1-7,8); медиана исходного количества CD4-клеток — 628 клеток/мм³. У 20% пациентов был диагностирован ЦП, 24% имели генотип *IL28B* CC, а 55% не ответили на предшествующую терапию по поводу HCV-инфекции.

УВО-12 был достигнут у 96% пациентов. У двух пациентов была констатирована вирусологическая неудача во время лечения, вероятно, обусловленная отсутствием комплаенса. Десять пациентов имели вирусологический рецидив после прекращения лечения, а один пациент умер во время внутривенного введения лекарственного препарата для лечения эндокардита/сепсиса. Частота достижения УВО-12 оказалась аналогичной у пациентов с ЦП (94%) и без такового (96%), а также у пациентов, ранее не получавших лечения (94%) и у больных, уже получавших его (97%) [20]. При проведении многофакторного анализа было установлено, что только принадлежность к негроидной расе ассоциировалась с более низкой частотой достижения УВО. Для объяснения данного различия не было предложено каких-либо специфических объяснений. Между пациентами негроидной расы и больными другого расового происхождения не наблюдалось различия в фармакокинетике препарата. Ни у одного пациента не было выявлено подтвержденной возвратной виремии (РНК ВИЧ-1 ≥400 копий/мл). Нежелательные явления отмечались у ≥10% пациентов и включали головную боль (25%), утомляемость (21%) и диарею (11%). Ни один пациент не прекратил прием исследуемого препарата по причине возникновения нежелательного явления. Также не наблюдалось значимых отклонений лабораторных показателей от нормы [20].

Таким образом, безынтерфероновый и не содержащий RBV режим лечения комбинацией LDV/SOF, принимаемой один раз в сутки в течение 12 недель, является высокоэффективным и хорошо переносится ранее не получавшими лечения и уже получавшими его пациентами, коинфицированными HCV-1 либо HCV-4 и ВИЧ-1, в том числе пациентами с ЦП (исследование ION-4). При этом показатели УВО в настоящее время неизменно одинаковы у пациентов с коинфекцией и моноинфекцией. Ключевое внимание при выборе режима лечения уделяется не столько его эффективности, сколько потенциальным межлекарственным взаимодействиям с сопутствующими препаратами, которые могут снизить эффективность либо увеличить потенциальную токсичность препаратов для лечения HCV-инфекции или АРП. Данные о межлекарственных взаимодействиях с доступными в настоящее время лекарственными средствами продолжают накапливаться.

На конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям в 2015 г. (Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections) German и соавт. [25] сообщили о результатах исследования I фазы, в ходе которого оценивались взаимодействия между LDV/SOF и режимами АРТ, включавшими усиленный ритонавиром атазанавир (Reyataz) или дарунавир (Prezista) + тенофовир/эмтрицитабин (Truvada) у здоровых ВИЧ-отрицательных добровольцев.

Исследования по оценке межлекарственных взаимодействий были выполнены с часто используемыми режимами приема АРП. Было установлено, что режимы, содержащие эфавиренз (Sustiva), ралтегравир (Isentress) или рилпивирин (Edurant) + Truvada безопасны при комбинированном применении с LDV/SOF [19, 20, 25]. Существует известное межлекарственное взаимодействие между LDV и тенофовиром, и оно усугубляется при назначении LDV/SOF с «пролекарством» тенофовира (TDF) в сочетании с усиленными ингибиторами протеаз. Отчасти это происходит потому, что

Продолжение на стр. 12.

Марсель Нкуиз¹, Томас Серсте^{1,2}, Мишель Бюсе¹, Жан-Пьер Мюлкей¹

¹ Отдел гастроэнтерологии и гепатологии, Университетский госпиталь Святого Петра

² Отдел гастроэнтерологии, панкреатологии и гепатологии, Академический госпиталь Эразма Роттердамского, Брюссельский свободный университет, Бельгия

Комбинация ледипасвира и софосбувира в лечении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С: обзор и клинические перспективы

Продолжение. Начало на стр. 3.

усиленные ингибиторы протеазы повышают уровни тенофовира у пациентов, которые получают TDF. Данные, представленные Germain и соавт. [25], свидетельствуют о том, что LDV/SOF усиливает воздействие атазанавира, ритонавира и тенофовира. В свою очередь атазанавир/ритонавир + TDF/эмтрицитабин повышает уровни LDV. Кроме того, сочетанное применение дарунавира/ритонавира и TDF/эмтрицитабина приводит к умеренному снижению уровня SOF, которое, вероятно, не является клинически значимым. Что касается лечения гепатита С у лиц с коинфекцией ВИЧ/HCV, то современные руководства по лечению (изданные EASL и Американской ассоциацией по изучению болезней печени / Американским обществом инфекционных заболеваний) указывают, что ВИЧ-положительные пациенты могут получать лечение теми же режимами, что и пациенты с моноинфекцией HCV, с учетом потенциальных взаимодействий с АРП [37, 38].

Влияние на эффективность лечения отрицательных предикторов УВО, установленных при применении терапии на основе IFN

По опыту применения с целью лечения HCV-инфекции терапии на основе IFN мы знаем, что предикторами более низкой частоты достижения УВО являются ЦП, не-СС генотип IL28B, принадлежность к негроидной расе, возраст, высокая вирусная нагрузка HCV и ВИЧ-инфекция [39-41]. Более того, режимы на основе IFN часто противопоказаны пациентам с декомпенсированным ЦП. По данным исследований III фазы по оценке комбинации LDV/SOF (исследования ION и японское исследование), в субпопуляциях HCV-1-инфицированных пациентов с этими отрицательными предикторами частота достижения УВО-12 оказалась намного выше, чем ожидалось [9, 16, 17, 27]. Например, у пациентов с компенсированным ЦП (табл. 4) частота достижения УВО-12 в целом составляла >95% по данным апостериорного анализа исследований II и III фазы [42]. У пациентов негроидной расы частота достижения УВО-12 была аналогична таковой у пациентов других рас по данным исследования ION или у пациентов европеоидной расы и уроженцев Японии [43]. Пациенты с не-СС IL28B генотипом имели частоту достижения УВО-12, сопоставимую с таковой у лиц с СС генотипом (исследования ION) [9, 16, 17]. Не было выявлено влияния вирусной нагрузки на частоту достижения УВО-12 (исследования ION), хотя исследование ION-3 показало, что продолжительность лечения может быть меньшей у пациентов с вирусной нагрузкой HCV <6 млн МЕ/мл [17, 28]. Пациенты, коинфицированные ВИЧ, которые получали LDV/SOF, имели аналогичные показатели УВО-12 с пациентами с моноинфекцией HCV-1 (исследования ERADICATE и ION-4) [19, 20].

Исследование ION-4 свидетельствует о том, что этническое происхождение может играть роль в достижении УВО у пациентов с коинфекцией ВИЧ/HCV-1 [20]. Эти предварительные результаты следует оценить в других исследованиях с участием пациентов, коинфицированных ВИЧ и HCV-1 либо HCV-4.

Переносимость LDV/SOF и нежелательные явления

В исследованиях ION-1, ION-2 и ION-3 лечение пероральной комбинацией LDV/SOF характеризовалось хорошей переносимостью [9, 16, 17, 44]. В группах пациентов, которые получали только LDV/SOF, наблюдалось меньшее количество нежелательных явлений по сравнению с теми, кто также получал RBV. В группах, не получавших RBV, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и утомляемость, а в группах, получавших режим лечения с добавлением RBV, — утомляемость, головная боль, тошнота, бессонница и анемия. Случаи прекращения лечения ввиду связанных с ним нежелательных явлений крайне редко отмечались в исследованиях ION-1, ION-2 и ION-3 (13/1,518, или 0,8%) у пациентов с моноинфекцией HCV-1, а также в исследованиях ERADICATE и ION-4 у пациентов с коинфекцией ВИЧ/HCV [9, 16-20]. Пациенты с ЦП (ION-1, ION-2 и японские исследования), а также ВИЧ-коинфицированные пациенты (исследования ERADICATE и ION-4) в целом хорошо переносили терапию LDV/SOF [9, 16-20]. Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, были зафиксированы в исследовании SOLAR-1: 9/223 (4,0%) перенесших трансплантацию печени пациентов имели 2% показатель смертности на фоне лечения, а 30/108 (27,7%) пациентов с декомпенсированным ЦП — 5,5% [30]. Один случай смерти наблюдался у пациента с ЦП в японском исследовании [18]. Прямой взаимосвязи между этими смертельными исходами и лечением выявлено не было.

Комбинация LDV/SOF и перспективы ее применения в лечении HCV-инфекции

Применение комбинации LDV/SOF, несомненно, открывает новую эру в лечении HCV-инфекции. LDV/SOF может позиционироваться в числе ведущих лекарственных средств в лечении инфекции, вызванной HCV-1, и это обусловлено сразу несколькими причинами. Препарат в целом хорошо переносится в сравнении с предыдущим стандартом лечения. Фиксированная комбинация LDV/SOF представляет собой одну таблетку, предназначенную для перорального приема один раз в сутки. По сравнению с предшествующим стандартом лечения, требовавшим терапии на протяжении 48 недель, продолжительность лечения хронической инфекции HCV-1 комбинацией LDV/SOF составляет всего 12-24 недели согласно рекомендациям EASL, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американского общества инфекционных болезней [37, 38]. У ранее не получавших лечения пациентов с уровнем РНК HCV <6 млн МЕ/мл без ЦП продолжительность лечения может быть даже сокращена до 8 недель [15, 27, 45]. Сочетание этих факторов (хорошая переносимость, прием одной дозы один раз в сутки и более короткий курс лечения), очевидно, будет повышать приверженность к лечению. Кроме того, при терапии комбинацией LDV/SOF нет необходимости в сочетанном применении RBV в отличие от некоторых других ПППД [13, 45]. Интересно, что традиционные предикторы неудовлетворительного ответа на терапию на основе IFN (включая

ВИЧ-инфекцию) не оказывали влияния на частоту достижения УВО-12 в исследованиях с применением LDV/SOF [9, 14, 16, 17, 20, 27].

Что же касается дисфункции внутренних органов, то комбинация LDV/SOF может назначаться пациентам независимо от степени нарушения функции печени (от класса А до класса С по классификации Чайлда — Пью), а также пациентам, перенесшим трансплантацию печени, в то время как терапия на основе IFN противопоказана HCV-инфицированным пациентам с ЦП класса В или С по классификации Чайлда — Пью и при декомпенсации функции трансплантированной печени. Younossi и соавт. показали, что комбинация LDV/SOF оказывала выраженное положительное влияние на субъективно оцениваемые исходы у успешно пролеченных больных ХВГС с ЦП [46, 47]. Что же касается дисфункции почек, то противопоказанием к терапии LDV/SOF является лишь тяжелая почечная недостаточность.

В сравнении с первым поколением ингибиторов протеазы HCV комбинация LDV/SOF характеризуется незначительным количеством межлекарственных взаимодействий. Это преимущество обуславливает широкий диапазон возможностей ее назначения у пациентов с сопутствующей патологией, инфицированных HCV-1 или HCV-4. Однако следует избегать сочетанного применения препарата с амидароном, карбамазепином, фенитоином, рифампицином, розувастатином, зверобоем продырявленным, типранавиром и симепревиrom. Сочетанное применение с дигоксином, дабигатрана этексилатом и TDF требует тщательного мониторинга [11, 24, 25].

Существуют и некоторые ограничения на пути к более широкому использованию комбинации LDV/SOF в лечении HCV-инфекции. Во-первых, ее эффективность в отношении HCV-3 была относительно низкой по сравнению с таковой в отношении HCV-1. Что же касается HCV-2, то ожидалось, что эффективность LDV/SOF будет более низкой на основании данных о EC₅₀, но крупные исследования, которые поддерживали бы эту гипотезу, отсутствуют. Во-вторых, препарат не может назначаться пациентам с инфекцией, вызванной HCV-1 или HCV-4, которые имеют болезнь почек в терминальной стадии или получают лечение амидароном по поводу нарушений сердечного ритма. В-третьих, хотя рецидивы крайне редки, их возникновение, по-видимому, частично связано с продолжительностью лечения, при этом 24-недельный курс представляется лучшим выбором, чем 12-недельный, у ранее уже получавших лечение пациентов и/или у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Однако отсутствие комплаенса было наиболее частой причиной неэффективности лечения LDV/SOF [15]. Наконец, важным аспектом является нынешняя стоимость LDV/SOF. Это сложно согласовать с этической точки зрения, поскольку из-за высокой стоимости этот эффективный препарат зачастую не может быть назначен или назначается ограничено даже в странах с высоким уровнем доходов населения. И тем более препарат недоступен во многих регионах с самой высокой распространенностью HCV-инфекции ввиду низких доходов проживающего в них населения.

Комбинация LDV/SOF была одобрена EASL для лечения HCV-инфекции, вызванной вирусом 4, 5 и 6 генотипов. Это соглашение, вероятно, является упреждающим и основывается на знаниях о противовирусной активности LDV и SOF по отношению к различным генотипам HCV, а также на ранее полученных результатах небольших, а не рандомизированных исследований [27, 31]. Данная комбинация рассматривается Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени как возможный вариант лечения инфекции, вызванной HCV-4 или HCV-6 (за исключением HCV-6e).

Таким образом, представленная в виде одной таблетки фиксированная комбинация LDV/SOF, предназначенная для приема один раз в сутки, высокоэффективна, удобна в применении и является важным шагом вперед в борьбе с HCV-инфекцией.

Литература

1. Seeff L.B. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology. 2002; 36(suppl 1): S35-S46.
2. Brown R.S. Jr. Universal hepatitis C eradication prior to liver transplantation: we can do it, but should we? Am J Transplant. 2015; 15(7): 1741-1742.
3. 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; 49(4): 1335-1374.
4. Jayasekera C.R., Barry M., Roberts L.R., Nguyen M.H. Treating hepatitis C in lower-income countries. N Engl J Med. 2014; 370(20): 1869-1871.
5. Gutierrez J.A., Lawitz E.J., Poordad F. Interferon-free, direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C. J Viral Hepat. Epub 2015 Jun 17.

Полный список литературы, включающий 47 источников, находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Nkuize M., Sersté T., Buset M., Mulkay J.P. Combination ledipasvir-sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review and clinical perspective. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016; 12; 861-872.

Перевела с англ. Елена Терещенко

