

Ч.С. ПАВЛОВ¹, д.м.н., профессор, Ю.О. ШУЛЬПЕKOBA¹, к.м.н., Н.В. ШУЛЬПЕKOBA¹, М.С. СЕМЕНИСТАЯ², А.А. УСАHOBA³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² ЦИОП «Медицина будущего» Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

³ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

СОФОСБУВИР

В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

Цель обзора: представить новые подходы к терапии больных с хронической HCV-инфекцией, основанные на клиническом применении препарата прямого противовирусного действия Софосбувир.

Основные положения: до недавнего времени стандартным подходом к лечению HCV-инфекции оставалось назначение схем на основе пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) в комбинации с рибавирином. В последние годы препаратами выбора становятся средства узконаправленного воздействия на функциональные белки самого вируса – препараты прямого противовирусного действия, что значительно повышает эффективность и безопасность лечения. Препараты прямого противовирусного действия классифицируют по типу вирусных белков, которые служат мишенью их действия: ингибиторы протеаз (наименования препаратов оканчиваются на «-превир»), ингибиторы полимеразы (наименования препаратов оканчиваются на «-бувир»), ингибиторы NS5A (наименования препаратов оканчиваются на «-асвир»).

Препарат Софосбувир – аналог уридинового нуклеотида, мощный ингибитор NS5B – ключевого фермента репликации HCV-РНК, широко применяется в различных схемах противовирусной терапии.

Заключение: Софосбувир – один из наиболее многообещающих препаратов для лечения хронической HCV-инфекции. Его бесспорные преимущества: можно применять при различных генотипах вируса, декомпенсированной функции печени. Софосбувир отличается очень хорошей переносимостью и низкой вероятностью развития вирусной резистентности.

Ключевые слова: препараты прямого противовирусного действия, Софосбувир, хроническая HCV-инфекция, хронический гепатит С, показания к лечению, фиброз печени, цирроз.

C.S. PAVLOV¹, MD, Prof., Y.O. SHULPEKOVA¹, PhD in medicine, N.V. SHULPEKOVA¹, M.C. SEMENISTAYA², A.A. USANOVA³

¹ Sechenov First Moscow State Medical University

² Center of Innovative Educational Programs Medicine of the Future of Sechenov First Moscow State Medical University

³ Ogarev National Research Mordovskiy State University

SOFOBUBVIR IN THERAPY OF CHRONIC HCV-INFECTION

Objective of review: to present new approaches to therapy of patients with chronic NCV-infection based on the clinical use of the direct antiviral action drug Sofosbuvir.

Major provisions: until recently a standard approach to therapy of HCV-infection included prescription of schemes on the basis of the pegylated interferons (PEG-IFN) in combination with Ribavirin. Drugs of focused action at functional proteins of the virus – direct antiviral drugs – have become drugs of choice, which significantly increases effectiveness and safety of treatment. Drugs of direct antiviral action are classified by the type of viral proteins that serve as the target of their action: protease inhibitors (names of the drugs end with -previr), polymerase inhibitors (names of the drugs end with -buvir), NS5A inhibitors (names of the drugs end with -asvir).

Sofosbuvir is an analogue of the uridine nucleotide, a powerful NS5B inhibitor, a key enzyme of HCV-RNA replication, it is widely used in various scheme of antiviral therapy.

Conclusion: Sofosbuvir is one of the most promising drugs for therapy of chronic NCV-infection. Its indisputable advantages: it can be used at various viral genotypes, decompensated liver function. Sofosbuvir stands out for its good tolerability and low possibility of development of viral resistance.

Keywords: direct antiviral action drugs, Sofosbuvir, chronic HCV-infection, chronic hepatitis C, indications for therapy, liver fibrosis, cirrhosis.

Вирусом гепатита С (HCV) в мире инфицированы более 170 млн человек, и ежегодно из-за тяжелых отдаленных исходов этой инфекции (цирроз печени и гепатоцеллюлярной карциномы) умирает порядка 350 тыс. больных. В большинстве случаев регистрируется инфекция HCV 1-го (70%), 4-го и – несколько реже – 2-го и 3-го генотипов.

С учетом высокой частоты прогрессирующего течения поражения с развитием последовательных стадий фиброза до цирроза печени и его осложнений масштабы тяжелых отдаленных последствий становятся поистине пугающими. На современном этапе в арсенале врачей появились высокоэффективные методы, которые позволяют достичь полного излечения и улучшения жизненного прогноза пациентов на всех стадиях поражения печени.

До недавнего времени стандартным подходом к лечению HCV-инфекции оставалось назначение схем на основе пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) в комбинации с рибавирином. Однако действие ИФН нельзя признать строго специфическим и высокоэффективным. Этот препарат индуцирует противовирусный иммунитет в организме, а реализация этого действия зависит от большого количества дополнительных факторов, в частности, строения гена IL-28B, индекса массы тела, наличия антител к интерферону и пр.

В последние годы препаратами выбора становятся молекулы узконаправленного воздействия на функциональные белки самого вируса – препараты прямого противовирусного действия, что значительно повышает эффективность и безопасность лечения.

Чтобы понимать принцип действия данной группы препаратов, необходимо знать строение вируса HCV. Вирус относится к семейству *Flaviviridae*. Геном, организованный по типу открытой рамки считывания, кодирует строение 11 известных белков: 3 структурных (сердцевинный – core, оболочечные – E1 и E2), протеин p7 (функции которого недостаточно изучены), 6 неструктурных (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B), а также F-протеин. Неструктурные белки, по сути, выполняют функции жизненно важных ферментов (табл.) [1].

Важное значение в репликации HCV имеет РНК-зависимая РНК-полимераза NS5B. NS5B представляет собой мембранный белок, имеющий так называемую «сигнальную якорную последовательность». В структуре NS5B различают «пальцевые домены», «ладонные домены», «домен большого пальца». Взаимодействие доменов создает каталитический центр синтеза позитивной и негативной цепей HCV-РНК. Кроме того, NS5B взаимодействует с клеточными компонентами (в частности, с циклофилином), что способствует поддержанию репликации HCV.

Поиск путей создания средств направленной противовирусной терапии первоначально привел к разработке и внедрению в практику ингибиторов протеаз NS3-4 – телупревира и боцепревира. Они применяются при 1-м генотипе HCV в комбинации с ПЭГ-ИФН α и рибавирином в течение 12–32 нед., затем введение ИФН и прием рибавирина продолжаются в общей сложности до 48 нед. Длительность лечения определяется ответом (клиренсом HCV-РНК) на 4-й и 8-й нед. [2].

При 2-м и 3-м генотипах хронической инфекции HCV эти средства не применяются (рекомендуется назначение комбинации ПЭГ-ИФН α в сочетании с рибавирином на протяжении 24 нед.) [3].

Клиническое применение этих схем лечения не достигает удовлетворительного результата как из-за недостаточной эффективности препаратов, так и вследствие относительно высокой частоты побочных эффектов. Серьезные ограничения к применению подобных схем заключаются в низком барьере развития генетической резистентности к препаратам этого класса, достаточно высокой частоте побочных эффектов, сложной схеме приема, риске лекарственных взаимодействий.

Важнейший показатель эффективной противовирусной терапии – достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяется как отсутствие определяемой виремии по истечении 24 нед. после окончания противовирусной терапии. При применении указанных схем вероятность достижения УВО при HCV-инфекции с 2-м и 3-м генотипами вируса составляет 60–80% среди «наивных» пациентов и 55–60% среди больных, ранее не ответивших на лечение [3–5]. При генотипе 1 наиболее высокие шансы достижения УВО были получены при применении тройной терапии с ингибиторами протеаз (69–88% среди «наивных» пациентов и 59–68% – среди «неотвечиков») [6]. У части пациентов все же не удается достичь полного излечения. Кроме того, выделяются категории больных, у которых применение схем противовирусной терапии на основе ИФН против-

Таблица. Функции белков HCV

Белок HCV	Его функции
Core	Нуклеокапсид
F-протеин	Недостаточно изучен
E1	Компонент оболочки; отвечает за слияние с мембраной клетки «хозяина» и эндоцитоз (?)
E2	Компонент оболочки, отвечает за рецепторное взаимодействие с мембраной клетки «хозяина» и эндоцитоз (?)
P7	Кальциевый структурный элемент (виropортин)
NS2	NS2-3-аутопротеаза
NS3	Компонент NS2-3-аутопротеазы и NS3-4-протеиназы, NTPаза/геликаза
NS4A	Кофактор NS3-4A-сериновой протеиназы
NS4B	Индуктор образования мембранозной сети
NS5A	Репликация вирусной РНК – этап образования репликативных комплексов
NS5B	РНК-зависимая РНКполимераза

показано (наличие тяжелого поражения печени, аутоиммунной патологии, психических заболеваний), а также недостаточно приверженных лечению. Это в особенности актуально в отношении применения ИФН – вследствие достаточно высокой частоты нежелательных явлений на фоне его применения (астения, головная боль, лихорадка, цитопения, аутоиммунные процессы, бессонница, депрессия), а также из-за инъекционной формы введения (негативно влияет на приверженность лечению). Продолжительность лечения схемами с интерфероном значительная, что также не способствует хорошей комплаентности.

Препараты прямого противовирусного действия классифицируют по типу вирусных белков, которые служат мишенью их действия:

- ингибиторы протеаз (наименования препаратов оканчиваются на «-превир»): боцепревир, телупревир, симепревир, асунупревир, данопревир, фалдапревир, совапревир и пр.;

- ингибиторы полимеразы (наименования препаратов оканчиваются на «-бувир»): аналоги нуклеозидов/нуклеотидов: софосбувир, мерицитабин, ALS-2200 (VX-135), а также нуклеозидные препараты: делеобувир, сетробувир, АВТ-072, АВТ-333, BMS-791325 и VX-222;

- ингибиторы NS5A (наименования препаратов оканчиваются на «-асвир»): даклатасвир, ледипасвир и АВТ-267.

В большинстве случаев они применяются в виде двойной, тройной терапии, в комбинации с комплексным ингибитором протеаз ритонавиром (АВТ-358), рибавирином, ПЭГ-ИФН, но в ряде случаев и в виде монотерапии [4, 6, 7].

Принципиально иные типы препаратов, находящихся в фазе исследований, – это блокатор микро-РНК миривирсен, терапевтическая вакцина TG4040, ингибиторы циклофилина.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА СОФОСБУВИР

Софосбувир – аналог уридинового нуклеотида, мощный ингибитор NS5B – ключевого фермента репликации

НСV-РНК. Безусловные преимущества этого препарата заключаются в следующем:

1. Софосбувир может применяться при инфекции НCV всех генотипов (что характерно не для всех ингибиторов РНК-полимеразы).
2. Характеризуется очень хорошей переносимостью.
3. Вероятность формирования устойчивости вируса к препарату очень низкая.

Софосбувир одобрен к применению в комбинации с другими препаратами, в сочетании или без ПЭГ-ИФН (см. ниже).

Фармакологические характеристики софосбувира.

Изучению фармакокинетики софосбувира – как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами – посвящено несколько исследований, часть из них еще не завершена [8–11, 13].

Химическое наименование софосбувира – L-аланин, N-[[P(S),2'R]-2'-деокси-2'-флюоро-2'-метил-Р-фенил-5'-уридил]–1-метилэтиловый эфир (молекулярная формула – C₂₂H₂₉FN₃O₉P). В клинических исследованиях софосбувир обозначался как PS-7977 или GS-7977. Софосбувир представляет собой пролекарство. После приема внутрь он быстро путем гидролиза и дезаминирования превращается в метаболит GS-331007, который более чем на 90% составляет количество циркулирующего действующего вещества. Метаболит GS-331007 активно захватывается гепатоцитами и под действием клеточных киназ (трифосфоризирования) превращается в фармакологически активный уридиновый аналог в форме 5'-трифосфата (GS-461203). Киназы, необходимые для его активации GS-331007, в существенном количестве содержатся в клетках печени, поэтому он превращается в активный метаболит GS-461203 уже при первом прохождении через печень – непосредственно в месте своего основного действия [6]. GS-461203 сходен по строению с природным уридиновым нуклеотидом; вирусная РНК-полимераза встраивает его в первичную цепь РНК, что ведет к прерыванию дальнейшего синтеза цепи [5, 7]. GS-461203 строго избирательно воздействует на каталитический центр NS5B и не ингибирует ДНК- и РНК-полимеразы «хозяина», а также митохондриальные РНК-полимеразы.

Строение каталитического центра РНК-полимеразы NS5B отличается высокой консервативностью среди всех генотипов НCV, поэтому лечение софосбувиром оказывает эффект при инфекции любым генотипом [5].

Софосбувир назначается внутрь, как правило, 1 р/сут, что способствует повышению приверженности лечению. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации в плазме при приеме внутрь для софосбувира (пролекарства) составляет 1 ч, для метаболита GS-331007 – 4 ч: период полувыведения – 0,48–0,75 ч и 7,27–11,8 ч соответственно.

Изменения кинетики в условиях нарушения функции печени изучались в условиях 7-дневного приема софосбувира 17 пациентами с умеренно тяжелым и тяжелым поражением печени на фоне НCV-инфекции; в качестве группы сравнения выступали 8 пациентов с НCV-инфекцией без признаков цирроза. Существенных раз-

личий периода полувыведения при наличии и в отсутствие повреждения печени не отмечено. При печеночной недостаточности максимальная концентрация в плазме оказалась на 80% выше, а площадь под фармакокинетической кривой (AUC) – на 130% выше, в то время как степень снижения вирусной нагрузки была выражена в меньшей степени. Переносимость была хорошей у всех пациентов. На основании этого исследования можно сделать вывод, что изменения дозировки или интервалов приема софосбувира при наличии умеренно тяжелого и тяжелого поражения печени не требуется [8].

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику софосбувира исследовалось в условиях однократного приема 400 мг софосбувира. В сравнении со здоровыми лицами контрольной группы AUC неактивного нуклеотидного метаболита GS-331007 увеличилась на 56% при нетяжелом, на 90% – при умеренно выраженном и на 456% – при тяжелом поражении. Отсюда вывод, что при умеренно выраженном и тяжелом поражении почек (скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин/1,73 м²) необходимо решать вопрос об изменении дозировки и интервалов назначения препарата. Следует учитывать, что в ходе гемодиализа в терминальной стадии поражения почек удаляются 15% софосбувира и 53% метаболита GS-331007; у этой категории больных необходимо модифицировать дозу [9].

Схемы применения софосбувира. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США были одобрены следующие схемы назначения софосбувира для лечения хронической НCV-инфекции:

- софосбувир в комбинации с рибавирином не менее 12 нед. – для лечения НCV-инфекции с 2-м генотипом вируса (одобрено FDA в 2013 г.);
- софосбувир в комбинации с рибавирином не менее 24 нед. – для лечения НCV-инфекции с 3-м генотипом вируса (одобрено FDA в 2013 г.);
- софосбувир в комбинации с рибавирином и ПЭГ-ИФНа не менее 12 нед. – для лечения НCV-инфекции с 1-м и 4-м генотипами вируса (одобрено FDA в 2013 г.);
- софосбувир в комбинации с ледипасвиром (существует фиксированная комбинация) – для лечения НCV-инфекции со 1-м генотипом вируса без применения ИФН (одобрено FDA в 2014 г.);
- софосбувир в комбинации с симепревином – для лечения НCV-инфекции с 1-м генотипом вируса (одобрено FDA в 2014 г.);
- софосбувир в комбинации с даклатасвиром (\pm рибавирином) – для лечения НCV-инфекции с 1-м и 3-м генотипами вируса без применения ИФН (одобрено FDA в 2015–2016 гг.).

При инфекции 1-м генотипом НCV и наличии противопоказаний к назначению ПЭГ-ИФН возможно прибегнуть к назначению софосбувира в сочетании с рибавирином на период 24 нед.

Аналогичная схема, но с продолжительностью до 48 нед. может применяться у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне НCV-инфекции, состоящих в листе ожидания трансплантации печени.

Приведенные схемы лечения одобрены Европейской и Американской ассоциациями по изучению болезней печени (EASL, AASLD). В них также указано, что сочетание софосбувир/даклатасвир может применяться для лечения инфекции с 5-м и 6-м генотипами HCV [14]. При коинфекции ВИЧ рекомендации по назначению софосбувира те же.

В России софосбувир зарегистрирован в марте 2016 г. Новые российские рекомендации по лечению хронической HCV-инфекции находятся в стадии разработки, в них будут учитываться новые данные по эффективности софосбувира.

ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ СОФОСБУВИРА

Эффективность и безопасность софосбувира у пациентов с различными генотипами HCV и различными комбинациями лекарственных препаратов изучались в крупных, хорошо спланированных исследованиях II и III фазы: NEUTRINO, PROTON, ELECTRON, ATOMIC, COSMOS, FUSION, FISSION, NUCLEAR, POSITRON.

В клинических исследованиях II фазы наиболее эффективной оказалась дозировка софосбувира 400 мг при продолжительности лечения от 12 до 24 нед. в различных комбинациях с ПЭГ-ИФН и рибавирином. Исследование NEUTRINO показало, что частота достижения УВО после окончания комбинированной терапии софосбувиром в сочетании с ПЭГ-ИФН и рибавирином составила 90% (95% ДИ = 87–93). При этом прогнозируемая частота достижения УВО при применении традиционных схем составила 60% ($p < 0,001$). [4] Сходные результаты получены в многочисленных клинических исследованиях III фазы [15]. Недавно проведенные исследования I и II фазы, в которых софосбувир применялся в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия, также показали многообещающие результаты [15].

Исследования эффективности софосбувира в комбинации с другими противовирусными агентами, при различной продолжительности лечения и у разных категорий больных продолжаются в настоящее время. В частности, продолжает изучаться эффект софосбувира в сочетании с рибавирином при инфекции HCV генотипа 4, почечной недостаточности, сопутствующей ВИЧ-инфекции, в предтрансплантационном периоде у больных с гепатоцеллюлярной карциномой, при хронической инфекции HCV с формированием цирроза и портальной гипертензии, рецидиве хронической HCV-инфекции после трансплантации печени.

Комбинация софосбувира, рибавирина и ПЭГ-ИФН изучается в текущих исследованиях FISSION и NEUTRINO, а также у пациентов с агрессивной реинфекцией трансплантата.

Ведутся исследования, в которых оценивается эффект фиксированной комбинации 400 мг софосбувира и 90 мг ингибитора NS5A ледипасвира в лечении HCV-инфекции с различными генотипами.

Другие препараты, комбинации которых с софосбувиром изучаются в настоящее время, включают GS-9669 (нуклеозидный ингибитор «домена большого пальца» NS5B) и GS-5816 (ингибитор NS5A второго поколения) [6–8, 10–12, 16, 19].

ПРОФИЛЬ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ СОФОСБУВИРА

Результаты клинических исследований свидетельствуют о хорошем профиле безопасности софосбувира. При его применении наблюдались лишь небольшое снижение уровня гемоглобина и гораздо меньшая общая частота побочных эффектов в сравнении со схемами на основе ИФН. Наиболее часто регистрировались такие побочные эффекты, как головная боль, бессонница, общая слабость, тошнота, головокружение, кожный зуд, инфекции верхних дыхательных путей, кожная сыпь, боль в спине, анемия 1 степени, лимфопения 4 степени. На фоне приема софосбувира не зарегистрировано случаев нейтропении, тромбоцитопении, других серьезных побочных эффектов.

В группах больных, получавших монотерапию, в качестве единственных побочных эффектов, которые имели вероятную связь с приемом софосбувира, отмечались тошнота и общая слабость. В сравнении с режимом терапии на основе ИФН переносимость монотерапии софосбувиром была существенно лучше [6, 8, 20].

РАЗВИТИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИРУСА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Противовирусные препараты прямого действия, в т. ч. ингибиторы протеазы NS3/4 A и ингибиторы NS5A, показали хорошие результаты лечения HCV; на фоне их применения может наблюдаться быстрое формирование вирусной резистентности, что выражается в развитии вирусологического прорыва в ходе лечения или рецидива после отмены.

В отличие от других средств этого класса софосбувир характеризуется высоким барьером развития генетически приобретенной устойчивости к лечению [1, 4–6]. Наличие высокого барьера устойчивости к софосбувиру – результат высокой консервативности строения полимеразы NS5B [5, 7].

На сегодняшний день установлены три аминокислотных замены на фоне терапии софосбувиром: L159F, S282T и V321A. Мутации L159F и V321A выявлены у небольшой части больных, инфицированных HCV 3a генотипа, однако эти мутации не выражались в приобретении фенотипических свойств устойчивости к лечению. Мутация L159F выявлена также у лиц с гепатоцеллюлярной карциномой и при инфекции HCV генотипами 1a и 2b, в процессе длительной терапии софосбувиром (до 48 нед.) в ожидании трансплантации печени; у этих больных исходное наличие мутации L159F и/или C316N было ассоциировано с вирусологическим прорывом после трансплантации.

Мутация S282T выявлена лишь в единичном случае при инфекции HCV генотипа 2b; вирусный изолят с данной мутацией оказался в 13,5 раза менее чувствительным к действию софосбувира. У данного пациента наблюдался рецидив после прекращения монотерапии софосбувиром.

Развития резистентности, специфической для определенного генотипа или подтипа, на фоне терапии софосбувиром не наблюдалось [8, 22]. Несмотря на развитие рецидивов, означавших неуспех противовирусной терапии, у небольшой части больных, получавших монотера-

пию софосбувиром в дозе 400 мг или софосбувир в комбинации с рибавирином и ПЭГ-ИФН, не было отмечено генетической устойчивости вируса [23]. В определенных случаях (как, например, в исследовании FISSION) развитие вирусологического прорыва может быть связано с низкой приверженностью лечению, а не с появлением резистентности к препарату [24].

В исследованиях с одновременным изучением мутаций в структуре NS3/4A, NS5A и NS5B показано, что чувствительность к софосбувиру сохранялась (за исключением вышеупомянутой мутации S282T); это указывает, что софосбувир может успешно применяться в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия.

Лекарственные взаимодействия софосбувира. Многие пациенты с HCV страдают сопутствующей патологией: коинфекцией ВИЧ, при которой показана антиретровирусная терапия, перенесли трансплантацию печени, после которой принимают иммуносупрессоры. В подобных случаях в ходе лечения HCV-инфекции очень важно оценивать возможные лекарственные взаимодействия. Исследования не показали клинически значимых взаимодействий софосбувира с такими препаратами, как циклоспорин, такролимус, метадон, рилпивирин, ритонавир, ралтегравир, тенофовир; соответственно, коррекции дозировок не требуется. Не описано клинически значимых взаимодействий софосбувира и даклатавира, ледипасвира, GS-9669 [6, 9].

Наиболее важно учитывать риск взаимодействия с препаратами – сильными индукторами кишечного Р-гликопротеина, такими, например, как рифампицин. Кишечный Р-гликопротеин выполняет роль транспортера, выводящего лекарственные препараты из энтероцита в просвет кишечника. Индукторы гликопротеина могут снижать концентрацию софосбувира-пролекарства и метаболита GS-331007 в крови.

В связи с этим не рекомендуется сочетать прием софосбувира с противосудорожными (карбамазепин, оксикарбазепин, фенобарбитал, фенитоин), антимикробными средствами (рифабутин, рифампицин, рифапентин), растительными пищевыми добавками, содержащими зверобой продырявленный, ингибиторами протеаз, применяющимися для лечения ВИЧ-инфекции (комбинация типранавир/ритонавир). Не рекомендуется сочетать софосбувир с амиодароном (риск развития выраженной брадикардии); сочетание с бета-блокаторами требует осторожности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Софосбувир – один из наиболее многообещающих препаратов для лечения хронической HCV-инфекции. Его бесспорные преимущества состоят в том, что этот препарат можно применять при различных генотипах вируса, декомпенсированной функции печени, он отличается очень хорошей переносимостью и низкой вероятностью развития вирусной резистентности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Tan SL, ed. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology. Norfolk (UK): Horizon Bioscience, 2006.
2. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): An open-label, randomised, multi-centre phase 2 trial. *Lancet*, 2013, 381: 2100-7.
3. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1867-77.
4. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1878-87.
5. Zeng QL, Zhang JY, Zhang Z, Wang LF, Wang FS. Sofosbuvir and ABT-450: Terminator of hepatitis C virus? *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 3199-206.
6. Herbst DA Jr, Reddy KR. Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Invest Drugs*, 2013, 22: 527-36.
7. Soriano V, Vispo E, de Mendoza C, Labarga P, Fernandez-Montero JV, Poveda E, et al. Hepatitis C therapy with HCV NS5B polymerase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14: 1161-70.
8. Gentile I, Borgia F, Buonomo AR, Castaldo G, Borgia G. A novel promising therapeutic option against hepatitis C virus: An oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Curr Med Chem*, 2013, 20: 3733-42.
9. Tseng A. Drug Interactions with Investigational Hepatitis C Nucleotide Inhibitors; Sofosbuvir. Интернет-страница: http://www.hcvidruginfo.ca/downloads/Hepatitis%20C-int_new%20nucleotide%20inhibitors.pdf. [Последний доступ 08.2016 г.].
10. An Open-Label Study of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in subjects with nosocomial genotype 1 HCV infection. Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01924949> [Последний доступ 08.2016 г.].
11. Open-Label Study of PSI-7977 and RBV with and without PEG-IFN in Treatment-naïve Patients with HCV GT2 or GT3. Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01260350> [Последний доступ 08.2016 г.].
12. Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Subjects with Chronic Genotype 1, 2, or 3 HCV Infection. Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826981> [Последний доступ 08.2016 г.].
13. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-2). Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01768286> [Последний доступ 08.2016 г.].
14. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Интернет-страница <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf> [Последний просмотр 08.2016 г.].
15. Bhatia HK, Singh H, Grewal N, Natt NK. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. *J Pharmacol Pharmacother*, 2014 Oct, 5(4): 278-84.
16. Highlyman L. Polymerase Inhibitor PSI-7977 Works with Interferon or Companion Drug. Coverage of the 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2011 April. Интернет-страница: http://www.hivandhepatitis.com/2011_conference/easl2011/docs/0404_2010_d.html [Последний доступ 08.2016 г.].
17. An Open-Label Study of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in subjects with nosocomial genotype 1 HCV infection. Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01924949> [Последний доступ 08.2016 г.].
18. Open-Label Study of PSI-7977 and RBV with and without PEG-IFN in Treatment-naïve Patients with HCV GT2 or GT3. Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01260350> [Последний доступ 08.2016 г.].
19. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-2). Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01768286> [Последний доступ 08.2016 г.].
20. Data from Phase 3 Studies of Gilead's Sofosbuvir for Hepatitis C to be Presented at 48th Annual EASL Meeting; Findings Published Online in The New England Journal of Medicine. 2013 April. Интернет-страница: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/4/data-from-phase-3-studies-of-gilead-sofosbuvir-for-hepatitis-c> [Последний доступ 08.2016 г.].
21. Soriano V, Vispo E, de Mendoza C, Labarga P, Fernandez-Montero JV, Poveda E, et al. Hepatitis C therapy with HCV NS5B polymerase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14: 1161-70.
22. Lam AM, Espiritu C, Bansal S, Micolochick Steuer HM, Niu C, Zennou V, et al. Genotype and subtype pro-ling of PSI-7977 as a nucleotide inhibitor of hepatitis C virus. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56: 3359-68.
23. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, DeJesus E, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol*, 2013, 58: 663-8.
24. Levin J. GS-7977 and HIV ARTs PK – No Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions between Sofosbuvir (GS-7977) and HIV Antiretrovirals Atripla, Rilpivirine, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir in Healthy Volunteers. AASLD 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2012 Nov. Интернет-страница: http://www.natap.org/2012/AASLD/AASLD_64.htm. [Последний доступ 08.2016 г.].