

Фармакокинетика, безопасность и эффективность схемы на основе полной дозы софосбувира, принимаемой ежедневно, у больных хроническим гепатитом С, находящихся на гемодиализе

Aude Desnoyer^{1,*}, Dan Pospai², Minh Patrick Le¹, Anne Gervais³,
Alexandra Heurgue-Berlot⁴, Achour Laradi⁵, Stanislas Harent³, Adriana Pinto³,
Dominique Salmon⁶, Sophie Hillaire⁷, Helene Fontaine⁸, David Zucman⁹,
Anne-Marie Simonpoli¹⁰, Patrice Muret¹¹, Lucile Larrouy^{12,13}, Brigitte Bernard
Chabert⁴, Diane Descamps^{12,13}, Yazdan Yazdanpanah³, Gilles Peytavin^{1,13}

¹Pharmaco-Toxicology Department, Bichat-Claude Bernard Hospital, APHP, Paris, France; ²Gastroenterology Department, Bichat-Claude Bernard Hospital, APHP, Paris, France; ³Infectious Diseases & Tropical Department, Bichat-Claude Bernard Hospital, APHP, Paris, France; ⁴Gastroenterology Department, Robert Debre Hospital, Reims, France; ⁵Nephrology Department, ECHO-CMCM, Le Mans, France; ⁶Internal Medicine Department, Cochin Hospital, APHP, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cite, Paris, France; ⁷Gastroenterology Department, Foch Hospital, Suresnes, France; ⁸Gastroenterology Department, Cochin Hospital, APHP, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cite, Inserm U1016, Paris, France; ⁹Infectious Diseases Department, Foch Hospital, Suresnes, France; ¹⁰Internal Medicine Department, Louis-Mourier Hospital, APHP, Colombes, France; ¹¹Clinical Pharmaco-Toxicology Department, University Hospital of Besancon, INSERM U1098, Besancon, France; ¹²Virology Department, Bichat-Claude Bernard Hospital, APHP, Paris, France; ¹³Universite Paris Diderot, Sorbonne Paris Cite, IAME, INSERM UMR 1137, Paris, France

См. редакционную статью K.R. Bhamidimarri и P. Martin.

Ключевые слова: софосбувир, гепатит С, гемодиализ, фармакокинетика.

Получено 6 октября 2015 г.; получено с поправками 24 февраля 2016 г.; принято в печать 26 февраля 2016 г.; доступно онлайн 4 марта 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: 46 Rue Henri Huchard, Laboratoire de pharmaco-toxicologie, APHP, Hopital Bichat-Claude Bernard, F-75018 Paris, France. Tel.: +33 1 40 25 84 54; fax: +33 1 42 63 58 25.

E-mail: audedesnoyer@gmail.com (A. Desnoye)

Сокращения: AASLD — Американская ассоциация по изучению болезней печени; C_{1,5 ч} — концентрация препарата через 1,5 ч; DCV — даклтасвир; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; HCV — вирус гепатита С; IAS-USA — американское отделение Международного противовирусного общества; IDSA — Американское общество по борьбе с инфекционными болезнями; LDV — ледипасвир; PegIFN — пегилированный интерферон; RBV — рибавирин; SMV — симепревив; SOF — софосбувир; SOF-007 — основной неактивный метаболит софосбувира GS-331007; SOF-007TP — софосбувира уридинтрифосфат; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — γ-глутамилтрансфераза; МКИ — межквартильный интервал; после-ГД — через 4 ч после гемодиализа; пре-ГД — за 4 ч до гемодиализа; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ТПН — терминальная почечная недостаточность; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

Актуальность и цели. Гепатит С — независимый фактор риска хронического поражения почек, он приводит к более быстрому прогрессированию поражения печени у пациентов, которым требуется гемодиализ, по сравнению с больными с нормальной функцией почек. На текущий день имеется мало данных относительно применения схемы на основе софосбувира у больных гепатитом С на гемодиализе. Нашей целью было описать фармакокинетику, безопасность и эффективность двух доз софосбувира в составе схем с другими противовирусными препаратами у больных гепатитом С, которым требуется гемодиализ.

Методы. Выполнено многоцентровое проспективное observational исследование у пациентов, получавших софосбувир в дозе 400 мг 1 раз в сутки ежедневно ($n = 7$) или 3 раза в неделю ($n = 5$) после сеанса гемодиализа в комбинации с симепревивом, даклтасвиром, ледипасвиром или рибавирином. В ходе исследования определяли концентрации препарата в плазме с помощью жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией до и после 4-часового гемодиализа, а также через 1,5 ч после приема последней дозы препарата в конце сеанса гемодиализа.

Результаты. Софосбувир или его неактивный метаболит софосбувир-007 не накапливались в плазме при использовании обеих схем ни между сеансами гемодиализа, ни

в течение всего курса терапии. Клиренс софосбувира-007 (52 %) соответствовал ранее накопленным данным. У 1 пациента, получавшего препарат 1 раз в сутки ежедневно, период полувыведения софосбувира-007 был несколько больше (38 ч), чем у пациентов с нормальной функцией почек, получавших полную дозу препарата. В результате гемодиализа не был выведен ни один из других противовирусных препаратов схемы. Клиническая и биологическая переносимость лечения была хорошей у всех пациентов. Отмечено 3 случая рецидива на фоне приема препарата 3 раза в неделю. Рецидивов на фоне ежедневного применения софосбувира зарегистрировано не было.

Выводы. Схему с ежедневным приемом софосбувира в дозе 400 мг 1 раз в сутки можно рекомендовать для применения у больных гепатитом С, нуждающихся в гемодиализе. При этом лечение должно сопровождаться тщательным клиническим, биологическим, сердечно-сосудистым и терапевтическим лекарственным мониторингом.

Резюме. Гепатит С широко распространен у больных на гемодиализе и характеризуется агрессивным течением. Эффективное лечение гепатита С может способствовать стабилизации заболевания почек. Тем не менее софосбувир, составляющий основу большинства схем терапии гепатита С, не следует назначать таким больным до получения более подробных данных относительно его применения. В настоящем фармакокинетическом исследовании софосбувир, назначавшийся в полной дозе (400 мг 1 раз в сутки) ежедневно в комбинации с другим противовирусным препаратом прямого действия, не накапливался у пациентов, находящихся на гемодиализе, и был безопасным и эффективным.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

У пациентов с хроническими заболеваниями почек и терминальной почечной недостаточностью (ТПН) гепатит С протекает с более быстрым прогрессированием поражения печени, более высокими показателями заболеваемости и смертности по сравнению с больными с нормальной функцией почек [1, 2]. Более того, гепатит С служит независимым фактором риска хронического поражения почек и ТПН при включении в анализ конкурирующих рисков с поправкой на летальные исходы [3–5]. Распространенность гепатита С среди пациентов, находящихся на гемодиализе, составляет от 3,6 до 15 % [6–8]. И наконец, эффективная терапия гепатита С может способствовать существенному снижению протеинурии и стабилизации уровня креатинина в сыворотке [9].

Среди противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) софосбувир (SOF; препарат-предшественник, нуклеотидный ингибитор полимеразы NS5B) служит основой для большинства схем терапии гепатита С: он подавляет репликацию РНК вируса гепатита С (HCV) генотипов 1–6 *in vitro*, характеризуется высоким генетическим барьером устойчивости, хорошей переносимостью и ограниченными лекарственными взаимодействиями [10]. Этот нуклеотидный фосфорамидитный препарат-предшественник для приема 1 раз в сутки обладает небольшим размером (529,46 г/моль) и высокой

растворимостью. Препарат выпускается в виде таблеток с гладкой поверхностью по 400 мг в виде монопрепарата (SOVALDI®, Gilead Sciences, Hayes) или в комбинации с ингибитором NS5A ледипасвиром (LDV; HARVONI®, Gilead Sciences, Hayes). SOF хорошо всасывается в кишечнике, максимальная концентрация препарата в плазме достигается примерно через 0,5–2 ч после приема. Препарат интенсивно метаболизируется в печени и подвергается биотрансформации в гепатоцитах с образованием фармакологически активного нуклеотидного аналога уридинтрифосфата (SOF-007TP). В дальнейшем в результате дефосфорилирования образуется неактивный основной метаболит SOF GS-331007 (SOF-007). *Ex vivo* SOF связывается с белками плазмы примерно на 82 % у здоровых лиц и на 85 % больных с ТПН. Связывание SOF-007 с белками плазмы минимально [10]. Конечный период полувыведения SOF и SOF-007 из плазмы составляет около 0,4 и 27 ч соответственно [10, 11]. Период полувыведения SOF и SOF-007TP из гепатоцитов и моноклеарных клеток периферической крови равен около 38 и 26 ч соответственно [11, 12]. И наконец, SOF-007 выводится преимущественно почками. Почечный клиренс препарата вдвое превышает скорость клубочковой фильтрации, что указывает на его активную секрецию. К окончанию 4-часового сеанса гемодиализа клиренс составляет примерно 53 % [10, 11].

Особенности фармакокинетики SOF создают трудности при лечении гепатита С у больных с хронической почечной недостаточностью. В литературе имеются лишь единичные сведения о применении схем на основе SOF у таких больных [13–18]. В связи с этим в инструкции по применению, а также в руководствах Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), Американского общества по борьбе с инфекционными болезнями (IDSA) и американского отделения Международного противовирусного общества (IAS-USA) не содержится рекомендаций по назначению схем на основе SOF у пациентов на гемодиализе из-за отсутствия данных об их безопасности и эффективности [11, 19–21]. Во Франции применение ПППД у больных гепатитом С на гемодиализе не оплачивалось государством в связи с отсутствием соответствующих международных рекомендаций.

Принимая во внимание высокий клиренс SOF-007 при гемодиализе и выпуск SOF в виде таблеток с пленочным покрытием, не подлежащих делению или разжевыванию, как в виде монопрепарата, так и в комбинации с LDV, целью настоящего исследования было изучить безопасность и эффективность двух схем дозирования у HCV-инфицированных пациентов: полной дозы SOF (400 мг) 1 раз в сутки и 3 раза в неделю с приемом препарата в конце сеанса гемодиализа. Мы описываем фармакокинетику, безопасность и эффективность SOF, SOF-007 и принимаемых вместе с SOF препаратов у больных гепатитом С, получающих SOF 1 раз в сутки или 3 раза в неделю после окончания сеанса гемодиализа.

Пациенты и методы

Настоящее многоцентровое проспективное нерандомизированное обсервационное исследование проходило в период с июня

2014 г. по июль 2015 г. в соответствии с руководством по надлежащей клинической практике и принципами Хельсинкской декларации. Больные гепатитом С получали SOF в дозе 400 мг 1 раз в сутки ежедневно или 3 раза в неделю в конце сеанса гемодиализа в комбинации с даклатасвиром (DCV), LDV, симепревиром (SMV) или рибавирином (RBV) в течение 12 или 24 нед. в соответствии с распределением, выполненным многопрофильной группой экспертов. Пациенты могли принять участие в исследовании, если им было не менее 18 лет, они были серопозитивными по РНК HCV по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) минимум в течение 6 мес., нуждались в проведении гемодиализа (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м²), ранее не получали терапии или же не достигли либо достигли частичного ответа на терапию (пегилированный интерферон [PegIFN] + RBV ± боцепревир/телапревир), имели компенсированное заболевание печени, включая цирроз, и моноинфекцию HCV или коинфекцию HCV/ВИЧ. Основными критериями исключения были декомпенсация заболевания печени, потребность в перитонеальном диализе и получение амиодарона.

Характеристики пациентов извлекались из электронных баз данных. Все участники в 9 медицинских центрах подписали информированное согласие. У всех пациентов имелись результаты анализов FibroScan и/или FibroTest для установления стадии фиброза печени. Пороговое значение FibroScan было 9,5 кПа (F0–F2: < 9,5 кПа; F3–F4: ≥ 9,5 кПа). Результаты FibroTest интерпретировались следующим образом: F0: 0,00–0,21; F1: 0,28–0,31; F2: 0,49–0,58; F3: 0,59–0,72; F4: 0,75–1,00 [22, 23]. В каждом медицинском центре оценивались следующие показатели: уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ-глутамилтрансферазы (ГГТ), общего билирубина и число тромбоцитов. Уровни HCV и РНК HCV анализировались с помощью количественной ПЦР (пороговые значения 15 МЕ/мл и 20 копий/мл соответственно). Рутинный анализ на резистентность HCV не проводился в связи с отсутствием соответствующих рекомендаций в руководствах AASLD/IDSA/IAS-USA и EASL [20, 24].

Образцы крови брали во время рутинного терапевтического лекарственного мониторинга за 4 ч до гемодиализа (пре-ГД), через 4 ч после гемодиализа (после-ГД) и через 1,5 ч после приема последней дозы препарата в конце сеанса гемодиализа (C_{1,5ч}; максимальная концентрация SOF в плазме). Концентрации SOF, SOF-007, DCV, LDV, SMV, RBV и других противовирусных препаратов (при необходимости) определялись в центральной лаборатории с помощью жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (Waters Acquity UPLC-TQD; нижний порог количественного определения 1 нг/мл для SOF и 10 нг/мл для других соединений), как было описано ранее [25, 26], с некоторыми модификациями.

Безопасность и переносимость оценивались на основании отчетов о нежелательных явлениях, результатов объективного осмотра и лабораторных тестов. С учетом мер предосторожности в отношении безопасности, предусмотренных при разработке критериев включения, систематическое обследование сердечно-сосудистой системы в ходе исследования не рекомендовалось.

Статистический анализ

Все исходные данные (демографические показатели и характеристики заболевания) и конечные результаты обобщались с помощью методов описательной статистики (медианы и межквартильного интервала [МКИ 25–75 %] и/или коэффициентов вариаций) и сравнивались с помощью программы GraphPad Prism 6 (GraphPad, США). Коэффициент экстракции при гемодиализе рассчитывали на основании концентраций до и после гемодиализа по формуле: (пре-ГД – после-ГД) / пре-ГД. Накопление SOF-007 оценивали с помощью корреляции Спирмена на основании сравнения концентраций в плазме у 3 пациентов, получав-

ших SOF 1 раз в сутки ежедневно, и общего числа дней лечения. Конечный период полувыведения SOF-007 определялся у 1 пациента по окончании лечения с применением препарата 1 раз в сутки. В статистическом анализе использовались непараметрические критерии Манна–Уитни, парные и непарные *t*-критерии. Все статистические тесты были двусторонними с уровнем статистической значимости *p* < 0,05.

Результаты

Характеристика пациентов

Мы набрали 12 больных гепатитом С, нуждавшихся в гемодиализе (из них 10 мужчин, медиана возраста 52 года, 8 представителей европеоидной расы, 3 представителя негроидной расы и 1 представитель монголоидной расы). Основные исходные демографические и клинические характеристики представлены в табл. 1. Индекс массы тела пациентов находился в пределах нормы. 11 пациентов были инфицированы HCV генотипа 1. Медиана уровня РНК HCV у них составляла 6,59 lg МЕ/мл. Путиами передачи HCV были медицинские процедуры (гемодиализ, переливание инфицированной крови и ее препаратов и т. д.) у 5 пациентов, потребление инъекционных наркотиков у 3 пациентов и неизвестный пусть у 4 пациентов. У 10 пациентов имелся цирроз печени, согласно описанным ранее критериям. У 6 больных не был достигнут ответ или произошел рецидив на фоне предшествовавшей противовирусной терапии, а 6 пациентов ранее не получали лечения. В ходе исследования 7 пациентов получали SOF 1 раз в сутки ежедневно, а 5 пациентов — 3 раза в неделю. При этом 8 больных получали одновременно DCV, 1 — LDV, 2 — SMV и 1 — RBV в стандартных дозах. Продолжительность лечения составляла 12 нед. у 8 пациентов и 24 нед. у 4 пациентов. Сопутствующие заболевания и принимаемые одновременно препараты представлены в табл. 2. У 2 больных имелась коинфекция HCV/ВИЧ. Оба этих пациента получали эффективную антиретровирусную терапию, и концентрация РНК ВИЧ в плазме у них составляла менее 20 копий/мл. Ни один из больных не получал антиаритмических средств, за исключением пациентов № 6 и 8, которые получали атенолол на фоне приема SOF 3 раза в неделю в комбинации с ежедневным приемом DCV (см. табл. 2).

Фармакокинетика

Всего было собрано 254 образца крови: 99 образцов были взяты до сеанса гемодиализа, 81 — после сеанса гемодиализа и 74 — через 1,5 ч после приема последней дозы препарата. Во всех образцах, взятых как до, так и после гемодиализа, концентрация SOF была менее 1 нг/мл как при ежедневном приеме препарата, так и при приеме 3 раза в неделю. Медианы SOF C_{1,5ч} у пациентов, получавших препарат ежедневно и 3 раза в неделю, были сопоставимы (828 vs 1762 нг/мл; *p* = 0,075) (табл. 3). Однако концентрация SOF-007 до гемодиализа, после гемодиализа и C_{1,5ч} на фоне ежедневного приема препарата были статистически значимо выше, чем на фоне приема 3 раза в неделю (6020 vs 2394 нг/мл, 3254 vs 998 нг/мл и 4415 vs 1525 нг/мл соответственно; *p* < 0,001) (см. табл. 3).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Пациент №	Пол	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Генотип HCV	Цирроз (оценка по шкале Чайлда—Пью)	FibroScan, кПа (МКИ)/FibroTest	Уровень РНК HCV в плазме до начала терапии ПППД, Ig МЕ/мл	Предшествовавшая анти-HCV-терапия и ответ на нее	Схема терапии/продолжительность лечения, нед.
1	Ж	67	24,2	1b	Да (A5)	НД/0,78	6,7	Отсутствие ответа (PegIFN + RBV)	SOF QD + SMV QD/12
2	М	62	18,0	1b	Да (A5)	НД/0,85	6,9	Ранее не получал терапии	SOF QD + SMV QD/24
3	М	39	20,6	1b	Нет	НД/0,21	6,4	Ранее не получал терапии	SOF QD + LDV QD/12
4	М	52	20,1	1b	Да (A5)	34,3 (7,9)/НД	5,9	Отсутствие ответа (PegIFN + RBV + боцепревир)	SOF QD + DCV QD/24
5	М	24	15,5	1	Нет	12,8 (4,6)/0,21	НД	Отсутствие ответа (PegIFN + RBV)	SOF QD + DCV QD/12
6	М	42	19,3	1	Да (A5)	НД/НД	6,5	Рецидив (PegIFN + RBV)	SOF TIW + DCV QD/12
7	М	57	9,6	1b	Да (A5)	НД/НД	7,4	Отсутствие ответа (PegIFN + RBV)	SOF TIW + DCV QD/12
8	Ж	71	21,7	1	Да (A5)	НД/0,67	6,0	Ранее не получала терапии	SOF TIW + DCV QD/12
9	М	52	НД	1a	Да (A6)	12,2 (2,2)/НД	6,1	Отсутствие ответа (PegIFN + RBV)	SOF QD + DCV QD/24
10	М	53	19,7	1a	Да (A5)	11,3 (1,6)/0,41	6,7	Рецидив (PegIFN + RBV)	SOF QD + DCV QD/24
11	М	48	16,6	1a	Да (A)	12,0 (2,2)/НД	6,6	Ранее не получал терапии	SOF TIW + DCV QD/24
12	М	86	25,1	2	Да (A5)	10,3/НД	7,5	Ранее не получал терапии	SOF TIW + RBV BID/12
Итоговая медиана (МКИ)	2 Ж, 10 М	52 (42–62)	19,7 (16,6–21,7)	3 G1a, 5 G1b, 3 G1 НД, 1 G2	9 циррозов, 6 A5, 2 A6, 1 A НД	12,0 (11,05–18,18)/0,54 (0,21–0,80)	6,59 (6,13–6,86)	5 ранее не получали терапии 5 не достигли ответа У 2 развился рецидив	SOF QD/TIW 7/5 + DCV QD8 + LDV QD1 + SMV QD2 + RBV BID 12 нед.: 7 24 нед.: 5

DCV — даклатасвир 60 мг; G — генотип HCV; LDV — ледипасвир 90 мг; RBV BID — рибавирин 200 мг 2 раза в сутки; QD — 1 раз в сутки; SMV — симепревир 150 мг; SOF — софосбувир 40 мг; TIW — 3 раза в неделю; Ж — женщины; ИМТ — индекс массы тела; М — мужчины; НД — нет данных.

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и препараты

Пациент №	Коинфекция HCV/ВИЧ	Сопутствующее заболевание	Принимаемые одновременно препараты
1	Нет	Артериальная гипертензия, сахарный диабет	Ирбесартан, фуросемид, никардипин, урапидил, метформин
2	Нет	Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипотиреоз	Никардипин, фуросемид, бисопролол, клопидогрел, розувастатин, инсулин, левотироксин
3	Нет	Артериальная гипертензия	Фуросемид, урапидил
4	Нет	Сахарный диабет, транзиторные ишемические атаки (2012 г.)	Инсулин, рамиприл, фуросемид, ацетилсалициловая кислота, эзомеразол, трамадол, ацетаминофен, зопиклон, кальция карбонат, холекальциферол, левоцетиризин
5	Нет	Артериальная гипертензия, эпилепсия	Никардипин, урапидил, леветирацетам, полистиролсульфонат, кальция карбонат
6	Нет	Артериальная гипертензия, эпилепсия	Атенолол, леветирацетам, полистиролсульфонат, кальция карбонат, холекальциферол, лантана карбонат, тербуталин, эзомеразол, зопиклон
7	Нет	Артериальная гипертензия	Амлодипин, атенолол, ацетилсалициловая кислота, эзомеразол, лантана карбонат, прегабалин
8	Нет	Артериальная гипертензия, сахарный диабет	Бисопролол, фуросемид, рамиприл, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, инсулин, стимулятор эритропоэза, лантана карбонат, эзомеразол
9	Нет	Трансплантация почки, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертиреоз	Такролимус, микофенолата мофетил, преднизон, сульфаметоксазол/триметоприм, фолиевая кислота, амлодипин, рилменидин, бисопролол, репаглинид, эзомеразол
10	Да	Артериальная гипертензия, дислипотеидемия, острый коронарный синдром, ВИЧ-инфекция	Атазанавир, ритонавир, ралтегравир, бисопролол, рамиприл, ацетилсалициловая кислота, розувастатин, эзетимиб, бромазепам, гидроксизин, ацетаминофен
11	Да	Артериальная гипертензия, гипотиреоз, ВИЧ-инфекция	Ралтегравир, абакавир +эмтрицитабин, левотироксин, амлодипин, фуросемид, рамиприл
12	Нет	Сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца	Варфарин, стимулятор эритропоэза, метформин, бисопролол, рамиприл, ацетилсалициловая кислота, розувастатин

Таблица 3. Данные для схем противовирусных препаратов прямого действия, принимаемых до, после сеанса гемодиализа (пре-ГД и после-ГД соответственно) и через 1,5 ч после приема последней дозы софосбувира в конце сеанса гемодиализа (C_{1,5ч})

	Пре-ГД	После-ГД	C _{1,5ч}
SOF (400 мг 1 раз в сутки)			
Медиана (МКИ) концентрации, нг/мл	< 1 (< 1-< 1)	< 1 (< 1-< 1)	828 (249–1300)
Пациенты/образцы, n	7/86	7/69	6/53
КВ между пациентами/у 1 пациента, %	-/-	-/-	82/91
SOF-007 (400 мг 1 раз в сутки ежедневно)			
Медиана (МКИ) концентрации, нг/мл	6020 (4787–7668)	3254 (2843–4197)	4415 (3610–5398)
Пациенты/образцы, n	7/68	7/65	7/61
КВ между пациентами/у 1 пациента, %	30/28	39/35	31/25
SOF (400 мг 3 раза в неделю)			
Медиана (МКИ) концентрации, нг/мл	< 1 (< 1-< 1)	< 1 (< 1-< 1)	1762 (731–3572)
Пациенты/образцы, n	5/13	5/12	4/5
КВ между пациентами/у 1 пациента, %	-/-	-/-	73/84
SOF-007 (400 мг 3 раза в неделю)			
Медиана (МКИ) концентрации, нг/мл	2394 (2006–3375)	998 (906–1423)	1525 (1464–2418)
Пациенты/образцы, n	5/11	5/11	3/3
КВ между пациентами/у 1 пациента, %	52/38	30/13	30/3
Даклатасвир (60 мг 1 раз в сутки)			
Медиана (МКИ) концентрации, нг/мл	538 (398–783)	475 (271–628)	698 (579–884)
Пациенты/образцы, n	8/12	8/11	4/8
КВ между пациентами/у 1 пациента, %	46/36	45/46	39/37
Ледипасвир (90 мг 1 раз в сутки)			
Медиана (МКИ) концентрации, нг/мл	512 (368–617)	436 (283–510)	503 (334–619)
Пациенты/образцы, n	1/16	1/22	1/21
КВ у 1 пациента, %	41	43	39
Симепревир (150 мг 1 раз в сутки)			
Медиана (МКИ) концентрации, нг/мл	4015 (2659–4587)	3911 (2549–5269)	4556 (3199–5757)
Пациенты/образцы, n	2/51	2/36	2/34
КВ между пациентами/у 1 пациента, %	44/42	41/36	36/30
Рибавирин (200 мг 1 раз в сутки)			
Медиана (МКИ) концентрации, нг/мл	1534 (1305–1876)	1482 (1364–1587)	
Пациенты/образцы, n	1/7	1/7	
КВ у 1 пациента, %	30	17	

КВ — коэффициент вариации.

Сывороточные концентрации SOF-007 после-ГД были ниже, чем пре-ГД ($p < 0,001$), и затем повышались через 1,5 ч после сеанса гемодиализа ($p < 0,001$) на фоне обеих схем приема препарата (см. табл. 3). Парные результаты измерения концентрации пре-ГД и после ГД имелись для 52 и 11 сеансов гемодиализа у больных, получавших препарат ежедневно и 3 раза в неделю соответственно. Медиана коэффициента экстракции SOF-007 при гемодиализе составила 52 % (МКИ 48–61 %).

У 3 пациентов, получавших SOF ежедневно (пациенты № 1, 2 и 3), образцы, взятые во время последовательных сеансов гемодиализа, соответствовали 34, 52 и 53-му дням лечения. Концентрации SOF-007 пре-ГД и общее число дней лечения не коррелировали ни у одного из этих больных ($p = 0,619$, $p = 0,267$ и $p = 0,771$ соответственно) (рис. 1). У пациента № 1, получавшего SOF 1 раз в сутки в течение 12 нед, концентрации SOF-007 в плазме были определены в течение 5 последовательно проведенных сеансов гемодиализа после окончания лечения, что соответствовало 13 дням после приема последней дозы SOF. У этого больного период полувыведения SOF-007 составил около 38 ч (рис. 2).

Концентрации в плазме других ПППД представлены в табл. 3. В ходе исследования не было выявлено разли-

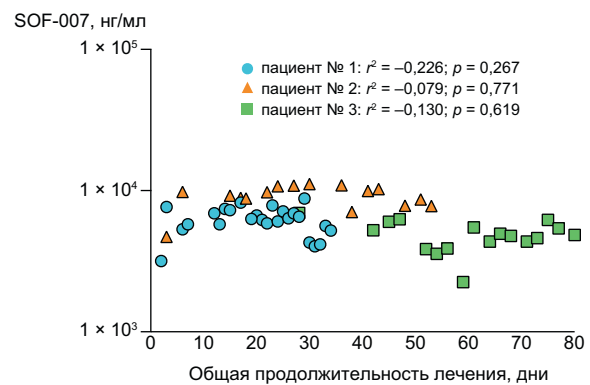


Рис. 1. Концентрации SOF-007 в плазме (нг/мл) до гемодиализа в зависимости от общей продолжительности лечения у 3 пациентов, получавших SOF ежедневно 1 раз в сутки. Концентрации представлены в логарифмической шкале.

чий между концентрациями в плазме пре-ГД и после-ГД ни для DCV ($p = 0,083$; $n = 11$ пар), ни для LDV ($p = 0,860$; $n = 16$ пар), ни для SMV ($p = 0,543$; $n = 34$ пар), ни для RBV ($p = 0,938$; $n = 7$ пар). Вариации концентраций в плазме

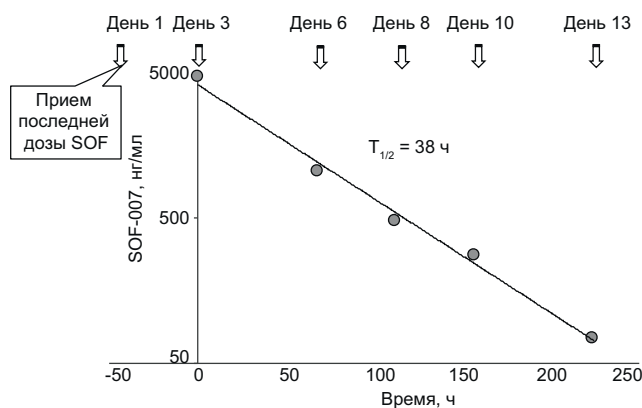


Рис. 2. Конечный период полувыведения SOF-007, рассчитанный на момент окончания лечения у 1 из пациентов, получавшего SOF в дозе 400 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 12 нед. Концентрации представлены в логарифмической шкале. SOF — софосбувир; $T_{1/2}$ — конечный период полувыведения.

у 1 пациента и между пациентами не превышали 50 %, за исключением коэффициента вариации для $C_{1,5\text{ ч}}$ SOF, значения которого колебались от 71 до 91 % (см. табл. 3). Концентрации в плазме антиретровирусных препаратов у больных с коинфекцией HCV/ВИЧ (данные не приводятся) соответствовали Французским национальным рекомендациям по антиретровирусной терапии ВИЧ-1-инфекции у взрослых [27].

Безопасность

Биологическая и клиническая переносимость лечения была хорошей у всех пациентов. Отмечалось существенное снижение уровней АлАТ и ГГТ через 12 и 24 нед. терапии ($p = 0,009$). Уровень АсАТ, общего билирубина и число тромбоцитов не изменились на фоне лечения ($p = 0,073$, $p = 0,523$ и $p = 0,865$ соответственно) (табл. 4). У 3 пациентов с циррозом печени произошло некоторое снижение оценки по шкале Чайлда—Пью на фоне лечения (A5 vs A6 в начале исследования у пациентов № 2 и 9 и A4 vs A5 у пациента № 12), тогда как у других больных со степенью A5 оценки не изменились. Серьезных нежелательных явлений в ходе лечения отмечено не было. У 7 пациентов было зарегистрировано 9 нежелательных явлений I степени, возможно связанных с лечением: 3 случая анемии, 2 случая головной боли, 1 случай зуда, 1 случай мышечной слабости, 1 случай кашля и 1 случай тревожного состояния. У пациента № 2 развилась астения II степени тяжести. Кроме того, у пациента № 6 на 12-й неделе лечения развился сепсис, вызванный *Streptococcus sp.* (нежелательное явление III степени), который был расценен как не связанный с применением SOF (400 мг 3 раза в неделю) и DCV (60 мг 1 раз в сутки) (см. табл. 4).

Эффективность

Уровень РНК HCV в плазме стал неопределяемым (< 15 МЕ/мл) на 2-й неделе у пациента № 3, на 3-й неде-

Таблица 4. Динамика биологических показателей от начала исследования до окончания терапии, безопасность и эффективность лечения

Пациент №	АсАТ в начале/в конце лечения, МЕ/л	АлАТ в начале/в конце лечения, МЕ/л	ГГТ в начале/в конце лечения, МЕ/л	Общий билирубин в плазме в начале/в конце лечения, мкмоль/л	Число тромбоцитов в начале/в конце лечения, $\times 10^9$ /мкл	Оценка по шкале Чайлда—Пью в начале/в конце лечения	Нежелательные явления (степень и тип)	Ответ на терапию
1	48/15	30/15	4,3/5	118/107	175/170	A5/A5	Степень I: анемия, зуд кожи	УВО12
2	35/17	25/14	6/4	64/56	265/201	A6/A5	Степень II: астения	УВО24
3	25/15	38/12	5,5/5	65/50	152/180	—/—	Нет	УВО12
4	92/25	117/31	5/5	623/135	91/96	A5/A5	Степень I: анемия	УВО24
5	8/10	28/7	НД/НД	36/11	178/212	—/—	Нет	УВО24
6	72/28	28/14	12/18	1013/240	69/71	A5/A5	Степень III: сепсис, вызванный <i>Streptococcus sp.</i>	Рецидив
7	20/24	22/25	7/5	273/159	342/218	A5/A5	Степень I: головная боль	Рецидив
8	21/22	25/14	4/4	57/24	287/354	A5/A5	Нет	УВО12
9	39/13	44/4	7,6/8	58/16	169/178	A6/A5	Степень I: головная боль	УВО12
10	78/24	121/25	9/22	213/50	283/299	A5/A5	Степень I: мышечная слабость	УВО24
11	19/31	21/32	3/4	51/98	283/230	НД/НД	Степень I: тревога	УВО24
12	15/16	4/8	8/6	222/93	83/79	A5/A4	Степень I: анемия, кашель	УВО12
Итоговая медиана (МКИ)	30 (19–66) 19 (15–25) $p^a = 0,073$	28 (23–43) 14 (9–25) $p^a = 0,009$	92 (57–260) 75 (31–128) $p^a = 0,009$	6,0 (4,3–8,0) 5,0 (4,0–10,5) $p^a = 0,523$	176,5 (106,3–283,0) 190,5 (114,5–227,0) $p^a = 0,865$	A4 0/1 A5 7/8 A6 2/1 A ⁷ -1/1	Степень I: $n = 9$; степень II: $n = 1$; степень III: $n = 1$; степень IV: отсутствует	2 рецидива 5 УВО12 5 УВО24

НД — нет данных.

^a Определено с помощью знакового рангового теста Уилкоксона с подобранными парами.

ле — у пациента № 2, на 4-й неделе — у всех пациентов. Вирусологических прорывов зарегистрировано не было. Из 12 участников исследования 10 пациентов достигли устойчивого вирусологического ответа через 12 нед. после завершения лечения (УВО12) (все 7 [100 %] больных, получавших SOF ежедневно, и 3 [60 %] больных, получавших SOF 3 раза в неделю). В группе, получавшей SOF 3 раза в неделю, произошло 2 рецидива. Все 5 (100 %) пациентов, продолживших наблюдение вплоть до 24-й недели после окончания лечения, достигли вирусологического излечения (4 больных, получавшие SOF ежедневно, и 1 больной, получавший SOF 3 раза в неделю) (см. табл. 4). Оба рецидива произошли у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1 (пациенты № 6 и 7). При этом у них отсутствовала виремия на 4-й неделе 12-недельного курса терапии SOF 400 мг 3 раза в неделю и DCV 60 мг 1 раз в сутки. В начале исследования у обоих пациентов имелся компенсированный цирроз печени (стадия А5 по шкале Чайлда—Пью). У одного из них отмечалось варикозное расширение вен пищевода. Число тромбоцитов у них составляло 69 000 и 342 000/мкл, уровень РНК HCV в плазме равнялся 6,53 и 7,37 lg ME/мл соответственно. У одного из этих больных произошел рецидив, а другой не достиг ответа на предыдущую терапию PegIFN + RBV. У этих пациентов концентрации SOF, SOF-007 и DCV в плазме не отличались от соответствующих показателей у остальных участников, получавших SOF 3 раза в неделю в комбинации с DCV.

Обсуждение

Мы установили, что схемы с применением SOF 1 раз в сутки ежедневно или 3 раза в неделю являются безопасными и хорошо переносятся больными гепатитом С, у большинства из которых имеется цирроз печени и которым требуется гемодиализ. До этого данные относительно применения SOF-содержащих схем терапии в этой популяции пациентов были ограниченными.

Предполагалось, что применение полной дозы SOF у пациентов, нуждающихся в гемодиализе, может привести к накоплению препарата и развитию нежелательных явлений в связи с тем, что он элиминируется почками. Результаты исследования фармакокинетики, полученные ранее у пациентов с ТПН, получивших одну дозу SOF 400 мг, свидетельствуют о выраженном повышении экспозиции SOF в плазме ($AUC_{0-\infty}$ на 171 % выше), и в частности SOF-007 ($AUC_{0-\infty}$ на 451 % выше), по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [11, 14]. С другой стороны, применение сниженной дозы, скорректированной в соответствии с почечным клиренсом, может привести к недостаточной экспозиции препарата и риску терапевтической неудачи, особенно у больных, получавших ранее лечение и не достигших ответа. В исследованиях NEUTRINO, FISSION, POSITRON и FUSION никаких взаимосвязей между фармакокинетикой/фармакодинамикой препарата и HCV генотипа 1, 2, 4 или 6 обнаружено не было [10]. Тем не менее возможно наличие связи между низкой частотой УВО и фармакокинетикой препарата, как это наблюдалось у пациентов, инфицированных HCV генотипа 3, в частности у больных из группы высокого

риска, которые ранее не достигли ответа, у которых развился рецидив или которые нуждаются в гемодиализе.

В настоящем исследовании с учетом того, что концентрации SOF в плазме были неопределяемыми во всех образцах, взятых как до, так и после гемодиализа, у всех пациентов, многократно получавших SOF в конце сеанса гемодиализа, было продемонстрировано отсутствие накопления SOF на фоне обеих схем лечения. Напротив, у пациентов, получавших SOF ежедневно, концентрации SOF-007 были выше, чем у больных, принимавших SOF 3 раза в неделю. Эти результаты согласуются с более высоким общим потреблением SOF в первой группе пациентов и с высокой эффективностью элиминации SOF-007 при гемодиализе, о чем свидетельствует рассчитанный нами в настоящем исследовании коэффициент экстракции SOF-007, совпадающий с более ранними данными (52 vs 53 %) [11]. В обеих группах наблюдались более высокие концентрации SOF-007 в плазме по сравнению с показателями, полученными ранее у пациентов с нормальной функцией почек. Эти данные согласуются с тем, что выведение почками служит основным путем элиминации SOF-007 [11, 14]. Однако мы не выявили накопления SOF-007 между сеансами гемодиализа и в течение всего периода лечения у 3 пациентов, получавших SOF ежедневно (пациенты № 1–3). Более того, период полувыведения SOF-007, рассчитанный по окончании лечения у пациентов, получавших SOF ежедневно, был несколько больше, чем ранее было обнаружено у лиц с нормальной функцией почек (38 vs 27 ч). Тем не менее наличие такого периода полувыведения допускало ежедневный прием препарата и сопровождалось более высокой приверженностью к лечению, особенно на фоне применения схем с включением всех препаратов в одну таблетку [11].

К счастью, обнаруженное нами повышение экспозиции SOF-007 в плазме не привело к нежелательным явлениям и переносимость лечения была хорошей у всех пациентов. Во избежание риска развития выраженной брадикардии или АВ-блокады мы не включали в исследование пациентов, получавших амиодарон, и мы не зарегистрировали ни одного нежелательного явления со стороны сердца, даже у больных, получавших антиаритмический препарат (атенолол) [28–31].

Два зарегистрированных нами рецидива произошли у пациентов, получавших SOF 3 раза в неделю, что, возможно, было обусловлено субоптимальной экспозицией препарата или недостаточной приверженностью к лечению. У обоих пациентов имелся цирроз печени. Один из них не достиг ответа, а у другого развился рецидив на фоне предшествовавшей терапии. Большинство опубликованных ранее данных относительно применения SOF у HCV-инфицированных пациентов, имеющих тяжелое поражение почек или нуждающихся в гемодиализе, было получено при назначении SOF в дозе 200 мг/сут или 400 мг 3 раза в неделю. В одном исследовании Gane et al. представили результаты, полученные у 10 пациентов с тяжелым заболеванием почек (9 больных, инфицированных HCV генотипа 1, и 1 больного, инфицированного HCV генотипа 3), принимавших SOF 200 мг/сут в комбинации с RBV 200 мг/сут [14]. На фоне этой схемы развилось 6 рецидивов у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, что превышало результаты, полученные в исследовании RHOTON-1 (УВО 76 %), в котором оценивалась эффективность схемы SOF 400 мг/сут + RBV у пациентов с коинфекци-

ей HCV/ВИЧ и нормальной функцией почек [32]. В описании клинического случая Pegumrail et al. сообщают об успешном опыте лечения пациента, инфицированного HCV генотипа 1a, перенесшего трансплантацию печени и находящегося на гемодиализе, который получал SOF 200 мг/сут и SMV в стандартной дозе [13]. Недавно Bhamidimarri et al. оценили эффективность двух разных схем у 15 пациентов, имеющих выраженное нарушение функции почек ($n = 3$) и нуждающихся в гемодиализе ($n = 12$) [15]. Из них 11 больных получали SOF 200 мг ежедневно и 4 — SOF 400 мг 3 раза в неделю. Все участники получали SMV в стандартной дозе. В ходе исследования развилось 2 рецидива, по одному в каждой группе. В опубликованном недавно описании клинического случая Pegumrail et al. сообщают об успешном применении схемы, включавшей ежедневный прием SOF 400 мг, у пациента, перенесшего трансплантацию печени и нуждавшегося в гемодиализе [16]. И наконец, предварительные результаты, полученные в исследовании серии случаев с участием 11 пациентов, нуждающихся в гемодиализе, указывают на отсутствие рецидивов на фоне применения SOF 400 мг/сут в комбинации с SMV [17]. Как и в настоящем исследовании, авторы сделали вывод о том, что лечение было безопасным, эффективным и хорошо переносилось. Полученные нами результаты и опубликованные ранее данные свидетельствуют о том, что снижение дозы SOF у пациентов, находящихся на гемодиализе, не является обязательным.

Как и ожидалось в отношении других принимаемых одновременно с SOF ПППД с учетом высокого индекса связывания с белками плазмы, большого объема распределения или большого периода полувыведения, гемодиализ не приводил к значительному удалению DCV, LDV, SMV или RBV из кровотока [19, 33–35]. Концентрации препаратов до и после гемодиализа находились в установленном ранее диапазоне [34–37]. Концентрация $C_{1,5 ч}$ в плазме была ниже, чем опубликованные ранее максимальные значения, что согласуется с замедлением всасывания препарата в кишечнике, наблюдаемым обычно в период 2–6 ч после приема последней дозы. Показатели вариабельности концентраций препаратов у 1 пациента и между пациентами были низкими. Коэффициенты вариабельности $C_{1,5 ч}$ были сопоставимы с данными, опубликованными Kirby et al. [10]. Эти результаты допускают назначение нескорректированных суточных доз принимаемых препаратов у пациентов, находящихся на гемодиализе, как это рекомендуется в инструкции по применению соответствующих лекарственных средств [19, 33–35].

Итак, у больных гепатитом С на гемодиализе, получающих терапию по схемам на основе ПППД, ежедневное применение полной дозы SOF считается допустимым, особенно у больных с циррозом печени, а также у пациентов, получавших ранее лечение или не достигших ответа на предшествовавшую терапию. За пациентами должно быть установлено тщательное наблюдение с проведением клинического и лабораторного обследования, оценки состояния сердечно-сосудистой системы и терапевтического мониторинга ПППД с целью обеспечить безопасность лечения и высокую приверженность к нему. В связи с отсутствием в современных руководствах четких рекомендаций относительно применения SOF-содержащих схем у пациентов, нуждающихся в гемодиализе, из-за недостатка результатов оценки безопасности и эффектив-

ности в данной популяции, настоящее исследование, а также другие более крупные проспективные исследования в реальной клинической практике имеют большое значение для увеличения объема необходимых данных.

Конфликты интересов

Minh Le получил гранты на поездки от компаний Bristol-Myers Squibb и Janssen. Patrice Muret получила гранты на поездки, гонорары за консультации и научную работу от компаний Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen и Merck. Alexandra Heurgue Berlot получила гранты на поездки и гонорары от компаний Abbvie и Gilead Sciences за участие в экспертных советах и международных конференциях. Diane Descamps получила гранты на поездки и гонорары от компаний Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen и Merck за участие в экспертных советах и международных конференциях. Gilles Peytavin получил гранты на поездки, гонорары за консультации и научную работу от компаний Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck и ViiV Healthcare.

Вклад авторов

Aude Desnoyer, Dan Pospai, Minh Le и Gilles Peytavin принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования. Все авторы принимали участие в сборе данных. Aude Desnoyer, Minh Le и Gilles Peytavin принимали участие в анализе и интерпретации данных и написании рукописи. Все авторы принимали участие в критическом обзоре рукописи на интеллектуальное содержание, а также в статистическом анализе и одобрении окончательной версии для предоставления в печать. Все авторы несут ответственность за все аспекты работы в отношении точности и целостности данных. Gilles Peytavin является директором фармакотоксикологической лаборатории и ведущим исследователем в настоящей работе.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье можно найти в англоязычной версии статьи на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.044>.

Литература

- [1] European Association for Study of L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
- [2] Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;49:613–624.
- [3] Chen YC, Lin HY, Li CY, Lee MS, Su YC. A nationwide cohort study suggests that hepatitis C virus infection is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;85:1200–1207.
- [4] Lee JJ, Lin MY, Chang JS, Hung CC, Chang JM, Chen HC, et al. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One* 2014;9 e100790.

- [5] 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.
- [6] Baid-Agrawal S, Schindler R, Reinke P, Staedtler A, Rimpler S, Malik B, et al. Prevalence of occult hepatitis C infection in chronic hemodialysis and kidney transplant patients. *J Hepatol* 2014;60:928–933.
- [7] Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Frei U, Tolckoff-Rubin N. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. *Rev Med Virol* 2008;18:97–115.
- [8] Marinaki S, Boletis JN, Sakellariou S, Delladetsima IK. Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Hepatol* 2015;7:548–558.
- [9] Azmi AN, Tan SS, Mohamed R. Hepatitis C and kidney disease: an overview and approach to management. *World J Hepatol* 2015;7:78–92.
- [10] Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, Mathias AA. 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/2015/204671s0041bl.pdf. Last accessed: January 2016.
- [12] Rower J, Hodara A, Tise S, Everson G, Bushman L, Anderson P, et al. Intracellular pharmacokinetics of sofosbuvir in vivo (Abstract 81). In: 22nd Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA; 2015.
- [13] Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, Pham EA, Wang U, Luong H, et al. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transpl Infect Dis* 2015;17:275–278.
- [14] Gane EJ, Robson RA, Bonacin M, Maliakkal B, Kirby B, Liu L, et al. Safety, antiviral efficacy and pharmacokinetics (PK) of sofosbuvir (SOF) in patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2014;60 (Abstract 966). In: 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases. Boston, USA; 2014.
- [15] Bhamidimarri K, Czul F, Adam P, 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.
- [16] Perumpail RB, Wong RJ, Pham EA, Higgins JP, Daugherty TJ, Ahmed A. A New Standard of Care? Standard Dose Sofosbuvir in an HCV-Infected Liver Transplant Recipient Undergoing Hemodialysis. *Dig Dis Sci* 2016;61:39–41.
- [17] Nazario HE, Ndungu M, Modi A. Safety and efficacy of sofosbuvir + simeprevir without ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected patients with end-stage renal disease or GFR <30 mL/min (Poster P0802). In: 50th International Liver Congress. Vienna, Austria; 2015.
- [18] Cornpropst MT, Denning JM, Clemons D, Marbury TC, Alcorn H, Smith WB, et al. The effect of renal impairment and end stage renal disease on the single-dose pharmacokinetics of GS-7977 (poster 1.101). In: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Barcelona, Spain; 2012.
- [19] Harvoni. 2015. Sofosbuvir/ledipasvir. Summary of Product Characteristics, Gilead Sciences, Hayes, UK. Food & Drug Administration. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205834s0011bl.pdf. Last accessed: January 2016.
- [20] AASLD/IDSA/IAS-USA. 2015. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/>. Last accessed: January 2016.
- [21] European Association for Study of L. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199–236.
- [22] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- [23] Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:8.
- [24] Liver EAftSot. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014;61:373–395.
- [25] Farnik H, El-Duweik J, Welsch C, Sarrazin C, Lotsch J, Zeuzem S, et al. Highly sensitive determination of HCV protease inhibitors boceprevir (SCH 503034) and telaprevir (VX 950) in human plasma by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009;877:4001–4006.
- [26] Jung BH, Rezk NL, Bridges AS, Corbett AH, Kashuba AD. Simultaneous determination of 17 antiretroviral drugs in human plasma for quantitative analysis with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 2007;21:1095–1104.
- [27] French National Guidelines. 2013. Prise en charge medicale des personnes vivant avec le VIH: actualisation 2014 du rapport Morlat 2013. Available at: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih_actualisations2014.pdf. Last accessed: January 2016.
- [28] European medicines agency recommends avoidance of certain hepatitis C medicines and amiodarone together. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002313.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Last accessed: January 2016.
- [29] Food & Drug Administration. Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>. Last accessed: January 2016.
- [30] Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015;149:1378–1380, e1.
- [31] Fontaine H, Lazarus A, Pol S, Pecriaux C, Bagate F, Sultanik P, et al. Bradyarrhythmias associated with sofosbuvir treatment. *N Engl J Med* 2015;373:1886–1888.
- [32] Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014;312:353–361.
- [33] Daklinza. 2015. Daclatasvir. Summary of Product Characteristics, Bristol Myers Squibb, New York City, NY, USA. Food & Drug Administration. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206843Orig1s0001bl.pdf. Last accessed: January 2016.
- [34] Olysio. 2015. Simeprevir. Summary of Product Characteristics, Janssen-Cilag, Titusville, NJ, USA. Food & Drug Administration. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205123s0081bl.pdf. Last accessed: January 2016.
- [35] Rebetol. Ribavirine. Summary of Product Characteristics, Merck Sharp & Dohme Corp, Whitehouse station, NJ, USA. Food & Drug Administration. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020903s053,021546s0091bl.pdf. Last accessed: January 2016.
- [36] German P, Moorehead L, Pang P, Vimal M, Mathias A. Lack of a clinically important pharmacokinetic interaction between sofosbuvir or ledipasvir and hormonal oral contraceptives norgestimate/ethinyl estradiol in HCV-uninfected female subjects. *J Clin Pharmacol* 2014;54:1290–1298.
- [37] Eley T, Sevinsky H, Huang SP, He B, Zhu K, Kandoussi H, et al. The pharmacokinetics of daclatasvir and asunaprevir administered in combination in studies in healthy subjects and patients infected with hepatitis C virus. *Clin Drug Invest* 2014;34:661–671.