



АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Комбинированная терапия даклатасвиром и асунапревиром у диализных больных хроническим гепатитом С

О.С. Аришева^{1,2}, С.В. Моисеев³, О.Н. Котенко^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов, ²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» ДЗМ,

³Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Хроническая HCV-инфекция часто встречается у больных хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом, и ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных исходов, в том числе после трансплантации почки. Эффективность комбинированной терапии пегилированным интерфероном- α и рибавирином в сниженной дозе у диализных больных хроническим гепатитом С ограничена. Даклатасвир и асунапревир — это препараты прямого противовирусного действия, которые не выводятся почками, что позволяет назначать их больным, получающим лечение гемодиализом. В первых клинических исследованиях частота стойкого вирусологического ответа при лечении даклатасвиром и асунапревиром у диализных больных, инфицированных HCV 1b генотипа, достигла 95-100% и не отличалась от таковой у пациентов без нарушения функции почек.

Ключевые слова. HCV-инфекция, диализ, противовирусная терапия, даклатасвир, асунапревир.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 5-10.

Лечение программным диализом ассоциируется с увеличением риска инфицирования вирусом гепатита С (HCV) [1], хотя, как и в общей популяции, распространенность HCV-инфекции в диа-

лизных отделениях варьируется в широких пределах — от 1% до более 70% [2]. Распространенность HCV-инфекции у диализных пациентов низкая (<5%) в большинстве стран Северной Европы, выше (около 10%) в странах Южной Европы и США и еще выше (10-50% и более) в развивающихся странах Азии, Латинской Америки и Африки. В России антитела к HCV выявляют у 11,3% больных, получающих заместительную почечную терапию; при этом среди сопутствующих заболеваний у таких больных хронический гепатит С занимает четвертое место после артериальной гипертензии, гиперпаратиреоза и ИБС [3]. Следует отметить, что приведенные показатели дают только общее представление о распространенности HCV-инфекции, которая может значительно отличаться не только в разных странах, но и в диализных отделениях в одной стране. Например, в некоторых отделениях гемодиализа в США частота HCV-инфекции превышала 20% [4]. В Российской Федерации доля пациентов, инфицированных HCV, в диализных отделениях составляет от 2% до 40-50% [5]. Кроме того, в разных странах периодически регистрируют вспышки HCV-инфекции у диализных пациентов. F. Fabrizi и соавт. проанализировали сообщения о 45 таких вспышках (n=335) за последние 20 лет [6]. В большинстве случаев распространение HCV-инфекции происходило нозокомиальным путем и было связано с нарушением правил дезинфекции и асептики. В то же время отмечается общее снижение

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5.

распространенности HCV-инфекции, что отчасти связано с более активным внедрением этиотропного лечения у диализных пациентов.

HCV-инфекция у диализных больных характеризуется медленным прогрессированием, бессимптомным течением и более низкими показателями активности аминотрансфераз и вирусной нагрузки [7-9]. Тем не менее, при формировании цирроза печени переносимость диализа снижается, повышается частота геморрагических осложнений, гипоальбуминемии, гипогликемии, гипофосфатемии [10], а портальная гипертензия может привести к нарушению вентиляционной функции легких, гиповолемии, артериальной гипотензии, что затрудняет терапию программным гемодиализом [11]. HCV-инфекция у диализных пациентов ассоциируется с повышенным риском смерти от заболевания печени и сердечно-сосудистых осложнений. По данным мета-анализа 14 наблюдательных исследований более чем у 140000 больных, получавших длительную терапию гемодиализом, наличие антител к HCV сопровождалось увеличением риска смерти от любых причин в 1,35 раза (95% доверительный интервал [ДИ] 1,25-1,47), смерти от печеночных осложнений в 3,82 раза (95% ДИ 1,92-7,61) и смерти от сердечно-сосудистых причин в 1,26 раза (95% ДИ 1,10-1,45) [12].

HCV-инфекция вызывает ухудшение исходов трансплантации почки, оказывая влияние на выживаемость как пациентов, так и почечного трансплантата. Применение иммуносупрессивных препаратов в посттрансплантационном периоде приводит к значительному увеличению вирусной нагрузки и способствует прогрессированию хронического гепатита С [10]. Увеличивается частота внепеченочных осложнений, а также HCV-индуцированного возвратного гломерулонефрита (как мембранозного, так и криоглобулинемического), что сокращает сроки функционирования донорского органа [13]. F. Fabrizi и соавт. провели мета-анализ 18 наблюдательных исследований (n=133530), в которых изучалось влияние хронического гепатита на выживаемость после трансплантации почки [14]. HCV-инфекция ассоциировалась с увеличением риска смерти от любых причин в 1,85 раза (95% ДИ 1,49-2,31) и потери трансплантата в 1,76 раза (95% ДИ 1,46-2,11). Тем не менее, HCV-инфекция не является противопоказанием к трансплантации почки, так как она позволяет увеличить отдаленную выживаемость больных [15]. D. Roth и соавт. в ретроспективном исследовании у 230 HCV-инфицированных пациентов выявили увеличение риска смерти в первые 6 месяцев после трансплантации, однако в последующем он значительно снизился (0,32; 95% ДИ 0,17-0,62) по сравнению с таковым у больных, оставшихся в листе ожидания [16]. Интересным результатом этого исследования стало быстрое и стойкое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин у HCV-инфицированных реципиентов почечного трансплантата. Учитывая неблагоприятные последствия HCV-инфекции, эксперты KDIGO рекомендуют проводить противовирусную

терапию HCV-инфицированным больным с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящимся в листе ожидания трансплантации почки [2].

Эффективность комбинированной терапии пегилированным интерфероном- α и рибавирином у диализных больных хроническим гепатитом С относительно невысокая. По данным мета-анализа 11 клинических исследований, в целом стойкого вирусологического ответа (СВО) при лечении этими препаратами удалось достичь у 60% больных с HCV-инфекцией, получавших терапию гемодиализом [17]. Частота досрочного прекращения лечения, в основном из-за развития анемии и инфекций, составила 18%. Рибавирин выводится почками, поэтому у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью отмечают трехкратное увеличение его уровня в крови. Соответственно, у диализных пациентов препарат следует применять осторожно в дозе не более 200 мг/сут, особенно с учетом того факта, что он не диализируется. Назначение рибавирина часто сопровождается развитием тяжелой и трудно контролируемой анемии, которая требует введения высоких доз эритропоэтина и/или трансфузии эритроцитарной массы, что значительно удорожает противовирусную терапию на основе интерферона. Лечение пегилированным интерфероном- α и рибавирином возможно только до трансплантации почки, так как после операции интерферон значительно увеличивает риск отторжения почечного трансплантата. Если в диализный период удается достичь СВО, то после трансплантации почки не наблюдается рецидив HCV-инфекции несмотря на комбинированную иммуносупрессивную терапию [18].

Применение препаратов прямого противовирусного действия, подавляющих репликацию HCV, позволило значительно улучшить результаты лечения хронического гепатита С, вызванного вирусом 1-го генотипа, и увеличить частоту СВО до 95-100%. Одной из современных высокоэффективных и безопасных безинтерфероновых схем противовирусной терапии хронического гепатита С является комбинация ингибитора комплекса репликации NS5A даклатасвира и ингибитора протеазы NS3 асунапревира [19]. В отличие от некоторых других препаратов, обладающих прямой противовирусной активностью в отношении HCV, таких как софосбувир, даклатасвир и асунапревир не выводятся почками, а метаболизируются в печени и элиминируются с желчью, поэтому их фармакокинетика не меняется у больных с нарушением функции почек [20,21], что позволяет применять даклатасвир и асунапревир у больных, получающих лечение программным гемодиализом.

В посттрансплантационном периоде значительно увеличивается фармакологическая нагрузка (трехкомпонентные иммуносупрессивные схемы, коррекция дислипидемии и артериальной гипертензии), что может ограничивать применение комбинаций прямых противовирусных препаратов за счет межлекарственных взаимодействий. Это является еще одним доводом в пользу

противовирусной терапии HCV-инфекции в диализный период.

Эффективность даклатасвира и асунапревира у пациентов с HCV-инфекцией, не страдающих нарушением функции почек

В клинических исследованиях установлены высокая эффективность и хороший профиль безопасности комбинированной терапии даклатасвиром и асунапревиром у пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным HCV 1b генотипа, в том числе у больных с “нулевым” ответом на терапию пегилированным интерфероном- α и рибавирином и у больных с непереносимостью интерферона- α или противопоказаниями к его назначению [22].

В самом крупном международном рандомизированном клиническом исследовании III фазы HALLMARK-DUAL эффективность комбинированной терапии даклатасвиром в дозе 60 мг/сут и асунапревиром в дозе 100 мг два раза в сутки в течение 24 недель изучали у 747 больных, инфицированных HCV 1b генотипа и распределенных на три когорты [23]. Первую когорту составили 307 больных, ранее не получавших противовирусную терапию и рандомизированных (2:1) на группы терапии комбинацией даклатасвир+асунапревир и плацебо. После завершения исследования все пациенты группы плацебо также получили комбинированную терапию даклатасвиром и асунапревиром в течение 24 недель. Во вторую когорту были включены 205 больных с частичным или “нулевым” ответом на предыдущую терапию пегилированным интерфероном- α и рибавирином, а в третью когорту – 235 больных, у которых имелись непереносимость интерферона- α или противопоказания к его назначению (депрессия, анемия, нейтропения, F3-F4 стадия фиброза печени с тромбоцитопенией). Доля пациентов с циррозом печени в трех когортах составляла 16%, 31% и 47%, соответственно.

Уже через 2 недели после начала лечения даклатасвиром и асунапревиром концентрация HCV RNA снизилась в среднем на $4,85 \log_{10}$ МЕ/л. Через 4 недели вирусная нагрузка была <25 МЕ/л или не определялась у 83% первичных больных хроническим гепатитом С, у 73% больных, не ответивших на предыдущую “двойную” противовирусную терапию, и у 68% больных с непереносимостью интерферона- α или противопоказаниями к его назначению. Частота достижения СВО через 12 недель после завершения противовирусной терапии в трех когортах составила 91%, 82% и 83%, соответственно. Она не зависела от возраста, пола, расы, исходной вирусной нагрузки, генотипа ИЛ-28В, а также наличия цирроза печени (рис. 1). Эффективность даклатасвира и асунапревира снижалась у пациентов, исходно имевших мутации L31M и Y93 в NS5A-регионе HCV. Доля таких больных составила 11%. Переносимость двух препаратов была хорошей, в том числе у пациентов с противопоказаниями к назначению интер-



Рис. 1. Частота СВО₁₂ в разных группах больных по данным клинического исследования HALLMARK-DUAL [23]

ферона- α и больных циррозом печени. Частота и характер нежелательных явлений были сходными у больных, получавших комбинацию даклатасвира и асунапревира и плацебо. Основными нежелательными явлениями были головная боль, слабость, диарея, тошнота. Пятикратное повышение активности аминотрансфераз и увеличение концентрации общего билирубина более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы наблюдались менее чем у 2% больных каждой группы и носили преходящий характер.

Эффективность и безопасность даклатасвира и асунапревира у диализных больных хроническим гепатитом С

Недавно были опубликованы результаты исследований (проводились в Японии), показавших эффективность и безопасность комбинированной терапии даклатасвиром и асунапревиром у пациентов с хроническим гепатитом С, находившихся на лечении гемодиализом. В первое исследование был включен 21 пациент в возрасте 50-79 лет (медиана 63 года), в том числе 15 (71,4%) мужчин [23]. У всех пациентов имелась хроническая HCV-инфекция, вызванная вирусом 1-го генотипа (генотипы 1b, 1a и неизвестный: 19, 1 и 1, соответственно). У 4 больных диагностировали компенсированный цирроз печени, а у 3 – исходно выявили мутацию Y93 региона NS5A HCV. Длительность лечения гемодиализом составляла 1,5-33 года (медиана 7 лет). Основными причинами хронической болезни почек были сахарный диабет (38%) и гломерулонефрит (33%). Шесть пациентов ранее получали терапию пегилированным интерфероном- α и рибавирином (у 2 из них развился рецидив HCV-инфекции, а у 4 ответ на лечение отсутствовал); у остальных противовирусные препараты ранее не применяли. Даклатасвир (60 мг один раз в день) и асунапревир (100 мг два раза в день) назначали внутрь на 24 недели. Во время исследования пациентов обследовали через 2, 4, 6 и 8 недель, а затем каждые 4 недели. Пациентов наблюдали в течение 12 недель после завершения противовирусной терапии.

После начала комбинированной терапии сывороточ-

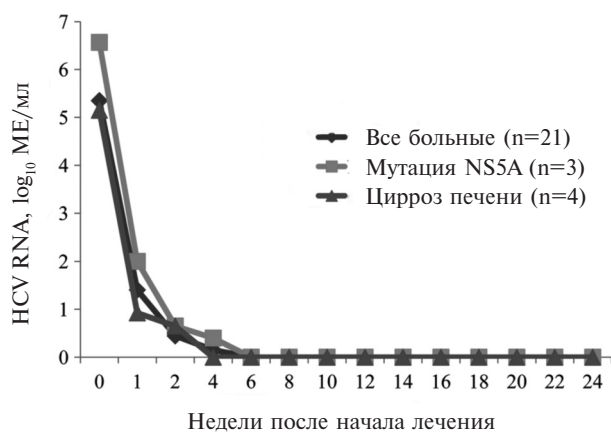


Рис. 2. Средние изменения вирусной нагрузки при лечении даклатасвиром и асунапревиром у больных с HCV-инфекцией [23]

ная концентрация HCV RNA быстро снижалась, в том числе у больных, имевших исходно мутацию гена NS5A HCV или цирроз печени (рис. 2). Быстрый вирусологический ответ был достигнут у 85,7% (18/21) больных, а через 6 недель HCV RNA не определялась у всех пациентов. Частота СВО через 12 недель после завершения противовирусной терапии составила в целом 95,5% (20/21). СВО был достигнут у всех 4 больных циррозом печени и у всех 3 больных, имевших исходно мутацию Y93 в регионе NS5A. Вирусологическая неэффективность наблюдалась у 1 из 21 диализного больного, получавших даклатасвир и асунапревир. У 62-летнего мужчины без цирроза печени с генотипом ТТ ИЛ28В вирус перестал определяться в сыворотке через 6 недель после начала комбинированной терапии. Достигнутый ответ сохранялся до конца лечения, но через 4 недели после его завершения развился рецидив инфекции. Исходно у пациента отсутствовали мутации в регионе NS5A, ассоциирующиеся с резистентностью. Однако с помощью полимеразной цепной реакции была выявлена мутация D168E в регионе NS3. 24-недельную терапию завершили 20 (95,5%) пациентов.

Случаев смерти не было. Один больной (4,5%) прекратил лечение через 12 недель вследствие почти 10-кратного повышения активности АЛТ и тромбоцитопении. Однако активность АЛТ и число тромбоцитов быстро нормализовались после прекращения лечения, а у пациента был достигнут СВО. Основными нежелательными явлениями были анемия, назофарингит и увеличение активности АЛТ, которое наблюдалось у 14,3% (3/21) больных, в том числе более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы – у 9,5% (2/21). Анемия была легкой и могла быть связана с заболеванием почек.

Во втором исследовании эффективность и безопасность даклатасвира и асунапревира сравнивали у диализных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, и больных хрониче-

ским гепатитом С и нормальной функцией почек [24]. В исследование включали только пациентов, не имевших исходно мутаций, которые ассоциируются с резистентностью вируса (в позиции L31 или Y93), т.е. HCV дикого типа. Пациенты получали даклатасвир (60 мг один раз в день) и асунапревир (100 мг два раза в день) в фиксированных дозах амбулаторно. Лечение продолжали в течение 24 недель. Сывороточную концентрацию HCV RNA измеряли до начала терапии, через 2, 4, 8 и 12 недель, в конце терапии и через 12 недель после ее завершения (а у части пациентов – через 24 ч после начала лечения). В группу сравнения для каждого диализного пациента подбирали (по возрасту, полу и наличию цирроза печени) двух пациентов с хронической HCV-инфекцией и нормальной функцией почек, которые начали противовирусную терапию даклатасвиром и асунапревиром в тот же период. В исследование были включены 29 больных, находившихся на гемодиализе, и 193 пациента с нормальной функцией почек. Среди них для последующей оценки были отобраны 28 диализных пациентов и 56 больных, составивших контрольную группу. У всех пациентов определялся генотип 1b. Доля пациентов с компенсированным циррозом печени составила 39,3% в обеих группах. Исходная сывороточная активность АЛТ была значительно ниже у диализных пациентов ($p < 0,0001$). У одного пациента без дисфункции почек при прямом секвенировании исходно определялась мутация в позиции 168 региона NS3, однако через 12 недель после начала лечения у него наблюдалась эрадикация HCV RNA, а после завершения противовирусной терапии был достигнут СВО. Распределение пациентов по полиморфизму ИЛ28В (*rs8099917*) не отличалось между группами.

Снижение сывороточной концентрации HCV RNA через 24 ч после начала противовирусной терапии определяли у 73 больных, чтобы оценить очень ранний вирусологический ответ. Медиана снижения вирусной нагрузки составила 3,1 (2,3-4,3) \log_{10} МЕ/мл у диализных пациентов и 2,8 (1,6-3,6) \log_{10} МЕ/мл у пациентов без дисфункции почек (рис. 3). Степень ее снижения в основной группе была более выраженной ($p = 0,0329$). Через 2 и 4 недели после начала лечения HCV RNA не определялась в сыворотке у 50,0% и 89,3% больных основной группы, соответственно (рис. 4). У всех диализных пациентов клиренс HCV RNA был отмечен в течение 8 недель. Напротив, частота достижения авиремии через 2 и 4 недели в контрольной группе составила 21,4% и 67,8%, соответственно, а у 2 (3,6%) пациентов вирусная нагрузка продолжала определяться в сыворотке через 12 недель после начала лечения. У этих 2 пациентов впоследствии наблюдался вирусологический прорыв. У диализных пациентов клиренс HCV RNA из сыворотки происходил быстрее, чем у больных без нарушения функции почек ($p = 0,0017$).

Частота вирусологического ответа в конце курса противовирусной терапии достигла 100% и 96,4% в основной и контрольной группах, соответственно. У одного пациента без нарушения функции почек выявили реци-

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

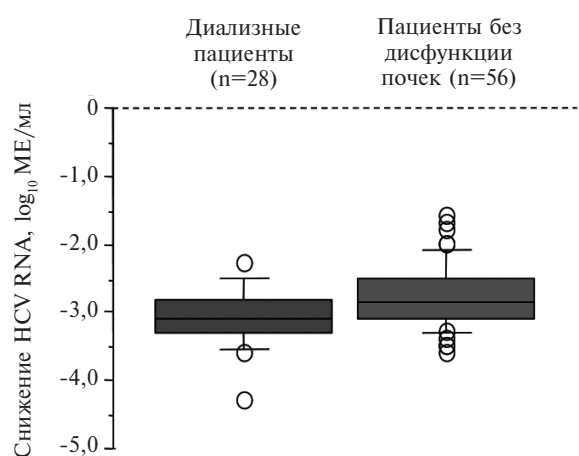


Рис. 3. Снижение вирусной нагрузки через 24 ч после начала терапии даклатасвиром и асунапревиром у больных, получавших и не получавших лечение диализом [24]

див через 4 недели после завершения терапии. Соответственно, частота СВО составила 100% у диализных больных и 94,6% у пациентов без дисфункции почек.

Сывороточная концентрация АЛТ значительно снизилась после начала противовирусной терапии у больных, находившихся на гемодиализе, хотя она находилась в пределах нормы (<35 МЕ/л) у всех за исключением одного пациента. В контрольной группе сывороточная активность АЛТ также снизилась у всех больных и нормализовалась через 2 недели у 87,5% пациентов. Минимальное значение активности АЛТ после начала терапии составило 8 (2-22) МЕ/мл у диализных пациентов и 17,5 (5-49) МЕ/мл у больных без нарушения функции почек.

Серьезных нежелательных явлений в обеих группах не наблюдали. Сывороточные концентрации гемоглобина не изменились. Увеличение активности АЛТ отмечалось у 6 (21,4%) диализных пациентов и 15 (26,8%) больных без нарушения функции почек. Лечение было прекращено из-за гепатотоксичности у 1

диализного пациента (через 12 недель; АЛТ 184 МЕ/л) и 3 больных без дисфункции почек (через 8 недель: 231, 608 и 219 МЕ/л, соответственно). Активность АЛТ быстро нормализовалось после прекращения терапии, а через 12 недель после завершения терапии у всех пациентов был зафиксирован СВО. Других случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений не было.

Высокая эффективность даклатасвира и асунапревира была также продемонстрирована еще в одном исследовании у 10 диализных больных, инфицированных HCV 1b генотипа [25]. У 2 из них исходно выявили мутацию L31M в регионе NS5A вируса. У всех пациентов отмечено быстрое достижение авиремии и достигнут СВО через 12 недель после завершения противовирусной терапии.

Заключение

Высокая распространенность и неблагоприятное прогностическое значение HCV-инфекции у диализных пациентов определяют необходимость в разработке эффективных и безопасных методов лечения хронического гепатита С у таких больных. Особое значение эрадикация HCV имеет для больных терминальной хронической почечной недостаточностью, которым планируется трансплантация почки, учитывая неблагоприятное влияние вирусной инфекции на выживаемость пациентов и почечного трансплантата. Хотя комбинированная терапия пегилированным интерфероном- α и рибавирином в сниженной дозе позволяет достичь СВО у значительной части диализных больных хроническим гепатитом С, тем не менее, эффективность ее ограниченная. В связи с этим более перспективным представляется применение безинтерфероновых схем терапии препаратами прямого противовирусного действия, которые не выводятся почками и могут быть использованы во время гемодиализа. Результаты первых клинических исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость комбинированной терапии даклатасвиром и асунапревиром в течение 24 недель у диализных больных хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1b генотипа. Частота СВО₁₂ достигала 95-100%, в том числе у боль-

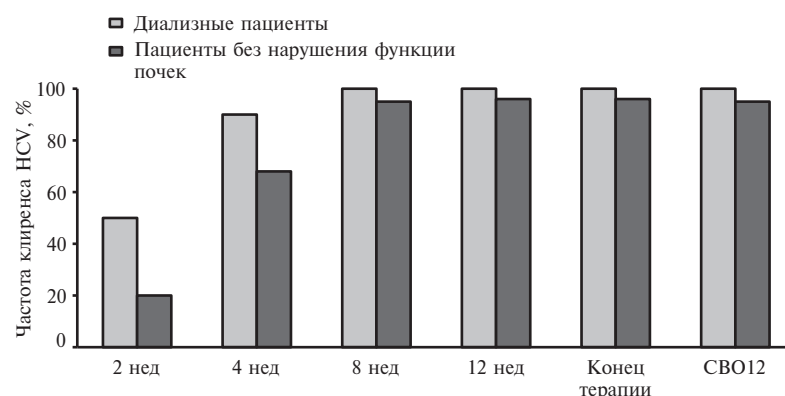


Рис. 4. Частота достижения авиремии в различные сроки после начала лечения даклатасвиром и асунапревиром у диализных больных хроническим гепатитом С и пациентов без нарушения функции почек

ных компенсированным циррозом печени, и не отличалась от таковой у пациентов без нарушения функции почек. Среди российских больных хроническим гепатитом С, преобладает субгенотип 1b (52,8% больных хроническим гепатитом С) [26], а в не-азиатской популяции (в том числе Европейской) наблюдается низкая распространенность первичных мутаций, ассоциирующихся с резистентностью [27], что позволяет рассчитывать на высокую эффективность комбинированной терапии даклатасвиром и асунапревиром у большинства пациентов.

Статья подготовлена при поддержке “БМС”

- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107-15.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(109):S1-99.
- Бикбов Б.Т., Томлина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2013;1:106-7.
- Sivapalasingam S, Malak SF, Sullivan JF, et al. High prevalence of hepatitis C infection among patients receiving hemodialysis at an urban dialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:319–24.
- Бикбов Б.Т., Томлина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2013;1:106-7.
- Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs* 2015;38(9):471-80.
- Yasuda K, Okuda K, Endo N, et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995;109(4):1296-300.
- Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of antihepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(10):1896–902.
- Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I, et al. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95(2):490-6.
- Аришева О.С., Гармаш И.В., Котенко О.Н. Лечение HCV-инфекции у диализных пациентов. *Клин фармакол тер* 2015;24(2):21-5.
- Милованова С.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Комягин Ю.В. Профилактика и лечение вирусных гепатитов В и С у больных на программном гемодиализе. *Гепатологический форум* 2009;4:19-26.
- Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat* 2012;19(9):601-7.
- Dominguez-Gil B, Morales JM. Transplantation in the patients with hepatitis C. *Transpl Int* 2009;22(12):1117-31.
- Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat* 2014;21(5):314-24.
- Ladino M, Pedraza F, Roth D. Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016 Apr 19. pii: ASN.2016010030. [Epub ahead of print].
- Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, Ciancio G, Sageshima J, Kupin W, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1152–60.
- Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) of hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies. *J Viral Hepat* 2014;21:681–689.
- Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;49(4): 613–24.
- Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Шаницына С.Е. Комбинация даклатасвира и асунапревира в лечении хронического гепатита С у больных, инфицированных HCV 1 генотипа. *Клин фармакол тер* 2015;24(4):21-6.
- Garimella T, Wang R, Luo WL, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of daclatasvir in subject with renal function impairment. *Antivir Ther* 2015;20(5): 535–43.
- Garimella T, He B, Luo WL, et al. Asunaprevir pharmacokinetics and safety in subjects with impaired renal function. *Hepatology* 2013;58(10):430A.
- Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, et al.; HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384(9954):1597-605.
- Suda G, Kudo N, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol DOI* 10.1007/s00535-016-1162-8.
- Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, et al. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol*. 2016 Mar 7. [Epub ahead of print].
- Miyazaki R, Miyagi K. Effect and safety of daclatasvir-asunaprevir combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 1b-infected patients on hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2016 Apr 21. [Epub ahead of print].
- Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2012, 3, 4–10.
- McPhee F, Suzuki Y, Toyota J, et al. Elderly and cirrhotic patients without baseline NS5A polymorphisms in HCV genotype 1b have very high sustained virologic responses to daclatasvir plus asunaprevir. The 24th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Istanbul, Turkey, March 12-15, 2015.

Daclatasvir and asunaprevir combination in hemodialysis patients with chronic hepatitis C

O.S. Arisheva, S.V. Moiseev, O.N. Kotenko

Chronic HCV-infection is common in hemodialysis patients and increases a risk of unfavorable outcomes prior and after kidney transplantation. Efficacy of combination antiviral treatment with pegylated interferon-alfa and low-dose ribavirin in dialysis patients with chronic hepatitis C is limited. Daclatasvir and asunaprevir are novel direct acting antiviral agents. Both medications are mainly eliminated through liver and can be administered to dialysis patients. In the first clinical studies, sustained virologic response rate after antiviral treatment with daclatasvir and asunaprevir in dialysis patients infected with HCV 1b was up to 95-100% and was similar to that in patients without kidney dysfunction.

Key words. *HCV-infection, dialysis, antiviral treatment, daclatasvir, asunaprevir.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 5-10.