

DOI: 10.28996/2618-9801-2018-4-411-415

Лечение хронического вирусного гепатита С комбинацией препаратов "софосбувир-ледипасвир" у пациентки с диализ-зависимой хронической болезнью почек

А. Асанбек к. ^{1,2}, Г.Т. Каратаева ^{1,3}

¹ Международный Медицинский Факультет, Ошский Государственный Университет, 723500, ул. Водозаборная 215, г. Ош, Кыргызская Республика

² Центр Гемодиализа ЮРФА, 723500, ул. Монуева 57, г. Ош, Кыргызская Республика

³ Ошская Межобластная Объединенная Клиническая больница, 723504, ул. Верхне-Увамская 12, г. Ош, Кыргызская Республика

Treatment of chronic viral hepatitis C with "sofosbuvir-ledipasvir" combination in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease

A. Asanbek k. ^{1,2}, G.T. Karataeva ^{1,3}

¹ International Medical Faculty, Osh State University, 723500, 215 Vodozabornaya st., Osh, Kyrgyz Republic

² Hemodialysis Center YURFA, 723500, 57 Monueva st., Osh, Kyrgyz Republic

³ Osh Interregional United Clinical Hospital, 723504, 12 Verkhne-Uvamskaya st., Osh, Kyrgyz Republic

Ключевые слова: гемодиализ, гепатит С, софосбувир, ледипасвир, системный васкулит

Резюме

Вирусный гепатит С может быть как причиной, так и одним из осложнений хронической болезни почек. С одной стороны, повреждение почек при гепатите С проходит тяжелее и быстрее приводит к терминальной почечной недостаточности. С другой – препараты с почечной элиминацией не применяются или ограничены к применению у пациентов с поражением почек. Результаты исследований по эффективности и безопасности противовирусных препаратов прямого действия стали доступны лишь в последние годы. Данные двух рандомизированных клинических исследований (RUBY-1 и C-SURFER) позволили рекомендовать к применению комбинации препаратов Гразопревил-Элбасвир и Омбитасвир-Паритапревил-Ритонавир у пациентов с вирусным гепатитом С на гемодиализе. Однако из-за высокой стоимости они оказались не доступны для большинства пациентов. Поэтому альтернативой в Кыргызстане стали препараты дженерики, один из которых представляет комбинацию Софосбувира и Ледипасвира. Накопленные к настоящему времени данные позволяют предположить безопасность и эффективность его использования в лечении пациентов с гепатитом С и терминальной почечной недостаточностью.

Цель данной статьи – показать результат безопасного и эффективного применения противовирусного препарата прямого действия Софосбувир-Ледипасвир у пациентки на гемодиализе с системным васкулитом на фоне поддерживающей терапией глюкокортикостероидами.

Abstract

Background: the results of studies on the efficiency and safety of direct-acting antivirals became available only in recent years. Data from two randomized clinical trials (RUBY-1 and C-SURFER) allowed the use of a combination of Grazoprevir-Elbasvir and Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir in patients with

Адрес для переписки: Асанбек кызы Айперу

Тел.: (996) 773977837 e-mail: iperypery@gmail.com

Corresponding author: Assanbek kyzy Aiperu

e-mail: iperypery@gmail.com

hepatitis C and CKD on hemodialysis. However, because of the high cost and absence of government's medical insurance, they are not available to most patients. Therefore, generic drugs became an alternative in Kyrgyzstan. One of them is a combination of Sofosbuvir and Ledipasvir. The accumulated data from different single-centered studies suggests safety and effectiveness of its use in the treatment of patients with hepatitis C and End Stage Renal Disease.

Aim of this article is to show the result of the safe and effective use of an antiviral drug of direct action in a patient on hemodialysis with systemic vasculitis on the background of maintenance therapy with glucocorticosteroids.

Methods: we report on the 55-year female patient on maintenance hemodialysis with Systemic vasculitis and Hepatitis C, who received combination of direct acting anti-viral drugs such as Sofosbuvir and Ledipasvir.

Results: HCV RNA was negative after 2 weeks of treatment. Therapy was well tolerated without adverse effects. There was no necessity to correct HD or main disease's treatment. Sustained virological response was achieved after 24 weeks.

Conclusion: full dosage of Sofosbuvir-Ledipasvir therapy for hepatitis C patient on HD with systemic vasculitis was effective and safe without discontinuation or severe side effects. However, final conclusion about safety and efficacy of such treatment must be based on prospective multicenter studies.

Key words: hemodialysis, hepatitis C, sofosbuvir, ledipasvir, systemic vasculitis

Сокращения

| | |
|--|---|
| АВФ – артерио-венозная фистула | ОПП – острое повреждение почек |
| АГ – артериальная гипертензия | ПВТ – противовирусная терапия |
| АД – артериальное давление | ППД – противовирусный препарат прямого действия |
| БКК – блокаторы кальциевых каналов | ПЦР – полимеразно-цепная реакция |
| БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит | рч-ЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин |
| БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина | СД – сахарный диабет |
| ВГС – вирусный гепатит С | СКФ – скорость клубочковой фильтрации |
| ВГВ – вирусный гепатит В | СОФ – софосбувир |
| ГД – гемодиализ | ТПН – терминальная почечная недостаточность |
| ЗПТ – заместительная почечная терапия | УВО – устойчивый вирусологический ответ |
| иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента | ХБП – хроническая болезнь почек |
| ИФА – иммуноферментный анализ | HCV – Hepatitis C virus |
| ЛЕД – ледипасвир | KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| | DOPPS – Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study |

Введение

Распространенность вирусного гепатита С (ВГС) среди пациентов на гемодиализе (ГД) выше, чем в общей популяции и варьирует от 3% до 75% [1]. Длительное и частое использование сосудистого доступа, необходимого для проведения ГД, ведет к повышенному риску инфицирования через контаминированные инструменты, материалы, магистраль, иглы, поверхности и персонал. Введение рчЭПО в повседневную практику ГД значительно снизило частоту заражения при переливании компонентов крови, однако их необходимость не исчезает ввиду нередких острых кровотечений различной этиологии [2, 3]. Возможность передачи ВГС непосредственно через аппарат Искусственная почка ничтожно мала и текущие рекомендации KDIGO не требуют специального разделения аппаратов [4, 5], при этом рекомендуя уделять боль-

шее внимание соблюдению санитарно-гигиенических норм по предотвращению внутрибольничных инфекций.

Также, согласно рекомендациям KDIGO, все пациенты с хронической болезнью почек (вне зависимости от того, анализ-зависимая ХБП или нет) должны проходить скрининг на наличие ВГС [4]. Первичное тестирование проводится с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на определение anti-HCV-антител, и при выявлении положительных результатов применяется полимеразно-цепная реакция (ПЦР) для определения степени вирусемии и генотипа вируса [6]. Повторный скрининг проводится каждые 6 месяцев на программном гемодиализе и перед предполагаемым переводом в другой центр диализа или на другой вид ЗПТ. Наличие положительного теста на anti-HCV-антитела у пациентов на ГД ассоциируется с более высокой смертностью и частотой госпитализаций по сравнению с отрица-

тельными тестами [7]. Однако по данным DOPPS, лишь 1,5% от общего количества ВГС инфицированных пациентов на ГД получали противовирусную терапию (ПВТ) [8]. Причинами этого могут быть высокая стоимость комбинированного лечения, высокая частота побочных эффектов, отсутствие четких рекомендаций для данной категории пациентов [9]. Результаты клинических исследований по безопасности и эффективности лечения ВГС у пациентов с СКФ ≤ 30 мл/мин стали доступны в последние годы с успешным внедрением противовирусных препаратов прямого действия (ППД). Рекомендованные KDIGO комбинации препаратов Гразопревир-Элбасвир (при генотипах 1b, 2d и 4), Глекапревир-Пибренгасвир (при генотипах 2, 3, 5, 6) или Омбитасвир-Паритапревир-Ритонавир (при генотипах 1a и 1b) [4] не доступны в Кыргызстане в настоящее время. Поэтому, применение получил дженерик индийского производства Лисоф. Действующие компоненты этого препарата софосбувир 400 мг (СОФ) и ледипасвир 90 мг (ЛЕД).

СОФ – про-лекарство ингибитор HCV NS5B полимеразы, отличающееся хорошей переносимостью и нечастыми проявлениями лекарственного взаимодействия [10]. Элиминация метаболитов СОФ происходит через почки, и у пациентов на ГД коэффициент выведения за 4 ч составляет $\sim 53\%$ [11]. На текущий момент доступно лишь ограниченное число исследований по безопасности и режиму дозирования СОФ у пациентов на ГД. В основном это ретроспективные наблюдения за небольшим количеством пациентов [12, 13]. СОФ в комбинации с ЛЕД успешно используется и у реципиентов почечного трансплантата с HCV [14]. Используемые режимы дозирования – 200 мг/сут ежедневно или 400 мг/сут ежедневно [15] или 400 мг/сут 3 раза в неделю в междиализные дни [16] или 400 мг/сут 3 раза в неделю после ГД [17].

Ледипасвир (ЛЕД) – другой представитель ППА, ингибирующий белок NS5A. Выведение ЛЕД происходит через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и лишь 1% выводится почками, что позволяет предположить безопасность применения ЛЕД в популяции пациентов с ХБП. ЛЕД, так же как и СОФ, обладает хорошей переносимостью. Основные описанные побочные эффекты – головные боли и головокружение. Стандартная доза составляет 90 мг в сутки.

Пока остается неясным, насколько безопасно применение ППА у пациентов с системными васкулитами. Описан случай применения комбинации СОФ-ЛЕД для лечения ВГС у пациента без патологии почек, сопровождавшийся развитием криоглобулинемического васкулита и гломерулонефрита с острым повреждением почек (ОПП) [18]. Представляем собственное клиническое наблюдение использования СОФ-ЛЕД у пациентки на программном гемодиализе.

Описание

Пациентка 55 лет, азиатского происхождения, на ГД с диагнозом "Системный васкулит с преимущественным поражением почек по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита. ХБП 5D (Гемодиализ с декабря 2014 г.). Артериальная гипертензия II степени, IV риска. Функционирующая радиоцефальная АВФ слева. Хронический вирусный гепатит С". Согласно данным анамнеза, дебют заболевания проявлялся симптомами воспаления верхних дыхательных путей, артралгии, геморрагических высыпаний на нижних конечностях с резко прогрессирующим ухудшением общего состояния и развитием поражения почек по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита с формированием почечной недостаточности. Такая картина наиболее характерна для осложнения хронического вирусного гепатита С в виде криоглобулинемического васкулита тяжелого течения с поражением кожи, суставов и почек. Однако идентифицировать момент заражения ВГС не удалось, т.к. не сохранились результаты анализов крови до начала ЗПТ и не известно, проводился ли скрининг на ВГС после начала ГД. Под наше курирование пациентка перешла в июле 2015 г. ВГС обнаружен методом ИФА при плановом контроле больных, поступающих в клинику впервые.

Больная была направлена на консультацию к гепатологу, определены генотип вируса (1-b) и вирусная нагрузка – 320 000 Ме/мл. Гепатологом была выбрана тактика консервативного гепатопротекторного лечения с применением урсодезоксихолевой кислоты в дозе 750 мг/сут и адеметионина в дозе 800 мг/сут в течение месяца. На фоне проводимого лечения у больной жалобы на чувство дискомфорта в правом подреберье и диспепсию нарастали. Было предложено начать ПВТ, но из-за высокой стоимости препаратов больная от этого лечения отказалась. Наблюдение продолжалось, периодически проводились курсы адеметионина.

В ноябре 2017 г. при плановом исследовании у больной обнаружены ухудшение показателей печеночных тестов (Таблица 1).

При ультразвуковом исследовании выявлены признаки хронического гепатита, на фиброскане – F0 по METAVIR. К лечению предложен препарат Лисоф (Софосбувир 400 мг + Ледипасвир 90 мг). С учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) больной была подобрана схема лечения – Софосбувир-Ледипасвир 1/2 таб. в междиализные дни. Параллельно больная принимала следующие препараты: бисопролол 2,5 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут для лечения артериальной гипертензии (АГ), метилпреднизолон 8 мг/сут в качестве поддерживающей терапии васкулита.

ПВТ начата 18 ноября 2017 г. В первые 2 недели отмечались небольшие головные боли. В остальном не наблюдалось каких-либо осложнений. Про-

Таблица 1 | Table 1

Динамика биохимических анализов крови
Dynamics of Blood biochemistry tests

| Наименование | 5.01.2016 | 26.10.2016 | 18.03.2017 | 13.06.2017 | 03.10.2017 |
|----------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| АЛТ, Е/л | 38,5 | 44,5 | 45,0 | 45,2 | 77,1 |
| АСТ, Е/л | 26,4 | 33,5 | 33,5 | 34,3 | 59,7 |
| Общий белок, г/л | 60,7 | 58,8 | 64,3 | 72,7 | 63,6 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 10,54 | 9,18 | 6,11 | 8,52 | 8,91 |
| Прямой билирубин, мкмоль/л | 2,99 | 3,58 | 2,56 | 2,56 | 3,86 |
| Тимоловая проба, Ед | 2,85 | 1,64 | 3,83 | 2,73 | 1,38 |

педуры ГД проходили по прежней схеме (12 ч/нед. 3 раза по 4 часа). Параметры днализата: натрий – 141,5 ммоль/л, калий – 2,64 ммоль/л, кальций – 1,186 ммоль/л, хлориды – 115,1 ммоль/л, рН 7,548, глюкоза – 2 ммоль/л.

Первый отрицательный результат ПЦР был достигнут на 2-й неделе лечения, оставаясь неизменным до 12 недель после окончания лечения. ПЦР проводилась с помощью лабораторной диагностики ОТ-ГЕПАТОГЕН-С real-time in-vitro; ООО "ДНК-технология", с аналитической чувствительностью 200 копий/мл.

На 3-й неделе лечения, больная с учетом хорошей переносимости препарата была переведена на полную дозу по 1 таб. в межднализные дни. Коррекции дозы метилпреднизолона не проводилось. Больная отрицала наличие сыпи, фоточувствительности, зуда или каких-либо новых симптомов. Пациентка в течение всего периода ПВТ получала ГД, который продолжается и после окончания ПВТ. Последующие показатели биохимического анализа крови (общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба) в пределах нормы. Достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 24 недели после окончания лечения.

Заключение

Отрицательный результат ПЦР у данной пациентки был достигнут уже на 2-й неделе ПВТ при применении комбинации СОФ-ЛЕД в половинной дозе. Прием препарата не сопровождался какими-либо побочными эффектами. Коррекции лечения основного заболевания или режима ГД не потребовалось.

Конечно, окончательная оценка безопасности и эффективности производится по наблюдению более чем одного случая, дальнейшие проспективные многоцентровые исследования могут помочь изменить текущие представления о ПВТ ВГС пациентов на ГД. Кроме того, с ростом числа излеченных пациентов в центрах с разделением на гепатитные и не-гепатитные залы, встанет вопрос обоснованности перевода и целесообразности разделения в целом.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Su Y, Norris JL, Zang C, et al.* Incidence of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int.* 2013 Oct;17(4):532-41.
2. *Holden RM, Harman GJ, Wang M, et al.* Major Bleeding in Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2008;3(1):105-110.
3. *Saeed F, Agrawal N, Greenberg E, Holley JL.* Lower Gastrointestinal Bleeding in Chronic Hemodialysis Patients. *International Journal of Nephrology.* 2011;2011:272535.
4. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease.* *Kidney Int Suppl.* 2008;(109):S1-99.
5. *Meyrier A, Lindley EJ, Boyle G, et al.* How plausible is transmission of hepatitis C virus via the haemodialysis circuit? *NDT Plus.* 2011;4(6):434-436.
6. *Moyer VA.* Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 159: 349-357.
7. *Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al.* Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Oct;11(10):1896-902.
8. *Goodkin DA, Bieber B, Jadoul M, et al.* Mortality, Hospitalization, and Quality of Life among Patients with Hepatitis C Infection on Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2017;12(2):287-297.
9. *Fabrizzi F, Dixit V, Messa P, et al.* Antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) of hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies. *J Viral Hepat.* 2014 Oct;21(10):681-9.
10. *Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, et al.* Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:677-690.
11. *Sovaldi.* 2015. Sofosbuvir. Summary of Product Characteristics, Gilead Sciences, Hayes, UK. Food & Drug Administration. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204671s004lbl.pdf. Last accessed: January 2016.
12. *Akhal MS, Kirushnan B, Martin M, et al.* Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in Indian hepatitis C patients

on maintenance haemodialysis: A retrospective study. *Nephrology (Carlton)*. 2018 May;23(5):446-452.

13. *He YL, Yang SJ, Hu CH, et al.* Safety and efficacy of sofosbuvir-based treatment of acute hepatitis C in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Feb;47(4):526-532.

14. *Colombo M, Agbemo A, Liu H, et al.* Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 17;166(2):109-117.

15. *Aggarwal A, Yoo ER, Perumpail RB, et al.* Sofosbuvir Use in the Setting of End-stage Renal Disease: A Single Center Experience. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Mar 28;5(1):23-26.

16. *Choudhary NS, Kumar A, Bodh V, et al.* Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens in chronic hepatitis C patients on dialysis. *Indian J Gastroenterol*. 2017 Mar;36(2):113-116.

17. *Desnoyer A, Pospai D, Lê M.P, et al.* Sofosbuvir-containing regimen for HCV infection in hemodialysis patients: 400 mg daily or only on the day of hemodialysis, *Journal of Hepatology* (2016) Jul;65(1):40-47.

18. *Khan MQ, Moreno AD, Joseph N, et al.* Relapse of HCV Genotype 1b Infection After Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment Presenting as De Novo Cryoglobulinemic Vasculitis. *ACG Case Rep J*. 2017 Feb 1;4:e21.

Дата получения статьи: 26.08.2018

Дата принятия к печати: 11.11.2018

Submitted: 26.08.2018

Accepted: 11.11.2018