

Impact Factor:

| | | |
|--------------------------|------------------------|----------------------|
| ISRA (India) = 1.344 | SIS (USA) = 0.912 | ICV (Poland) = 6.630 |
| ISI (Dubai, UAE) = 0.829 | PIHII (Russia) = 0.156 | PIF (India) = 1.940 |
| GIF (Australia) = 0.564 | ESJI (KZ) = 4.102 | IBI (India) = 4.260 |
| JIF = 1.500 | SJIF (Morocco) = 5.667 | |

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: 2018 Issue: 09 Volume: 65

Published: 24.09.2018 <http://T-Science.org>

Laman Ramiz Talyshinskaya
laboratory assistant, Clinic Biochemical Laboratory
of Azerbaijan Medical University

SECTION 20. Medicine

EFFECTIVENESS USE OF SOFOSBUVIR / LADYPASVIR IN PATIENTS WITH HEPATITIS C

Abstract: In this paper, are presented the results of changes in the parameters of the pancreatobiliary system after the therapy with sofosbuvir / ledipasvir in patients with hepatitis C are presented. In the course of treatment, enzyme replacement therapy was also used for patients who were in a period of exacerbation. To this end, was analyzed the blood in 11 patients with hepatitis C without exacerbation and 14 patients in the period of exacerbation. In all patients, were assessed the genotype and viral load of hepatitis C, the concentration of bilirubin, the activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (AFP), α -amylase, cholinesterase (CHE), lactate dehydrogenase (LDH). After the complex treatment in all patients, the viral load was reduced to zero. A significant decrease in the concentration of bilirubin, ALT, AST, LDH, GGT, APP, and α -amylase in the serum of patients with viral hepatitis C was found, as compared to the results before the treatment. Thus, as can be seen from the obtained results, the combined treatment with preparations of sofosbuvir / ledipasvir suppresses the formation and multiplication of the hepatitis C virus molecules and causes the normalization of disturbances in the pancreatobiliary system.

Key words: hepatitis C, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase, amylase, sophosbuvir / ledipasvir.

Language: Russian

Citation: Talyshinskaya LR (2018) EFFECTIVENESS USE OF SOFOSBUVIR / LADYPASVIR IN PATIENTS WITH HEPATITIS C. ISJ Theoretical & Applied Science, 09 (65): 124-128.

Soi: <http://s-o-i.org/1.1/TAS-09-65-19> **Doi:**  <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2018.09.65.19>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА СОФОСБУВИР/ЛЕДИПАСВИР У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С

Аннотация: В данной работе представлены результаты изменений показателей панкреатобилиарной системы после проведенной терапии препаратом софосбувир/ледипасвир у больных гепатитом С. В ходе лечения также была применена ферментозаместительная терапия больным, которые находились в периоде обострения. С этой целью была проанализирована кровь 11 больных гепатитом С без обострения и 14 больных в период обострения. У всех больных определяли генотип и вирусную нагрузку гепатита С, концентрацию билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), α -амилазы, холинэстеразы (ХЭ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). После проведенного комплексного лечения у всех больных вирусная нагрузка была снижена до нуля. Было выявлено достоверное снижение концентрации билирубина, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, ЩФ и α -амилазы в сыворотке крови больных вирусным гепатитом С по сравнению с результатами до лечения. Таким образом, как видно из полученных результатов, комбинированное лечение препаратами софосбувир/ледипасвир подавляет формирование и размножение молекул вируса гепатита С и приводит нормализацию нарушений в панкреатобилиарной системы.

Ключевые слова: гепатит С, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, амилаза, софосбувир/ледипасвир.



Impact Factor:

| | | |
|--------------------------|------------------------|----------------------|
| ISRA (India) = 1.344 | SIS (USA) = 0.912 | ICV (Poland) = 6.630 |
| ISI (Dubai, UAE) = 0.829 | ПИИЦ (Russia) = 0.156 | PIF (India) = 1.940 |
| GIF (Australia) = 0.564 | ESJI (KZ) = 4.102 | IBI (India) = 4.260 |
| JIF = 1.500 | SJIF (Morocco) = 5.667 | |

Введение

В настоящее время вирусный гепатит признается одной из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения, требующей разработки новых методов лечения. Это связано с их широкой распространенностью и продолжающимся ростом и с высоким уровнем летальных исходов. По новым данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предположительно 325 миллионов человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). Около 1,75 миллиона человек приобрели инфекцию HCV, а общее число людей, живущих с гепатитом С, достигло 71 миллиона человек [1]. В настоящее время разработанные новые методы лечения HCV все еще недостаточны. Лишь 7% людей, у которых была диагностирована HCV-инфекция (1,1 миллиона человек) начали получать радикальное лечение в течение 2015 года. В 2016 г. лечение получали на 1,76 миллиона человек больше, и глобальный охват лечением гепатита С возрос до 13%. В конце марта 2017 г. ВОЗ преквалифицировала софосбувир, являющийся генерической активной фармацевтической субстанцией. С помощью противовирусных препаратов можно излечивать более 95% людей с инфекцией гепатита С и таким образом снижать риск смерти от рака и цирроза печени. Софосбувир, даклатасвир и комбинированный препарат софосбувир/ледипасвир входят в состав схем лечения, которым отдается предпочтение в руководящих принципах ВОЗ, и могут способствовать достижению показателей излечиваемости на уровне 95% [2,3,4]. Эти лекарственные средства являются гораздо более эффективными, безопасными и лучше переносятся пациентами, чем старые виды лечения. Вирус гепатита С, обладая прямым гепатоцеллюлярным повреждающим действием, что может стать причиной нарушения многих биохимических процессов, протекающих в гепатоцитах. У лиц с хронической инфекцией вирусным гепатитом С риск цирроза печени составляет 15%–30% в пределах 20 лет. Сегодня изучение влияния новых схем лечения на патогенетические процессы, происходящие у больных гепатитом С являются актуальным вопросом терапии [3,5-7].

Целью исследования явилось изучение изменений некоторых биохимических показателей печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей у больных хроническим гепатитом С (в латентном периоде и во время обострения) и оценка терапевтической эффективности препарата софосбувир/ледипасвир.

Материалы и методы. Обследованы 25 больных хроническим гепатитом С, средний

возраст которых составил 39,4±10,2 лет. 14 из них находились в периоде обострения заболевания, а 11 больных – без обострения. В контрольную группу вошли 16 практически здоровых лиц. Для исследования производили забор венозной крови больных. Гепатит С верифицировался на основании наличия в сыворотке крови РНК вируса гепатита С. Одновременно проводилось генотипирование вируса и определялась вирусная нагрузка. Суммарные антитела к вирусу гепатита С определялись с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «ЭкоЛаб». Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), α -амилазы, холинэстеразы (ХЭ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и концентрацию билирубина оценивали на полуавтоматическом анализаторе фирмы «Statfax» (США) с помощью реактивов фирмы «Human» (Германия).

Всем пациентам с первого дня исследования была назначена комбинированная терапия с применением противовирусного средства софосбувир/ледипасвир (Египет) и ферментозаместительной терапии в целях нормализации метаболических процессов в печени, поджелудочной железе и желчевыводящих путях. Софосбувир/ледипасвир применяли по 1 таблетке в день. Комбинированная терапия проводилась 84 дня. Лекарственный препарат содержит два активных вещества – ледипасвир и софосбувир, которые тормозят два вида белка, без которых вирус гепатита С не может размножаться. Ледипасвир блокирует молекулу под названием «NS5A», а софосбувир ингибирует белковую молекулу «NS5B РНК зависящая РНК полимеразы» [3,4].

При проведении статистической обработки вычисляли среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего. Достоверность различий между средними значениями изученных параметров до и после лечения определяли с помощью t критерия Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни и W-критерий Вилкоксона. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Диагноз верифицировался стандартными методами с определением генотипа вируса гепатита С. При этом ведущими оказались генотипы 1b (21 человек, 85,7%) и 3a (4 больных, 14,3%).

У всех больных при поступлении было проведено определение вирусной нагрузки количественным методом. В соответствии со стандартами уровень вирусной нагрузки составил в среднем 105 -108 коп/мл. После проведенного комплексного лечения у всех больных вирусная нагрузка была снижена до нуля.

Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344
ISI (Dubai, UAE) = 0.829
GIF (Australia) = 0.564
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912
РИИЦ (Russia) = 0.156
ESJI (KZ) = 4.102
SJIF (Morocco) = 5.667

ICV (Poland) = 6.630
PIF (India) = 1.940
IBI (India) = 4.260

Гепатит С называют болезнью печени, так как этот вирус может вызвать как острую, так и хроническую инфекцию гепатита, которая приводит к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Определение биохимических показателей характеризующих функциональное состояние печени у этих

больных имеет большое клинико-диагностическое значение [8,5].

Содержание билирубиновых фракций в сыворотке крови у больных с гепатитом С, до и после проведенной терапии, представлено в таблице 1.

Таблица 1.
Содержание билирубиновых фракций в сыворотке крови у больных гепатитом С до и после лечения (M±m, мак.-мин.)

| Фракции билирубина, мкмоль/л | Группы | | | | |
|------------------------------|-------------------------|---|---------------------------|--|--------------------------|
| | Контроль (n=17) | Больные гепатитом С (n=14) (обострение) | | Больные гепатитом С (n=11) (латентный) | |
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Общий | 12,6±0,3 (11,1-14,4) | 47,9±2,9* (32,7-72) | 16,2±1,1** (11,4-25,3) | 25,0±2,7* (13-38) | 11,4±1,0** (4,6-15,9) |
| Связанный | 3,2±0,1 (2,6-3,6) | 27,5±2,8* (11,5-45,6) | 4,6±0,5** (1,9-7,3) | 14,5±1,7* (4,6-15,9) | 3,0±0,5** (0,8-5,3) |
| Свободный | 9,4±0,3 (8,2-11,1) | 20,5±1,8* (10,6-32,8) | 11,6±0,9** (4,9-18) | 10,5±1,2 (5-18) | 8,5±1,1 (3,8-14,2) |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контролем, ** - достоверность различий между показателями до и после лечения.

Как видно из таблицы, у больных гепатитом С без обострения до лечения наблюдается повышение общего и связанного билирубина, соответственно в 2,0 и 4,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. В период обострения выявлено наибольшее повышение общего, связанного и свободного билирубина, соответственно в 91,7%; 90,1% и 94,1% ($p < 0,001$)

по сравнению с результатами больных без обострения (таблица 2). Увеличение билирубина в крови за счет прямой фракции может быть связано с нарушением выведения прямого билирубина вследствие цитолиза гепатоцитов и свидетельствует об объемном поражении паренхимы печени [9].

Таблица 2.
Изменение показателей панкреотобилиарной системы у больных с гепатитом С (в период обострения) после лечения (M±m, мак.-мин.)

| Показатели | Группы | | |
|----------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Контроль | Больные гепатитом С | |
| | | До лечения | После лечения |
| АЛТ, У/л | 27,7±1,6 (19-37) | 110,9±10,8* (59-189) | 30,8±3,0** (18-55) |
| АСТ, У/л | 31,5±1,9 (23-45) | 140,6±12,1* (45-190) | 35,8±3,4** (17-56) |
| ЩФ, У/л | 198,1±11,2 (82-241) | 429,5±35,6* (219-640) | 256,0±21,2** (142-381) |
| ГГТ, У/л | 28,3±2,5 (15-46) | 97,5±9,2* (50-165) | 30,7±2,1** (16-45) |
| α-амилаза, У/л | 64,7±5,7 (26-90) | 130,5±9,4* (80-195) | 79,8±4,9** (55-105) |
| ХЭ, У/л | 7326,9±806,8 (4650-14440) | 3160,9±342,3* (1500-5150) | 6709,7±682,8** (3000-9918) |
| ЛДГ, У/л | 98,2±6,6 (62-154) | 326,5±31,6* (161-548) | 168,0±16,5** (85-250) |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контролем, ** - достоверность различий между показателями до и после лечения.

Impact Factor:

| | | |
|--------------------------|------------------------|----------------------|
| ISRA (India) = 1.344 | SIS (USA) = 0.912 | ICV (Poland) = 6.630 |
| ISI (Dubai, UAE) = 0.829 | ПИИЦ (Russia) = 0.156 | PIF (India) = 1.940 |
| GIF (Australia) = 0.564 | ESJI (KZ) = 4.102 | IBI (India) = 4.260 |
| JIF = 1.500 | SJIF (Morocco) = 5.667 | |

После проведенной терапии уровень общего, связанного и свободного билирубина у больных без обострения снизился соответственно в 2,2 ($p<0,001$); 4,9 ($p<0,001$) раза и 19,6%, а у больных в период обострения соответственно в 3,0 ($p<0,001$), 6,0 ($p<0,001$) и 1,8 раза ($p<0,003$) по отношению к данным до лечения.

По данным наших исследований у всех обследованных пациентов гепатитом С активность трансаминазных ферментов достоверно увеличена. Так у больных без обострения активность АЛТ и АСТ увеличилась на 68,8% ($p<0,001$) и 34,5% ($p<0,01$), а в период обострения – в 4,0 ($p<0,001$) и 4,5 ($p<0,001$) раз соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы. Повышение трансаминазных ферментов указывает на усиление цитолиза гепатоцитов (таблица 2). Так как, при разрушении гепатоцитов эти ферменты начинают попадать в кровь и подъем их активности прямо пропорционален степени некроза печеночной ткани [6,7,9,10]. После лечения активность АЛТ и АСТ значительно снижается у обеих групп больных. Так активность АЛТ и АСТ у больных

без обострения снизился на 38,1% ($p<0,001$) и 27,7% ($p<0,01$), а в период обострения - в 3,6 и 3,9 раза ($p<0,001$) соответственно по сравнению с данными до лечения.

При исследовании активности ХЭ у больных гепатитом С без клинических обострений наблюдалось ее значительное повышение на 56,5% ($p<0,05$) относительно контроля. ХЭ является показателем синтетической активности печени и повышение ее активности является компенсаторным защитным механизмом против разрушающего действия вируса. В отличие от латентного периода во время обострения наблюдалось значительное понижение ХЭ (2,3 раза; $p<0,001$) относительно контроля. Низкая активность ХЭ указывает на тяжесть повреждения паренхимы печени. [10,11].

После окончания курса терапии отмечено понижение активности ХЭ у больных без обострения на 39,5%, а у больных с осложнениями наоборот, повышение ее активности в 2,1 раза ($p<0,001$) по сравнению с показателями до лечения (таблица 3).

Таблица 3.

Изменение показателей панкреатобилиарной системы у больных с гепатитом С (без обострения) после лечения (M±m, мак.-мин.)

| Показатели | Группы | | |
|----------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | Контроль | Больные гепатитом С | |
| | | До лечения | После лечения |
| АЛТ, У/л | 27,7±1,6 (19-37) | 46,7±3,3* (30-67) | 28,9±2,3** (18-38) |
| АСТ, У/л | 31,5±1,9 (23-45) | 42,4±2,9* (29-56) | 30,6±2,1** (19-41) |
| ЩФ, У/л | 198,1±11,2 (82-241) | 298,5±15,3* (217-378) | 205,7±10,0** (167-255) |
| ГГТ, У/л | 28,3±2,5 (15-46) | 51,3±3,6* (31-68) | 29,7±2,0** (19-40) |
| α-амилаза, У/л | 64,7±5,7 (26-90) | 100,9±4,0* (70-120) | 69,7±2,5** (51-105) |
| ХЭ, У/л | 7326,9±806,8 (4650-14440) | 11468,6±1381,8* (5500-18460) | 6935,0±607,3** (3845-10381) |
| ЛДГ, У/л | 98,2±6,6 (62-154) | 205,6±13,0* (144-275) | 105,4±4,6** (70,0-120) |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контролем, ** - достоверность различий между показателями до и после лечения.

Активность ГГТ и ЛДГ у пациентов с гепатитом С в период обострений была значимо повышена (в 1,9 и 1,6 раза, $p<0,001$, соответственно) по сравнению больных без обострений. Увеличение концентрации ГГТ и ЛДГ в крови является признаком тканевой деструкции печени и усиления цитолиза гепатоцитов. Повышенная активность этих

ферментов в сыворотке указывает на тяжесть процессов в печени (цирроз) и желчевыводящих путей [9,10].

В результате проведенного лечения активность ЛДГ и ГГТ у больных без обострения уменьшилось соответственно в 1,7 ($p<0,003$) и 2,0 раза ($p<0,003$), а у больных с обострениями - в 1,9

Impact Factor:

| | | |
|--------------------------|------------------------|----------------------|
| ISRA (India) = 1.344 | SIS (USA) = 0.912 | ICV (Poland) = 6.630 |
| ISI (Dubai, UAE) = 0.829 | ПИИЦ (Russia) = 0.156 | PIF (India) = 1.940 |
| GIF (Australia) = 0.564 | ESJI (KZ) = 4.102 | IBI (India) = 4.260 |
| JIF = 1.500 | SJIF (Morocco) = 5.667 | |

($p < 0,001$) и 3,2 раза ($p < 0,004$) по сравнению с показателями до лечения.

При повреждении желчных ходов ЩФ высвобождается и выходит в кровь, поэтому у больных гепатитом С наблюдалось достоверное повышение ее активности. Так в группе без обострения ее активность повышена в 1,5 раза ($p < 0,01$), у больных с обострением в 2,2 раза по сравнению с контрольными данными. После проведенной терапии у пациентов наблюдалось снижение активности ЩФ в группе больных без обострения в 1,5 раза, а у больных с обострениями в 1,7 ($p < 0,006$) раза по сравнению с исходным уровнем [9,10].

При гепатитах нарушение углеводного обмена и деструкция печени приводит к повышению нагрузки поджелудочной железы и ее секреторной функции. У больных гепатитом С наблюдались значительные изменения функции поджелудочной железы. По нашим данным, у больных с обострениями активность α -амилазы превысила показатели в контрольной группе в 2,0 раза ($p < 0,05$), в то время как у больных без обострения повышение составило на 1,6 раза [10]. Активность α -амилазы у больных гепатитом С без обострений после лечения в 1,4 раза

($p < 0,002$), с обострениями в 1,6 раза снизилась по сравнению с исходными показателями.

Таким образом, у больных гепатитом С биохимические маркеры были значимо изменены, отражая наличие цитолиза, холестаза и нарушения синтетической функции печени, причем наибольшие изменения наблюдались в период обострения гепатита С [9,11,12].

Выводы

В ходе проведенного лечения наблюдалось значительное снижение уровня печеночных показателей у всех больных, так как изучаемые биохимические показатели находились в пределах контрольных значений. Полученные результаты показали, что комбинированное применение противовирусного препарата софосбувир/ледипасвир и ферментозаместительной терапии оказывают нормализующее и эффективное действие на нарушения панкреатобилиарной системы у больных вирусным гепатитом С. Представленный препарат, ингибируя размножение вируса, способствует в короткие сроки подавить цитолиз, обусловленный персистенцией вируса гепатита С у этих пациентов.

References:

1. Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K. & Razavi, H. (2014) Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*, v. 61, p. 45–57.
2. Afdhal N., Reddy K. R., Nelson D. R., Lawitz E., Gordon S. C., Schiff E., Nahass R., Ghalib R. Gitlin N., Herring R. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection// *N Engl J Med.*, v.370, p.1483–1493.
3. Pawlotsky J.M. (2013) NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C.J. *Hepatology*. v. 59 (2), p. 375-382.
4. Stedman C. (2014) Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. *The. Adv. Gastroenterol.*, v. 7(3), p.131-140.
5. Jdanov K.B., Lobzin Y.V., Qusev D.A., et al. (2011). *Virusnie qepatiti*, CPb:Foliant, 2011, 304 p.
6. Okovityi S.V., Bezborodkina N.N., Uleycik S.Q., Shulenin C.N. (2010) *Qepatiprotektori*. Moskva : QEOTAR, Media, p.23-26.
7. Rijina A.V., Vizir M.N. (2008) Effektivnost socetonnoqo primineniya sredts u bolnix xroniceskim qepatitom C.// *Sbornik naucnix rabot studentov I molodix ucenix YQMA, Yaroslavl*, p.66-67.
8. Qubeqris N.B. (2002) *Xroniceskie qepatiti I sirroz peceni Sovremennoe klassifikatsiya, diqanostika i lecenie*, Donesk:OOO "Lebed", 166 p.
9. Fagr B. Bazeed, Elsherbeny H. Elsayed, Amani A. Abd El-Aziz (2016) Evaluation of serum aminotransaminases and bilirubin in different treatment regimens for chronic hepatitis C virus// *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*. v 11, I. 4, p. 20-26.
10. Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K. & Razavi, H. (2014) Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*, v. 61, p. 45–57.
11. Parkes J., Guha I.N., Roderick P.J., Rosenberg W.M. (2006) Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. // *J. Hepatol.*, v.44, N3, p. 462-474.
12. Chou R., Wasson N. (2013) Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Ann Intern Med.*, 2013, v.159, p.372-377.

