

Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального доступа

В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская², Д.Т. Абдурахманов³, И.Г. Бакулин⁴,
Н.И. Гейвандова⁵, М.Л. Зубкин⁶, С.Н. Кижло⁷, А.В. Кузнецова⁸,
И.Б. Латышева⁹, Н.А. Мамонова¹⁰, В.Г. Морозов¹¹, О.И. Сагалова¹²,
Е.В. Эсауленко¹³, Е.О. Люсина²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, г. Москва, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины, г. Москва, Российская Федерация

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Клиника внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии им. Е.М. Тареева, г. Москва, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация

⁶ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора России, г. Москва, Российская Федерация

⁷СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸КГБУЗ «Хабаровский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Хабаровск, Российская Федерация

⁹ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора России, г. Москва, Российская Федерация

¹¹ООО «Гепатолог», г. Москва, Российская Федерация

¹²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация

¹³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, chief research associate, Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 30.10.2017 / Received: 30.10.2017

The modern options of chronic hepatitis C antiviral therapy with daclatasvir: results of named patient program

V.T. Ivashkin¹, M.V. Mayevskaya², D.T. Abdurakhmanov³, I.G. Bakulin⁴, N.I. Geyvandova⁵, M.L. Zubkin⁶, S.N. Kizhlo⁷, A.V. Kuznetsova⁸, I.B. Latysheva⁹, N. A. Mamonova¹⁰, V.G. Morozov¹¹, O. I. Sagalova¹², Ye.V. Esaulenko¹³, Ye.O. Lyusina²

¹ *Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

² *Biomedicine scientific and technology park, Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

³ *Tareyev Clinic of nephrology, internal diseases and occupational medicine and pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

⁴ *State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical university», Ministry of Healthcare of the Russian, St. Petersburg, Russian Federation*

⁵ *State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, the Russian Federation*

⁶ *Federal government-financed scientific institution «Gabrichevsky Moscow scientific research institute of epidemiology and microbiology», Federal service for surveillance on consumer rights protection and human wellbeing, Moscow, the Russian Federation*

⁷ *Saint Petersburg Federal government-financed healthcare institution «National Center for AIDS and infectious diseases prevention and control», Saint Petersburg, the Russian Federation*

⁸ *Regional state government-financed healthcare institution «Khabarovsk center for AIDS and infectious diseases prevention and control», Khabarovsk, the Russian Federation*

⁹ *Federal government-financed institution «Republican clinical infectious diseases hospital», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, the Russian Federation*

¹⁰ *Federal government-financed institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance, Moscow, the Russian Federation*

¹¹ *LLC «Gepatolog», Moscow, the Russian Federation*

¹² *Federal state educational institution of higher education «South Ural State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, the Russian Federation*

¹³ *State educational government-financed institution of higher professional education «Saint Petersburg state pediatric medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, the Russian Federation*

Введение. Возможности противовирусной терапии (ПВТ) на стадии выраженного фиброза и цирроза печени (ЦП), а также при наличии сопутствующих заболеваний долгое время были ограничены, так как стандартом терапии являлся пегилированный интерферон (пег-ИФН) в сочетании с рибавирином (РБВ). До официальной регистрации безинтерфероновых схем лечения в 2015 г. опыт их применения ограничивался клиническими исследованиями или использованием в рамках программ раннего доступа.

Цель исследования. Представить результаты анализа эффективности ПТВ хронического гепатита С в рамках программы индивидуального доступа к даклатавиру.

Материал и методы. Разрешение Минздрава России на ввоз лекарственных препаратов было получено на лечение 101 пациента с HCV-инфекцией и компенсированным ЦП, у которых была неотложная потребность в эффективном лечении и ожидаемая продолжительность жизни которых без лечения составляла менее 12 мес, в 12 центрах на территории РФ. Пациентам с HCV генотипа 1b проводили терапию комбинацией препаратов даклатасвира и асунапревира в дозе 100 мг, больные с HCV 2-го и 3-го генотипов, а также с HCV генотипа 1b после трансплантации печени получали даклатасвир в сочетании с софосбувиром.

Результаты. Устойчивый вирусологический ответ в течение 24 нед после окончания лечения (УВО24) в программе раннего доступа был достигнут у 89%

Introduction. The options of antiviral therapy (AVT) in the stages of severe liver fibrosis and cirrhosis (LC) as well as in the patients with comorbidities for the long time were limited to the standard therapy by pegylated interferon (peg-IFN) in combination to ribavirin (RBV). Before official registration of interferon-free treatment modes in 2015 experience of the application was limited to clinical trials or treatment within early approach programs.

Aim of investigation. To analyze the efficacy of PTV for chronic hepatitis C within the named patient program of expanded access to daclatasvir.

Material and methods. Approval of Ministry of Healthcare of the Russian Federation to import of drugs was received for the treatment of 101 HCV-infected patients with compensated LC, who, been untreated had an urgent need for effective therapy, with estimated life expectancy less than 12 months, in 12 centers of the Russian Federation. The patients with 1b HCV genotype received treatment by combination of daclatasvir and asunaprevir 100 mg, patients with 2 and 3 HCV genotypes, and those with 1b HCV genotype after the liver transplantation received daclatasvir to sofosbuvir combination.

Results. Sustained virologic response for 24 wks (SVR24) in early approach program was 89% (83 of 93) of patients with severe liver disease who urgently needed effective treatment with estimated life expectancy of less than 12 months if been untreated. In group of the patients receiving treatment mode of daclatasvir

(83 из 93) пациентов с выраженным заболеванием печени, которым неотложно потребовалось эффективное лечение и ожидаемая продолжительность жизни которых без лечения менее 12 мес. В группе пациентов, получавших терапию по схеме даклатасвир + асунапревир частота достижения УВО24 составила 90%. Среди 93 пациентов, которым был проведен полный курс лечения, выраженных нежелательных явлений не зафиксировано. Во время лечения наблюдались нечастые неспецифические нежелательные явления, такие как головная боль и усталость. Значимого повышения активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, уровня билирубина не выявлено.

Выводы. Применение даклатасвира в сочетании с асунапревиром или софосбувиром продемонстрировало высокую эффективность, в том числе при лечении больных, у которых не наблюдались неблагоприятные прогностические признаки.

Ключевые слова: HCV, хронический гепатит С, противовирусная терапия, даклатасвир, индивидуальный доступ.

+ asunaprevir the frequency of SVR24 achievement was 90%. Of 93 patients who underwent complete treatment course no severe adverse effects were registered. During treatment infrequent nonspecific adverse events, such as a headache and fatigue were observed. No significant elevation of alanine transaminase and aspartate aminotransferase activity, or bilirubin level were detected.

Conclusions. Daclatasvir combination to asunaprevir or sofosbuvir demonstrated high efficacy, including that at treatment of patients with poor prognostic signs.

Key words: HCV, chronic hepatitis C, antiviral therapy, daclatasvir, expanded access.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Гейвандова Н.И., Зубкин М.Л., Кижло С.Н., Кузнецова А.В., Латышева И.Б., Мамонова Н.А., Морозов В.Г., Сагалова О.И., Эсауленко Е.В., Люсина Е.О. Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального доступа. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):52-62
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62

For citation: Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., Geyvandova N.I., Zubkin M.L., Kizhlo S.N., Kuznetsova A.V., Latysheva I.B., Mamonova N.A., Morozov V.G., Sagalova O. I., Esaulenko Ye.V., Lysina Ye.O. The modern options of chronic hepatitis C antiviral therapy with daclatasvir: results of named patient program. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):52-62
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62

Хронический гепатит С (ХГС) относится к основным причинам развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы при отсутствии своевременного лечения. Достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) ассоциировано со значимым снижением смертности пациентов с HCV-инфекцией [1]. В то же время возможности *противовирусной терапии* (ПВТ) на стадии выраженного фиброза и ЦП, а также при наличии ряда сопутствующих заболеваний долгое время были ограничены, так как стандартом терапии являлся *пегилированный интерферон* (пег-ИФН) в сочетании с *рибавирином* (РБВ). Помимо выраженных нежелательных явлений (повышение температуры тела, астенический синдром, депрессия, уменьшение количества тромбоцитов и лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина и т.д.) и наличия противопоказаний (аутоиммунные заболевания, детский возраст, сопутствующая иммуносупрессивная терапия), ПВТ с применением пег-ИФН характеризовалась низкой частотой достижения УВО.

Существенный прорыв в лечении больных ХГС произошел в связи с разработкой и внедрением

в клиническую практику *прямых противовирусных агентов* (*direct antiviral agents* – ДАА). И если первые препараты этого класса (ингибиторы протеазы) применяли в дополнение к схемам с пег-ИФН, то с 2014 г. появилась возможность использовать полностью безинтерфероновые схемы лечения. Благодаря разработке новых препаратов стало возможно проводить ПТВ практически всем пациентам с ХГС, значительно уменьшилось количество нежелательных явлений, а следовательно, улучшилась переносимость терапии и, что наиболее значимо, существенно увеличилась частота достижения УВО. Однако от момента разработки лекарственного препарата до его регистрации и внедрения в клиническую практику требуется длительный промежуток времени.

В Российской Федерации первые безинтерфероновые схемы были зарегистрированы в 2015 г. До этого времени опыт использования таких схем ограничивался клиническими исследованиями. При этом для лечения пациентов с ХГС и ЦП с наличием осложнений, выраженной портальной гипертензией и/или сопутствующими тяжелыми заболеваниями, а также пациентов, получающих

иммуносупрессивную терапию, пациентов после трансплантации органов, пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе до 2015 г. существовали крайне ограниченные терапевтические возможности.

В числе первых безинтерфероновых схем, зарегистрированных в РФ, была схема с применением ингибитора белка NS5A даклатасвира в сочетании с ингибитором протеазы NS3A нового поколения асунапревиром. До официальной регистрации любого лекарственного препарата на территории страны его использование ограничено применением в клинических исследованиях или в рамках программ раннего доступа. Существует несколько форм таких программ, одна из которых — индивидуальный доступ по жизненным показаниям. В 2014–2015 гг. пациенты были включены в программу индивидуального доступа (к даклатасвир-содержащим схемам) в 12 центрах на территории РФ. Препараты даклатасвир и асунапревир предоставляла компания «Бристол-Майерс Сквибб» на безвозмездной основе. После завершения курса лечения и наблюдательного периода данные пациентов были собраны, проанализированы и представлены в данной публикации.

Пациенты и методы

Пациенты

В период действия программы раннего доступа были одобрены и получены разрешения Минздрава России на лечение 101 пациента в 12 центрах на территории РФ. Для включения в программу пациенты должны были соответствовать следующим критериям: пациенты с HCV-инфекцией и компенсированным ЦП, у которых есть неотложная потребность в эффективном лечении и ожидаемая продолжительность жизни которых без лечения составляет менее 12 мес. Неотложную потребность в эффективном лечении и ожидаемую продолжительность жизни менее 12 мес определяли как быстрое прогрессирование заболевания без признаков декомпенсации в следующих популяциях пациентов: 1) пациенты с внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции, включая следующие (но не только): смешанная криоглобулинемия, иммунокомплексный васкулит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия; 2) пациенты с другими, не связанными с HCV состояниями, такими, например, как подготовка к трансплантации почки, злокачественные новообразования, иммунодефицитные состояния, при которых клиренс HCV из крови окажет благоприятное влияние на прогнозируемую продолжительность жизни; 3) пациенты с хронической HCV-инфекцией, перенесшие трансплантацию солидного органа (печень, легкие, почка).

При отсутствии сопоставимых или хоть сколь-нибудь удовлетворительных для пациента терапевтических альтернатив, и/или если доступные на данный момент терапевтические возможности исчерпаны, т.е. пациенту не может быть назначена терапия с использованием схем, включающих пег-ИФН + РБВ, или отмечается непереносимость данных схем терапии, а также если пациент не соответствует необходимым критериям для участия в клинических исследованиях, или в месте проживания пациента/стране в настоящее время не проводят клинические исследования по лечению HCV-инфекции.

До начала терапии все пациенты подписали информированное согласие на участие в программе индивидуального доступа, а также им было предложено дать согласие на последующую обработку персональных данных. Для получения и ввоза незарегистрированных препаратов для каждого пациента было получено одобрение Минздрава России. Проведение данного ретроспективного анализа результатов лечения когорты пациентов в рамках программы индивидуального доступа к незарегистрированным в РФ препаратам было одобрено этическим комитетом каждого центра и соответствует Хельсинкской декларации.

Схемы лечения

Пациентам с HCV генотипа 1b проводили терапию комбинацией препаратов даклатасвир (60 мг один раз в сутки) и асунапревир (по 100 мг 2 раза в сутки) в течение 24 нед. Пациенты с HCV 2-го и 3-го генотипов, а также с HCV генотипа 1b после трансплантации печени получали даклатасвир (60 мг один раз в сутки) в сочетании с софосбувиром (400 мг один раз в сутки) в течение 24 нед. В рамках программы индивидуального доступа по усмотрению лечащего врача разрешалось уменьшить длительность курса терапии даклатасвиром и софосбувиром до 12 нед, а также решение о добавлении РБВ к этой схеме лечащий врач принимал в каждом случае индивидуально.

Оценка результатов лечения

Все пациенты проходили стандартное обследование до начала терапии (оценка критериев соответствия), в 1-й день ее проведения, через 4, 8, 12 и 24 нед от начала терапии, а также через 12 и 24 нед после ее окончания.

До начала терапии оценивали общий и медицинский анамнез (включая предшествующую ПБТ), сопутствующую терапию, проводили объективный осмотр больных, выполняли инструментальные исследования: ультразвуковое исследование брюшной полости (исключение асцита, новообразований на момент начала терапии), эндоскопическую гастроудоденоскопию для оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и степени выраженности

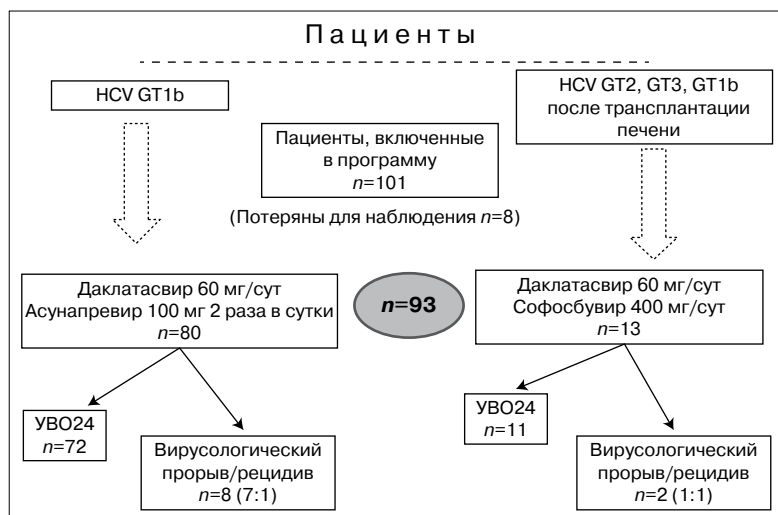


Рис. 1. Генетические показатели при включении пациентов в лечебные группы и клинические исходы лечения

Fig. 1. HCV genetic features at inclusion of the patients to study groups and treatment outcomes

портальной гипертензии (наличие и степень *варикозного расширения вен пищевода* — ВРВП). Из лабораторных параметров проводили оценку клинического и биохимического (*аланинаминотрансфераза* — АлАТ, *аспартатаминотрансфераза* — АсАТ, билирубин общий и прямой, креатинин, альбумин) анализов крови, коагулограммы, количественную *полимеразную цепную реакцию* (ПЦР) HCV РНК. Всем пациентам детородного возраста проводили тест на беременность. Кроме того, состояние пациента оценивали по шкалам MELD и Child–Pugh.

Во время последующих визитов проводили осмотр пациентов, сбор жалоб и сведений о наличии нежелательных явлений, динамическую оценку лабораторных показателей. Кроме того, отдельно регистрировали значительные нежелательные явления, такие как госпитализация, ухудшение состояния на фоне лечения (декомпенсация, развитие гепатоцеллюлярной карциномы) или смерть пациента. ПЦР HCV РНК проводили на 2-й, 4-й и 12-й или 24-й (конец терапии) неделе терапии, однако не было предусмотрено критериев прекращения лечения, основанных на ВО. Эффективность лечения оценивали по УВО12 и УВО24, определяемому как отрицательный результат ПЦР HCV РНК, выполненной ультразвуковым методом.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистической программы пакета «SPSS», Ver. 21.0. Результаты обработки данных представлены в виде медианы и *интерквартильного размаха* (ИКР) с приведением значений минимума и максимума в случае необходимости. При сравнении двух независимых выборок

с порядковыми данными применяли U-критерий Манна–Уитни, сравнение номинальных признаков было проведено с использованием критерия хи-квадрат. За уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристики пациентов до начала терапии

ПВТ в рамках программы индивидуального доступа была одобрена клинической врачебной комиссией центров, Минздравом России было выдано разрешение на ввоз препаратов для 101 пациента в 12 центрах на территории РФ (рис. 1).

Полный курс лечения закончили 93 пациента, данные еще 8 пациентов были не доступны к моменту проведения анализа. За время лечения и последующего наблюдения не зафиксировано значительных нежелательных явлений, в том числе летальных исходов, а также нежелательных явлений, которые послужили бы причиной прекращения ПВТ. Более половины пациентов ($n=53$, или 52% от всей популяции) ранее получали ПВТ, в том числе у 4 был опыт лечения прямыми противовирусными агентами. У большей части этих пациентов зафиксирован «нулевой» ответ на предыдущий курс терапии ($n=23$, или 42,5% от популяции пациентов, ранее не ответивших на лечение), у 33,9% ($n=18$) возник рецидив, в то время как у 9 (16,9% от ранее не ответивших на лечение) пациентов предыдущий курс терапии был прерван в связи с развитием нежелательных явлений (депрессия, выраженная цитопения и т.д.).

Среди пациентов, получавших лечение в данной программе, у 91% ($n=92$) был ЦП класса А по Child–Pugh. Наиболее частой причиной включения пациентов с ЦП в программу раннего доступа явилось прогрессирование портальной гипертензии (ВРВП, кровотечение из них в анамнезе, а также тромбоцитопения). В двух центрах терапия была назначена 5 пациентам с ко-инфекцией ВИЧ (один пациент был ко-инфицирован ВИЧ, HVC и HVB). У 6 пациентов в анамнезе имелась трансплантация солидного органа. Основные характеристики пациентов до начала лечения представлены в табл. 1.

Эффективность лечения

В целом УВО24 в программе раннего доступа был достигнут у 89% (83 из 93) пациентов с выраженным заболеванием печени, у которых имелась неотложная потребность в эффективном лечении и ожидаемая продолжительность

Таблица 1

Характеристики пациентов до начала противовирусной терапии

Основные характеристики	Число больных		
	всего (n=101)	DCV+ASV (n=87)	DCV+SOF (n=14)
Возраст, годы	51 (43–58)	51 (42–58)	52 (43–57)
Возраст более 65 лет, абс. число (%)	11 (10,8)	11 (12,6)	0
Мужской пол, абс. число (%)	44 (43,5)	35 (40,2)	9 (64,2)
ПВТ в анамнезе, абс. число (%):			
пег-ИФН+РБВ	49 (48)	43 (49,5)	7 (50)
ДАА	4 (3,9)	2 (2,3)	2 (14,2)
более 2 курсов	10 (9,9)	8 (9)	2 (14,2)
Причина неэффективности предшествовавшей ПВТ, абс. число (% от общей популяции):			
рецидив	18 (17,8)	15 (17,2)	3 (21,4)
«нулевой» ответ	23 (22,7)	17 (19,5)	6 (42,8)
вирусологический прорыв	4(3,9)	4 (4,5)	0
нежелательные явления	9 (8,9)	7 (8)	2 (14,2)
не получали ПВТ	48 (47)	43 (49,5)	5 (35,7)
F4, абс. число (%)	92 (91)	81 (93)	11 (78,5)
ВРВП, абс. число (%):			
да	71 (70)	66 (75)	5(35,7)
2–3-й степени	41 (40,5)	35 (40,2)	6 (42,8)
ВИЧ-инфекция, абс. число (%)	5 (4,9%)	5 (5,7%)	0
Генотип HCV:			
1b	90	87	3
2-й	1	N/A	1
3-й	10	N/A	10
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	3,9×10 ⁵ (1,1×10 ⁵ – 1,5×10 ⁶)	4,5×10 ⁵ (1,4×10 ⁵ – 1,4×10 ⁶)	2,4×10 ⁵ (4,3×10 ⁴ – 3,5×10 ⁶)
Вирусная нагрузка >800000 МЕ/мл, абс. число (%)	32 (31)	27 (31)	5 (35)
Сопутствующие заболевания			
Онкологическое заболевание в анамнезе, абс. число (%)	5 (4,9)	5 (5,7)	0
Трансплантация в анамнезе, абс. число (%):			
печень	3 (2,9)	0	3 (21,4)
легкие	2 (1,9)	2 (2,3)	0
почки	1 (0,99)	1 (1,2)	0
Сахарный диабет (1-го и 2-го типа), абс. число (%)	24 (23,7)	21 (24)	3 (21,4)
Заболевания щитовидной железы, абс. число (%)	5 (4,9)	5 (5,7)	0
Криоглобулинемия, абс. число (%)	23 (22,7)	19 (21,8)	5 (35)
Аутоиммунные заболевания, абс. число (%)	7 (6,9)	7 (8)	
Заболевания почек, абс. число (%)	11 (10,8)	8 (9)	3 (21,4)
Диализ, абс. число (%)	3 (2,9)	3 (3,4)	0
Анемия, абс. число (%)	26 (25,7)	22 (25,2)	4 (28,5)

Окончание табл. 1 на с. 58

Лабораторные показатели			
АлАТ, ед/л	88 (55–120)	88 (53–123)	61 (59–109)
АсАТ, ед/л	79 (54–124)	79 (53–123)	76 (53–95)
Билирубин, мкмоль/л	18 (13–24,3)	18 (12–24)	18,2 (14–27)
Альбумин, г/л	38 (34–42)	28 (24–42)	38 (33–40)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	86 (60,8–122)	86 (61–122)	78 (54–115)
Креатинин, мкмоль/л	77 (62,4–97,5)	77 (64–98)	62 (53–80)
МНО	1,06 (1–1,2)	1,09 (1–1,2)	1 (1–1,08)
Эластичность печени, кПа	21,8 (17,4–31)	23 (17–31,4)	20 (15,9–23,9)
Гемоглобин, г/л	129 (117–146)	129 (117–147)	129 (110–141)

*Данные представлены в виде медианы и ИКР.

Условные обозначения. DCV – даклтасвир, ASV – асунапревир, SOF – софосбувир, МНО – международное нормализованное отношение. N/A – не применимо

жизни без лечения составляла менее 12 мес (табл. 2).

В группе пациентов, получавших терапию по схеме даклтасвир + асунапревир, частота достижения УВО24 составила 90%. Среди пациентов, не достигших УВО24, у 7 отмечен вирусологический прорыв в период с 8-й по 20-ю неделю терапии, у одного пациента – рецидив через 12 нед после окончания терапии. Независимо от динамики вирусной нагрузки за время лечения не было выявлено пациентов с «нулевым» ответом на терапию. Частота достижения УВО24 в группе даклтасвир + софосбувир составила 85%. Зафиксированы один случай вирусологического прорыва (на 20-й неделе лечения) и один рецидив (через 4 нед после окончания терапии).

В связи с тем что схему лечения выбирали в зависимости от генотипа HCV, сравнительный анализ эффективности схем лечения не проводили.

Всего 10 пациентов в обеих группах не достигли УВО, у 4 достоверно подтверждено наличие мутации Y93H, связанной с резистентностью в гене NS5A. У всех этих пациентов был ЦП с синдромом портальной гипертензии: ВРВП и выраженная тромбоцитопения (среднее количество тромбоцитов 69×10^9 /л) у 7 из 10, кроме того у 8 пациентов в анамнезе был «нулевой» ответ на двойную ПВТ с применением ИФН и РБВ.

Динамика вирусной нагрузки

Всем пациентам проводили количественную ПЦР HCV РНК до начала лечения, а также на 4-й, 12-й, 24-й неделе терапии, через 12 и 24 нед после ее окончания. До начала терапии средний уровень вирусной нагрузки составил $3,9 \times 10^5$ МЕ/мл (у 30% пациентов более 8×10^5 МЕ/мл). При этом критерии прекращения терапии в зависимости от ВО не использовали. Через 4 нед ПВТ РНК HCV определялась лишь у 21% ($n=20$) пациентов, а через 12 нед – только у 4. Важно отметить, что исходный уровень

вирусной нагрузки и ВО на 4-й и 12-й неделе лечения не ассоциировались с вероятностью достижения УВО.

Противовирусная терапия в особых группах пациентов

В программе индивидуального доступа к даклтасвиру приняли участие 6 пациентов после трансплантации солидного органа: 2 пациента после трансплантации легких, 3 пациента после трансплантации печени и 1 пациент после трансплантации почки. Для пациентов, получавших иммуносупрессивную и антиретровирусную терапию, схему ПВТ выбирали в зависимости от профиля лекарственных взаимодействий. Поскольку трансплантация печени являлась критерием исключения для назначения асунапревира в рамках данной программы, все 3 пациента получали терапию по схеме даклтасвир + софосбувир 24 нед. Пациенты после трансплантации легких и почки были инфицированы HCV генотипа 1b, и им была назначена стандартная схема даклтасвир + асунапревир 24 нед. Концентрацию иммунодепрессантов в крови пациентов оценивали каждые 2 нед с учетом межлекарственного взаимодействия, модификация дозы такролимуса потребовалась 3 пациентам. Пациенту после трансплантации почки была назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 2 мг/сут, коррекция которой во время лечения не потребовалась.

Все пациенты, перенесшие трансплантацию солидного органа, достигли УВО24. У этих пациентов, а также у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ не было зарегистрировано значительных нежелательных явлений. Все 5 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и HCV генотипа 1b, включенных в программу и получавших комбинацию даклтасвира и асунапревира, достигли УВО12 и УВО24. Двум пациентам за 3 мес до начала ПВТ была изменена схема антиретровирусной терапии – назначены ралтегравир в сочетании

Таблица 2

Частота достижения УВО24 в зависимости от исходных характеристик пациентов, абс. число (%)

Основные характеристики	Число больных (n=93)	
	DCV+ASV (n=80)	DCV+SOF (n=13)
УВО24	72/80 (90)	11/13 (85)
ПВТ в анамнезе:		
нет	37/39 (95)	3/4 (75)
да	35/41 (85)	8/9 (89)
пер-ИФН+РБВ	33/39 (85)	6/7 (86)
ДАА	2/2 (100)	2/2 (100)
более 2 курсов	7/7 (100)	2/2 (100)
Причина неэффективности предшествующей ПВТ:		
рецидив	14/15 (93)	3/3 (100)
«нулевой» ответ	12/15 (80)	6/6 (100)
вирусологический прорыв	2/2 (100)	N/A
нежелательные явления	7/7 (100)	1/2 (50)
F4	67/75 (89)	9/11 (82)
ВРВП	54/60 (90)	7/9 (78)
ВРВП 2–3-й степени	30/33 (91)	4/6 (67)
ВИЧ-инфекция	5/5 (100)	N/A
Негативные прогностические факторы		
Вирусная нагрузка более 800000 МЕ/мл	24/27 (89)	2/4 (50)
Возраст более 65 лет	9/11 (82)	N/A
Мужской пол	30/34 (88)	7/9 (78)
Тромбоциты <80×10 ⁹ /л	33/34 (97)	5/7 (71)
Сопутствующие заболевания		
Онкологическое заболевание в анамнезе	4/4 (100)	N/A
Трансплантация в анамнезе:		
печень	N/A	3/3 (100)
легкие	2/2 (100)	N/A
почки	1/1 (100)	N/A
Сахарный диабет (1-го и 2-го типа)	19/24 (79)	3/3 (100)
Заболевания щитовидной железы	4/5 (80)	N/A
Криоглобулинемия	17/19 (89)	4/4 (100)
Аутоиммунные заболевания	5/7 (71)	N/A
Заболевания почек	6/7 (86)	1/1 (100)
Диализ	3/3 (100)	N/A
Анемия	21/22 (95)	4/4 (100)

с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), для того чтобы избежать лекарственного взаимодействия с бустированным лопинавиром, который пациенты получали ранее.

Безопасность и переносимость терапии

Терапию даклатасвиром и асунапревиром, а также даклатасвиром и софосбувиром пациенты переносили хорошо. Среди 93 пациентов,

которым был проведен полный курс лечения, не зафиксировано значительных нежелательных явлений. Данные 8 пациентов были не доступны для статистической обработки из-за невозможности последующего наблюдения или утраты связи с пациентом. Во время лечения иногда наблюдались неспецифические нежелательные явления, такие как головная боль и усталость. Значимого повышения активности АлАТ и АсАТ, уровня билирубина не отмечено.

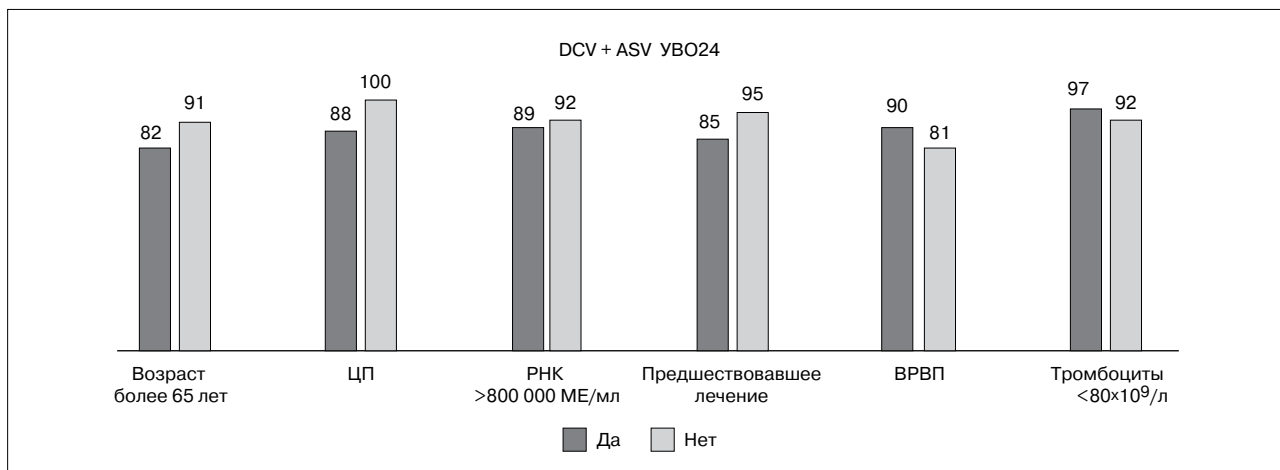


Рис. 2. Эффективность (в процентах) комбинации даклатасвир + асунапревир в зависимости от наличия неблагоприятных прогностических признаков

Fig. 2. Efficacy (percentage) daclatasvir + asunaprevir combination according to the presence of poor prognostic signs

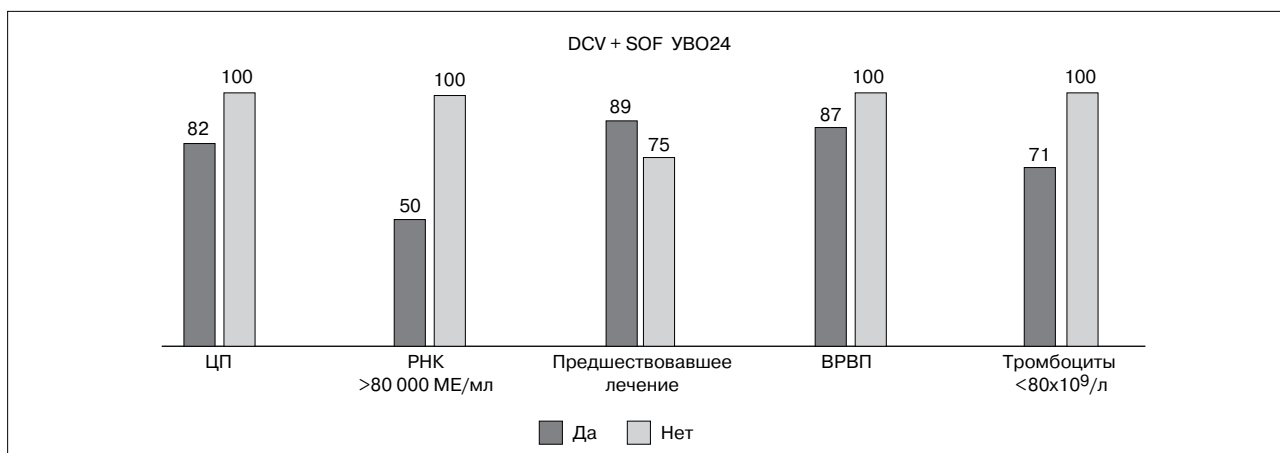


Рис. 3. Эффективность (в процентах) комбинации даклатасвир + софосбувир в зависимости от наличия неблагоприятных прогностических признаков

Fig. 3. Efficacy (percentage) of daclatasvir + sofosbuvir combination according to the presence of poor prognostic signs

Обсуждение результатов исследования

Полученные нами данные демонстрируют высокую эффективность и переносимость схем лечения ХГС, содержащих даклатасвир и асунапревир или даклатасвир и софосбувир, в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации у пациентов с высоким риском смерти в течение 12 мес, у которых не было других возможностей для лечения.

Несмотря на то что пациенты, которые были включены в программу раннего доступа, имели большой спектр сопутствующих заболеваний, различный анамнез предшествовавшего лечения ХГС, ко-инфекцию ВИЧ, перенесли трансплантацию солидных органов, ни одна из исходных характеристик не оказала значимого влияния на эффективность проводимой терапии.

Эффективность лечения пациентов в целом соответствует результатам, полученным в рандомизированных клинических исследованиях третьей фазы [2], или даже превышает их, несмотря на более выраженное поражение печени и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые, как правило, являются критерием исключения из регистрационных клинических исследований.

В недавно опубликованном анализе схожей программы раннего доступа, проведенной в Турции [3], продемонстрирован аналогичный уровень достижения УВО при использовании схемы, включающей даклатасвир и асунапревир. В целом, за исключением пациентов с ко-инфекцией и перенесших трансплантацию легких и почки, популяции были схожи, с примерно равным числом пациентов, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания.

Частота достижения УВО24 у пациентов с HVC 3-го генотипа, получавших даклатасвир и софосбувир в сочетании с РБВ или без него в течение 12–24 нед, была сопоставима с результатами французской программы раннего доступа [4].

В медицинской литературе мы не нашли упоминаний об опыте лечения пациентов с ХГС после трансплантации с использованием схемы, включающей даклатасвир и асунапревир. В данной программе 2 пациента после трансплантации легких получали даклатасвир и асунапревир в течение 24 нед.

Опыт применения даклатасвира и асунапревира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и HVC представлен только одним сообщением о лечении 3 пациентов в Японии [5]. В программе раннего доступа в РФ приняло участие 5 пациентов с ко-инфекцией, причем у одного из них, помимо ВИЧ-инфекции, был хронический гепатит В (пациент получает энтекавир, ДНК HVB не определялась в течение последних 4 лет). Двое из 5 пациентов мужчины, у 4 из 5 диагностирован ЦП, подтвержденный результатами неинвазивных исследований.

Все пациенты ранее имели неудачный опыт ПВТ на основе пег-ИФН и на момент начала приема даклатасвира и асунапревира получали антиретровирусные препараты (ралтегравир и два НИОТ), при этом у 2 из 5 пациентов в схеме проведенной им исходно антиретровирусной терапии бустированный лопинавир был заменен на ралтегравир. Это связано с профилем межлекарственного взаимодействия даклатасвира, асунапревира и препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции. Так, допустим совместный прием даклатасвира в стандартной дозировке с рилпивирин, бустированными лопинавиром и дарунавиром, атазанавиром без ритонавира, ралтегравиром, долутегравиром, энфувиртидом, маравироком и любыми НИОТ, в то время как список антиретровирусных препаратов, которые можно принимать совместно с асунапревиром, более ограничен и включает рилпивирин, ралтегравир, долутегравир, энфувиртид, маравирик и все НИОТ. Все пациенты достигли УВО24. При этом контроль над ВИЧ-инфекцией сохранялся, отмечен один эпизод повышения уровня РНК ВИЧ до 60 копий у 2 пациентов.

На момент проведения программы определение исходного полиморфизма не было доступно в РФ, однако в одном из центров сыворотки 9 пациентов были заморожены и помещены в архив. Впоследствии, когда определение мутаций, связанных с развитием резистентности, стало доступным, был выполнен анализ сохраненных образцов. В одном случае было обнаружено наличие мутации Y93H исходно у пациентки, 1960 г. рождения, инфицированной HCV

генотипа 1b предположительно в 80-х годах при переливании крови, имевшей опыт ПВТ (пег-ИФН+рибавирин, «нулевой» ответ). На момент включения в программу у нее был компенсированный ЦП с признаками портальной гипертензии (ВРВП 1-й степени, гиперспленизм). На 24-й неделе лечения даклатасвиром и асунапревиром зарегистрирован вирусологический прорыв. Пациентка была повторно включена в программу с режимом терапии, включавшем даклатасвир, софосбувир и рибавирин, в течение 24 нед. Уже на 4-й нед лечения уровень РНК HCV был менее 15 МЕ/мл, сохранялся на неопределяемом уровне в течение всего курса лечения, пациентка достигла УВО24. По нашим данным, это единственный опубликованный случай успешного повторного лечения пациентов, у которых проведенная ранее ПВТ в режиме даклатасвира и асунапревира не дала эффекта, комбинацией даклатасвира, софосбувира и рибавирина [6].

Среди пациентов, получавших терапию по схеме даклатасвир + софосбувир, у одного пациента был зарегистрирован рецидив через 4 нед после окончания терапии. Пациент — мужчина, 61 года, инфицированный HCV 3-го генотипа, с ЦП и выраженной портальной гипертензией (ВРВП 3-й степени, тромбоцитопения) и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа без предыдущего опыта ПВТ, в рамках программы индивидуального доступа получал терапию даклатасвир + софосбувир без рибавирина в течение 12 нед. Согласно данным клинических исследований [7] и международных рекомендаций по лечению ХГС, терапия даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина в течение 12 нед не считается оптимальной для лечения пациентов с ЦП и HCV 3-го генотипа (согласно инструкции по медицинскому применению даклатасвира для лечения пациентов с ЦП классов А и В по Child–Pugh рекомендуется 12-недельный курс терапии комбинацией даклатасвира, софосбувира и рибавирина, а для пациентов с ЦП класса С по Child–Pugh — 24-недельный курс).

Заключение

Программа индивидуального доступа к даклатасвирсодержащим схемам противовирусной терапии продемонстрировала высокую эффективность в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике, у наиболее «трудных» пациентов: с ЦП, после трансплантации солидного органа, ко-инфицированных ВИЧ, а также пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Отмечена высокая эффективность даклатасвира в сочетании с асунапревиром или софосбувиром, в том числе у больных с неблагоприятными прогностическими признаками (рис. 2, 3). К преимуществам схемы даклатасвир (60 мг один раз

в сутки) в сочетании с асунапревиром (по 100 мг 2 раза в сутки) можно отнести фиксированную длительность (24 нед) во всех группах пациентов,

отсутствие выраженных нежелательных явлений во время лечения, а также невысокую стоимость курса терапии.

Конфликт интересов. Программа раннего доступа проведена при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб».

Conflict of interest. Named patient program was carried out with support of Bristol-Myers Squibb company.

Список литературы/References

1. Van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., Wedemeyer H., Dufour J.F., Lammert F. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
2. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., Marcellin P., Gordon S.C., Peng C.Y., Chang T.T., Everson G.T., Heo J., Gerken G., Yoffe B., Towner W.J., Bourliere M., Metivier S., Chu C.J., Sievert W., Bronowicki J.P., Thabut D., Lee Y.J., Kao J.H., McPhee F., Kopit J., Mendez P., Linaberry M., Hughes E., Noviello S. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384(9954):1597-605. doi:10.1016/S0140-6736(14)61059-X.
3. Köklü S., Köksal I., Akarca U.S., Balkan A., Güner R., Demirezen A., Sahin M., Akhan S., Ozaras R., Idilman R. Daclatasvir plus asunaprevir dual therapy for chronic HCV genotype 1b infection: results of Turkish early access program. *Ann Hepatol* 2017 Jan-Feb;16(1):71-6. doi: 10.5604/16652681.1226817.
4. Hézode C., Lebray P., De Ledinghen V., Zoulim F., Di Martino V., Boyer N., Larrey D., Botta-Fridlund D., Silvain C., Fontaine H., D'Alteroche L., Leroy V., Bourliere M., Hubert-Fouchard I., Guyader D., Rosa I., Nguyen-Khac E., Fedchuk L., Akremi R., Bennai Y., Filipovics A., Zhao Y., Bronowicki J.P. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int* 2017 Feb 8. doi: 10.1111/liv.13383.
5. Hirashima N., Iwase H., Shimada M., Ryuge N., Imamura J., Ikeda H., Tanaka Y., Matsumoto N., Okuse C., Itoh F., Yokomaku Y., Watanabe T. Successful treatment of three patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus genotype 1b co-infection by daclatasvir plus asunaprevir. *Clin J Gastroenterol* 2017;10(1):41-6. doi: 10.1007/s12328-016-0693-0.
6. Iio E., Shimada N., Takaguchi K., Senoh T., Eguchi Y., Atsukawa M., Tsubota A., Abe H., Kato K., Kusakabe A., Miyaki T., Matsuura K., Matsunami K., Shinkai N., Fujiwara K., Nojiri S., Tanaka Y. Clinical Evaluation of Sofosbuvir/Ledipasvir in Chronic Hepatitis C Genotype 1 with and without Prior Daclatasvir/Asunaprevir Therapy. *Hepatol Res* 2017 Mar 22. doi: 10.1111/hepr.12898.
7. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., Lawitz E., Pockros P.J., Gitlin N., Freilich B.F., Younes Z.H., Harlan W., Ghalib R., Oguchi G., Thuluvath P.J., Ortiz-Lasanta G., Rabinovitz M., Bernstein D., Bennett M., Hawkins T., Ravendhran N., Sheikh A.M., Varunok P., Kowdley K.V., Hemmicken D., McPhee F., Rana K., Hughes E.A. ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61(4):1127-35. doi: 10.1002/hep.27726.