



## Долгожданное безопасное и эффективное лечение гепатита С у больных на гемодиализе

Kalyan Ram Bhamidimarri, Paul Martin\*

University of Miami, Miami, FL, USA

См. статью A. Desnoyer et al.

Распространенность гепатита С у пациентов на гемодиализе (ГД) выше, чем у населения в целом, и составляет в Европе и США около 5–10 % [1, 2]. Несмотря на то что благодаря ряду мер она снизилась [3], лечение гепатита С у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) сталкивается с особыми трудностями. Гепатит С ухудшает исходы трансплантации почки, а у пациентов на ГД вызывает более тяжелое поражение печени [4, 5]. Крупное исследование с участием бывших военнослужащих США с исходно нормальной функцией почек выявило связь между гепатитом С и развитием ХПН [6]. При гепатите С описаны различные поражения почек, наиболее подробно изученное из которых — мембранопролиферативный гломерулонефрит, опосредованный смешанной криоглобулинемией [7]. Несмотря на необходимость лечить гепатит С у пациентов с поражением почек, в прошлом противовирусная терапия была неудачной из-за токсичности схем на основе интерферона (IFN) и рибавирина (RBV). Особенное беспокойство вызывала плохая переносимость RBV у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), связанная с нарушением почечной экскреции и недостаточным выведением препарата при диализе. Несмотря на эти ограничения, несколько групп сообщало об успешной терапии IFN и комбинацией IFN и RBV. Хотя в целом частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) была небольшой, этот первый опыт преподал ряд важных уроков, включая стойкость вирусологического ответа даже при последующей трансплантации почки [8], а также целесообразность

применения сниженной дозы RBV при тяжелой ХПН [9]. Угроза повреждения почечного трансплантата, связанная с иммуномодулирующими свойствами IFN, ограничивает его применение после трансплантации [10].

Появление хорошо переносимых пероральных схем терапии для лечения гепатита С расширило терапевтические возможности у пациентов с тяжелой ХПН, требующей ГД. RBV предрекали забвение с появлением противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), но он продолжает играть вспомогательную роль в некоторых схемах. RBV имеет длительный период полувыведения и выводится почками, поэтому у пациентов на ГД требуется снижение дозы. До недавнего времени данные об использовании пероральных схем при тяжелой ХПН, включая больных на ГД, были ограничены. Это отражено в рекомендациях по гепатиту С [11], в которых первые ПППД были одобрены только для пациентов с СКФ > 30 мл/мин и не допускалась терапия у пациентов на ГД. Среди одобренных на сегодня ПППД только ингибитор полимеразы NS5B софосбувир (SOF) подвергается значительной элиминации почками. Поэтому при тяжелой почечной недостаточности или при ГД он не рекомендуется. Фармакокинетические и клинические данные ограничены, т. к. описано всего несколько случаев применения SOF в условиях ГД [12–15]. Другие одобренные в настоящее время ПППД (симепревив, ледипасвир, паритапревив/ритонавир, омбитасвир, дасабувир, grazoprevir и элбасвир) не выводятся почками и не требуют коррекции дозы при тяжелой ХПН или при ГД.

**Ключевые слова:** гепатит С, терминальная печеночная недостаточность, противовирусные препараты прямого действия.

Получено 4 апреля 2016 г.; принято в печать 4 апреля 2016 г.

\* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Division of Hepatology, University of Miami, 1120 NW 14th Street, Miami, FL 33136, USA. Tel.: +1 305 243 2147.

E-mail: PMartin2@med.miami.edu (P. Martin).

**Сокращения:** HCV — вирус гепатита С; IFN — интерферон; RBV — рибавирин; SOF — софосбувир; ГД — гемодиализ; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТП — трансплантация почки; УВО — устойчивый вирусологический ответ; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

### Схемы, содержащие софосбувир, у пациентов на гемодиализе

Хотя оптимальная доза SOF при ГД неизвестна, сниженная доза RBV или любого из таких ПППД, как симепревив, ледипасвир и даклатасвир, может сочетаться с SOF при лечении гепатита С.

а. SOF + RBV. Фармакокинетические данные ранних исследований показали, что после однократного приема SOF в дозе 400 мг при ХПН сывороточная концентрация препарата не намного выше, чем у лиц с нормальной СКФ, однако концентрация его основного

метаболита GS-331007 (SOF 007) до и после ГД превышает обычную на 1280 и 2070 % соответственно. Поэтому для лечения гепатита С у 10 пациентов с тяжелой ХПН (не на ГД) использовалась половинная доза SOF (200 мг) + RBV, чтобы свести потенциальную токсичность к минимуму. Хотя доза была безопасной, лечение оказалось неэффективным, и за 12 нед. УВО достигли лишь 40 % пациентов [12]. Исследование, однако, дало интересные данные: оказалось, что при приеме SOF в дозе 200 мг достигаются примерно равные уровни SOF и SOF 007 (300 % от уровня у пациентов с нормальной СКФ) [12].

б. SOF + симепревив. Недавно мы сообщали об успешном применении безрибавириновой схемы терапии у пациентов с вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1, используя сниженную дозу SOF у 15 пациентов с ХПН, из которых 12 получали постоянный диализ, включая 1 пациента на перитонеальном диализе [16]. Наша когорта также включала значительную долю пациентов с циррозом (60 %) и ранее неудачным опытом лечения (60 %). Симепревив в дозе 150 мг/сут сочетали с SOF в дозе 200 мг/сут (11 пациентов) или 400 мг 3 раза в неделю (4 пациента) в течение 12 (14 пациентов) или 24 нед. (1 пациент). Общая частота УВО12 составила 87 % без выраженной токсичности во всех группах. Рецидив виремии возник у 2 пациентов, оба были с опытом неудачного лечения и с циррозом. Данные реальной клинической практики сообщаются в другой серии случаев, в которой характеристики пациентов были близки к нашей когорте (с опытом неудачного лечения и с циррозом). Частота УВО у них была такой же, как у нас [14, 17], а в когортах, в которых было больше ранее не леченных пациентов без цирроза, УВО достигли 90–100 % участников, у которых не отмечено заметной токсичности даже при использовании полной дозы SOF при ГД [13, 15].

в. SOF + ингибиторы NS5A. В этом выпуске журнала Desnoyer et al. описывают фармакокинетические и клинические данные при использовании SOF в группе 12 французских пациентов с гепатитом С, находящихся на ГД [18]. Пациенты получали SOF либо 1 раз в сутки ( $n = 7$ ), либо 3 раза в неделю ( $n = 5$ ) в сочетании с другим препаратом (рибавирин, симепревив, даклатасвир или ледипасвир) после ГД. Концентрацию препарата в плазме измеряли до и через 4 ч после ГД, а также через 1,5 ч после приема препарата. У 10 пациентов был цирроз, 11 из 12 пациентов были инфицированы HCV генотипа 1. Несмотря на большое количество пациентов с циррозом, терапия хорошо переносилась, без серьезных нежелательных явлений. УВО был достигнут у 10 (83 %) из 12 пациентов. Вирусологический рецидив случился у 2 пациентов с циррозом, HCV генотипа 1 и неудачей предыдущего лечения пэгинтерфероном и RBV. Им назначили повторный курс SOF и даклатасвира 3 раза в неделю. Значительного повышения уровня SOF в группах ежедневного приема и приема 3 раза в неделю не выявлено, однако уровень основного метаболита SOF 007 в группе ежедневного приема был в 2,5–3 раза выше, чем в группе, получавшей препарат 3 раза в неделю (при измерении до и после ГД). Это отражает преимущественную экскрецию SOF

007 почками и 52%-ю элиминацию при ГД, как сообщалось в предыдущих исследованиях. Хотя уровень SOF 007 был повышен, непосредственно связанной с этим токсичности не обнаружено. Несмотря на ограничения, включающие небольшой размер группы, гетерогенность популяции, преобладание пациентов с циррозом, 50 % случаев ранее неудачного лечения и несколько пациентов с ВИЧ-инфекцией, это исследование дает дальнейшее подтверждение безопасности SOF у пациентов на ГД. Этот опыт также позволяет предположить, что доза SOF 400 мг 3 раза в неделю может быть субоптимальной, и авторы рекомендуют использовать дозу 400 мг 1 раз в сутки, которая хорошо переносилась в их группе исследования. Были ли связаны рецидивы, наблюдаемые в когорте, с низкой дозой SOF или с неблагоприятными исходными характеристиками пациентов (цирроз и неудачное лечение в анамнезе), неясно.

На основании этих данных схемы с SOF могут применяться для лечения гепатита С у пациентов с тяжелой ХПН даже при ГД. С другой стороны, есть также сообщения о потенциальной токсичности препарата при ХПН. Случай прогрессирования почечной недостаточности вследствие доказанного биопсией острого аллергического интерстициального нефрита был описан у пациента с ХПН, который получал лечение полной дозой софосбувира/ледипасвира [19]. В другой серии случаев отмечен лактат-ацидоз у 14 % пациентов с циррозом, получавших схему на основе SOF, и авторы сделали вывод, что исходное нарушение функции почек и выраженный цирроз были факторами риска этого исхода [20]. Важно, что наши знания об эффективности и безопасности различных доз SOF (400 мг 1 раз в сутки, 400 мг 3 раза в неделю или 200 мг 1 раз в сутки) основаны на нескольких сериях случаев с ограниченным количеством тщательно отобранных пациентов. Необходимы данные более крупных проспективных исследований, чтобы определить оптимальную рекомендованную дозу SOF у пациентов с тяжелой ХПН и на ГД.

### Схемы, не содержащие софосбувир, у пациентов на гемодиализе

Известно две схемы, не содержащие SOF, которые безопасны и эффективны для лечения гепатита С у пациентов на ГД.

а. Паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир (PrOD). Схема применялась в исследовании RUBY-1 у 20 пациентов с гепатитом С, вызванным HCV генотипа 1, с благоприятными исходными характеристиками (ранее не леченные, без цирроза) в течение 12 нед. [21]. RBV 200 мг/сут был добавлен к схеме PrOD у больных с гепатитом, вызванным HCV генотипа 1a ( $n = 13$ ), тогда как большим с генотипом 1b ( $n = 7$ ) RBV не требовался. В исследовании была получена частота УВО12 90 %; 4 пациента имели серьезные нежелательные явления, не связанные с лечением. Обычным явлением была анемия, вызванная RBV, что привело к отмене последнего у 9 пациентов и введению эритропоэтина 4 пациентам без необходимости в перелива-

нии крови. Схема PrOD не требовала коррекции доз, но необходимость в RBV у больных с генотипом 1a на ГД, особенно при наличии исходной анемии, может препятствовать применению этой схемы.

6. Гразопревир/элбасвир. Исследование C-SURFER — самое крупное на сегодня исследование с участием 224 больных с гепатитом С на ГД [22]. Когорта включала 20 % ранее получавших лечение пациентов и 6 % пациентов с компенсированным циррозом. Фиксированное сочетание гразопревира/элбасвира в течение 12 нед. при гепатите С, вызванном HCV генотипа 1, было безопасным и эффективным, обеспечив УВО в 99 % случаев. В исследовании также отмечена хорошая переносимость и низкая частота нежелательных явлений. Схема не содержит RBV и на настоящее время представляет единственный одобренный вариант лечения гепатита С у пациентов с тяжелой ХПН или на ГД.

Таким образом, гепатит С, по-видимому, может быть успешно излечен современными одобренными ПППД у подавляющего большинства больных с тяжелой ХПН.

### Когда лечить гепатит С у кандидатов на трансплантацию почки?

Несмотря на ряд преимуществ, практический недостаток эрадикации HCV у кандидатов на трансплантацию почки (ТП) — это длительное время в списке ожидания. Недавняя стратегия, принятая в большинстве трансплантационных центров США с целью снизить время ожидания для HCV-положительных кандидатов на ТП, заключается в предложении им аллотрансплантата от HCV-положительных доноров. Такая стратегия не только повысит использование органов с расширенными критериями донорства, но и улучшит смертность-цензурированную выживаемость трансплантатов [23]. Поэтому имеет смысл отложить лечение гепатита С на период после ТП. Опыт с реципиентами почки также подтверждает эффективность и переносимость схем на основе SOF в этих условиях. В двух отдельных сериях случаев недавно достигнут УВО у 100 % реципиентов почки, которые получали схемы на основе SOF в течение 12 или 24 нед. [24, 25]. После ТП снижение дозы SOF не требовалось, ПППД хорошо переносилось с минимумом нежелательных явлений. Таким образом, ТП от HCV-положительного донора может существенно уменьшить время в списке ожидания для HCV-инфицированных кандидатов на ТП и придать смысл переносу противовирусной терапии на период после ТП [26].

Лечение гепатита С у пациентов на ГД может, однако, иметь преимущества при определенных сценариях: а) пациенты, не соответствующие критериям ТП, у которых излечение гепатита С может значительно снизить риск смерти; б) те, кто получит почку живого донора (у них излечение гепатита С приведет к лучшим исходам со стороны пациента и трансплантата [27]); в) пациенты с выраженным фиброзом печени (F3–F4), но хорошо компенсированной ее функцией, которые находятся в списке ожидания на одновременную трансплантацию печени и почки; у большинства из них излечение гепатита С позволит избежать трансплантации печени [28]; г) кандидаты

на ТП, которым не подходят органы HCV-положительных доноров.

В заключение заметим, что доступ к эффективной пероральной терапии гепатита С у больных ХПН поднимает ряд логистических вопросов. Пациенты на ГД по-прежнему имеют значительно более высокую смертность по сравнению с населением в целом, при этом 50 % умирают в течение 3 лет от начала ГД [29], что отражает высокую распространенность сердечно-сосудистых и других заболеваний. В такой ситуации логично предложить терапию пациентам с высокими шансами на долгие годы жизни и доступ к ТП [26]. Но несмотря на все эти трудности, мы наконец имеем безопасные и эффективные пероральные схемы противовирусной терапии, которые снижают бремя осложнений гепатита С у пациентов с поражением почек.

### Конфликты интересов

P. Martin выступал консультантом и исследователем для компаний Gilead, Abbvie, Merck и Janssen. K.R. Bhamidimarri входил в научные консультативные комитеты Gilead, AbbVie и Bristol-Myers Squibb.

### Литература

- [1] Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Frei U, Tolkoff-Rubin N. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. *Rev Med Virol* 2008;18:97–115.
- [2] Marinaki S, Boletis JN, Sakellariou S, Delladetsima IK. Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Hepatol* 2015;7:548–558.
- [3] Jadoul M, Horsmans Y. Towards eradication of hepatitis C virus from dialysis units. *Lancet* 2015;386:1514–1515.
- [4] Fabrizi F, Donato F, Messa P. Hepatitis C virus infection and glomerular disease. *Minerva Urol Nefrol* 2014;66:139–149.
- [5] Kwon E, Cho JH, Jang HM, Kim YS, Kang SW, Yang CW, et al. Differential effect of viral hepatitis infection on mortality among Korean maintenance dialysis patients: a prospective multicenter cohort study. *PLoS One* 2015;10 e0135476.
- [6] Molnar MZ, Alhourani HM, Wall BM, Lu JL, Streja E, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans. *Hepatology* 2015;61:1495–1502.
- [7] Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Suwabe T, Nakanishi S, Hiramatsu R, et al. Hepatitis C virus-related kidney disease: various histological patterns. *Clin Nephrol* 2010;74:446–456.
- [8] Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, Baliellas C, Gil-Vernet S, Grinyo JM. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003;3:357–360.
- [9] Brennan BJ, Wang K, Blotner S, Magnusson MO, Wilkins JJ, Martin P, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ribavirin in hepatitis C virus-infected patients with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6097–6105.
- [10] Magnone M, Holley JL, Shapiro R, Scantlebury V, McCauley J, Jordan M, et al. Interferon-alpha-induced acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1995;59:1068–1070.
- [11] <http://www.hcvguidelines.org/>; 2016.
- [12] Gane EJ, Robson RA, Bonacini M, Maliakkal B, Liu L, Sajwani K, et al. Antiviral efficacy and pharmacokinetics (PK) of Sofosbuvir (SOF) in patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2014;60:667A.

- [13] Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1- patients with End-Stage Renal Disease on hemodialysis or GFR <30 mL/min. *Liver Int* 2015, in press, [Epub ahead of print].
- [14] Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016, in press, [Epub ahead of print].
- [15] Singh T, Guirguis J, Anthony S, Rivas J, Hanouneh IA, Alkhouri N. Sofosbuvir based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end-stage renal disease: a case series. *Liver Int* 2016, in press, [Epub ahead of print].
- [16] Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015;63:763–765.
- [17] Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, Ufere N, Friedman LS, Corey KE, et al. Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:924–929.
- [18] Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Sofosbuvir-containing regimen for HCV infection in hemodialysis patients: 400 mg daily or only on the day of hemodialysis. *J Hepatol* 2016;65:40–47.
- [19] Wanchoo R, Thakkar J, Schwartz D, Jhaveri KD. Harvoni (Ledipasvir With Sofosbuvir)-Induced Renal Injury. *Am J Gastroenterol* 2016;111:148–149.
- [20] Welker MW, Luhne S, Lange CM, Vermehren J, Farnik H, Herrmann E, et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. *J Hepatol* 2016;64:790–799.
- [21] Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with HCV genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016, in press, [Epub ahead of print].
- [22] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–1545.
- [23] Scalea JR, Barth RN, Munivenkatappa R, Philosophe B, Cooper M, Whitlow V, et al. Shorter waitlist times and improved graft survivals are observed in patients who accept hepatitis C virus+ renal allografts. *Transplantation* 2015;99:1192–1196.
- [24] Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, et al. Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant* 2015, in press, [Epub ahead of print].
- [25] Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2015, in press, [Epub ahead of print].
- [26] Reese PP, Abt PL, Blumberg EA, Goldberg DS. Transplanting Hepatitis C-Positive Kidneys. *N Engl J Med* 2015;373:303–305.
- [27] Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Aljama P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1669–1674.
- [28] Czul Frank, Roth David, Vianna Rodrigo M, Levy Cynthia, Martin Paul, Bhamidimarri Kalyan Ram. Hepatitis C cure could avoid liver transplant in some cirrhotic patients on dialysis listed for simultaneous liver kidney transplantation. *Hepatology* 2015;62:726A.
- [29] Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015;61:1304–1306.