

Успешное лечение вирусного гепатита С даклатасвиром и асунапревиром у двух реципиентов донорских легких

Д.Т. Абдурахманов¹, Е. Сидорова², И.Н. Тихонов¹, Н.А. Мухин¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, г. Москва, Российская Федерация

Efficacy of daclatasvir and asunaprevir for viral hepatitis C in two donor lung recipients

D.T. Abdurakhmanov¹, Ye. Sidorova², I.N. Tikhonov¹, N.A. Mukhin¹, V.T. Ivashkin¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Federal state educational government-financed institution of higher education «Lomonosov Moscow State University», faculty of fundamental medicine, Moscow, the Russian Federation

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии гепатита С препаратами прямого противовирусного действия у больных после трансплантации легких.

Основные положения. Представлены первые в отечественной литературе и одни из первых в мире наблюдения лечения гепатита С препаратами прямого противовирусного действия у пациентов после трансплантации легких. В результате комбинированной терапии асунапревиром и даклатасвиром в течение 24 нед достигнут устойчивый вирусологический ответ. Клинически значимых нежелательных явлений и межлекарственных взаимодействий, за исключением незначительного и управляемого изменения концентрации такролимуса в крови, не отмечено.

Заключение. Комбинацию даклатасвира и асунапревира можно рассматривать как эффективный и безопасный вариант терапии гепатита С у пациентов после трансплантации паренхиматозных органов.

Ключевые слова: противовирусные препараты, гепатит С, трансплантация легких, даклатасвир, асунапревир.

Aim. To estimate efficacy and safety of direct antiviral drugs for hepatitis C treatment in donor lung recipients.

Key points. The first cases in Russian literature and one of the first-ever cases of hepatitis C treatment by direct antiviral agents in lung transplant recipients are presented. Combined therapy by asunaprevir and daclatasvir for 24 weeks resulted in sustained virologic response. No significant adverse effects on drug to drug interactions, except for mild and controllable alteration of tacrolimus blood level, were noted.

Conclusion. Daclatasvir and asunaprevir combination is effective and safe treatment mode for hepatitis C in donor lung recipients.

Key words: antiviral agents, hepatitis C, lung transportation, daclatasvir, asunaprevir.

Абдурахманов Джамал Тинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: abdjamal@mail.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11/5

Abdurakhmanov Dzhamal T. — MD, PhD, professor of chair of internal, occupational diseases and pulmonology, Sechenov university. Contact information: abdjamal@mail.ru; 119992, Moscow, Rossolimo St., 11/5

Поступила: 30.08.2017 / Received: 30.08.2017

Для цитирования: Абдурахманов Д.Т., Сидорова Е., Тихонов И.Н., Мухин Н.А., Ивашкин В.Т. Успешное лечение вирусного гепатита С даклатасвиром и асунапревиром у двух реципиентов донорских легких. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):65-68
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-65-68

For citation: Abdurakhmanov D.T., Sidorova Ye., Tikhonov I.N., Mukhin N.A., Ivashkin V.T. Efficacy of daclatasvir and asunaprevir for viral hepatitis C in two donor lung recipients. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):65-68
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-65-68

Введение

Число больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) во всем мире составляет около 180 млн. Инфекция, вызываемая *вирусом гепатита С* (НСV-инфекция), является основной причиной развития *цирроза печени* (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

НСV-инфекция широко распространена среди кандидатов на трансплантацию паренхиматозных органов и реципиентов. В долгосрочной перспективе НСV-инфекция может привести к снижению выживаемости больных и аллотрансплантатов у реципиентов почек [2]. Исходы у реципиентов других донорских паренхиматозных органов (легкие, сердце, поджелудочная железа) не установлены. Влияние НСV-инфекции на выживаемость при *трансплантации легких* (ТЛ) пока неясно и остается предметом обсуждения. Мы сообщаем о двух случаях успешного лечения НСV-инфекции с помощью даклатасвира и асунапревира у пациентов после ТЛ.

Клинические наблюдения

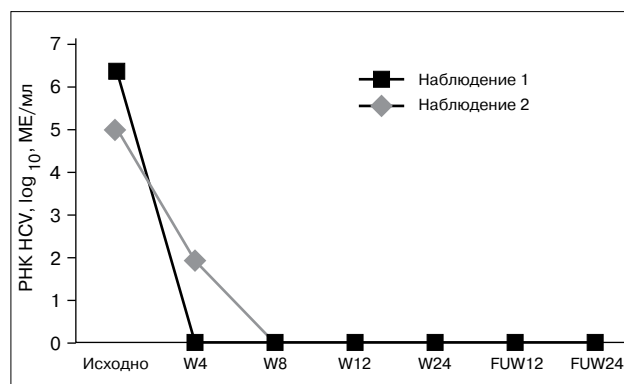
Наблюдение 1. Больная, 31 год, перенесла трансплантацию обоих легких в связи с первичной цилиарной дискинезией тяжелой степени. Инфекция, вызванная НСV генотипа 1b, была выявлена у пациентки во время обследования перед ТЛ. Иммуносупрессивная терапия включала такролимус (2 мг 2 раза в сутки), микофенолата мофетил (500 мг 2 раза в сутки) и метилпреднизолон (4 мг один раз в сутки). Исходный уровень *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) составлял 65 Ед/л, вирусная нагрузка — 92000 МЕ/мл. Фиброз печени был выражен в минимальной степени (эластометрия печени — 6,8 кПа, фиброскан). Перед началом лечения NS5A (L31 и -Y93) и NS3 (D168)-резистентных вариантов НСV не выявлено.

Наблюдение 2. Больной, 36 лет, с двусторонней ТЛ в анамнезе, проведенной в возрасте 33 лет в связи с тяжелой *хронической обструк-*

тивной болезнью легких (ХОБЛ). В результате планового обследования по поводу ХОБЛ в возрасте 24 лет была обнаружена РНК НСV генотипа 1b. Иммуносупрессивная терапия включала такролимус (1,5 мг 2 раза в сутки), микофенолата мофетил (500 мг 2 раза в сутки) и метилпреднизолон (4 мг один раз в сутки). Исходный уровень АлАТ составлял 79 Ед/л, вирусная нагрузка — 1860000 МЕ/мл. При биопсии печени выявлен фиброз степени F0/A1 по шкале METAVIR.

Пациентам были назначены даклатасвир (60 мг в сутки) и асунапревир (100 мг 2 раза в сутки) в течение 24 нед. Начиная с 4-й недели терапии (наблюдение 2) и 8-й недели (наблюдение 1), РНК НСV уже не обнаруживали, при последующем наблюдении через 12 и 24 нед после окончания лечения результаты анализов у обоих пациентов были отрицательными (см. рисунок). Отмечена нормализация активности АлАТ у обоих пациентов через 4 нед терапии.

В последующем пациенты находились под тщательным наблюдением с целью выявления возможных нежелательных явлений и межлекарственного взаимодействия. В процессе лечения и последующего наблюдения суточную дозу такролимуса корректировали в зависимости от его concentra-



Динамика вирусности во время и после лечения
Dynamics of a viral load before and after treatment

Концентрация такролимуса в крови (нг/мл)/суточная доза (мг)

	Исходное значение	Период лечения, неделя				Последующее наблюдение (24-я неделя)
		2-я	4-я	8-я	12–24-я	
Наблюдение 1	10,9/4	—	5,7/5	3,4/8	9–11/8	10,7/8
Наблюдение 2	9,9/3	11,8/2	10,7/2	5,1/3	9,8–10,8/3,5	8,9/3

ции в крови (см. таблицу). Дозы микофенолата мофетила или метилпреднизолона не изменяли. В обоих случаях функция почек и трансплантата оставалась неизменной в течение всего периода лечения и наблюдения. Нежелательные явления не возникали.

Обсуждение

Как было отмечено ранее, после трансплантации печени возврат HCV наблюдается у 90–100% больных ХГС и может привести к развитию ЦП в течение 5–10 лет у 20–30% из них [3]. Иммуносупрессия может оказать значительное влияние на риск развития фиброза печени после трансплантации других паренхиматозных органов. Влияние HCV-инфекции на выживаемость больных после ТЛ пока неясно и остается предметом обсуждения. В исследовании, проведенном К.Е. Doucette и соавт. [4], и небольших ретроспективных исследованиях, выполненных Н. Sahi и соавт. [5] и Р. Garcha и соавт. [6], не обнаружено существенных различий в выживаемости пациентов или трансплантатов у HCV-положительных и HCV-отрицательных реципиентов донорских легких. В исследовании, проведенном А. Koenig и соавт. [7], и небольшой серии исследований, включавшей трех пациентов, заразившихся HCV после ТЛ [8], наоборот, установлено, что у реципиентов донорских легких инфицирование HCV после трансплантации обуславливает неблагоприятный прогноз.

Благодаря внедрению в клиническую практику *противовирусных препаратов прямого действия* (ПППД) появилась возможность лечить HCV-инфекцию у пациентов после трансплантации паренхиматозных органов. Применение ПППД при ХГС позволяет добиться излечения более чем 90% больных как в клинических исследованиях, так и в реальной практике.

Мы сообщаем о двух случаях успешного лечения HCV-инфекции с помощью даклатасвира и асунапревира у пациентов после ТЛ. Комбинация даклатасвира, ингибитора неструктурного белка 5А, и асунапревира, ингибитора протеазы, обеспечивает устойчивый вирусологический ответ через 24 нед терапии у 82–91% пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, ранее не получавших лечения, и пациентов, не ответивших на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином или не переносивших ее [9]. Данная комбинация была одобрена в качестве средства для лечения HCV-инфекции в России, Японии и странах Юго-Восточной Азии. Что касается реальной клинической практики, сообщалось об успешном применении комбинированной терапии даклатасвиrom и асунапревиrom в посттрансплантационном периоде у пациентов с тяжелым холестатическим гепатитом [10] и ЦП, развившимся после пере-

садки печени [11]. Потенциальным ограничением, которое следует принимать во внимание, является возможное снижение эффективности комбинированной терапии даклатасвиrom и асунапревиrom у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b и исходными NS3-D168, NS5A-L31 или -Y93 мутациями вируса [12]. Таким образом, перед началом лечения рекомендуется провести обследование для выявления преобладающих вариантов вируса, которые могут быть устойчивы к лечению. В наблюдении 1 при первоначальном обследовании мутации вируса не обнаружены.

Опыт исключительно перорального применения ПППД после ТЛ ограничен. Случаи успешной терапии ХГС на основе софосбувира у реципиентов трансплантата легких описаны К. Doucette и соавт. [13] и R. D'Ambrosio и соавт. [14]. HCV-инфекция у кандидатов на ТЛ по-прежнему остается относительным противопоказанием к ее выполнению [15], однако применение новых эффективных и безопасных ПППД, не вступающих во взаимодействие с иммуносупрессивными препаратами, может устранить это ограничение.

В литературе описаны случаи изменения сывороточной концентрации такролимуса во время лечения асунапревиrom и даклатасвиrom, при этом, как правило, в первые 1–2 нед лечения отмечается транзиторный рост концентрации такролимуса, а затем — ее снижение, в связи с чем может потребоваться увеличение дозы такролимуса [16]. В нашем первом наблюдении на 2-й неделе лечения концентрацию такролимуса не определяли, но с 4-й недели было отмечено ее снижение по сравнению с исходной, поэтому потребовалось увеличить суточную дозу такролимуса (с 4 до 5 мг, а затем до 8 мг), во втором наблюдении на 2–4-й неделе отмечено увеличение концентрации такролимуса (доза такролимуса была снижена с 3 до 2 мг), которая в последующем вернулась к исходным значениям (суточная доза такролимуса была повышена до 3–3,5 мг). Таким образом, в ходе лечения асунапревиrom и даклатасвиrom, возможно, необходим более тщательный мониторинг сывороточной концентрации такролимуса.

Заключение

В статье представлены первые случаи применения комбинации даклатасвира с асунапревиrom при лечении ХГС у реципиентов донорских легких. Данное лечение позволило добиться устойчивого вирусологического ответа без выраженных нежелательных явлений и проиллюстрировало более мягкое и управляемое влияние на концентрацию такролимуса в крови. Комбинацию даклатасвира с асунапревиrom можно рассматривать как подходящий вариант терапии HCV-инфекции у пациентов после трансплантации паренхиматозных органов.

Конфликт интересов. Ни у кого из авторов нет коммерческих отношений, которые могли бы представлять конфликт интересов в связи с представленной публикацией, за исключением Джамила Абдурахманова, который является докладчиком, и получил гранты на лекции и клинические исследования от «Merck», «Janssen», «Roche», «Novartis» и «BMS».

Conflict of interests. None of the authors has any commercial relations which could cause conflict of interests within the presented publication, except for Jahmal Abdurakhmanov who is a speaker and received grants for lectures and clinical researches from «Merck», «Janssen», «Roche», «Novartis» and «BMS» companies.

Список литературы / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальное предупреждение и ответные действия (GAR). *Hepatitis C*. 2012 (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whodscsrlyo2003/en/index4.html>) [World Health Organization. Global Alert and Response (GAR). *Hepatitis C*. 2012 (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whodscsrlyo2003/en/index4.html>)].
2. Breitenfeldt M., Rasenack J., Berthold H. et al. Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16:130-6.
3. Neumann U., Berg T., Bahra M. et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004; 77:226-31.
4. Doucette K.E., Halloran K., Kapasi A., Lien D., Weinkauff J.G. Outcomes of lung transplantation in recipients with hepatitis C virus infection. *Am J Transplant* 2016; 16:2445-52.
5. Sahi H., Zein N., Mehta A., Blazey H., Meyer K., Budev M. Outcomes after lung transplantation in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:466-71.
6. Garcha P., Fadul R., Kapoor A. et al. Long-Term Outcomes of Lung Transplantation (LT) in Hepatitis C Positive (HCV⁺) Patients. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:4S, A108.
7. Koenig A., Stepanova M., Saab S., Ahmed A., Wong R., Younossi Z.M. Long-term outcomes of lung transplant recipients with hepatitis C infection: a retrospective study of the U.S. transplant registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:271-8.
8. Carreno M., Piedad U., Maite L. et al. Hepatitis C virus infection after lung transplantation: Dim prognosis. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:224.
9. Manns M., Pol S., Jacobson I. et al; HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014; 384:1597-605.
10. Ueda Y., Kaido T., Hatano E., Ohtsuru S., Uemoto S. Safe and effective treatment with daclatasvir and asunaprevir in a liver transplant recipient with severe cholestatic hepatitis C. *Hepatol Res* 2015; 45:1360-2.
11. Ozaras R., Mete B., Yemisen M., Balkan I., Alkan M., Tabak F. Successful treatment of post-transplant hepatitis C virus cirrhosis with daclatasvir and asunaprevir (letter to editor). *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24:393-4.
12. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K. et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic hcv genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59:2083-91.
13. Doucette K., Sumner S., Weinkauff J. Treatment of hepatitis C in a lung transplant recipient with sofosbuvir and daclatasvir. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(6):840-1.
14. D'Ambrosio R., Aghemo A., Rossetti V., Carrinola R., Colombo M. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver International* 2016; 1-5. DOI: 10.1111/liv.13203
15. Weill D., Benden C., Corris P.A. et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1-15.
16. Ueda Y., Uemoto S. Decreased tacrolimus concentration following a temporal increase during interferon-free therapy with asunaprevir and daclatasvir in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant International* 2016; 29:119-21.