



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.039>



Козаченко М.Г.¹, Литвинчук Д.В.², Карпов И.А.², Данилов Д.Е.²✉, Захарченко Т.С.²,
Карабань А.А.²

¹ Республиканский клинический медицинский центр Управления делами
Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Противовирусное лечение ВГС-инфекции софосбувирсодержащими схемами у пациентов с хронической болезнью почек

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Козаченко М.Г.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка – Карпов И.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Данилов Д.Е.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Литвинчук Д.В.; сбор материала, обработка, написание текста – Захарченко Т.С.; сбор материала, обработка, написание текста – Карабань А.А.

Подана: 01.03.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: info@vip-clinic.by

Резюме

Введение. Противовирусное лечение хронического гепатита С имеет важное значение для системы здравоохранения. Большинство схем лечения включают противовирусный препарат софосбувир, по применению которого у пациентов со сниженной функцией почек длительное время имелись ограничения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность противовирусного лечения ВГС-инфекции препаратами прямого действия с включением софосбувира у пациентов с хронической болезнью почек.

Материалы и методы. В исследование включено 116 пациентов, у которых проводилось противовирусное лечение гепатита С на базе УЗ «ГКИБ» г. Минска в период с 2019 по 2023 г., в том числе 16 пациентов с хронической болезнью почек и 100 пациентов без хронической болезни почек. Использовались схемы: софосбувир + даклатасвир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/ледипасвир.

Результаты. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и хронической болезнью почек составила 100% (15/15) как через 12 недель, так и через 24 недели после завершения противовирусного лечения и была сопоставима с эффективностью лечения у пациентов без почечной патологии. Ни у одного из пациентов с хронической болезнью почек как в процессе противовирусного лечения хронической ВГС-инфекции, так и после его завершения не отмечалось статистически значимых изменений уровня креатинина и мочевины по сравнению с пациентами без хронической патологии почек.

Заключение. Применение софосбувирсодержащих схем противовирусного лечения хронической ВГС-инфекции с хронической болезнью почек, включая пациентов на программном гемодиализе, характеризуется высокой эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: софосбувир, гепатит С, гемодиализ, хроническая болезнь почек

Maya G. Kazachenka¹, Igor A. Karpov², Dmitry V. Litvinchuk², Dzmitry E. Danilau² ✉,
Tatsiana S. Zakharchanka², Anhelina A. Karaban²

¹ Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President
of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Sofosbuvir-based Antiviral Treatment in Patients with HCV and Chronic Kidney Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, processing, writing the text – Kazachenka M.; concept and design of the study, editing, processing – Karpov I.; concept and design of the study, editing, processing, writing the text – Danilau D.; concept and design of the study, editing, collection of material, processing, writing the text – Litvinchuk D.; collecting material, processing, writing text – Zakharchanka T.; collection of material, processing, writing text – Karaban A.

Submitted: 01.03.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: info@vip-clinic.by

Abstract

Introduction. Access to the antiviral treatment for chronic hepatitis C is essential for public health. Most antiviral regimens include sofosbuvir, which has been restricted for a long time in patients with renal insufficiency.

Purpose of the study. To evaluate the efficacy and safety of HCV treatment with sofosbuvir-based antiviral regimens in patients with chronic kidney disease.

Materials and methods. The study included 116 patients with antiviral treatment for hepatitis C in Minsk City Hospital for Infectious Diseases from 2019 to 2023, including 16 patients with chronic kidney disease and 100 patients without chronic kidney disease. The following regimens were used: sofosbuvir + daclatasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/ledipasvir.

Results. All patients with chronic HCV infection and chronic kidney disease (15/15; 100%) achieved sustained virologic response both at 12 weeks and 24 weeks. Treatment results were comparable to those of patients without renal pathology. Both during and after antiviral treatment, none of the patients with chronic kidney disease had statistically significant changes in creatinine and urea levels. Sofosbuvir-based regimens are effective and safe in patients with chronic HCV infection and chronic kidney disease, including patients on hemodialysis.

Keywords: sofosbuvir, hepatitis C, hemodialysis, chronic kidney disease

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), по-прежнему представляет существенную проблему общественного здравоохранения для всего мира. Расчетное количество пациентов с хронической формой ВГС-инфекции составляет более 50,5 миллиона, а ежегодное количество летальных случаев, связанных с осложнениями данного заболевания, превышает 220 тысяч человек [1].

С внедрением противовирусного лечения на основе препаратов прямого противовирусного действия эффективность и профиль безопасности противовирусного лечения существенно улучшились: по данным как рандомизированных исследований, так и данных реальной клинической практики, частота достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) – приравнивается к выздоровлению, составила более 95%, а нежелательные явления регистрируются редко [2, 3].

Софосбувир, являясь ингибитором NS5B полимеразы вируса, входит в большинство рекомендуемых противовирусных схем для лечения ВГС-инфекции. Вместе с тем его применение у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) длительное время было ограничено, поскольку при клиренсе креатинина имелись опасения о возможных нежелательных явлениях ввиду накопления метаболита софосбувира GS331007 [4]. Поэтому в международных клинических рекомендациях по лечению ВГС-инфекции применение софосбувира у пациентов с ХБП и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин допускалось только при невозможности использования альтернативных схем [5].

В соответствии с последним обновлением международных клинических рекомендаций возможности назначения софосбувирсодержащих схем у пациентов с хронической болезнью почек 4-й и 5-й стадии были расширены [6, 7]. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (2020) отмечено, что у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе у пациентов с хронической болезнью почек 4-й и 5-й стадии и у пациентов на программном гемодиализе коррекция доз препаратов прямого противовирусного действия не требуется [6], в то же время у пациентов с ХБП 3–5-й стадий может потребоваться коррекция дозы рибавирина [7].

В соответствии с данными реальной клинической практики, эффективность противовирусного лечения схемой софосбувир/велпатасвир длительностью 12 недель у пациентов на программном гемодиализе составила 95% (56/59), причем в процессе лечения не наблюдалось серьезных нежелательных явлений, которые потребовали бы отмены противовирусного лечения [8]. По результатам системного обзора и метаанализа с включением результатов лечения софосбувирсодержащими схемами 717 пациентов с хронической болезнью почек 4-й и 5-й стадий (58,4% на гемодиализе), частота УВО составила 97% вне зависимости от стадии фиброза печени, а серьезные нежелательные явления отмечались у 4,8% пациентов [9].

В соответствии с действующим постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 19 от 19.03.2019 «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» пациентам с почечной недостаточностью, а также находящимся на диализе возможно назначение противовирусного лечения ВГС-инфекции зарегистрированными в Республике Беларусь лекарственными средствами. При этом в соответствии с пунктом 25.3.2 названного постановления указано, что у пациентов с хронической болезнью почек 4-й и 5-й стадий схемы, содержащие лекарственное средство софосбувир, назначают с осторожностью – при отсутствии альтернативных лекарственных средств.

Таким образом, в настоящий момент идет активное накопление данных по применению софосбувирсодержащих схем у пациентов с ХБП. В данной публикации приведен опыт применения в Республике Беларусь схем софосбувир + даклатасвир и софосбувир/велпатасвир у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и ХБП, в том числе у пациентов на программном гемодиализе.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность противовирусного лечения ВГС-инфекции препаратами прямого действия с включением софосбувира у пациентов с хронической болезнью почек.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 116 пациентов с хронической ВГС-инфекцией, которые получали противовирусное лечение ВГС на базе УЗ «ГКИБ» г. Минска в период с 2019 по 2023 г. Пациенты разделены на группу исследования (16 пациентов с хронической болезнью почек) и группу сравнения (100 пациентов без хронической болезни почек). В группу исследования включены пациенты с наличием почечного трансплантата – 5/16 (31,2%), пациенты на программном гемодиализе – 5/16 (31,2%), пациенты с нефрэктомией в анамнезе (единственная почка) – 2/16 (12,5%), и пациенты с хронической болезнью почек без программного гемодиализа – 4/16 (25,0%). Среди пациентов с ХБП без программного гемодиализа стадия 4 наблюдалась у двух пациентов, стадия 3 у одного пациента, и стадия 2 у одного пациента.

В табл. 1 представлены базовые характеристики пациентов в сравниваемых группах.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, пациенты с наличием ХБП характеризовались статистически значимо большим возрастом ($p=0,004$). Более старший возраст в группе пациентов с почечной патологией может объясняться длительной персистенцией ВГС-инфекции у данных пациентов ввиду ограничения возможности противовирусного лечения в связи со сниженной функцией почек в соответствии с

Таблица 1
Базовые характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1
Baseline characteristics of the patients in the study

Характеристика	ВГС без ХБП, N=100	ВГС с ХБП, N=16	p
Пол			0,3
Женский	37/100 (37,0%)	8/16 (50,0%)	
Мужской	63/100 (63,0%)	8/16 (50,0%)	
Возраст, лет	44 (38; 51)	54 (42; 71)	0,004
Генотип			0,6
1-й	65/100 (65,0%)	12/16 (75,0%)	
2-й	1/100 (1,0%)	0/16 (0,0%)	
3-й	34/100 (34,0%)	4/16 (25,0%)	
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	1 190 000 (322 250; 3 357 500)	769 500 (441 250; 3 600 000)	>0,9
Стадии фиброза печени (сгруппировано)			0,2
F0-F2	92/100 (92,0%)	13/16 (81,2%)	
F3-F4	8/100 (8,0%)	3/16 (18,8%)	
АЛТ, Ед/л	67 (47; 108)	24 (16; 72)	<0,001
АСТ, Ед/л	47 (35; 73)	23 (18; 46)	<0,001
Мочевина, ммоль/л	4,9 (4,0; 5,9)	14,6 (9,6; 16,4)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	77 (68; 88)	292 (131; 720)	<0,001



ранее имевшимися клиническими протоколами. Следует отметить большую выраженность цитолитического синдрома в группе пациентов без почечной патологии ($p < 0,001$), а также то, что медианы АЛТ и АСТ у пациентов с хронической патологией почек находятся в диапазоне нормальных значений. Данный факт подчеркивает необходимость скрининга на ВГС-инфекцию у данной категории пациентов даже при отсутствии цитолитического синдрома. Уровни мочевины и креатинина до начала противовирусного лечения в группе пациентов с ХБП были ожидаемо значительно более высокими по сравнению с пациентами без ХБП ($p < 0,001$).

У части пациентов с 1-м генотипом ВГС выполнялось определение субгенотипа вируса. В обеих группах преобладал 1b субгенотип: 8/10 (80,0%) и 56/60 (93,3%) в группе с ХБП и без ХБП соответственно.

В исследовании оценивалось наличие сопутствующей патологии у пациентов с применением шкалы коморбидности Чарлсон [10]. Для более точного сравнения групп по частоте сопутствующих заболеваний наличие почечной патологии при анализе не учитывалось. Пациенты с ХБП характеризовались большей частотой наличия коморбидных состояний: 15/16 (93,8%) и 16/100 (16,0%) в группе с ХБП и без ХБП соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, частота встречаемости индекса коморбидности Чарлсон «2 и более» была выше у пациентов с почечной патологией: 14/16 (87,4%) и 3/100 (3,0%) в группе с ХБП и без ХБП соответственно ($p < 0,001$).

У всех пациентов обеих сравниваемых групп противовирусное лечение ВГС-инфекции проводилось с использованием препаратов прямого противовирусного действия с включением софосбувира в стандартных дозировках.

Оценка эффективности проводилась по достижению устойчивого вирусологического ответа через 12 и 24 недели после завершения противовирусного лечения (УВО12 и УВО24). Критерием УВО12 и УВО24 являлось отсутствие РНК ВГС по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови с порогом детекции РНК 15 МЕ/мл и менее.

Статистический анализ выполнен в R 4.2.3 с пакетами gtsummary, comorbidity, dplyr, tidyr. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона, категориальные – в виде частот и процентов в группах. Сравнение количественных переменных выполнялось с применением критерия Уилкоксона (в том числе с поправкой на парные выборки), качественных – критерия хи-квадрат, точного критерия Фишера. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительность лечения и используемые схемы противовирусного лечения представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, в лечении обеих групп использовались схемы с включением софосбувира (софосбувир/велпатасвир, софосбувир/ледипасвир, софосбувир + даклатасвир). Выбор схемы противовирусного лечения осуществлялся согласно действующему клиническому протоколу. Тем не менее, у некоторых пациентов в связи с замедленным вирусологическим ответом осуществлялось пролонгирование лечения до 16 недель. Рибавирин не использовался у пациентов с ХБП в связи с известной нефротоксичностью и относительным противопоказанием к применению у данной категории пациентов.

Таблица 2
Характеристика противовирусного лечения
Table 2
Regimens of antiviral treatment

Характеристика	ВГС без ХБП, N=100	ВГС с ХБП, N=16	p
Схема лечения			0,12
Софосбувир/велпатасвир	44/100 (44,0%)	8/16 (50,0%)	
Софосбувир/ледипасвир	20/100 (20,0%)	0/16 (0,0%)	
Софосбувир + даклатасвир	36/100 (36,0%)	8/16 (50,0%)	
Рибавирин			>0,9
Назначался	2/100 (2,0%)	0/16 (0,0%)	
Не назначался	98/100 (98,0%)	16/16 (100,0%)	
Длительность лечения			0,6
12 недель	83/100 (83,0%)	14/16 (87,5%)	
16 недель	13/100 (13,0%)	1/16 (6,2%)	
24 недели	4/100 (4,0%)	1/16 (6,2%)	

Оценка УВО12 и УВО24 была доступна у 99/116 (85,3%) и у 88/116 (75,9%) пациентов соответственно. Статистически значимые различия в частоте выполнения ПЦР через 12 и 24 недели после завершения лечения в группах по наличию или отсутствию ХБП отсутствовали ($p=0,5$ и $p=0,5$ соответственно). Частота достижения УВО представлена в табл. 3.

Как следует из данных, представленных в табл. 3, все пациенты с ВГС и ХБП, у которых была доступна оценка эффективности противовирусного лечения, достигли УВО12 и УВО24. Частота достижения УВО12 и УВО24 была сопоставима у пациентов с ХБП и без ХБП. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности софосбувирсодержащих схем противовирусного лечения у пациентов с ХБП, в том числе у пациентов на программном гемодиализе.

У пациентов в группе без ХБП наблюдалась нормализация АЛТ ко второй неделе противовирусного лечения: АЛТ 67 (47; 108) Ед/л до начала лечения и 24 (19; 32) Ед/л через 2 недели после начала лечения ($p<0,001$).

В табл. 4 представлена динамика результатов ПЦР-исследования на РНК ВГС в процессе противовирусного лечения у пациентов с ХБП.

Как следует из табл. 3 и 4, у всех пациентов с хронической ВГС-инфекцией и ХБП, у которых РНК детектировалась в контрольных точках в процессе лечения, в итоге был достигнут УВО. Таким образом, представляется обоснованным уменьшение количества необходимых определений РНК ВГС в процессе лечения у данной категории пациентов.

Таблица 3
УВО12 и УВО24 в зависимости от наличия или отсутствия ХБП
Table 3
SVR12 and SVR24 in patients with CKD and without CKD

Группа	УВО12			УВО24		
	Да	Нет	p	Да	Нет	p
ВГС с ХБП	15 (100%)	0 (0,0%)	>0,9	11 (100%)	0 (0,0%)	>0,9
ВГС без ХБП	84 (100%)	0 (0,0%)		75 (97,4%)	2 (2,6%)	



Таблица 4
Динамика результатов ПЦР-исследования на РНК ВГС в процессе противовирусного лечения у пациентов с ХБП
Table 4

Detection of HCV RNA during antiviral treatment in patients with CKD

Показатель	2 нед., N=3	4 нед., N=7	8 нед., N=5	12 нед., N=10	16 нед., N=4	24 нед., N=9
РНК ВГС						
Не детектируется	1/3 (33,3%)	5/7 (71,4%)	4/5 (80,0%)	10/10 (100%)	3/4 (75,0%)	9/9 (100%)
Детектируется	2/3 (66,7%)	2/7 (28,6%)	1/5 (20,0%)	0/10 (0,0%)	1/4 (25,0%)	0/9 (0,0%)

Таблица 5
Динамика креатинина и мочевины в процессе противовирусного лечения ВГС-инфекции у пациентов с ХБП
Table 5

Creatinine and blood urea during HCV treatment in patients with CKD

Показатель	До лечения	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	12 нед. после лечения
Креатинин, мкмоль/л	292 (131; 720)	188 (167; 582)	340 (155; 512)	355 (152; 541)	292 (147; 642)	180 (145; 520)
Мочевина, ммоль/л	14,6 (9,6; 16,4)	15,7 (10,0; 17,6)	13,8 (9,4; 17,5)	12,2 (8,7; 16,0)	13,0 (8,5; 18,1)	14,5 (9,2; 17,7)

Динамика креатинина и мочевины в процессе противовирусного лечения у пациентов с ХБП представлена в табл. 5.

Как следует из данных, представленных в табл. 5, несмотря на включение в схему противовирусного лечения софосбувира, имеющего риски развития нежелательных явлений у пациентов со сниженной функцией почек, в процессе терапии не наблюдались существенные изменения в уровнях креатинина и мочевины. Более того, уровень креатинина до начала лечения и через 12 недель после завершения лечения в группе пациентов с ХБП (пациенты, находящиеся на гемодиализе, исключены, так как у них такое сравнение лишено смысла) статистически значимо не различались: 224 (132; 524) мкмоль/л до начала лечения и 180 (138; 430) через 12 недель после завершения лечения ($p=0,12$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное время противовирусное лечение ВГС-инфекции у пациентов с хроническими заболеваниями почек являлось проблемным, поскольку большинство доступных схем противовирусного лечения содержат софосбувир, возможность применения которого у данной категории пациентов была недостаточно изучена. С одной стороны, накопление метаболитов софосбувира, элиминация которых зависит от функции почек, могло нести в себе риски развития нежелательных явлений, с другой стороны, возможность ускоренного выведения софосбувира у пациентов на программном гемодиализе вызывала опасение в отношении эффективности софосбувирсодержащих схем у пациентов с выраженными стадиями ХБП. С накоплением данных об использовании софосбувира у пациентов с ХБП появились рекомендации о возможности его применения у таких пациентов [6, 7].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность применения софосбувирсодержащих схем для лечения ВГС-инфекции у пациентов с ХБП в Республике Беларусь. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа, который в настоящее время приравнивается к выздоровлению, у пациентов с ХБП составила 100% и не отличалась от таковой у пациентов с нормальной функцией почек при использовании схем софосбувир + даклатасвир и софосбувир/велпатасвир. Кроме того, у пациентов с ХБП как в процессе противовирусного лечения, так и после его завершения не отмечалось достоверных различий в уровне креатинина и мочевины, что подтверждает возможность применения софосбувирсодержащих схем у данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(5):396–415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.
2. Feld J.J., Jacobson I.M., Hézode C., et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599–2607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610.
3. Cheng P.N., Mo L.R., Chen C.T., et al. Sofosbuvir/Velpatasvir for Hepatitis C Virus Infection: Real-World Effectiveness and Safety from a Nationwide Registry in Taiwan. *Infect Dis Ther*. 2022;11(1):485–500. doi: 10.1007/s40121-021-00576-7.
4. Smolders E.J., de Kanter C.T., van Hoek B., et al. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in Patients with Liver and/or Renal Impairment. *Drug Saf*. 2016;39(7):589–611. doi: 10.1007/s40264-016-0420-2.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
7. AASLD-IDS. *Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C*. Available at: <http://www.hcvguidelines.org> (accessed 29.02.2024).
8. Borgia S.M., Dearden J., Yoshida E.M., et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):660–665. doi: 10.1016/j.jhep.2019.05.028.
9. Li M., Chen J., Fang Z., et al. Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4–5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2019;16(1):34. doi: 10.1186/s12985-019-1140-x.
10. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.