

Бондаренко А.В.

*доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры
инфекционных болезней*

Харьковского национального медицинского университета

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОФОСБУВИРА В СОСТАВЕ ТРОЙНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

НСV-инфекция является одной из основных причин хронической патологии печени. Целью противовирусной терапии является профилактика неблагоприятных исходов хронической НCV-инфекции: цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. За последние годы существенно изменились подходы к противовирусной терапии.

До 2011 года, одобренной Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени (EASL) была комбинация пегилированного интерферона- α (PegIFN) и рибавирина (RBV) назначаемая в зависимости от генотипа вируса курсом в 24, 48 или 72 недели. При таком режиме терапии устойчивый вирусологический ответ (SVR) у пациентов с 1-м генотипом НCV отмечался в 40-50% случаев [1].

В 2011 году в Евросоюзе и США, а позже и в Украине были зарегистрированы противовирусные препараты прямого действия (DAA) первого поколения – ингибиторы вирусной NS3/4-протеазы: телупревив (TVR) и боцепревив (BOC). В III фазе клинических испытаний у пациентов с 1-м генотипом НCV, ранее не получавших лечения, эти препараты в составе трехкомпонентной терапии (PegIFN + RBV + TVR или BOC) обеспечили достижение более высокой частоты SVR, чем двухкомпонентная терапия (PegIFN + RBV) – 65% и 75%, соответственно [1]. Однако из-за серьезных побочных эффектов, на сегодняшний день назначение TVR и BOC не рекомендуется.

В 2014 году три новых DAA, отличающиеся большей эффективностью и лучшим профилем безопасности, были разрешены в США и Евросоюзе для клинического использования в комбинированной терапии НCV-инфекции:

софосбувир (SOF) – пангенотипный нуклеотидный ингибитор РНК-полимеразы NS5B; симепревир (SIM) – ингибитор NS3/4A-протеазы HCV 1-го и 4-го генотипов; даклатасвир (DCV) – пангенотипный ингибитор комплекса репликации NS5A. Каждый из DAAs второго поколения может быть использован в составе трехкомпонентной терапии с SVR достигающим 60-100%, в зависимости от использованной схемы [2].

В 2015 году клинические рекомендации EASL по лечению пациентов с HCV-инфекцией дополнились новыми DAAs: ингибитором РНК-полимеразы NS5B – дасабувиром (DSV); ингибитором NS3/4A-протеазы – паритапревиром усиленным ритонавиром (PTV/rtv); ингибиторами комплекса репликации NS5A – ледипасвиром (LDV) и омбитасвиром (OBV). Для пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, в рекомендациях EASL 2015 года предусмотрено 2 схемы с PegIFN: (PegIFN + RBV + SOF) и (PegIFN + RBV + SIM) [3].

Ниже приводится клинический случай применения трехкомпонентной терапии (PegIFN + RBV + SOF) хронической HCV-инфекции. В 2015 году у пациента М., 45 лет, страдающего сахарным диабетом II типа и стеатозом печени, после обнаружения в ходе диспансерного наблюдения гипертрансфераземии выявлены суммарные антитела к HCV. При дальнейшем обследовании выявлены антитела к антигенам вируса HCV-core, HCV-NS3, HCV-NS4, HCV-NS5 и РНК HCV. Результаты обследования на HBsAg, анти-HIV – отрицательные. С учетом клинико-лабораторных данных больному установлен диагноз «Хронический гепатит С (РНК HCV+, генотип 1a), фаза репликации, выраженной степени активности с ведущим цитолитическим синдромом».

При объективном обследовании: масса тела 84 кг, рост 172 см, кожа и видимые слизистые без особенностей. Язык влажный, чистый. Со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания патологических изменений не выявлено. АД 110/70 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

При УЗИ: косой вертикальный размер печени – 11,2 см, толщина правой доли – 11,2 см, толщина левой доли – 5,9 см, ткань однородная крупнозернистая;

ткань поджелудочной железы гиперэхогенна, неоднородна за счет умеренных мелкоочаговых фиброзных изменений. При УЗИ щитовидной железы патологических изменений не выявлено. ЭКГ – возрастная норма.

При лабораторном исследовании: эритроциты – $4,85 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 149 г/л, лейкоциты – $5,1 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 58%, тромбоциты – $277 \times 10^9/л$, СОЭ – 10 мм/час. Биохимический анализ крови: АлАТ – 146 Ед/л, АсАТ – 70 Ед/л; показатели гаммаглутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, общего белка и белковых фракций, холестерина, сывороточного железа и меди, ферроксидазы, мочевины, креатинина, глюкозы – вариант нормы. Исследование тиреоидного профиля патологических изменений не выявило: антитела к тиреоглобулину – 2,5 МЕд/мл, антитела к тиреопероксидазе – 6,1 МЕд/мл, тиреотропин – 1,14 мкЕд/мл.

Положительными предикторами ответа на двухкомпонентную терапию стали: европейская раса, отсутствие резистентности к инсулину (НОМА-IR – 2,4), а по результатам ГеноФиброТеста: высокая активность некрвоспалительного процесса (A3), отсутствие выраженного фиброза печени (F0), благоприятные генотипы гена интерлейкина 28В в аллелях rs12979860 и rs8099917 (CC/TT) с вероятностью достижения SVR – 64 %. Отрицательными предикторами ответа на двухкомпонентное противовирусное лечение у данного пациента являлись: 1b генотип HCV, высокая вирусная нагрузка ($2,64 \times 10^7$ МЕ/мл), мужской пол, возраст больше 40 лет, масса тела более 75 кг, стеатоз печени.

Мотивирующим фактором проведения трехкомпонентной (PegIFN + RBV + SOF) терапии стала 64% вероятность достижения SVR в случае проведения двухкомпонентной (PegIFN + RBV) терапии и сокращение длительности лечения при использовании трехкомпонентной схемы до 12 недель.

Переносимость лечения была удовлетворительной. Введение PegIFN не сопровождалось гриппоподобным синдромом. В ходе лечения отмечались повышенная утомляемость, раздражительность, нарушение формулы сна и бодрствования, слабость, эмоциональная лабильность, нервозность, беспричинная тревога.

К концу первой недели терапии активность цитолитического синдрома уменьшилась в два раза (АлАТ – 74 Ед/л, АсАТ – 34 Ед/л). Уже через две недели лечения РНК HCV была ниже уровня аналитической чувствительности тест-системы (150 МЕ/мл), а активность сывороточных трансаминаз полностью нормализовалась (АлАТ – 38 Ед/л, АсАТ – 28 Ед/л). При проведении ПЦР через 4 недели лечения РНК HCV не выявлена (аналитическая чувствительность тест-системы – 20 МЕ/мл), т.е. был достигнут быстрый вирусологический ответ (RVR).

Выраженных гематологических изменений (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), которые бы потребовали коррекции лечения, не наблюдалось. Хотя, к концу четвертой недели лечения уже определялась легкой степени латентная гипохромная анемия, лейкопения и нейтропения, с тенденцией к дальнейшей прогрессии в последующие недели и полным исчезновением через две недели после окончания терапии. Периодически отмечалась легкая гипергликемия при нормальных значениях гликозилированного гемоглобина на 6-ой и 12-ой неделе лечения. На момент окончания терапии (12 неделя) отмечались снижение продукции тиреотропина (0,05 мкЕд/мл), при нормальной концентрации свободного трийодтиронина и свободного тироксина, а также нормальных значений концентрации антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе. Нормализация значений тиреотропина отмечалась через 6 недель после окончания противовирусной терапии.

Отрицательные результаты ПЦР на выявление РНК HCV были получены и на 12 неделе лечения (полный ранний вирусологический ответ – сEVR), что в случае трехкомпонентной терапии (PegIFN + RBV + SOF или SIM) соответствовало и вирусологическому ответу на момент окончания терапии (EOT). Отсутствие детекции РНК HCV выявлено также через 12 (SVR12) и 24 (SVR24) недели после завершения лечения.

Таким образом, хотя комбинации (PegIFN + RBV + SOF или SIM) лучше переносятся больными, чем трехкомпонентная терапия, включающая TVR или ВОС, побочные эффекты, связанные с PegIFN и RBV, сохраняются. В настоящее время активно обсуждаются безинтерфероновые схемы лечения, эффективность которых будет превышать 90%. Так в 2014 году в клинических рекомендациях

EASL для терапии HCV-инфекции 1-го генотипа предлагалось три схемы: (SOF + RBV), (SOF + SIM +/- RBV), (SOF + DCV +/- RBV) [2], а в рекомендациях 2015 года безинтерфероновые схемы лечения включают: (PTV/rtv + OBV + DSV); (SOF + LDV); (SOF + SIM); (SOF + DCV) [3]. Комбинация (SOF + RBV) была исключена в новых рекомендациях для применения у пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV в связи с низким уровнем SVR при сравнении с другими схемами. Если же ни одна из предложенных схем недоступна (в Украине новые DAAs пока не зарегистрированы), двухкомпонентная (PegIFN + RBV) или трехкомпонентная (PegIFN + RBV + TVR или ВОС) терапия остаются приемлемыми вариантами лечения избранных пациентов с вероятностью ответа на эти схемы до регистрации новых препаратов.

Список использованных источников:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011, Vol. 55. – P. 245–264.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2014, Vol. 60. – P. 392–420.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // J. Hepatol. – 2015, Vol. 63. – P. 199–236.