



ЛЕКЦИЯ

Софосбувир-содержащие схемы противовирусной терапии хронического гепатита С, актуальные в Российской Федерации в 2018 г.

Э.З. Бурневич^{1,2}, Е.Н. Никулкина¹, А.Л.Филатова¹

¹Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), ²24 ГКБ ДЗ г. Москвы

После регистрации в Российской Федерации софосбувира (Совальди®) особую актуальность приобрели схемы противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) на основе этого препарата. В статье обсуждаются данные об эффективности четырех вариантов лечения, зарегистрированных в Российской Федерации: софосбувир + рибавирин, софосбувир + пегилированный интерферон (Пег-ИФН)- α /рибавирин, софосбувир + симепревир, софосбувир + даклатасвир. Для обоснования использования в обычной клинической практике софосбувир-содержащих схем лечения в определенных группах больных авторы использовали частоту стойкого вирусологического ответа (СВО) $\geq 90\%$, причем в обязательном порядке учитывалась расчетная условная стоимость конкретной схемы лечения в ценах 2018 г.

Ключевые слова. Хронический гепатит С, противовирусная терапия, софосбувир.

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (2).

Софосбувир – нуклеотидный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (NS5В-региона полипептида вируса гепатита С – HCV) [1]. Софосбувир является пролекарством, которое при внутриклеточном метаболизме превращается в фармакологически активный аналог уридинтрифосфата. Последующее дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного неактивного метаболита, поступающего из гепатоцитов в кровь и выводящегося путем почечной экскреции. Следует отметить, что другие

лекарственные препараты не влияют на процесс внутриклеточного гидролиза и нуклеотидное фосфорилирование с образованием из софосбувира активного метаболита, поэтому с этой точки зрения межлекарственные взаимодействия не ожидаются. Софосбувир характеризуется высокой противовирусной активностью в отношении всех генотипов HCV и обладает высоким барьером к формированию генетической резистентности.

Стандартная доза софосбувира составляет 400 мг/сут в виде одной таблетки, принимаемой внутрь после еды. Софосбувир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и на 85% связывается с белками плазмы. Препарат выводится в основном путем активной секреции почечными канальцами (на 80%) и в меньшей степени через кишечник (14%) и легкие (2,5%). В связи с этим софосбувир можно применять только у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и нельзя назначать больным с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,72 м²), а также получающим лечение диализом.

В то же время софосбувир разрешен для клинического применения в полной дозе при печеночной недостаточности любой степени тяжести, в том числе у больных декомпенсированным циррозом печени (ЦП).

Софосбувир не является субстратом и ингибитором/активатором печеночных ферментов системы P450, в том числе CYP3A4, а также UGT1A1, OATP-1B1, OATP-1B3, что обеспечивает низкий риск взаимодействия с другими лекарственными средствами в отличие

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

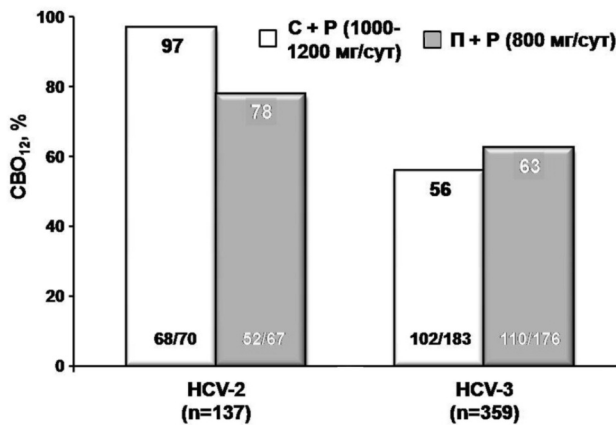


Рис. 1. Результаты исследования FISSION в зависимости от генотипов HCV. С – софосбувир 400 мг/сут, Р – рибавирин, П – Пег-ИФН-α2а 180 мкг/нед, СВО₁₂ – стойкий вирусологический ответ через 12 недель после завершения лечения

от большинства других противовирусных препаратов прямого действия, предназначенных для лечения ХГС. В то же время софосбувир является субстратом Р-гликопротеина и ВСРР, тогда как его неактивный метаболит (преобладающий в плазме крови) не является субстратом этих веществ. При применении индукторов Р-гликопротеина в кишечнике, в том числе противоэпилептических средств (фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, окскарбазепина), антибактериальных препаратов (рифампицина, рифабутина, рифапентина), системных глюкокортикостероидов (дексаметазона), зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), отмечается резкое снижение концентрации софосбувира, что может привести к утрате терапевтического эффекта, поэтому их совместное использование с софосбувиром запрещено. Софосбувир нельзя также назначать в сочетании с ингибитором протеазы ВИЧ типранавиром, бустированным ритонавиром. При лечении амиодароном софосбувир следует использовать с большой осторожностью в связи с высоким риском развития брадикардии.

Софосбувир запрещено назначать при беременности и во время грудного вскармливания. При лечении

софосбувиром женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции в течение до 30 дней после приема последней дозы.

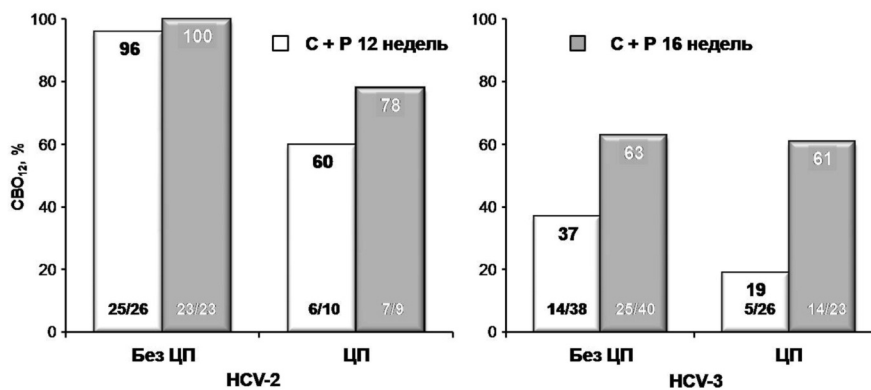
Софосбувир + рибавирин

Рибавирин (12-15 мг/кг/сут в два приема) – синтетический аналог нуклеозида, оказывающий выраженное противовирусное действие на многие ДНК и РНК вирусы, в том числе HCV. Непосредственный механизм действия рибавирина не известен.

FISSION – клиническое исследование III фазы, в котором сравнивали эффективность софосбувира + рибавирина (1000-1200 мг/сут) в течение 12 недель и Пег-ИФН-α + рибавирина (800 мг/сут) в течение 24 недель у первичных больных, инфицированных HCV-2 и HCV-3 [2]. В целом частота СВО была идентичной (67%) при применении безинтерфероновой схемы и интерферон-содержащей двойной терапии. Эффективность двух схем была одинаковой при инфицировании HCV-3, однако у больных, инфицированных HCV-2, софосбувир в сочетании с рибавирином значительно превосходил комбинацию Пег-ИФН-α/рибавирина (рис. 1).

Таким образом, это исследование показало преимущество 12-недельной терапии софосбувиром и рибавирином перед Пег-ИФН-α/рибавирином при инфекции, вызванной HCV-2 (частота СВО ≥ 90%), что имеет важное значение с учетом хорошо известных проблем с безопасностью двойной противовирусной терапии.

FUSION – клиническое исследование III фазы, в котором изучали эффективность софосбувира + рибавирина в течение 12 и 16 недель у больных, инфицированных HCV-2 и HCV-3 и не ответивших на предыдущую двойную противовирусную терапию Пег-ИФН-α/рибавирином [3]. При инфицировании HCV-2 и отсутствии ЦП была продемонстрирована высокая эффективность софосбувира + рибавирина в течение 12 недель, в то время как при инфекции, вызванной HCV-3, частота достижения СВО оказалась значительно ниже, в том числе при увеличении длительности терапии до 16 недель (рис. 2).



с. 2. Результаты исследования FUSION. С – софосбувир 400 мг/сут, Р – рибавирин (1000-1200 мг/сут в зависимости от массы тела – <75 кг и ≥75 кг), СВО₁₂ – стойкий вирусологический ответ через 12 недель после завершения лечения, ЦП – цирроз печени

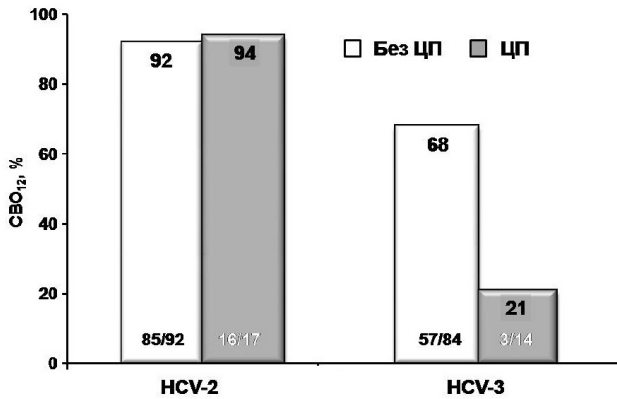


Рис. 3. Результаты исследования POSITRON. СВО₁₂ – стойкий вирусологический ответ через 12 недель после завершения лечения, ЦП – цирроз печени

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о высокой эффективности (частота СВО ≥ 90%) 12-недельной терапии софосбувиром + рибавирином у больных, инфицированных HCV-2 и не страдающих ЦП.

POSITRON – клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации софосбувир + рибавирин (1000-1200 мг/сут) в течение 12 недель у первичных больных с инфекцией, вызванной HCV-2 или HCV-3 [3]. 47% из них отказались от лечения ИФН-α, у 44% пациентов имелись противопоказания для его назначения, а у 9% отмечалась плохая переносимость противовирусной терапии на основе Пег-ИФН-α [3]. Результаты исследования показали высокую эффективность (частота СВО ≥ 90%) комбинации софосбувира и рибавирина при лечении больных с HCV-2 (рис. 3).

VALENCE – клиническое исследование III фазы, в котором оценивали эффективность комбинации софосбувир + рибавирин 1000-1200 мг/сут (дозу выбирали в зависимости от массы тела – <75 кг или ≥75 кг) в большой выборке больных ХГС, в том числе первичных или не ответивших на предыдущую противовирусную терапию Пег-ИФН-α/рибавирином. При инфицировании HCV-2 лечение продолжали в течение 12 недель, HCV-3 – в течение 24 недель [4]. Анализ результатов данного исследования позволяет констатировать высокую эффективность 12-недельной комбинированной терапии софосбувиром и рибавирином при инфекции, вызванной HCV-2, в том числе на стадии ЦП, как у первичных больных, так и больных, не ответивших на лечение Пег-ИФН-α/рибавирином (частота СВО ≥ 90%) (рис. 4). Результатом изучения эффективности комбинированной терапии при инфицировании HCV-3 не приводятся, поскольку длительность применения (24 недели) определяет очень высокую стоимость лечения, делающую данную схему неприемлемой

в 2018 г. при наличии более дешевых альтернативных вариантов лечения данных больных.

Представленные результаты клинических исследований с учетом расчетной стоимости лечения позволяют считать обоснованным (частота СВО ≥ 90%) применение софосбувира + рибавирина в течение 12 недель в обычной клинической практике в Российской Федерации при инфицировании HCV-2, в том числе при компенсированном ЦП.

Софосбувир + пегилированный интерферон-α/рибавирин

ИФН-α после связывания со специфическими рецепторами на клеточных мембранах клеток иммунной системы вызывает сложную последовательность внутриклеточных и внутриядерных реакций, в том числе индукцию определенных ферментов (в первую очередь, протеинкиназы и аденилатсинтетазы), обладающих противовирусной активностью, угнетающих пролиферацию клеток, обеспечивающих иммуномодулирующий эффект, усиливающих фагоцитарную активность макрофагов и специфическую цитотоксичность лимфоцитов по отношению к клеткам-мишеням.

NEUTRINO – клиническое исследование III фазы, в котором изучали эффективность комбинации софосбувир + Пег-ИФН-α/рибавирин в течение 12 недель у первичных больных ХГС, инфицированных HCV-1 [7]. Если частота СВО при инфицировании HCV-1a составила 92%, то при инфекции, вызванной HCV-1b, – всего 82%. Таким образом, у пациентов с доминирующим в Российской Федерации субгенотипом HCV-1 эффективность изученной схемы была недостаточно высокой.

BOSON – клиническое исследование III фазы, в котором сравнивали софосбувир + рибавирин и софосбувир + Пег-ИФН-α/рибавирин у пациентов с ЦП, инфицированных HCV-2 и не ответивших на предыдущую терапию Пег-ИФН-α/рибавирином, и больных с HCV-3, в том числе не ответивших на терапию Пег-

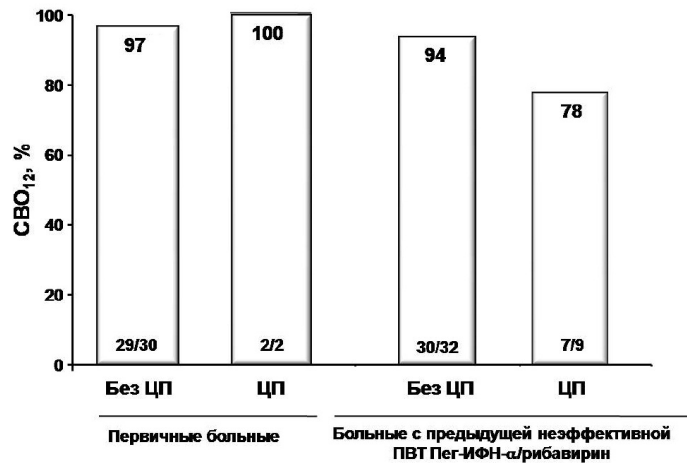


Рис. 4. Результаты исследования VALENCE при инфекции, вызванной HCV-2. СВО₁₂ – стойкий вирусологический ответ через 12 недель от окончания лечения, ЦП – цирроз печени, ПВТ – противовирусная терапия

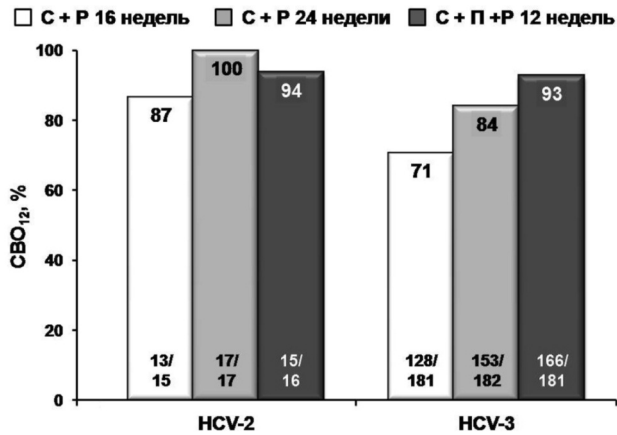


Рис. 5. Результаты исследования BOSON. С – софосбувир 400 мг/сут, Р – рибавирин 1000-1200 мг/сут в зависимости от массы тела (<75 кг или ≥75 кг), П – Пег-ИФН-α2а 180 мкг/нед, СВО₁₂ – стойкий вирусологический ответ через 12 недель от окончания лечения

ИФН-α/рибавирином и страдавших ЦП [8]. В этих сложных группах больных с учетом стоимости лечения преимуществами обладают софосбувир + Пег-ИФН-α/рибавирин (рис. 5).

Повторная терапия после неэффективного применения NS5A-ингибиторов. Заслуживает внимания описание клинического наблюдения, продемонстрировавшего эффективность 12-недельной терапии софосбувиром + Пег-ИФН-α/рибавирином у больного с HCV-1, не ответившего на лечение софосбувиром и ледипасвиром [9]. Подобное лечение вполне логично: при наличии сформировавшейся резистентности к NS5A-ингибиторам для последующей терапии используются универсальные непрямые противовирусные препараты Пег-ИФН-α и рибавирин и пангенотипический препарат с высоким барьером резистентности и активностью в отношении NS5A-резистентных штаммов – софосбувир.

На основании результатов представленных исследований и расчетной стоимости, а также наличия в Российской Федерации альтернативных интерферонсодержащих или безинтерфероновых схем можно сделать вывод о том, что в 2018 г. применение схемы софосбувир + Пег-ИФН-α/рибавирин в течение 12 недель при инфекции, вызванной HCV-1, может быть обоснованным только в качестве повторной терапии после неэффективного применения NS5A-ингибиторов. При инфицировании HCV-2 и HCV-3 назначение данной схемы оправдано при неэффективности предыдущей противовирусной терапии Пег-ИФН-α/рибавирином.

Софосбувир + симепревир

Симепревир (150 мг/сут) является ингибитором NS3/4А-протеазы – ключевого фермента репликации HCV [10]. *In vitro* и *in vivo* симепревир обладает высокой противовирусной активностью в отношении HCV-1. При этом хорошо известно влияние исходного полиморфизма NS3-региона HCV на эффективность симе-

превира в составе Пег-ИФН-α-содержащих схем лечения при субгенотипе HCV-1a (клиническое значение имеет мутация Q80K).

ОPTIMIST-1 – клиническое исследование III фазы, в котором изучалась эффективность комбинации симепревира и софосбувира в течение 12 недель у больных ХГС без ЦП, в том числе первичных и не ответивших на предыдущую “двойную” противовирусную терапию [10]. Общая частота СВО при 12-недельной терапии симепревиrom и софосбувиром оказалась высокой (97%) и не зависела от уровня вирусемии через 4 недели после начала лечения, наличия опыта противовирусной терапии, субгенотипа HCV-1, наличия мутации Q80K при HCV-1a, исходной вирусной нагрузки, генотипа ИЛ-28В *rs12979860*, расы, этнической принадлежности, индекса массы тела. Таким образом, исследование OPTIMIST-1 показало высокую эффективность комбинации симепревира и софосбувира в течение 12 недель у всех больных с HCV-1, не страдающих ЦП.

ОPTIMIST-2 – клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации симепревира и софосбувира в течение 12 недель у больных компенсированным ЦП [11]. Общая частота СВО составила 83% и не зависела от субгенотипа HCV-1, но была ниже у больных с неэффективной предыдущей “двойной” ПВТ, тромбоцитопенией (<90 × 10⁹/л), генотипом ТТ ИЛ-28В (*rs12979860*) и, что особенно важно, исходной мутацией Q80K при HCV-1a. Таким образом, исследование OPTIMIST-2 продемонстрировало неудовлетворительную эффективность симепревира в комбинации с софосбувиром в течение 12 недель у больных ЦП в исходе ХГС.

Повторная терапия симепревиrom и софосбувиром после неэффективного лечения NS5A-ингибиторами при HCV-1. В конце 2015 г. были представлены первые результаты повторной терапии симепревиrom + софосбувиром в течение 12 недель у больных ХГС, инфицированных HCV-1 или HCV-4 (n=16), у которых оказалась неэффективными даклатасвир-содержащие схемы противовирусной терапии, в том числе Пег-ИФН-α/рибавирин + даклатасвир (n=13) или Пег-ИФН-α/рибавирин + даклатасвир + асунапревир (n=3) [12]. Перед началом повторной противовирусной терапии мутации резистентности в NS5A-регионе HCV (Q30E/R/K, L30S, L31M, Y93C/H, делеция в позиции 30) были выявлены у 13 из 16 больных, в NS3-регионе HCV (R155K, Q80K) – у 8 (включая двух больных, получавших ранее асунапревир), в NS5B-регионе HCV (C316N, A421V) – у 3.

Общая частота СВО составила 87%, в том числе у больных без ЦП – 100%, с ЦП – 75%, с HCV1a – 80%, с HCV-1b – 100%, с HCV-4 – 100%. У 13 больных со стартовыми NS5A-мутациями СВО был достигнут в 85% случаев, а у 8 больных с исходным NS3-полиморфизмом – в 75%. Более подробные результаты повторной терапии симепревиrom + софосбувиром у больных, не ответивших на даклатасвир-содержащие схемы противовирусной терапии, были опубликованы в 2016 г.

[13]. Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинация симепревира с софосбувиром является одним из вариантов повторного лечения при неэффективности предыдущей терапии на основе NS5A-ингибиторов.

С учетом критической оценки результатов клинических исследований можно констатировать высокую эффективность софосбувира + симепревира у больных с HCV-1 без ЦП (частота СВО $\geq 90\%$), в то время как при ЦП результаты применения данной схемы были неудовлетворительными. В то же время фактором, ограничивающим возможность использования высокоэффективной комбинации софосбувира + симепревира у больных без ЦП, является расчетная стоимость данного лечения в Российской Федерации в 2018 г. Более обоснованным представляется назначение 12-недельной терапии софосбувиром + симепревиrom больным без ЦП в случае неэффективности предыдущей терапии на основе ингибиторов NS5A в связи с отсутствием альтернативных вариантов лечения.

Софосбувир + даклатасвир ± рибавирин

Даклатасвир (60 мг/сут) – прямой ингибитор NS5A-белка HCV – мультифункционального протеина, играющего ключевую роль как в репликации РНК вируса, так и в сборке вирионов [14]. Даклатасвир обладает пангенотипической активностью. Для даклатасвира существует проблема замены аминокислот в N-терминальной области NS5A, вызывающей резистентность к препарату: *L31V* и *Y93H* при HCV-1b, *M28T*, *L31V/M*, *Q30E/H/R* и *Y93C/H/N* – при HCV-1a, *F28L* или *L31M* – при HCV-2, *M28V*, *A30E/K/S/T/V*, *L31M* или *Y93H* – при HCV-3.

AI444-040 – клиническое исследование II фазы, целью которого было изучение эффективности комбинации даклатасвира и софосбувира ± рибавирина (1000–1200 мг/сут при HCV-1 и 800 мг/сут при HCV-2 и HCV-3) у первичных больных ХГС, инфицированных HCV-1, HCV-2 и HCV-3 (первая часть), а также у больных ХГС, инфицированных HCV-1 и не ответивших на предыдущую тройную противовирусную терапию с использованием ингибиторов протеазы вируса (вторая часть). У всех пациентов не было ЦП [15].

В первой части исследования у первичных больных с HCV-1 и HCV-2/3 частота СВО при 24-недельной терапии даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина составила 100%. Во второй части исследования было показано, что такой же высокой частоты СВО (100%) у больных с HCV-1 можно достичь и при 12-недельной противовирусной терапии даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина. Особое значение имеет высокая эффективность (100%) лечения даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина у больных, инфицированных HCV-1, у которых была неэффективной предыдущая 24-недельная “тройная” противовирусная терапия с телапревиром или боцепревиром.

Таким образом, была установлена высокая эффективность комбинации даклатасвира с софосбувиром в

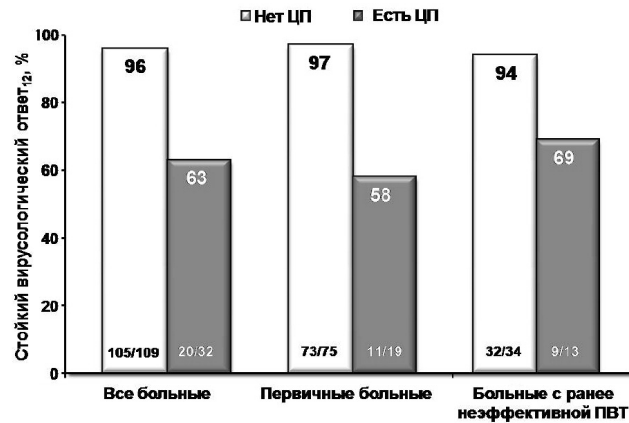


Рис. 6. Результаты исследования ALLY-3 в зависимости от наличия цирроза печени. Цирроз печени – METAVIR F4 по биопсии печени + FibroScan $> 14,6$ кПа или FibroTest (или FibroSURE) $\geq 0,75$ + APRI > 2

течение 24 недель у первичных больных с инфекцией, вызванной HCV-2/3, и в течение 12 недель у первичных пациентов, инфицированных HCV-1. На основании результатов данного исследования был предложен вариант высокоэффективного лечения больных с HCV-1 и неэффективной предыдущей тройной противовирусной терапии с ингибиторами протеазы.

ALLY-3 – клиническое исследование III фазы у больных ХГС, в том числе первичных и не ответивших на предыдущую “двойную” противовирусную терапию, у которых оценивали эффективность 12-недельного курса лечения софосбувиром и даклатасвиром при инфекции, вызванной HCV-3 [16]. Общая частота СВО составила 89%, в том числе 90% у первичных больных и 86% у пациентов с неэффективной предыдущей противовирусной терапией. Результаты лечения даклатасвиром и софосбувиром при инфицировании HCV-3 зависели от стадии фиброза (рис. 5). Эффективность лечения снижалась при наличии исходного полиморфизма *Y93H* в NS5A-регионе HCV.

Таким образом, исследование ALLY-3 подтвердило высокую эффективность 12-недельного курса лечения даклатасвира с софосбувиром без рибавирина у больных с HCV-3 без ЦП, в то время как результаты лечения больных ЦП были хуже. Результаты лечения зависели от исходной мутации *Y93H*.

ALLY-3+ – клиническое исследование III фазы, в котором оценивали возможность улучшения результатов лечения даклатасвиром и софосбувиром у больных с F3-F4 стадией фиброза и HCV-3 путем присоединения рибавирина. Терапию продолжали в течение 12 или 16 недель [17]. Общая частота СВО составила 90%, в том числе 88% при 12-недельном лечении и 92% при 16-недельном. Таким образом, добавление рибавирина позволило повысить частоту СВО по сравнению с “историческим” контролем (в исследовании ALLY-3), в то время как целесообразность увеличения длительности терапии с 12 до 16 недель не была подтверждена.

Эффективность лечения не зависела от пола, массы и индекса массы тела, расы, наличия опыта предыдущей противовирусной терапии, исходной вирусной нагрузки, генотипа ИЛ-28В (*rs 1297860*) и, что особенно важно, от исходного полиморфизма в NS5A-регионе HCV в позициях 28, 30, 31 и 93.

Таким образом, присоединение рибавирина у больных с F3 и F4 стадией фиброза, инфицированных HCV-3, позволило значительно улучшить результаты 12-недельного лечения и преодолеть зависимость частоты СВО от исходного полиморфизма *Y93H*.

ALLY-2 – клиническое исследование III фазы, в котором была подтверждена высокая эффективность комбинации даклатасвира и софосбувира у больных ХГС без ЦП (как первичных, так и при неэффективности предыдущей терапией Пег-ИФН- α /рибавирином), инфицированных HCV-1/2/3 и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [18]. Так, в группе первичных больных с HCV-1/2/3 частота СВО при 12-недельной терапии софосбувиrom и даклатасвиrom составила 96%, 100% и 100%, соответственно, а в группе больных, не ответивших на предыдущую “двойную” терапию, – 98%, 100% и 100%, соответственно.

Важным результатом исследования ALLY-2 стал тот факт, что различные режимы антиретровирусной терапии не влияли на эффективность комбинации даклатасвира и софосбувира. При этом необходимо подчеркнуть, что в настоящее время при использовании ритонавира в составе антиретровирусной терапии рекомендуется назначение даклатасвира в полной терапевтической дозе – 60 мг/сут (в исследовании ALLY-2 даклатасвир таким больным назначали в дозе 30 мг/сут).

Таким образом, в исследовании ALLY-2 продемонстрирована высокая эффективность 12-недельной комбинированной терапии даклатасвиrom и софосбувиrom у ВИЧ-инфицированных больных с инфекцией, вызванной HCV-1/2/3, без ЦП.

ALLY-1 – проспективное, открытое клиническое исследование III фазы, в котором изучалась эффективность 12-недельного применения комбинации даклатасвира, софосбувира и рибавирина (лечение начинали с дозы 600 мг/сут, которую в последующем повышали до 1000 мг/сут с учетом содержания гемоглобина и функции почек) у больных с компенсированным или декомпенсированным ЦП и пациентов с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации печени [19]. При инфекции, вызванной HCV-1a, у больных ЦП эффективность терапии составила 76%, HCV-1b – 100%, HCV-2 – 80%, HCV-3 – 83%. У больных с классами А и В по Child-Pugh частота СВО достигала 92% и 94%, соответственно, в то время как у пациентов с классом С по Child-Pugh она составила всего 56%. Частота СВО у больных, перенесших трансплантацию печени, также оказалась высокой: 97% при инфекции, вызванной HCV-1a, 90% – HCV-1b и 91% – HCV-3.

Таким образом, исследование ALLY-1 показало, что в сложной категории больных (ЦП, в том числе деком-

пенсированный, больные с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации печени) комбинация даклатасвира, софосбувира и рибавирина позволяет рассчитывать на высокую частоту эрадикацию HCV-инфекции.

С учетом обобщенных результатов клинических исследований можно сделать вывод, что в 2018 г. в Российской Федерации схема софосбувир + даклатасвир \pm рибавирин является безальтернативной у больных с HCV-1,2,3 на стадии декомпенсированного ЦП, а также у больных с HCV-3 в посттрансплантационном периоде. У больных с HCV-1 после трансплантации печени возможно применение альтернативных схем противовирусной терапии, однако все они содержат ингибиторы протеазы, что в значительной степени усугубляет проблему межлекарственных взаимодействий, поэтому схема софосбувир + даклатасвир также представляется оптимальной в этой группе больных. Для больных, инфицированных HCV-3, в том числе на стадии компенсированного ЦП, на сегодняшний день несмотря на высокую стоимость наилучшую эффективность обеспечивает режим софосбувир + даклатасвир + рибавирин. Наконец, нельзя не отметить отсутствие альтернатив схеме софосбувир + даклатасвир для больных с HCV-1, не ответивших на предыдущую “тройную” терапию Пег-ИФН- α /рибавирином + ингибитором протеазы (боцепревир, телапревир, симепревир).

Проблема противовирусной терапии рекомбинантных форм HCV

В настоящее время, когда стандарт противовирусной терапии еще не представлен одной или несколькими пангенотипическими схемами, все чаще обсуждаются проблемы неэффективности лечения в связи с неправильным определением генотипа HCV и выбором неадекватного варианта лечения [20]. Для Российской Федерации важное значение имеет рекомбинантный генотип 2к/1b, достаточной широко распространенный в странах бывшего СССР [21] и встречающийся в других регионах мира [22]. Необходимо указать, что он был впервые был описан отечественными учеными в Санкт-Петербурге [23].

У больных с рекомбинантным генотипом 2к/1b структурные белки соответствуют генотипу 2, а функциональные белки, играющие роль в репликации вирусной РНК, синтезе протеина, контроле сборки вириона и являющиеся непосредственными мишенями для прямых противовирусных препаратов, соответствуют генотипу 1b. При применении стандартных тест-систем генотипирования данный вариант вируса определяется как HCV-2 [24]. Следовательно, таким больным назначают схемы противовирусной терапии, которые применяют при инфицировании HCV-2, например, софосбувир + рибавирин. Они обладают высокой эффективностью при “истинной” инфекции, вызванной HCV-2, но мало эффективны при инфицировании рекомбинантным генотипом 2к/1b [25]. Большинство исследований последних лет свидетельствуют о том, что схемы лечения пациентов, инфицированных генотипом 2к/1b, должны соответствовать

ТАБЛИЦА 1. Место софосбувир-содержащих схем противовирусной терапии хронического гепатита С в Российской Федерации в 2018 г.

Схема лечения	Приоритетная группа больных ХГС для лечения в 2018 г.	Альтернативное лечение
Софосбувир + рибавирин 12 недель	HCV-2 (F0-F3), в том числе на стадии компенсированного ЦП (F4), первичные больные	При F0-F1 с экономической точки зрения возможно лечение Пег-ИФН- α /рибавирином в течение (12-16)-24 недель
	HCV-2 после трансплантации печени	Альтернатива (более дорогая) – софосбувир + даклатасвир + рибавирин 12 недель
Софосбувир + Пег-ИФН- α /рибавирин 12 недель	HCV-1, 2, 3 при неэффективности предыдущей терапии с NS5A-ингибиторами	Безальтернативная терапия для HCV-2/3 в 2018 г. Альтернатива для HCV-1 (существенно более дорогая) – софосбувир + симепревив 12 недель (также при отсутствии опыта применения ингибиторов протеазы)
	HCV-2, 3, F0-F4 (F4 компенсированный) при неэффективности предыдущей “двойной” ПВТ	Альтернатива (более дорогая) – софосбувир + даклатасвир (+рибавирин при HCV-3) 12 недель
Софосбувир + симепревив 12 недель	HCV-1 при неэффективности предыдущей терапии с NS5A-ингибиторами (а также опыта применения ингибиторов протеазы)	Альтернатива (менее дорогая) – софосбувир + Пег-ИФН- α /рибавирин 12 недель
Софосбувир + даклатасвир 12 недель	HCV-1 при неэффективности “тройной” терапии Пег-ИФН- α /рибавирином + ингибитором протеазы (боцепревив, телапревив, симепревив), F0-F4 (F4 компенсированный)	Безальтернативная терапия в 2018 г. (нет других схем для лечения больных с опытом применения ингибиторов протеазы в составе “тройной” ПВТ)
	HCV-2k/1b, F0-F4 (F4 компенсированный)	Безальтернативная терапия в 2018 г. (нет других пангенотипических схем)
	HCV-3, F0-F3, первичные/неэффективная “двойная” ПВТ	Альтернатива (менее эффективная) – Пег-ИФН- α /рибавирин (12-16)-24 недели
Софосбувир + даклатасвир + рибавирин 12 недель	HCV-3, F4 компенсированный, первичные	Альтернатива (менее эффективная) – Пег-ИФН- α /рибавирин 24 недели
	HCV-1 после трансплантации печени	Альтернативных вариантов много, но все они с ингибиторами протеазы, что затрудняет их применение из-за взаимодействий с иммуносупрессивными препаратами
	HCV-3 после трансплантации печени	Безальтернативная безинтерфероновая терапия в 2018 г.
Софосбувир + даклатасвир \pm рибавирин 24 недели	HCV-1, 2, 2k/1b, 3 на стадии декомпенсированного ЦП	Безальтернативная терапия в 2018 г. (нет других схем, разрешенных для лечения декомпенсированного ЦП)

таковым при инфекции, вызванной HCV-1 [26]. Альтернативным подходом может быть использование универсальных пангенотипических схем противовирусной терапии ХГС [27]. В Российской Федерации в 2018 г. единственным вариантом пангенотипической схемы является комбинация софосбувира + даклатасвира \pm рибавирина.

Заключение

Таким образом, в Российской Федерации в 2018 г. схемы противовирусной терапии, основанные на софосбувире (Совальди[®]), имеют важное практическое значение в различных группах больных (табл. 1), причем некоторые из них не имеют альтернатив.

- Herbst DA, Reddy KR. Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(4):527-36.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368(20):1878-87.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368(20):1867-77.
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al; VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370(21):1993-2001.
- Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al; PHOTON-1 Investigators. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014; 312(4):353-61.

- Molina JM, Orkin C, Iser DM, et al; PHOTON-2 study team. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015;385:1098-106.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368(20):1878-87.
- Foster GR, Pianko S, Brown A, et al; BOSON Study Group. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon- α in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015;149(6):1462-70.
- Kalal C, Shukla A, Mohanka R, et al. Sofosbuvir, Peg Interferon & Ribavirin for retreatment of HCV genotype 1b following Sofosbuvir and Ledipasvir failure. *Hepatology* 2017. doi: 10.1002/hep.29667 [Epub ahead of print].
- Raboisson P, de Kock H, Rosenquist A, et al. Structure-activity relationship study on a novel series of cyclopentane-containing macrocyclic inhibitors of the hepatitis C virus NS3/4A protease leading to the discovery of TMC435350. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18(17):4853-8.
- Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology* 2016;64(2):360-9.
- Hezode C, Chevaliez S, Scoazec G, et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients who previously failed on an HCV NS5A inhibitor-containing regimen. *AASLD 2015, Poster Session 2, Abstract 1123.*
- Hezode C, Chevaliez S, Scoazec G, et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed adaclatasvir-containing regimen. *Hepatology* 2016;63(6):1809-16.
- Herbst DA, Reddy KR. NS5A inhibitor, daclatasvir, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(10):1337-46.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370(3):211-21.
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61(4):1127-35.
- Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III

- study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016;63(5):1430-41.
18. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al; ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015; 373(8):714-25.
 19. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63(5):1493-1505.
 20. Zarkua J, Zakalashvili M, Gish RG, Metreveli D. Identification of Recombinant Strains in HCV Genotype 1 and 3: Is it needed? *Liver Int* 2018, doi: 10.1111/liv.13729.
 21. Zakalashvili M, Zarkua J, Weizenegger M, et al. Identification of hepatitis C virus 2k/1b intergenotypic recombinants in Georgia. *Liver Int* 2018;38(3):451-7.
 22. Paolucci S, Premoli M, Ludovisi S, et al. HCV intergenotype 2k/1b recombinant detected in a DAA-treated patient in Italy. *Antivir Ther* 2017;22(4):365-8.
 23. Kalinina O, Norder H, Mukomolov S, Magnus LO. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J Virol* 2002;76(8): 4034-43.
 24. De Keukeleire S, Descheemaeker P, Reynders M. Potential risk of misclassification HCV 2k/1b strains as HCV 2a/2c using VERSANT HCV Genotype 2.0 assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82(3):201-2.
 25. Kurbanov F, Tanaka Y, Chub E, et al. Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1_2k/1b. *J Infect Dis* 2008;198(10):1448-56.
 26. Todt D, Schlevogt B, Deterding K, et al. Successful retreatment of a patient with chronic hepatitis C genotype 2k/1b virus with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(5):1541-3.
 - 27e. Mukomolov S, Trifonova G, Levakova I, et al. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions. *Hepat Med* 2016;8:51-60.

Sofosbuvir-based antiviral regimens for chronic hepatitis C in Russia

E.Z. Burnevich, E.N. Nikulkina, A.L. Filatova

Sofosbuvir-based antiviral regimens are relatively frequently used in Russian patients with chronic hepatitis C after approval of this antiviral agent in the Russian Federation. An article reviews four regimens of sofosbuvir-based antiviral therapy that were approved by the regulatory authorities: sofosbuvir + ribavirin, sofosbuvir + pegylated interferon alpha/ribavirin, sofosbuvir + simeprevir, sofosbuvir + daclatasvir. The authors took into account the rate of sustained virological response ($\geq 90\%$) and the estimated cost of therapy to justify its use in the certain populations of patients in the clinical practice.

Keywords. *Chronic hepatitis C, antiviral therapy, sofosbuvir.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (2).