

## Применение софосбувира для лечения возвратного гепатита С после трансплантации печени

М.Ш. Хубутия<sup>1</sup>, В.Е. Сюткин<sup>1</sup>, С.В. Журавель<sup>1</sup>, М.С. Новрузбеков<sup>1</sup>,  
А.Б. Федин<sup>2</sup>, А.А. Салиенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Контактная информация: Могели Шалвович Хубутия, акад. РАН, профессор,  
директор НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, e-mail: sklifos@inbox.ru

Дата поступления статьи: 08.11.2016

В статье приведен опыт лечения гепатита С лекарственными средствами с прямым противовирусным действием у больных после трансплантации печени. Терминальная стадия заболевания печени вследствие хронического гепатита С является основным показанием для ортотопической трансплантации печени. В 2013 г. в клиническую практику внедрен первый в своем классе препарат с прямым противовирусным действием на HCV – ингибитор полимеразы HCV софосбувир, который возможно применять в безинтерфероновом режиме.

**Материал и методы.** В исследование включены 33 реципиента печени с возвратным гепатитом С. Были проведены 35 курсов противовирусной терапии, одним из компонентов которой являлся софосбувир.

**Результаты.** На момент проведения анализа 21 пациент завершил противовирусную терапию. У всех пациентов наблюдался первоначальный ответ на противовирусную терапию, была получена авиремия HCV. У 3 больных, у которых была возможна оценка стойкого вирусологического ответа, отмечено возобновление репликации HCV в первые недели после завершения противовирусной терапии.

**Заключение.** Появление новых лекарственных препаратов прямого действия позволяет проводить эффективную противовирусную терапию всем реципиентам печени, инфицированным HCV.

**Ключевые слова:** софосбувир, хронический гепатит С, трансплантация печени.

DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-1-13-22

## The use of sofosbuvir for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation

M.Sh. Khubutiya<sup>1</sup>, V.E. Syutkin<sup>1</sup>, S.V. Zhuravel<sup>1</sup>, M.S. Novruzbekov<sup>1</sup>, A.B. Fedin<sup>2</sup>, A.A. Salienko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia

Correspondence to: Mogeli Sh. Khubutiya, Acad. of RAS, Professor,  
Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, e-mail: sklifos@inbox.ru

Received: 8 November 2016

The article presents the experience of direct-acting antiviral (DAA) drug treatment for hepatitis C in the patients after liver transplantation. The end-stage liver disease caused by hepatitis C is the main indication for orthotopic liver transplantation (OLT). In 2013, the first agent in the class of antiviral drugs directly acting on hepatitis C virus (HCV) was introduced into clinical practice. That was sofosbuvir, a HCV polymerase inhibitor, that could be used without interferon alfa.

**Materials and methods.** The study enrolled 33 liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. Thirty-five courses of antiviral therapy (AT) were conducted with sofosbuvir being one of AT components.

**Results.** By the time of analysis, 21 patients had completed the antiviral therapy. All the patients showed an initial response to the antiviral therapy, HCV aviremia was achieved. In 3 patients, with the evaluable sustained virologic response (SVR), a renewed HCV replication was observed in the first weeks after the AT completion.

**Conclusion.** The new direct-acting antiviral drugs offer an effective antiviral therapy to all liver graft recipients with recurrent HCV.

**Keywords:** Sofosbuvir, chronic hepatitis C, liver transplantation.

Терминальные стадии хронического гепатита С являются основной причиной ортотопических трансплантаций печени (ОТП) в России и мире [1, 2]. Репликация HCV после трансплантации печени возобновляется у всех реципиентов, у которых она наблюдалась до ОТП, а прогрессирование болезни значительно ускоряется. Наиболее высокий риск потери трансплантата наблюдается у больных с фиброзирующим холестатическим гепатитом (ФХГ) С, а также в подгруппе пациентов, у которых септальный фиброз (стадия F2 и более по классификации METAVIR) развивается к концу первого года после ОТП [3]. Через 5 лет цирроз трансплантата печени развивается у 20–30% реципиентов, не получавших противовирусную терапию (ПВТ) [4, 5]. Напротив, стойкий вирусологический ответ (СВО) на ПВТ у реципиентов печени ассоциируется с улучшением клинических исходов, включая стабилизацию и регрессию фиброза [6, 7].

До недавнего времени возможности ПВТ в обсуждаемой нами группе больных были ограничены. Препараты пегилированного интерферона (пег-ИФН) альфа-2 в сочетании с рибавирином позволяли получить СВО в 13–43% случаев. Значительное количество нежелательных признаков, необходимость длительного (в течение года) применения не позволяли проводить такую терапию у всех пациентов с возвратным гепатитом С [8]. С появлением ингибиторов протеазы HCV 1-го поколения (телапревира и боцепревира) эффективность тройной ПВТ увеличилась до 60%, однако возросло и количество нежелательных признаков, а также серьезных взаимодействий с ингибиторами кальциневрина, что значительно ограничило использование телапревира и боцепревира у больных, перенесших трансплантацию печени [9–11].

В декабре 2013 г. в США был одобрен первый в своем классе препарат с прямым противовирусным действием (ПППД) на HCV, который возможно применять не только в комбинации с пег-ИФН и рибавирином, но и в безинтерфероновом режиме – ингибитор полимеразы HCV софосбувир. Появление софосбувира, а впоследствии целого ряда других ПППД полностью изменило существующую парадигму ПВТ гепатита С как у иммунокомпетентных пациентов, так и у больных с возвратным гепатитом С, получающих иммуносупрессивную терапию после ОТП. Софосбувир обладает активностью против всех известных генотипов HCV, имеет высокий барьер резистентности и благоприятный профиль без-

опасности. Большинство нежелательных явлений, наблюдавшихся в клинических испытаниях софосбувира, были связаны с одновременным применением пег-ИФН и (или) рибавирина [12]. Софосбувир используют ежедневно однократно внутрь в дозе 400 мг вне связи с приемом пищи. Препарат не имеет клинически значимых лекарственных взаимодействий с основными препаратами, обеспечивающими иммуносупрессию после ОТП, – циклоспорином и такролимусом [13].

Charlton et al. (2015) изучили возможность применения софосбувира в комбинации с рибавирином у 40 реципиентов печени с выраженным фиброзом или циррозом трансплантата в течение 24 недель. СВО, свидетельствующий об эрадикации вируса, был получен у 28 пациентов (70%), у большинства из которых предшествующий курс терапии пег-ИФН и рибавирином оказался неэффективен. Во всех случаях неудачи терапии софосбувиром и рибавирином ее причиной был рецидив после завершения курса, а не вирусологический прорыв на фоне терапии или изначальное отсутствие ответа. Ни в одном случае не наблюдалось развития лекарственной резистентности к софосбувиру [14]. Еще до регистрации комбинации софосбувира и рибавирина для лечения хронического гепатита С у иммунокомпетентных пациентов стартовала программа благотворительного доступа к этой лекарственной комбинации у реципиентов печени с тяжелыми формами возвратного гепатита С, включая ФХГ и декомпенсированный цирроз трансплантата. Предварительные результаты этой программы были обобщены Fornis et al. (2015). Комбинацию софосбувира и рибавирина в течение 24–48 недель получали 104 пациента с ожидаемой продолжительностью жизни менее года. В половине случаев наблюдался ранний тяжелый рецидив гепатита С, у других 52 больных имел место цирроз трансплантата, диагностированный более чем через год после операции. В 12 случаях проведена ретрансплантация печени, что не позволило корректно судить об эффективности ПВТ. Из оставшихся 92 пациентов СВО был получен у 54 (59%). Изменение функциональных показателей печени было оценено у 103 больных. В 57,3% случаев наблюдалось улучшение, в 22,3% – динамика отсутствовала, в 20,4% – состояние ухудшилось или наступила смерть [15].

К моменту регистрации софосбувира для клинического применения у пациентов с хроническим гепатитом С в рутинной практике в комби-

нации с пег-ИФН и рибавирином уже применяли другой современный ПППД – симепревир, ингибитор сериновой протеазы HCV 2-го поколения. У исследователей возникало естественное желание изучить возможности комбинации софосбувира и симепревира для лечения больных с хроническим гепатитом С. Поскольку, как уже было отмечено, софосбувир обладает пангенотипной активностью, комбинацию софосбувира и рибавирина применяли для лечения пациентов с 1–4-м генотипами HCV. Симепревир обладает противовирусной активностью только в отношении HCV 1-го генотипа (и 4-го генотипа, который в России встречается крайне редко), поэтому комбинацию симепревира и софосбувира ( $\pm$  рибавирин) изучали прежде всего в группе больных с 1-м генотипом вируса.

В апреле 2015 г. группой авторов из США был проведен метаанализ 9 оригинальных исследований, включавший 325 реципиентов печени, которые получали комбинацию симепревира и софосбувира ( $\pm$  рибавирин) [16]. Частота СВО на основании анализа совокупных данных составила 88% (95% ДИ 83,4–91,5%). Эффективность ПВТ существенно не различалась в ретроспективных и проспективных исследованиях, что, по-видимому, отражает низкую частоту преждевременной отмены ПВТ. В 2 исследованиях, в которых приведены сведения о фиброзе трансплантата печени, частота СВО в группе больных, инфицированных HCV генотипа 1a, с легким фиброзом (F0–F2 по METAVIR) составляла 93,6%, а в группе больных с выраженным фиброзом (F3–F4 по METAVIR) – 76,9%. Следует подчеркнуть хорошую переносимость данной лекарственной комбинации: к наиболее частым нежелательным признакам относились слабость (21%), кожные проявления, включавшие сыпь, зуд и фотосенсибилизацию (15%), головные боли (9%) и желудочно-кишечные проявления (тошнота или диарея в 6% случаев).

О столь же высокой частоте СВО (93–96%) при лечении возвратного гепатита С, вызванного вирусом 1-го генотипа, сообщают и другие авторы, исследования которых не были включены в приведенный выше метаанализ [17–19]. Issa et al. (2016) недавно опубликовали результаты применения комбинации софосбувира и симепревира у 5 пациентов с особенно тяжелой формой посттрансплантационного гепатита С – ФХГ. У всех 5 пролеченных авторами больных получена авиремия HCV; один из пациентов с множественной сопутствующей патологией скончался от сепсиса на 6-й неделе терапии. В остальных

4 случаях авиремия носила стойкий характер [20]. Применение комбинации софосбувира и симепревира ограничивается не только генотипом HCV, но и выбором ингибитора кальциневрина для поддерживающей иммуносупрессии. При одновременном использовании симепревира и циклоспорина концентрация симепревира возрастает в 5 раз, а совместное применение этих препаратов не рекомендовано из-за риска развития токсичности симепревира [21].

Следующим шагом в развитии ПВТ возвратного гепатита С после ОТП явилось изучение возможностей пангенотипной терапии комбинацией софосбувира и ингибитора комплекса NS5A даклатавира. Оба препарата обладают хорошим профилем безопасности, незначительным количеством клинически значимых лекарственных взаимодействий, включая отсутствие взаимодействий с циклоспорином и такролимусом [22, 23].

В исследовании III фазы (ALLY-1) софосбувир назначали в комбинации с даклатавиром в стандартных дозах и с рибавирином в начальной дозе 600 мг/сут. Лечение проводили в течение 12 недель больным, получавшим и не получавшим ранее пег-ИФН и рибавирин, преимущественно инфицированным HCV 1-го генотипа. Исследование включало две специфические группы пациентов: с декомпенсированным циррозом (Чайлд В или С; n = 60) и перенесших трансплантацию печени (n = 53). Частота СВО12 в группе больных с возвратным гепатитом С после ОТП составила 94% [24]. Не наблюдалось серьезных нежелательных явлений, связанных с софосбувиром и (или) даклатавиром, а также клинически значимых лекарственных взаимодействий со всеми комбинациями иммуносупрессоров (циклоспорин, такролимус, эверолимус, сиролимус, кортикостероиды, микофенолаты). В 4 случаях больные с гепатоцеллюлярным раком подверглись ОТП на фоне ПВТ софосбувиром и даклатавиром. Трое пациентов возобновили прием противовирусных препаратов в течение 12 недель после ОТП. Во всех 4 случаях был отмечен СВО, включая реципиента, получившего печень от инфицированного HCV (генотип 1a) донора.

Fontana et al. (2016) сообщают о применении ПВТ, содержащей даклатавир в комбинации с софосбувиром и (или) симепревиром у 97 больных с тяжелым возвратным гепатитом С трансплантата, 93% из которых были инфицированы HCV 1-го генотипа [25]. В 31% случаев наблюдался цирроз трансплантата, в 37% – ФХГ. В этом исследовании обязательным компонентом ПВТ

был именно даклатасвир, который в комбинации с софосбувиром назначали 77 пациентам, с симепревирином – 18, а три препарата получали 2 больных. В целом 35% пациентов также принимали рибавирин: 20 больных (26%), получавших комбинацию даклатасвира и софосбувира, и 12 больных (67%), получавших комбинацию даклатасвира и симепревира. Интересно отметить, что неудачи наблюдались только в подгруппе пациентов, принимавших комбинацию даклатасвира с симепревирином: в 3 случаях имел место вирусологический прорыв на фоне терапии, в 2 других случаях – рецидив HCV после завершения ПВТ. Шестеро больных умерли на фоне проведения ПВТ, еще 2 – после ее завершения. Ни в одном случае смерть пациентов не была связана с ПВТ.

Комбинация софосбувира и ледипасвира с рибавирином была изучена у больных с возвратным гепатитом С 1-го и 4-го генотипов в одном из крупнейших проспективных исследований SOLAR-1 [26]. В это исследование с широкими критериями включения были вовлечены 229 пациентов с различной степенью фиброза трансплантата, компенсированным и декомпенсированным циррозом, а также с ФХГ. Больные с компенсированным процессом получали рибавирин, стандартно дозируемый в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг), а при декомпенсированном циррозе начальная доза рибавирина составила 600 мг/сут. Пациенты были рандомизированы в подгруппы в зависимости от продолжительности терапии: 12 или 24 недели. Одним из важнейших результатов исследования явилась демонстрация сопоставимой эффективности терапии софосбувиром, ледипасвиром и рибавирином при 12- и 24-недельном курсе. СВО составил 96–98% у больных с фиброзом и компенсированным циррозом трансплантата, 85–88% – у больных с циррозом (Чайлд В) и 60–75% – у больных с декомпенсированным циррозом (Чайлд С; n = 9). Лечение также оказалось эффективным у всех 6 пациентов с ФХГ. У большинства больных с циррозом трансплантата наблюдалось улучшение оценки MELD или она оставалась без изменений. В целом авторами отмечены хорошая переносимость терапии и отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий между противовирусными препаратами и иммуносупрессорами. Столь же хорошие результаты были получены в аналогичном по дизайну исследовании SOLAR-2 [27]. У больных с компенсированной болезнью трансплантата печени, инфицированных вирусом 1-го

генотипа, СВО составил 96–98,6%, при декомпенсированном циррозе (Чайлд В и С) – 91–96% при 12- и 24-недельной продолжительности ПВТ. В исследования SOLAR-1 и 2 включены в общей сложности 444 реципиента печени.

В настоящее время изучается новая лекарственная комбинация софосбувира с ингибитором NS5A фрагмента HCV велпатасвиром в различных группах больных с гепатитом С, в том числе – у реципиентов печени.

### Пациенты и методы

К моменту написания данной работы нами были инициированы 35 курсов ПВТ, одним из компонентов которой был софосбувир, 33 реципиентам печени с возвратным гепатитом С. Двоим пациентам проводили повторные курсы ПВТ. Трое больных получали ПВТ, содержащую пег-ИФН, рибавирин и софосбувир в течение 12 недель. Четверым пациентам ПВТ проводили комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 24 (3 человека) и 20 недель (у одной пациентки лечение прервано из-за развития анемии). Пятеро больных получали ПВТ комбинацией софосбувира и симепревира в течение 12 недель. Семнадцати пациентам ПВТ проводили комбинацией софосбувира и даклатасвира (из 7 завершивших терапию 5 больных получали ее в течение 24 недель, 2 – 12 недель). В 6 случаях лечение осуществляли фиксированной лекарственной комбинацией софосбувира и ледипасвира в течение 12 недель. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1, вирусологическая характеристика – в табл. 2.

### Результаты

На момент проведения анализа 21 пациент завершил ПВТ. Оценка СВО (т.е. наблюдение в течение 12 недель после завершения ПВТ) оказалась возможна у 18 из них. Результаты ПВТ представлены в табл. 3.

У всех пациентов наблюдался первоначальный ответ на ПВТ, была получена авиремия HCV. У 3 из 18 больных, у которых была возможна оценка СВО, отмечено возобновление репликации HCV в первые недели после завершения ПВТ. Эти случаи обсуждаются нами ниже. Ни у одного пациента не было первичного отсутствия СВО или «прорыва» репликации HCV на фоне ПВТ. Таким образом, частота СВО в нашей популяции больных, получавших лечение различными

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с возвратным гепатитом С, получавших противовирусную терапию, содержащую софосбувир

Режим ПВТ	Пол, м/ж	Возраст, годы (М; 95% ДИ)	Активность АТ < 5ВГН/ ≥ 5ВГН	Фиброз печени (METAVIR) < 3/3–4/НД	Месяц начала после ОТП (М; мин.–макс.)	Такролимус / циклоспорин / эверолимус
СОФ/ПИ/Р (n = 3)	2/1	52,7 (44, 49 и 65) <sup>1</sup>	2/1	1/2/0	27,5 (6–42)	1/2/0
СОФ/Р (n = 4)	3/1	51,0 (40,3; 61,7)	2/2	1/2/1	28,7 (7–71)	4/0/0
СОФ/СИМ (n = 5)	3/2	57,4 (50,3; 64,8)	3/2	1/2/2	28 (5–56)	4/1/1
СОФ/ДАК (n = 17)	13/4	50,1 (46,4; 53,7)	10/7	8/5/4	25 (2–85)	13/4/4
СОФ/ЛЕД (n = 6)	4/2	54,7 (48,8; 60,5)	3/3	1/4/1	31,5 (4,8–82)	6/0/1

<sup>1</sup> В скобках перечислен возраст трех пациентов.

Примечание: СОФ – софосбувир; ПИ – пегилированный интерферон; Р – рибавирин; СИМ – симепревир; ДАК – даклатасвир; ЛЕД – ледипасвир; ВГН – верхняя граница нормы; НД – нет данных; АТ – аминотрансфераза.

Таблица 2. Вирусологическая характеристика больных с возвратным гепатитом С, получавших противовирусную терапию, содержащую софосбувир

Режим ПВТ	Генотип HCV			Виремия HCV Log10 ME (95% ДИ)	Неудача предыдущего курса ПВТ	
	1b	3	2k/1b		ПИ/Р	ПППД
СОФ/ПИ/Р	2	1	—	5,5; 5,8; 7,2 <sup>1</sup>	2	2
СОФ/Р	2	2	—	6,5 (5,1; 6,8)	2	—
СОФ/СИМ	5	—	—	7,3 (6,3; 8,3)	2	1
СОФ/ДАК	7	9	1	6,7 (6,1; 7,2)	8	3
СОФ/ЛЕД	6	—	—	5,7 (3,8; 7,6)	2	1

<sup>1</sup> Перечислена виремия (log10 ME) 3 пациентов.

режимами, содержащими софосбувир, составила 83%.

У 7 пациентов на момент начала ПВТ активность аминотрансфераз была в пределах нормы. У 4 больных полный биохимический ответ получен не был, несмотря на авиремию HCV. Вероятно, в генезе увеличения активности АЛТ и АСТ у этих пациентов играли роль не вирусные факторы (стеатоз?). Еще в 5 случаях судить о получении полного биохимического ответа было некорректно из-за малых сроков терапии. У остальных пациентов авиремия HCV сопровождалась нормализацией активности аминотрансфераз сыворотки крови.

Ни у одного нашего пациента мы не наблюдали каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом ПППД.

### Обсуждение

С 2014 г. в области ПВТ гепатита С произошла революция. На смену продолжительным режимам, предусматривавшим парентеральное назначение препаратов пег-ИФН в комбинации с рибавирином и (с 2011 г.) одним из ингибиторов протеазы HCV, пришли безинтерфероновые режимы ПВТ, все препараты в которых надо принимать внутрь. Эффективность таких режимов возросла до 90% и более, а переносимость оказалась сопоставимой с переносимостью плацебо. Стандартная продолжительность курса сократилась с 48 до 12 недель, некоторые схемы позволили отказаться не только от интерферона, но и от рибавирина.

В настоящее время для лечения гепатита С применяют три класса ПППД, различающихся по механизму действия. Это ингибиторы сериновой протеазы вируса 2-го поколения, ингибиторы полимеразы, а также ингибиторы комплекса NS5A, играющего важную роль в репликации HCV. В каждом классе препаратов к моменту написания этой работы в мире зарегистрированы

Таблица 3. Эффективность противовирусной терапии, содержащей софосбувир

Режим ПВТ	n	Полный биохимический ответ <sup>1</sup>	Ответ по окончании ПВТ	СВО	Рецидив	Продолжают лечение / наблюдение
СОФ/ПИ/Р	3	2/2	3	3	0	0
СОФ/Р	4	3/4	4	3	1	0
СОФ/СИМ	5	2/2	5	3	2	0
СОФ/ДАК	17	10/12	7	5	0	10/2
СОФ/ЛЕД	6	2/3	2	1	0	4/1

<sup>1</sup> Нормализация активности АЛТ и АСТ от числа больных с исходно повышенной активностью АЛТ и АСТ.

от 2 до 5 лекарственных форм и их комбинаций (фиксированных и произвольных).

Существенной характеристикой ПВТ последних 2 лет является практически ежеквартальный пересмотр международных рекомендаций по лечению гепатита С [28]. Отказ от пег-ИФН происходил постепенно. Первоначально новые ПППД тестировали в схемах, содержащих пег-ИФН и рибавирин. Не обошла эта участь и софосбувир, который продемонстрировал отличные результаты в комбинации с пег-ИФН и рибавирином для лечения больных, инфицированных любыми генотипами HCV [29, 30]. До 2014 г. сообщения о применении софосбувира у реципиентов печени носили единичный характер, в основном это были отдельные клинические наблюдения или описания серий случаев. Для лечения наших первых пациентов софосбувир был предоставлен производителем в рамках программы благотворительного доступа. Соответственно, это были наиболее тяжелые больные. В 2 случаях из 3 это были пациенты с циррозом трансплантата, у которых предшествовавшие курсы ПВТ, включавшей пег-ИФН, рибавирин и теллапревир, оказались неэффективными. Терапия пег-ИФН, рибавирином и софосбувиром в течение 12 недель привела не только к СВО, который сохранялся на протяжении последующих лет, но и к отчетливому клиническому улучшению. У пациентов с циррозом трансплантата в течение 2 лет по окончании ПВТ не наступило таких исходов, как развитие рака печени, декомпенсации, необходимость во внесении в Лист ожидания трансплантации печени.

Следующая серия наших пациентов включала 4 больных, получавших первый зарегистрированный безинтерфероновый режим: комбинацию софосбувира и рибавирина на протяжении 20–24 недель. У иммунокомпетентных пациентов эффективность такой терапии может превышать 90% в зависимости от опыта предшествующего лечения и наличия цирроза [31], у реципиентов печени, как было показано позднее, – только 70% [14]. Данный режим в настоящее время не считается оптимальным и не рекомендован для лечения больных с возвратным гепатитом С [28]. Несмотря на малое число пациентов, наш опыт здесь согласуется с литературными данными. Из четырех наших реципиентов успех не был достигнут у одного больного с циррозом трансплантата, не ответившего ранее на тройную терапию пег-ИФН, рибавирином и теллапревиром. У этого пациента изучены полиморфизмы, определяющие лекарственную резистентность. Не было выявлено

резистентности ни к одному из участков NS3, NS5A и NS5B. В настоящее время инициирован третий курс ПВТ, включающий софосбувир, даклатасвир и рибавирин. Планируемая продолжительность курса – 24 недели. У 3 пациентов, включая больного с циррозом трансплантата и рецидивом после курса пег-ИФН и рибавирина, а также пациентку, которой препараты пег-ИФН противопоказаны (аутоиммунный гепатит), был получен полный ответ.

Результаты лечения 5 пациентов комбинацией софосбувира и симепревира в течение 12 недель оказались хуже ожидаемых. Несмотря на отсутствие в этой подгруппе больных с циррозом трансплантата, у двух реципиентов наблюдался рецидив после завершения курса лечения. В одном случае были выявлены полиморфизмы T54S, D168E в регионе NS3, обуславливающие резистентность к ингибиторам протеазы. Действующие рекомендации [28] рассматривают комбинацию софосбувира и симепревира как один из альтернативных режимов, оставляя включение рибавирина в схему ПВТ на усмотрение лечащего врача. Возможно, его назначение могло бы улучшить результаты лечения наших больных.

Большинству наших пациентов были инициированы считающиеся на сегодняшний день наиболее эффективными курсы ПВТ, включающие комбинацию софосбувира и одного из ингибиторов фрагмента NS5A – ледипасвира (n = 6) или даклатасвира (n = 17). Комбинация софосбувира и ледипасвира является фиксированной (оба действующих вещества соединены в одной лекарственной форме). Она применена нами только у больных с 1-м генотипом HCV, поскольку эффективность ледипасвира у пациентов с 3-м генотипом HCV недостаточно высока. Комбинация софосбувира и даклатасвира является пангенотипной и была нами использована для лечения 7 больных с 1-м генотипом, 9 – с 3-м генотипом и 1 – с рекомбинантным (2k/1b) генотипом HCV. Предварительно можно говорить о 100% эффективности такой комбинации ПППД в нашей группе пациентов, поскольку во всех случаях получена авиремия HCV, которая конвертировалась в СВО в тех 6 случаях, когда длительность наблюдения после завершения ПВТ позволила оценить СВО.

Из факторов, возможность влияния которых на эффективность ПВТ софосбувиром и ингибитором NS5A обсуждается в литературе, особый интерес представляют длительность ПВТ

и необходимость включения в схему рибавирина. Первоначально предполагалось, что влияние иммуносупрессии будет значительно снижать эффективность стандартных курсов ПБТ. Это отражало требование проводить ПБТ в течение 24 недель с рибавирином. Из 7 наших пациентов, у которых получен СВО (и которые, следовательно, начали ПБТ ранее других), в течение 24 недель ПБТ получали 4 пациента. Позднее было показано, что при тройной терапии, включающей рибавирин, достаточно 12 недель ПБТ [14, 27]. Эффективность 12-недельного курса ПБТ комбинацией софосбувира и даклатасвира без рибавирина была продемонстрирована во французском исследовании CO23 ANRS CUPILT [32]. Из 137 пациентов, включенных в исследование, 21 получал ПБТ в указанном режиме (включая 11 больных с выраженным фиброзом и циррозом трансплантата). Стойкий ответ был получен у всех пациентов. В работе Fontana et al. (2016), обобщающей результаты применения комбинации софосбувира и даклатасвира у 77 реципиентов печени в рутинной практике, также не наблюдалось различий в частоте СВО между подгруппами больных, получавших (100%) и не получавших (88%;  $p = 0,18$ ) рибавирин. Следует подчеркнуть, что все пациенты, у которых СВО не был зафиксирован, умерли до завершения периода наблюдения, т.е. корректная оценка СВО была невозможна [25].

Роль предсуществующих мутаций лекарственной устойчивости к ингибиторам NS5A остается недостаточно изученной. В исследовании ANRS CUPILT СВО был получен у 132 из 134 пациентов (98,5%), завершивших ПБТ. Вирусологический прорыв наблюдался у одного из больных на 11-й неделе ПБТ; в другом случае имел место рецидив после завершения ПБТ. У обоих пациентов присутствовала мутация устойчивости к NS5A Q30R, а у больного с рецидивом появилась также мутация Y93H [32].

Мутации, ассоциированные с устойчивостью к NS5A в положениях 28, 30, 31 и 93, определены у 22 из 112 больных, включенных в исследование ALLY-1 [24]. У 18 пациентов (82%), тем не менее, был получен СВО, что сопоставимо с частотой СВО в когорте больных, не имевших этих мутаций до начала ПБТ (90%). В то же время у всех 13 пациентов, у которых лечение было неэффективным, выявлены мутации устойчивости к NS5A после фиксации рецидива или прорыва. Необходимость рутинного определения мутаций лекарственной резистентности до начала ПБТ не регламентируется международными рекомендациями. В нашей практике мы исследуем эти полиморфизмы при неудачном опыте терапии, включавшей ПППД (с тех пор, как этот анализ стал доступным).

### Заключение

Революционные изменения, произошедшие в течение последних 2 лет в терапии хронического гепатита С, вовлекли в свою орбиту и такую специфическую группу больных, как реципиенты печени с возвратным гепатитом С. Первым препаратом, позволившем отказаться от пег-ИФН при лечении гепатита С, явился софосбувир. Его применение в комбинации с другими ПППД, в первую очередь с ингибиторами NS5A фрагмента HCV, в течение 12 недель обеспечивает эрадикацию вируса, близкую к 100%. Комбинации софосбувира и даклатасвира или софосбувира и ледипасвира обладают хорошим профилем безопасности и могут быть применены в сочетании с такролимусом, эверолимусом и циклоспорином. Появление новых лекарственных ПППД позволяет проводить ПБТ практически всем реципиентам печени, инфицированным HCV, что должно привести к существенному увеличению выживаемости трансплантатов и реципиентов.

Литература

1. Scientific Registry of Transplant Recipients 2012 annual data report. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration. 2012; URL: [http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual\\_reports/2012/pdf/03\\_liver\\_13.pdf](http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/pdf/03_liver_13.pdf)
2. World Health Organization, Spanish National Transplant Organization. Global observatory on donation and transplantation. 2012; URL: <http://issuu.com/o-n-t/docs/2012ad>
3. Crespo G., Marino Z., Navasa M. et al. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012; 142 (6): 1373–1383, e1371. PMID:22537446 DOI:10.1053/j.gastro.2012.02.011
4. Berenguer M., Ferrell L., Watson J. et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J. Hepatol*. 2000; 32 (4): 673–684. PMID:10782918
5. Prieto M., Berenguer M., Rayon J.M. et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology*. 1999; 29 (1): 250–256. PMID:9862874 DOI:10.1002/hep.510290122
6. Carrion J.A., Navasa M., Garcia-Retortillo M. et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007; 132 (5): 1746–1756. PMID:17484872 DOI:10.1053/j.gastro.2007.03.041
7. Belli L.S., Volpes R., Graziadei I. et al. Antiviral therapy and fibrosis progression in patients with mild-moderate hepatitis C recurrence after liver transplantation. A randomized controlled study. *Dig. Liver Dis*. 2012; 44 (7): 603–609. PMID:22424641 DOI:10.1016/j.dld.2012.01.017
8. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J. Hepatol*. 2008; 49 (2): 274–287. PMID:18571272 DOI:10.1016/j.jhep.2008.05.002
9. Burton J.R. Jr., O'Leary J.G., Verna E.C. et al. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *J. Hepatol*. 2014; 61 (3): 508–514. PMID:24801415 DOI:10.1016/j.jhep.2014.04.037
10. Nair S.P. Protease inhibitor therapy post-liver transplantation in the treatment of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2013; 9 (6): 388–390. PMID:23935546
11. Faisal N., Yoshida E.M., Bilodeau M. et al. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective for hepatitis C recurrence after liver transplant: a multicenter experience. *Ann. Hepatol*. 2014; 13 (5): 525–532. PMID:25152985
12. Koff R.S. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39 (5): 478–487. PMID:24387618 DOI:10.1111/apt.12601
13. Mathias A., Cornpropst M.T., Clemons D. et al. No clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions between sofosbuvir (GS-7977) and the immunosuppressants, cyclosporine A or tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatology*. 2012; 56 (Suppl S1): 1063A–1064A.
14. Charlton M., Gane E., Manns M.P. et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015. 148 (1): 108–117. PMID:25304641 DOI:10.1053/j.gastro.2014.10.001
15. Forns X., Charlton M., Denning J. et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2015; 61 (5): 1485–1494. PMID:25557906 DOI:10.1002/hep.27681
16. Nguyen N.H., Yee B.E., Chang C. et al. Tolerability and effectiveness of sofosbuvir and simeprevir in the post-transplant setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterology*. 2016; 3 (1): e000066. PMID:26966549 DOI:10.1136/bmjgast-2015-000066
17. Punzalan C.S., Barry C., Zacharias I. et al. Sofosbuvir plus simeprevir treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C after liver transplant. *Clin. Transplant*. 2015; 29 (12): 1105–1111. PMID:26358816 DOI:10.1111/ctr.12634
18. Saab S., Greenberg A., Li E. et al. Sofosbuvir and simeprevir is effective for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver Int*. 2015; 35 (11): 2442–2447. PMID:25913321 DOI:10.1111/liv.12856
19. Nair S., Satapathy S.K., Gonzalez H. Sofosbuvir and Simeprevir for Treatment of Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplant. *Exp. Clin. Transplant*. 2016. Epub ahead of print PMID:26926117 DOI:10.6002/ect.2015.0289
20. Issa D., Eghtesad B., Zein N.N. et al. Sofosbuvir and Simeprevir for the Treatment of Recurrent Hepatitis C with Fibrosing Cholestatic Hepatitis after Liver Transplantation. *Int. J. Organ Transplant. Med*. 2016; 7 (1): 38–45. PMID:26889372
21. Ouwerkerk-Mahadevan S., Snoeys J., Peeters M. et al. Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir. *Clin. Pharmacokinetics*. 2016; 55 (2): 197–208. PMID:26353895 DOI:10.1007/s40262-015-0314-y
22. Kirby B.J., Symonds W.T., Kearney B.P. et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin. Pharmacokinetics*. 2015; 54 (7): 677–690. DOI:10.1007/s40262-015-0261-7. PMID:25822283
23. Bifano M., Adamczyk R., Hwang C. et al. An open-label investigation into drug-drug interactions between multiple doses of daclatasvir and single-dose cyclosporine or tacrolimus in healthy subjects. *Clin. Drug Investig.* 2015; 35 (5): 281–289. DOI:10.1007/s40261-015-0279-5. PMID:25896946
24. Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M. 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. PMID:26754432 DOI:10.1002/hep.28446
25. Fontana R.J., Brown R.S., Jr., Moreno-Zamora A. et al. Daclatasvir combined with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2016; 22 (4): 446–458. PMID:26890629 DOI:10.1002/lt.24416
26. Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L. et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterol*. 2015; 149 (3): 649–659. PMID:25985734 DOI:10.1053/j.gastro.2015.05.010
27. Manns M., Samuel D., Gane E.J. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis*. 2016; 16 (6): 685–697. PMID:26907736 DOI:10.1016/S1473-3099(16)00052-9

28. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. URL: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.

29. Lawitz E., Lalezari J.P., Hassanein T. et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13 (5): 401–408. PMID:23499158 DOI:10.1016/S1473-3099(13)70033-1

30. Lawitz E., Mangia A., Wyles D. et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (20): 1878–1887. PMID:23607594 DOI:10.1056/NEJMoa1214853

31. Zeuzem S., Dusheiko G.M., Salupere R. et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (21): 1993–2001. PMID:24795201 DOI:10.1056/NEJMoa1316145

32. Coilly A., Fougereou-Leurent C., De Ledinghen V. et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence after liver transplantation – The CO23 ANRS CUPILT study. *J. Hepatol.* 2016; 65 (4): 711–718. PMID:27262758 DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.039

1. *Scientific Registry of Transplant Recipients 2012 annual data report*. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration. 2012. Available at: [http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual\\_reports/2012/pdf/03\\_liver\\_13.pdf](http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/pdf/03_liver_13.pdf)

2. World Health Organization, Spanish National Transplant Organization. *Global observatory on donation and transplantation*. 2012. Available at: <http://issuu.com/o-n-t/docs/2012ad>

3. Crespo G., Marino Z., Navasa M., et al. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1373–1383, e1371. PMID:22537446 DOI:10.1053/j.gastro.2012.02.011

4. Berenguer M., Ferrell L., Watson J., et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol.* 2000;32(4):673–684. PMID:10782918

5. Prieto M., Berenguer M., Rayon J.M., et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology*. 1999;29(1):250–256. PMID:9862874 DOI:10.1002/hep.510290122

6. Carrion J.A., Navasa M., Garcia-Retortillo M., et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1746–1756. PMID:17484872 DOI:10.1053/j.gastro.2007.03.041

7. Belli L.S., Volpes R., Graziadei I., et al. Antiviral therapy and fibrosis progression in patients with mild-moderate hepatitis C recurrence after liver transplantation. A randomized controlled study. *Dig Liver Dis.* 2012;44(7):603–609. PMID:22424641 DOI:10.1016/j.dld.2012.01.017

8. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol.* 2008;49(2):274–287. PMID:18571272 DOI:10.1016/j.jhep.2008.05.002

9. Burton J.R. Jr., O'Leary J.G., Verna E.C., et al. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *J Hepatol.* 2014;61(3):508–514. PMID:24801415 DOI:10.1016/j.jhep.2014.04.037

10. Nair S.P. Protease inhibitor therapy post-liver transplantation in the treatment of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2013;9(6):388–390. PMID:23935546

11. Faisal N., Yoshida E.M., Bilodeau M., et al. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective for hepatitis C recurrence after liver transplant: a multicenter experience. *Ann Hepatol.* 2014;13(5):525–532. PMID:25152985

12. Koff R.S. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(5):478–487. PMID:24387618 DOI:10.1111/apt.12601

13. Mathias A., Cornpropst M.T., Clemons D., et al. No clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions between sofosbuvir (GS-7977) and the immunosuppressants, cyclosporine A or tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatology*. 2012;56(Suppl S1):1063A–1064A.

14. Charlton M., Gane E., Manns M.P., et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015.148(1):108–117.

PMID:25304641 DOI:10.1053/j.gastro.2014.10.001

15. Forns X., Charlton M., Denning J., et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2015;61(5):1485–1494. PMID:25557906 DOI:10.1002/hep.27681

16. Nguyen N.H., Yee B.E., Chang C., et al. Tolerability and effectiveness of sofosbuvir and simeprevir in the post-transplant setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterology*. 2016;3(1):e000066. PMID:26966549 DOI:10.1136/bmjgast-2015-000066

17. Punzalan C.S., Barry C., Zacharias I., et al. Sofosbuvir plus simeprevir treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C after liver transplant. *Clin Transplant.* 2015;29(12):1105–1111. PMID:26358816 DOI:10.1111/ctr.12634

18. Saab S., Greenberg A., Li E., et al. Sofosbuvir and simeprevir is effective for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver Int.* 2015;35(11):2442–2447. PMID:25913321 DOI:10.1111/liv.12856

19. Nair S., Satapathy S.K., Gonzalez H. Sofosbuvir and Simeprevir for Treatment of Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016. Epub ahead of print PMID:26926117 DOI:10.6002/ect.2015.0289

20. Issa D., Egtesad B., Zein N.N., et al. Sofosbuvir and Simeprevir for the Treatment of Recurrent Hepatitis C with Fibrosing Cholestatic Hepatitis after Liver Transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* 2016;7(1):38–45. PMID:26889372

21. Ouwerkerk-Mahadevan S., Snoeys J., Peeters M., et al. Drug-Drug Interac-

- tions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir. *Clin Pharmacokinetics*. 2016;55(2):197–208. PMID:26353895 DOI:10.1007/s40262-015-0314-y
22. Kirby B.J., Symonds W.T., Kearney B.P., et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin Pharmacokinetics*. 2015;54(7):677–690. PMID:25822283 DOI:10.1007/s40262-015-0261-7
23. Bifano M., Adamczyk R., Hwang C., et al. An open-label investigation into drug-drug interactions between multiple doses of daclatasvir and single-dose cyclosporine or tacrolimus in healthy subjects. *Clin Drug Investig*. 2015;35(5):281–289. PMID:25896946 DOI:10.1007/s40261-015-0279-5.
24. Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M., 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. PMID:26754432 DOI:10.1002/hep.28446
25. Fontana R.J., Brown R.S., Jr., Moreno-Zamora A., et al. Daclatasvir combined with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2016;22(4):446–458. PMID:26890629 DOI:10.1002/lt.24416
26. Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L., et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterol*. 2015;149(3):649–659. PMID:25985734 DOI:10.1053/j.gastro.2015.05.010
27. Manns M., Samuel D., Gane E.J. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):685–697. PMID:26907736 DOI:10.1016/S1473-3099(16)00052-9
28. *HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C*. Available at: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.
29. Lawitz E., Lalezari J.P., Hassanein T., et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):401–408. PMID:23499158 DOI:10.1016/S1473-3099(13)70033-1
30. Lawitz E., Mangia A., Wyles D., et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878–1887. PMID:23607594 DOI:10.1056/NEJMoa1214853
31. Zeuzem S., Dusheiko G.M., Salupere R., et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1993–2001. PMID:24795201 DOI:10.1056/NEJMoa1316145.
32. Coilly A., Fougere-Leurent C., De Ledinghen V., et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence after liver transplantation – The CO23 ANRS CUPILT study. *J Hepatol*. 2016;65(4):711–718. PMID:27262758 DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.039