

Impact Factor:

ISRA (India) = 4.971
ISI (Dubai, UAE) = 0.829
GIF (Australia) = 0.564
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912
PIHHC (Russia) = 0.126
ESJI (KZ) = 8.716
SJIF (Morocco) = 5.667

ICV (Poland) = 6.630
PIF (India) = 1.940
IBI (India) = 4.260
OAJI (USA) = 0.350

SOI: [1.1/TAS](#) DOI: [10.15863/TAS](#)

International Scientific Journal Theoretical & Applied Science

p-ISSN: 2308-4944 (print) e-ISSN: 2409-0085 (online)

Year: 2020 Issue: 04 Volume: 84

Published: 27.04.2020 <http://T-Science.org>

QR – Issue



QR – Article



Gulsara Allabergenovna Aitmetova

Akhmed Yassawi International Kazakh-Turkish University

Lecturer, Turkestan, Kazakhstan

SOFOSBUVIR - EFFECTIVE TREATMENT FOR VIRAL HEPATITIS C

Abstract: This article discusses a literature review of a direct-acting antiviral drug, sofosbuvir. According to the results of research by many scientists, this drug is one of the most promising drugs in the treatment of hepatitis C. Its indisputable advantages are that this drug can be used with different genotypes of the virus, it is very well tolerated and has a low probability of developing viral resistance.

Key words: direct-acting drug, sofosbuvir, viral hepatitis C.

Language: Russian

Citation: Aitmetova, G. A. (2020). Sofosbuvir - effective treatment for viral hepatitis C. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 04 (84), 520-523.

Soi: <http://s-o-i.org/1.1/TAS-04-84-87> **Doi:**  <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2020.04.84.87>

Scopus ASCC: 2700.

СОФОСБУВИР - ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Аннотация: в данной статье рассматривается литературный обзор противовирусного препарата прямого действия – софосбувир. По результатам исследований многих ученых данный препарат является одним из наиболее многообещающих препаратов при лечении вирусного гепатита С. Его бесспорные преимущества состоят в том, что этот препарат можно применять при различных генотипах вируса, он отличается очень хорошей переносимостью и низкой вероятностью развития вирусной резистентности.

Ключевые слова: препарат прямого действия, софосбувир, вирусный гепатит С.

Введение

УДК 616.36-002.6-036.12-085

В 2017 году Всемирная организация здравоохранения признала вирусные гепатиты одной из основных проблем современного мирового здравоохранения. В мире инфицированы более 354 млн человек вирусным гепатитом С (HCV) и ежегодно от тяжелых последствий этого заболевания умирают 350 тыс человек. Такие болезни как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома являются тяжелыми последствиями вирусного гепатита С [1].

Современными методами лечения вирусного гепатита С на сегодняшний день являются противовирусные препараты. Препаратом выбора в последние годы становятся молекулы узконаправленного воздействия на функциональные белки самого вируса – препараты прямого противовирусного действия,

что значительно повышает эффективность и безопасность лечения [2]. Препараты прямого противовирусного действия классифицируются по типу вирусных белков, которые служат мишенью их действия: ингибиторы протеаз (боцепревир, телапревир, симепревир, асунапревир и тд.); ингибиторы полимеразы (софосбувир, делеобувир, сетробувир и тд.); ингибиторы NSSA (даклатасвир, ледипасвир и тд.). В большинстве случаев они применяются в комбинированном виде двойной или тройной терапии, и в редких случаях в виде монотерапии [2,3,4,5].

Софосбувир – аналог уридинового нуклеотида, мощный ингибитор NS5B – ключевого фермента репликации вирусного гепатита С. Преимущества препарата: применяется при всех генотипах вирусного гепатита С, очень хорошей переносимостью, вероятность формирования устойчивости вируса к препарату очень низкая [2].

Impact Factor:

ISRA (India) = 4.971
ISI (Dubai, UAE) = 0.829
GIF (Australia) = 0.564
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912
РИИЦ (Russia) = 0.126
ESJI (KZ) = 8.716
SJIF (Morocco) = 5.667

ICV (Poland) = 6.630
PIF (India) = 1.940
IBI (India) = 4.260
OAJI (USA) = 0.350

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 [2].

Химическое наименование софосбувира – L-аланин, N - [[P(S),2'R] - 2' - деокси - 2' - флюоро-2' метил - Р - фенил - 5' - уридилил]- 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. 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. GS-461203 строго избирательно воздействует на каталитический центр NS5B не ингибирует ДНК- и РНК-полимеразы «хозяина», а также митохондриальные РНК-полимеразы.

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

Софосбувир назначается внутрь, как правило, 1 р/сут, что способствует повышению приверженности лечению. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации в плазме при приеме внутрь 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 HCV-инфекции; в качестве группы сравнения выступали 8 пациентов с HCV-инфекцией без признаков цирроза. Существенных различий 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.

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 [2].

В исследованиях азербайджанских ученых применялось софосбувир в комбинации с ледипасвиром. Целью исследования явилось оценка терапевтической эффективности препарата софосбувир/ ледипасвир. Результат исследования показал, что лечение препаратами софосбувир/ ледипасвир приводит к снижению вирусной нагрузки, подавляет цитолиз обусловленный персистенцией вирусного гепатита С [6].

Результаты недавно опубликованного моделирования позволяют предположить, что внедрение препаратов прямого действия будет способствовать снижению кумулятивной заболеваемости, ассоциированной с генотипом 1 HCV на 17,7 %, а смертности - на 9,7 % в период до 2021 г. [7].

В независимом исследовании оценивали эффективность SOF в комбинации с RBV в течение 24 нед у не получавших ранее лечения пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа. Во второй части исследования 50 пациентов были в рандомизированном порядке разделены на группы, получавшие SOF в комбинации с RBV, который назначали либо в зависимости от массы тела, либо в низкой дозе 600 мг/сут. Частота УВО24 составила 68 % у больных, которым RBV назначали в зависимости от массы тела, и у 48 % пациентов, получавших низкую дозу RBV [8]. Однако, учитывая низкий показатель

Impact Factor:

ISRA (India) = 4.971
ISI (Dubai, UAE) = 0.829
GIF (Australia) = 0.564
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912
РИИЦ (Russia) = 0.126
ESJI (KZ) = 8.716
SJIF (Morocco) = 5.667

ICV (Poland) = 6.630
PIF (India) = 1.940
IBI (India) = 4.260
OAJI (USA) = 0.350

соотношения эффективности/стоимости, применение данной стратегии у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, не рекомендуется.

Изучая эффективность препаратов прямого действия при лечении хронического вирусного гепатита С ученые Белорусского государственного медицинского университета пришли к выводу, что лечение на основе препаратов прямого действия приводит к элиминации вируса [1].

Изучая эффективность препаратов прямого действия на вирусный гепатит С, российские ученые пришли к выводу что комбинация препаратов софосбувир и нарлапревир/рибавирин в течении 12 месяцев привели к высокой эффективности при хорошем профиле безопасности [9].

Проведя диагностику вирусного гепатита С у пациентов, обратившихся в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница г. Минска» в период с 2013 по 2015 гг. методами ИФА и ПЦР; ученный из Минска оценивал успешность лечения гепатита С противовирусными препаратами. После терапии гепатита С новым препаратом Софосбувир у большинства обследуемых пациентов РНК вируса в крови, определяемая ПЦР в «реальном времени» с обогащением, обнаружена не была, что свидетельствует о высокой эффективности лекарственного препарата [10].

Препараты прямого действия представляют собой принципиально новую генерацию этиотропных средств. Несмотря на некоторые различия в эффективности, данные лекарственные средства позволяют достичь полного выздоровления у большинства пациентов: общая предварительная эффективность лечения ВГС препаратами прямого действия составила свыше 96% [11].

Лечение хронических форм вирусных гепатитов, особенно С является сложной проблемой, требующей комплексного подхода с использованием препаратов, влияющих на самые различные функции печени, иммунную систему, воспалительный и пролиферативный процессы, а также на этиологический фактор [12]. Современная терапия ХГС вращается вокруг развития побочных эффектов от терапии интерфероном с осуществлением интенсивного мониторинга пациентов. С появлением альтернативы интерферону ожидается новый скачок в лечении данной патологии. Результаты исследований с применением софосбувира

предполагают скорейшие радикальные изменения в клинической практике. Однако рибавирин до сих пор остается самым эффективным препаратом в случае использования режимов терапии без интерферона. Цель. Оценить результаты двухкомпонентной противовирусной терапии первого генотипа ХГС при включении в схему лечения препарата из группы ингибиторов протеаз Нерцинат (sofosbuvir). Под наблюдением находились 26 больных с ХГС. Диагноз верифицирован с определением Anti HCV (ИФА) и РНК-HCV (ПЦР). Критерии включения в изучаемой группе больных основывались на возрасте больных (более восемнадцати лет), генотипе вируса (ВГС 1 типа) и концентрации РНК в плазме (>1.10 МЕ. HCV/ml). У всех больных наблюдались симптомы диспептического характера-отсутствие аппетита, абдоминальный дискомфорт, болезненность и тяжесть в правом подреберье, явления астеноневротического характера, общая слабость, раздражительность, депрессия, желтушность кожных покровов, у 25% больных - зуд кожных покровов. В изучаемые группы вошли больные, у которых активность индикаторов цитолитического синдрома (АлАт, АсАт) как минимум превышали 2-2,5 раза. Больным с вирусным гепатитом С (с вирусом 1-го генотипа) принимали один раз в сутки оральным способом нуклеотидный аналог ингибитора полимеразы Нерцинат (sofosbuvir) с аналогом нуклеозидов Рибавирин в суточной дозе 800 мг ежедневно в два приема (400мг+400мг) в течении 12 недель. После лечения стойкий клиничко-биохимический эффект наблюдался у 75% больных, стойкий вирусологический ответ у 85% больных с ХГС. У 2 больных регистрировались побочные эффекты препаратов такие, как утомляемость, головная боль, тошнота и бессонница.

Выводы. Таким образом, нуклеотидный аналог ингибитора полимеразы Нерцинат с аналогом нуклеозидов Рибавирин оказывает положительное влияние на инфекционный процесс, и ускоряет процесс выздоровления [12].

Таким образом препарат прямого действия – софосбувир по результатам исследований многих ученых является одним из наиболее многообещающих препаратов при лечении вирусного гепатита С. Его бесспорные преимущества состоят в том, что этот препарат можно применять при различных генотипах вируса, он отличается очень хорошей переносимостью и низкой вероятностью развития вирусной резистентности.

Impact Factor:

ISRA (India)	= 4.971	SIS (USA)	= 0.912	ICV (Poland)	= 6.630
ISI (Dubai, UAE)	= 0.829	PIHHI (Russia)	= 0.126	PIF (India)	= 1.940
GIF (Australia)	= 0.564	ESJI (KZ)	= 8.716	IBI (India)	= 4.260
JIF	= 1.500	SJIF (Morocco)	= 5.667	OAJI (USA)	= 0.350

References:

1. Danilov, D.Ye., Litvinchuk, D.V., Vinogradova, D.A., Matveyenko, A.V., & Karpov, I.A. (2018). Effektivnost' lecheniya khronicheskogo gepatita S lekarstvennymi sredstvami pryamogo deystviya. *Zdravookhraneniya* №10(859), 52-56.
2. Pavlov, C.S., Shul'pekova, Y.O., Shul'pekova, N.V., Semenistaya, M.C., & Usanova, A.A. (2016). Sofosbuvir v lechenii khronicheskoy HCV-infektsii. *Meditsinskiy sovet*, №14, 76-79.
3. Lawitz, E., et al. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 368: 1878-87.
4. Herbst, D.J., & Reddy, K.R. (2013). Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs*, 22: 527-36.
5. Soriano, V., et al. (2013). Hepatitis C therapy with HCV NS5B polymerase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*, 14: 1161-70.
6. Talyshinskaya, L.R., Islamzade, F.I., Dzhafarova, G.A., & Kerimova, I.A. (2018). *Biokhimicheskiye pokazateli gepatopankreatobiliarnoy sistemy u bol'nykh virusnym gepatitom S pri lechenii preparatami sofosbuvir/ledipasvir*. Nauka, tekhnika i obrazovaniye.
7. Neumann, A. U., et al. (1998). Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*, Vol. 282, pp.103-107.
8. Osinusi, A., et al. (2013). Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*. Vol. 310, pp. 804-811.
9. Klimova, Ye.A., Znoyko, O.O., Gusev, D.A., Isakov, V.A., & Zhdanov, K.V. (2020). Narlaprevir, ritonavir i sofosbuvir u patsiyentov s khronicheskim gepatitom s, infitsirovannykh genotipom 1 virusa, bez tsirroza pecheni. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniya*, Tom 9, №1, 51-55.
10. Zheleznitskiy, S.A. (2019). *Diagnostika virusnogo gepatita s metodami IFA i PTSR*. Annotatsiya k diplomnoy rabote.
11. Malich, N. P. (n.d.). *Pervyy opyt primeneniya v respublike belarus' preparatov pryamogo deystviya dlya lecheniya khronicheskogo virusnogo gepatita S*.
12. Oblokulov, A.R., Oblokulov, A.A., & Rakhmatova, M.R. (2017). *effektivnost' sofosbuvira v protivovirusnoy terapii khronicheskogo gepatita S*. V s"yezd terapevtov Zabaykal'skogo kraya g. Chita 14 - 15 marta g. Cbornik nauchnykh trudov, p.127.