

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.recipe.by

2016, том 5, № 3

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)
Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.
Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.
220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж 800 экз. (Беларусь)
Тираж 1500 экз. (Украина)
Заказ... ..
Цена свободная.
Подписано в печать: 05.10.2016 г.

Отпечатано в типографии
ФЛП Нестерова Л.О. тел. +3 8068 22 62 444

Подписка в Украине:
через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

Подписка в Беларуси:
ведомственная – 000842
индивидуальная – 00084

Электронная версия журнала доступна
в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,
в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPBooks

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., проф., Киев
Заместитель главного редактора
Шкурба А.В., д.м.н., проф., Киев
Ответственный секретарь Подолок О.А., к.м.н., Киев
E-mail: opodolyuk@ukr.net

Редакционный совет:
Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуда А.К., проф., д.м.н., Киев;
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Рябконь Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;
Широкобов В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепропетровск.

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., проф., д.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Свинцицкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Утепбергенова Г.А., доц., д.м.н., Шимкент;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Рецензируемое издание
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для
украинских соискателей ученых степеней на основании
приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112
приравниваются к зарубежным публикациям.

Голубовская О.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Применение комбинаций лекарственных средств для лечения пациентов с хроническим гепатитом С: обзор клинических исследований и особенности национальных стандартов терапии

Combination of drugs for treatment of patients with chronic hepatitis C: a review of clinical trials and features of the national treatment standards

Резюме

С внедрением препаратов прямого действия (ППД) для лечения хронического гепатита С (ХГС) доступ к лечению в мире и Украине стал расширяться за счет резкого сокращения курса терапии (в основном до 12 недель) и значительного повышения эффективности – более 90%. Высокая цена на эти препараты ограничивает их применение, особенно в странах с ограниченными ресурсами. Благодаря действию в Украине с 2013 г. Государственной целевой программы профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов до 2016 г., наличию протоколов лечения, нам удалось провести закупки за 2015 г. единственного зарегистрированного на тот момент ППД, софосбувира, который является пангенотипическим препаратом и может у определенных категорий пациентов применяться без интерферонов. В последующем в Украине прошли процедуру регистрации еще два инновационных препарата – комбинация омбитасвира, паритапревира/ритонавира и дасабувира, применяющегося для лечения пациентов, инфицированных 1-м генотипом вируса гепатита С (ВГС), и ледипасвира/софосбувира, который показан пациентам с 1, 3, 4, 5 и 6-м генотипом ВГС. Все ППД были внесены как в национальные протоколы лечения, так и в номенклатуру лекарственных средств, которые будут закупаться за деньги государственного бюджета Украины в 2016 г. На все данные лекарственные средства для Украины производителями были предоставлены специальные цены, благодаря чему вообще стали возможны их закупки. В данной статье речь пойдет о препарате, который недавно был зарегистрирован в Украине и представляет собой потенциально пангенотипический препарат для лечения ХГС.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, противовирусная терапия, ледипасвир/софосбувир, клинические исследования эффективности.

Abstract

Introduction of direct-acting antivirals (DAAs) for treatment of chronic hepatitis C (CHC) expanded the access to treatment in the world and in Ukraine because of significant reduction of the duration of

therapy (up to 12 weeks) and increase of its efficiency (more than 90%). The high price of these drugs limits their use, especially in countries with limited resources. We managed to purchase the only registered at that time DAAs (sofosbuvir) for 2015, which was available due to the presence of the state targeted program of prevention, diagnosis and treatment of viral hepatitis up to 2016 and treatment protocols. Then two more innovative drugs were registered in Ukraine – the combination of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir used for treatment of patients infected with genotype 1 hepatitis C virus (HCV), and ledipasvir/sofosbuvir, which is used for treatment of patients infected with HCV 1, 3, 4, 5 and 6 genotypes. All mentioned DAAs were included in the national treatment protocols and in the Drug nomenclature, and they will be financed from the state budget in 2016. All these drugs were sold at a special price. This article is focused on the DAA, which has been recently registered in Ukraine and is considered to be a pangenotypic drug for treatment of HCV.

Keywords: viral hepatitis C, antiviral therapy, ledipasvir/sofosbuvir, clinical research of effectiveness.

Фиксированная комбинация ледипасвира/софосбувира (LDV/SOF) была одобрена FDA 10 октября 2014 г. для лечения взрослых пациентов с ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса. Через год, 12 ноября 2015 г., FDA расширила показания к применению LDV/SOF для пациентов с ХГС, инфицированных 4, 5 и 6-м генотипами, а также для пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ, а с 12 февраля 2016 г. эта комбинация одобрена для пациентов после трансплантации печени без цирроза и/или пациентов с компенсированным/декомпенсированным циррозом печени, ожидающих трансплантацию.

Софосбувир представляет собой нуклеотидный предшественник действующего вещества, который внутриклеточно превращается в активный уридинаналоговый трифосфат (GS-461203), который встраивается в вирион NS5BPHK-полимеразой и таким образом обрывает синтез цепочки РНК. Этот активный метаболит не является ингибитором

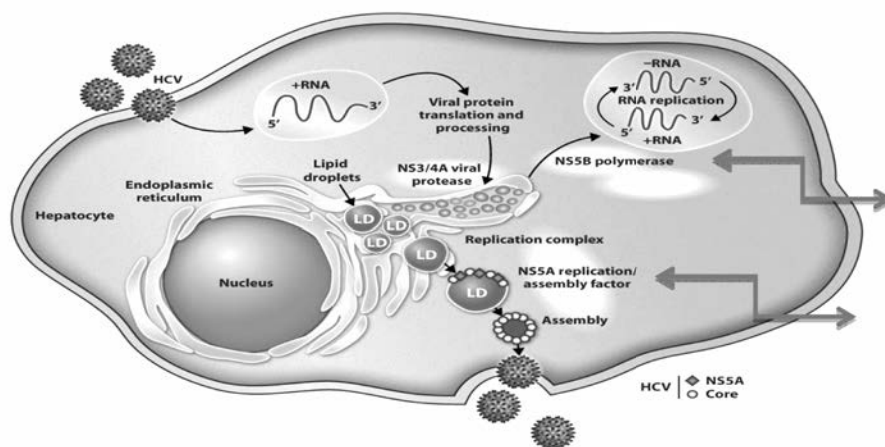


Рис. 1. Схема механизма действия ледипасвира/софосбувира на вирус гепатита С

ДНК- и РНК-полимеразы человека, а также ингибитором митохондриальной РНК-полимеразы. Ледипасвир является ингибитором NS5A-полимеразы ВГС [1, 2].

Продолжительность лечения LDV/SOF зависит от вирусной нагрузки и наличия цирроза печени. Для пациентов с вирусной нагрузкой <6 млн МЕ/мл без цирроза, ранее не получавших лечение (наивных пациентов), продолжительность лечения может составлять 8 недель. Пациентам, которые отвечают этим критериям, но имеют несколько традиционных негативных предикторов ответа (мужской пол, пожилой возраст, ожирение, негроидная раса), лечение назначают в течение 12 недель; в странах Западной Европы вследствие недостаточных данных, подтверждающих эту практику, страховые компании могут не позволять дополнительные 4 недели лечения. Для нелеченных ранее пациентов с вирусной нагрузкой >6 млн МЕ/мл или с циррозом печени LDV/SOF назначается в течение 12 недель [2, 3].

LDV/SOF применяется по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 12 недель у наивных пациентов в виде монотерапии только в случае отсутствия цирроза печени. Применение препарата совместно с рибавирином в течение 12 недель либо без рибавирина в течение 24 недель может быть рекомендовано для пациентов с предыдущим неудачным опытом лечения либо для пациентов с циррозом печени, или для пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования фиброза печени; также 24-недельный курс терапии рекомендуется пациентам с переносимостью рибавирина. Коррекция дозы пациентам пожилого возраста, а также лицам с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени не требуется. При выраженной почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин) прием LDV/SOF не исследован и в настоящее время не рекомендуется. Также не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с циррозом печени классов А, В и С по Чайлд – Пью [3, 4].

Комбинация ледипасвир/софосбувир имеет сравнительно меньшее количество лекарственных взаимодействий, по сравнению с другими ППД, в том числе применяемыми для лечения ВИЧ-инфекции, поэтому может использоваться для лечения коинфекции ВИЧ/ВГС. Необходимо учитывать, что при совместном применении LDV/SOF с амиодароном описаны тяжелые случаи синусовой брадикардии, следовательно, совместное применение этих лекарств не рекомендуется. Кроме того, LDV/SOF имеет значительные лекарственные взаимодействия с индукторами Р-gp, что может приводить к снижению в сыворотке концентрации препарата и, соответственно, снижению его эффективности, поэтому не рекомендуется принимать комбинацию вместе с типранавиром, зверобоем, розувастатином или фенитоином [5–8].

Обзор основных клинических исследований. Оценка эффективности и безопасности комбинации LDV/SOF была проведена в ряде клинических исследований (ION-1, ION-2, ION-3, ION-4, SIRIUS). Во всех этих исследованиях было отмечено минимальное количество побочных эффектов: наибольшее количество выбывших из исследований ION-1, ION-2 и ION-3 по причине побочных явлений пациентов было зафиксировано при применении комбинации в течение 24 недель с рибавирином и составило 2% [9–13]. Из основных побочных явлений отмечались

головная боль и слабость. У пациентов, не ответивших на терапию или имеющих рецидив заболевания, проводились молекулярно-генетические исследования для выявления мутаций, связанных с резистентностью (RAVs – resistens-association mutations).

В исследованиях ION-1, ION-2, ION-3, в которых приняли участие 1950 пациентов с ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса, изучалась эффективность и безопасность комбинации LDV/SOF. В исследовании ION-1 (865 человек) изучались пациенты с циррозом печени или без него, которые ранее не получали терапию. Пациенты принимали комбинацию без или с рибавирином в течение 12 недель, а также с или без рибавирина в течение 24 недель. В исследовании ION-2 (440 человек) изучались пациенты с циррозом печени или без цирроза, которые ранее получали терапию интерферонами или ингибиторами протеазы без эффекта; схема терапии включала назначение LDV/SOF без/с рибавирином в течение 12 недель или с/без рибавирина в течение 24 недель. В исследовании ION-3 (647 человек) изучались пациенты без цирроза печени и предыдущего опыта терапии, которые получали комбинацию LDV/SOF без/с рибавирином в течение 8 недель и без/с рибавирином в течение 12 недель. Порог определения РНК ВГС составлял 25 МЕ/мл, УВО соответствовал неопределяемому уровню вирусной нагрузки на 12-й неделе после окончания терапии (УВО12). Во всех исследованиях значительно преобладал 1а генотип ВГС [9–13].

В исследовании ION-1 частота УВО12 наблюдалась у 210 (99%) принимавших LED/SOF в течение 12 недель, 211 (97%) при лечении LED/SOF в комбинации с рибавирином в течение 12 недель; УВО12 при лечении только комбинацией LDV/SOF в течение 24 недель – у 213 (98%) пациентов, и при лечении LDV/SOF в комбинации с рибавирином в течение 24 недель УВО12 был достигнут у 215 (99%) пациентов [9].

В исследовании ION-3 у пациентов с содержанием РНК ВГС <600 млн МЕ/мл частота УВО12 была достигнута у 202 (94%) пациентов при терапии 8 недель без рибавирина и у 208 (96%) – при терапии в течение 12 недель без рибавирина [13].

В исследовании ION-2 (440 пациентов) при применении LED/SOF в течение 12 недель УВО12 был достигнут у 102 (94%) пациентов, а при лечении 24 недели – у 108 (99%); при применении LDV/SOF с рибавирином в течение 12 недель – в 96% (107/111) случаев, при лечении 24 недели – в 99% (110/111) случаев [10, 11]. При этом количество рецидивов практически не зависело от конкретной схемы предыдущей терапии (только комбинация интерферонов с рибавирином или комбинация интерферон + рибавирин + ингибитор протеазы) (см. таблицу).

В подавляющем большинстве случаев рецидивы наблюдались исключительно у пациентов с циррозом печени (до 18%), причем при применении схем с 12-недельным лечением как с рибавирином, так и без

Частота вирусологического ответа в зависимости от предыдущей терапии (% абс.)

Предыдущая терапия	LED/SOF 12 нед. (n=109)	LED/SOF+RBV 12 нед. (n=111)	LED/SOF 24 нед. (n=109)	LED/SOF+RBV 24 нед. (n=111)
PEG-INF + RBV	93 (40/43)	96 (45/47)	100 (58/58)	98 (58/59)
PEG-INF + RBV+IP	94 (62/66)	97 (62/64)	98 (49/50)	100 (51/51)

него; при применении любой схемы длительностью терапии до 24 недель рецидивов у этой категории пациентов не наблюдалось. Также у 36% пациентов наблюдались RAVs к NS5A до начала лечения, и рецидивы наблюдались только при их наличии с применением LDV/SOF без рибавирина. У пациентов с циррозом печени рецидивы наблюдались при терапии двумя режимами (с рибавирином и без него) независимо от наличия или отсутствия RAVs к NS5A до начала лечения.

В исследовании SIRIUS изучалась группа пациентов с циррозом печени, которые получали ранее терапию с применением пегилированного интерферона и рибавирина без эффекта с последующим лечением с добавлением к указанной схеме ингибитора протеазы NS3/4A также без эффекта [14]. Пациенты принимали комбинацию LDV/SOF в течение 12 или 24 недель. Результаты показаны на рис. 2.

В исследовании 1118 было включено 44 пациента, инфицированных 1-м генотипом ВГС, из них 12 (27,3%) с циррозом печени, предыдущая терапия которых с использованием софосбувира, рибавирина и интерферона или софосбувира и рибавирина была неэффективной. Пациенты получали LDV/SOF и рибавирин в течение 12 недель. УВО12 достигли 100% исследуемых. В исследовании ION-4 изучались пациенты, которые ранее получали лечение с применением пегилированного интерферона, рибавирина и ингибитора протеазы, либо софосбувира, пегилированного интерферона и рибавирина без эффекта, 50 пациентов были с коинфекцией ВИЧ/ВГС, 74% из которых получали стандартную ПВТ эмтрицитабином, тенофовиром в комбинации с эфавиренцом, рилпивиринном или ралтегравиром. Всего в исследовании приняло участие 335 пациентов, 34% из которых были афроамериканцами. УВО12 не достигли 13 (4%) человек, из них у 10% наблюдался рецидив заболевания [15].

В исследовании SOLAR изучались 169 пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс В и С по Чайлд – Пью), ожидающих

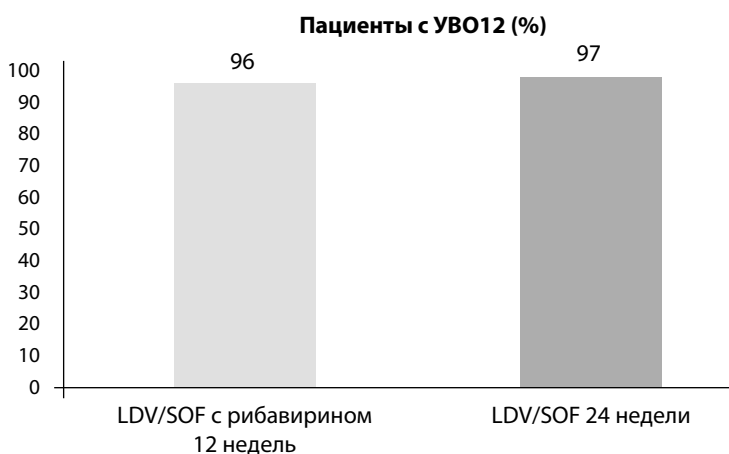


Рис. 2. Эффективность применения ледипасвира/софосбувира в зависимости от длительности лечения и комбинации с рибавирином у пациентов с циррозом печени

трансплантацию печени, и пациенты после трансплантации [16]. Рассмотрены только данные пациентов, достигших УВО12 – 135 пациентов. У 72 (53%) и 28 (21%) пациентов выявлено улучшение или отсутствие изменения оценки MELD соответственно через 4 недели после окончания лечения. Из 35 пациентов, у которых оценка MELD составила ≥ 15 до начала лечения, после терапии у 22 (63%) оценка MELD составила < 15 через 12 недель после окончания лечения, причем улучшение оценки главным образом было за счет содержания общего билирубина. У 79 (59%) и у 45 (34%) было отмечено улучшение или отсутствие улучшения по оценке Чайлд – Пью соответственно после достижения УВО12. Из 39 пациентов с циррозом печени стадии С по Чайлд – Пью до лечения у 22 (56%) оценка цирроза после достижения УВО12 соответствовала стадии В по Чайлд – Пью, а из 99 пациентов с начальным циррозом стадии В по Чайлд – Пью у 27 (29%) после достижения УВО12 шкала оценивалась как стадия А. Данный прогресс был связан, прежде всего, с улучшением содержания общего билирубина и альбумина.

Мутации, связанные с резистентностью (RAVs). In vitro LDV/SOF показал способность индуцировать мутации NS5A Q30E и Y93H у пациентов, инфицированных 1a генотипом ВГС, и Y93H у пациентов, инфицированных 1b генотипом вируса. Эти мутации вызывают значительное снижение восприимчивости к ледипасвиру. В 3-й фазе клинических исследований были выявлены следующие наиболее распространенные мутации у пациентов с 1a генотипом ВГС и неудачной терапией – Q30R, Y93H или N, и L31M. У пациентов с генотипом 1b ВГС наиболее распространенной мутацией была Y93H. Пониженная чувствительность к софосбувиру была обусловлена наличием мутации S282T в NS5B во всех исследованных репликациях ВГС (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a). In vitro замена S282T была связана с 2-18-кратным понижением восприимчивости к софосбувиру и снижением способности вируса к репликации на 89–99% по сравнению с диким штаммом ВГС. Эта мутация в клинических исследованиях определялась у небольшого количества пациентов, получающих монотерапию софосбувиром, и в течение нескольких недель возвращалась к дикому типу, а через 12 недель уже не определялась путем глубокого секвенирования генома. Две мутации NS5BL159F, V321A были определены в нескольких образцах у пациентов с 3-м генотипом вируса и неудачной терапией. При этом изменение фенотипической чувствительности к софосбувиру или рибавирину в изолятах с такими мутациями не наблюдалось. На сегодняшний день клиническое значение этих данных неизвестно. При анализе исходных полиморфизмов на исход терапии не наблюдалось статистически значимых связей между наличием любого варианта S282T и эффективностью терапии.

Однако эта мутация не была обнаружена ни у одного пациента в 3-й фазе клинических испытаний, принимающих LED/SOF. Эта комбинация показала высокую эффективность против мутантов NS5BS282T. Аналогично софосбувир сохраняет свою полную активность против NS5-мутаций, связанных с приемом ледипасвира. В последующем замена S282T в NS5B была выявлена у одного из 17 пациентов, инфицированных 3-м генотипом ВГС без УВО, у одного из трех пациентов, инфицированных 4-м генотипом ВГС, и по одному пациенту с 5-м и 6-м генотипом ВГС [17, 18].

Для выявления RAVs-мутаций были обследованы 37 пациентов (29 – с 1a генотипом ВГС и 8 – с 1b), имеющих неудачи лечения, связанные с разными причинами, в том числе и ранней его отменой; наличие RAVs было обнаружено у 27 (73%) человек. У пациентов, инфицированных 1a генотипом ВГС, одна или несколько RAVs обнаружены у 22 (81,5%) пациентов в позициях K24, M28, Q30, L31, S38 и Y93. У пациентов, инфицированных 1b генотипом вируса, одна или несколько RAVs обнаружены у 7 (87,5%) пациентов в позициях L31 и Y93, наиболее часто – Y93; при этом мутаций к софосбувиру не обнаружено.

У пациентов со 2-м генотипом вируса не было выявлено ни одного рецидива, следовательно, информации о наличии RAVs у них нет. У пациентов, инфицированных 3-м генотипом ВГС с отсутствием УВО12, появление RAVs к NS5A (в том числе увеличение RAVs, имеющих до лечения) на момент рецидива также не было выявлено. При обследовании 5 пациентов, инфицированных 4, 5 и 6-м генотипом ВГС, у одного пациента с 4-м генотипом ВГС была выявлена замена в позиции Y93C, а NSSARAVs были выявлены после рецидива у всех пациентов.

Также изучалось влияние RAVs мутаций, присутствующих до начала терапии. Пациенты были идентифицированы методом популяционного анализа или глубокого секвенирования, у 16% пациентов с 1-м генотипом ВГС выявлены RAVs к NS5A. У 4 (100%) пациентов с выявленными RAVs, которые обуславливали ≤ 100 -кратное изменение чувствительности к ледипасвиру до начала лечения, ответили на терапию, а у пациентов, у которых замены обуславливали ≥ 100 -кратное изменение чувствительности к ледипасвиру в связи с наличием RAVs к NS5A до лечения, рецидив обнаруживался у 4 из 13 (31%) пациентов, по сравнению с 3 из 95 (3%) пациентов без RAVs к NS5A или с RAVs к NS5A, обуславливающими ≤ 100 -кратное изменение чувствительности к ледипасвиру (исследование ION-2) [10, 11].

В исследовании SIRIUS было проанализировано влияние наличия RAVs к NS5A до начала терапии на ее исход у пациентов с циррозом печени после 12-недельного применения LDV/SOF в комбинации с рибавирином. Всего исследовалось 77 пациентов. По результатам анализа получены следующие результаты: 8 (100%) пациентов с наличием RAVs к NS5A, обуславливающих ≥ 100 -кратное изменение чувствительности к ледипасвиру, достигли УВО12; к таким вариантам относились замены в следующих положениях ВГС 1a генотипа – M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C, а для генотипа 1b – Y93H [14].

В исследовании SOLAR-1 изучались пациенты после трансплантации печени с компенсированным циррозом. В результате исследования было выявлено, что все 8 пациентов с наличием RAVs к NS5A, обуславливающих ≥ 100 -кратное изменение чувствительности к ледипасвиру, достигли УВО12. При лечении пациентов с декомпенсированным циррозом печени независимо от статуса трансплантации у 3 из 7 пациентов с наличием RAVs к NS5A, обуславливающих ≥ 100 -кратное изменение чувствительности к ледипасвиру, наблюдался рецидив, по сравнению с 4 из 68 пациентов, у которых до лечения RAVs отсутствовали или были такими, которые обуславливают ≤ 100 -кратное изменение чувствительности к ледипасвиру [16].

По причине ограниченного количества пациентов в исследованиях влияние RAVs к NS5A до начала лечения на его результаты у пациентов, инфицированных 2, 3, 4, 5 или 6-м генотипом, не изучено.

Таким образом, ледипасвир сохраняет полную активность по отношению к ВГС, имеющему замены S282T в NS5B, определяющие резистентность к софосбувиру, а все вирусы с заменами NS5A, обуславливающие резистентность к ледипасвиру, сохраняют чувствительность к софосбувиру. И софосбувир, и ледипасвир сохраняют активность в отношении вирусов, имеющих замены, ассоциированные с резистентностью к другим классам противовирусных препаратов – нуклеозидными ингибиторами NS5B и ингибиторами NS3 протеазы. Однако замены к NS5A, обуславливающие резистентность к ледипасвиру, могут снижать противовирусную активность к другим ингибиторам NS5A.

Лечение пациентов в Украине регламентируется новым обновленным документом, утвержденным Приказом МЗ Украины № 729 от 18 июля 2016 г. «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи больным ВГС у взрослых». Основными прототипами, положенными в его основу, являются рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C) 2015 г., рекомендации Канадской ассоциации по изучению печени (An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver) и рекомендации ВОЗ (WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection) 2014 г. Согласно Национальному протоколу комбинация LDV/SOF показана пациентам с 1, 4, 5 и 6-м генотипом, а также особенностью нашего национального протокола является допущение комбинации LDV/SOF с рибавирином для лечения пациентов с ХГС, инфицированных 3-м генотипом вируса [19]. Несмотря на сниженную активность ледипасвира против этого генотипа ВГС *in vitro* и опасность формирования в случае неэффективного лечения RASs мутаций, эта схема должна быть потенциально возможной для особых групп пациентов, например, с циррозом печени в ожидании трансплантации и/или появления новых более эффективных схем терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Gillian M. Keating (2015) Ledipasvir/Sofosbuvir: A review of its use in Chronic Hepatitis C. *DRUGS*, vol. 75, pp. 675–685. doi: 10.1007/s40265-015-0381-2
2. Available at: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs/ledipasvir-sofosbuvir>
3. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-chronic-hepatitis-c-virus-genotype-1-infection-in-adults>
4. (2014) European Medicines Agency. Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir) film-coated tablets: EU summary of product characteristics. <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed 2 Mar 2015.
5. (2015) Gilead Sciences Inc. Harvon (ledipasvir and sofosbuvir) tablets for oral use: US prescribing information. <http://www.harvoni.com/>. Accessed 30 Mar 2015.

6. German P, Garrison K., Pang P.S. (2015) Drug–drug interactions between anti-HCV regimen ledipasvir/sofosbuvir and antiretrovirals [abstract no 82]. In: 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.
7. German P, Moorehead L., Pang P. (2014) Lack of a clinically important pharmacokinetic interaction between sofosbuvir or ledipasvir and hormonal oral contraceptives norgestimate/ethinyl estradiol in HCV-uninfected female subjects. *J Clin Pharmacol.*, vol. 54 (11), pp. 1290–8.
8. Mathias A., Cornpropst M., Clemons D. (2012) No clinically significant pharmacokinetic drug–drug interactions between sofosbuvir (GS-7977) and the immunosuppressants, cyclosporine A or tacrolimus in healthy volunteers [abstract no. 1869 plus poster]. *Hepatology*, 56 (4 Suppl), 1063A–4A.
9. Nezam Afdhal, Stefan Zeuzem, Paul Kwo (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for untreated for HCV genotype 1 infection –The New England Journal of medicine.
10. Adfhal N., Zeusem S., Kwo P. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa1402454
11. Adfhal N., Reddy K.R., Nelson D.R. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated genotype 1 infection. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1316366
12. Nezam Afdhal, Michael Charlton, Gregory T. Everson, Steven L. Flamm (2015) Ledipasvir and Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced Liver disease. *Gastroenterology*, 149:649–659.
13. Kowdley K.W., Gordon S.C., Reddy K.R. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1402355
14. Marc Bourlier, Jean-Pier Bronowickii (2015) Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomize, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*, vol. 15, pp. 97–404.
15. Naggie S., Cooper C. (2015) Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med.*, vol. 373, pp. 705–13. doi: 10.1056/NEJMoa1501315
16. Osinusi A., Meissner E.G., Lee Y.J. (2013) Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with un favorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*, vol. 310, pp. 804–11.
17. Hebner C., Lee Y-J, Han B. (2012) In vitro pan-genotypic and combination activity of sofosbuvir (GS-7977) in stable replicon cell lines [abstract no 1875]. *Hepatology*, 56 (4 Suppl): 1066A.
18. Mogalian E., Mathias A., Yang J.C. (2014) The pharmacokinetics of ledipasvir, an HCV specific NS5A inhibitor, in HCV-uninfected subjects with severe renal impairment [abstract no 1952]. *Hepatology*, 60 (4 Suppl): 1145A–6A.
19. Available at: http://www.dec.gov.ua/mtd/_VirysGepatytC.html