

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У ТРУДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

Т. Симанкова,

А. Балашова,

О. Аришева, кандидат медицинских наук,

И. Гармаш, кандидат медицинских наук,

В. Моисеев, академик РАН, профессор

Российский университет дружбы народов, Москва

E-mail: nastasya.balashova@yandex.ru

Изучены эффективность и безопасность ингибитора протеазы NS3/4A симепревира у трудных больных с HCV-инфекцией.

Ключевые слова: гастроэнтерология, цирроз, гепатит С, симепребир, ингибиторы протеаз.

В 80-е годы прошлого века ВОЗ включила вирусные гепатиты в перечень наиболее опасных инфекционных заболеваний, борьба с которыми требует объединения усилий служб здравоохранения всего мирового сообщества. Инфицированность вирусом гепатита С сопряжена с высоким риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и характеризуется низкими (<5%) показателями 5-летней выживаемости [1–3].

Необходимость проведения противовирусной терапии (ПВТ) у больных вирусным гепатитом С (ВГС) в настоящий момент не вызывает сомнения. Основной целью противовирусной терапии хронического гепатита С является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО). При этом не только прекращается прогрессирование заболевания, что предупреждает развитие цирроза и его осложнений (в том числе ГЦК), но возможен также регресс фиброза печени, в том числе на стадии ЦП [4].

До недавнего времени стандартом лечения хронического гепатита С являлась комбинация препаратов пегилированного интерферона и рибавирина. Данная 2-компонентная схема позволила вылечить огромное число больных хроническим гепатитом С, однако была сопряжена с рядом серьезных проблем. Среди них – низкая эффективность при 1-м генотипе вируса и продвинутых стадиях фиброза печени, непереносимость интерферона или рибавирина, невозможность проведения ПВТ при ЦП класса В и С по Чайлд–Пью и ряде сопутствующих заболеваний. Применение интерферона и рибавирина также ассоциировано с широким спектром нежелательных явлений (гриппоподобный синдром, гематологические изменения, депрессия, тиреоидит, снижение массы тела, выпадение волос и др.).

В последние годы активно разрабатываются новые, бо-

лее эффективные и безопасные лекарственные средства и режимы лечения гепатита С. При более глубоком понимании биологии вируса стала возможной идентификация ряда специфических белков, принимающих непосредственное участие в репликации вируса. Данные белки и явились мишенью для разработки новых препаратов прямого действия (табл. 1) [5–9].

В 2011 г. в клинической практике впервые появились 2 препарата группы ингибиторов протеаз – теллапревир и боцепревир, с них началась эра препаратов прямого противовирусного действия. Ингибиторы протеазы I поколения использовались только в составе интерфероновой схемы. Тройная терапия позволила увеличить частоту стойкого вирусологического ответа у некоторых категорий пациентов до 86%, однако в случае нулевого ответа на предшествующую терапию УВО формировался лишь у 41% пациентов [10, 11]. Тройная терапия с боцепревиrom и теллапревиrom значительно расширила спектр нежелательных явлений (сыпь, анальные симптомы, сложноконтролируемая анемия), что в некоторых случаях причиной становилось прерывания лечения. К основным недостаткам препаратов можно отнести также значимые лекарственные взаимодействия, высокий риск развития лекарственной резистентности и неудобство применения, снижающее приверженность пациентов к ПВТ [12, 13].

Ингибиторы протеаз II поколения характеризовались значительным уменьшением дозировки действующего вещества, что сократило частоту побочных эффектов и повысило число УВО. Симепревиру присущи более благоприятные фармакокинетические свойства, что позволяет принимать его 1 раз (150 мг) в сутки на протяжении 12 нед. Симепребир имеет преимущества перед теллапревиrom и боцепревиrom с точки зрения не только фармакокинетики, но и переносимости, а также безопасности [14]. Препарат, как и все «превирсы», рекомендован для лечения пациентов с 1-м и 4-м генотипами ВГС, компенсированным заболеванием печени (включая ЦП). В безынтерфероновых схемах симепребир сочетается с ингибитором белка NS5B софосбувиrom.

В исследовании II фазы COSMOS оценены эффективность и безопасность симепревира в комбинации с ингибитором полимеразы софосбувиrom у пациентов с 1-м генотипом ВГС с распространенным фиброзом печени (F3–F4 по шкале METAVIR), ранее не получавших лечение, а также у пациентов, не ответивших на предыдущее лечение на всех стадиях фиброза (от F0 до F4 по шкале METAVIR). УВО удалось достичь в 93% случаев [15].

Дополнительным преимуществом симепревира является возможность его применения с пегилированным интерфероном и рибавирином. При этом частота УВО тройной

Таблица 1

Препараты прямого противовирусного действия

Группа	Действие	Препараты
Ингибиторы протеазы NS3/NS4A (...превирсы)	Препятствуют «сборке» вируса	I поколение*: боцепревир, теллапревир II поколение: асунапревир, симепревир, паритапревир**
Ингибиторы NS5A (...асвирсы)	Препятствуют выходу вируса из клетки	Даклатасвир, омбитасвир**, ледипасвир
Ингибиторы полимеразы NS5B (...бувирсы)	Блокируют репликацию вируса	Нуклеотидные ингибиторы: софосбувир нуклеотидные ингибиторы: дасабувир**

Примечание. * Не рекомендованы к широкому медицинскому применению [20]; ** в составе Виейра Пак.

терапии симепревиrom составляет в разных группах от 80 до 91%, а у больных ЦП – от 60 до 80%. [16–19]. Клинические исследования симепревира показали его высокую эффективность и безопасность. Нежелательные явления отмечены у отдельных пациентов и послужили причиной остановки лечения в среднем в 1,5% случаев. В целом нежелательных явлений было не больше, чем при стандартной двойной терапии, и они были связаны с базовыми противовирусными препаратами.

Симепревиr – единственный представитель ингибиторов NS3/NS4A, который можно применять как в протоколах на основе интерферона, так и в безынтерфероновых схемах [20].

Целью проведенного нами проспективного исследования было изучение эффективности ингибитора протеазы NS3/4A симепревира у трудных больных (цирроз печени, терапевтическая неудача).

Проанализировано 80 историй болезни пациентов с хронической HCV-инфекцией, получавших ПВТ на основе интерферона, из них отобраны 10 больных (2 женщины и 8 мужчин), получавших симепревиr (см. рисунок). Средний возраст пациентов – 46,80±12,36 года. Средняя масса тела – 87,0±17,4 кг, у 5 обследованных была избыточная масса тела (ИМТ – 27,20±3,55 кг/м²), у 2 – сахарный диабет типа 2, у 2 – артериальная гипертензия и у 1 – холецистэктомия по поводу желчекаменной болезни. Средняя длительность инфицирования составила 19,0±9,88 года. У 8 пациентов определялся генотип 1в, у 1 – генотипы а+в и у 1 – генотип 1а; 7 пациентов претерпели вирусологическую неудачу при ранее проводившейся терапии пегилированным интерфероном и рибавирином (6 – с рецидивом в течение 6 мес после окончания ПВТ, 1 – с нулевым ответом).

Всем пациентам перед началом тройной терапии симепревиrom была проведена эластометрия печени с помощью аппарата Фиброскан®. Среднее значение плотности печени составило 22,27±11,39 кПа. ЦП (его устанавливали при ≥12,5 кПа [21]) наблюдался у 8 пациентов (24,03±10,1 кПа); во всех случаях он был декомпенсированным: класс А (5 баллов) по Чайлд–Пью. У 2 пациентов степень фиброза печени составила F-2 по METAVIR (8,1±1,2 кПа). У 5 обследованных проведена биопсия печени, показавшая у 3 больных формирование ложных долек, у 1 – ступенчатые некрозы.

Распределение по генетическому полиморфизму гена ИЛ 28В 12979860 было следующим: СС – 1 пациент, СТ – 6, ТТ – 3. У 4 (40%) обследованных выявлена низкая вирусная нагрузка (<800 тыс МЕ/мл). Среднее значение лейкоцитов составило 5,57±1,4·10⁹/л, Нб – 151,5±17,2 г/л, тромбоцитов – 192,4±42,8·10⁹/л, альбумина – 39,0±3,09 г/л, уровень

аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 90,3±33,5 Ед/л. Все пациенты получали симепревиr в дозе 150 мг/сут в течение 12 нед, а также пегилированный интерферон α2а 180 кг/нед и рибавириr в дозировках, соответствующих массе тела, в течение 24 (9 пациентов) или 48 нед (1 пациент с нулевым ответом).

УВО наблюдался у 8 (80%) пациентов, в том числе у 7 – с генотипом 1в. При ЦП УВО наблюдался у 6 (75%) из 8 больных. Авиремия через 2 нед ПВТ (аналитическая чувствительность <25 МЕ/мл) была у 5 (50%) пациентов. У всех обследованных получен ранний вирусологический ответ.

УВО достигнут у всех пациентов с рецидивом HCV-инфекции после предыдущего курса терапии. У 2 (20%) больных (с ЦП и низкой вирусной нагрузкой, из них у одного – 1а генотип) зафиксирован рецидив инфекции на 8-й неделе после окончания ПВТ. У пациентов с эрадикацией HCV на фоне лечения отмечалось уменьшение плотности печени на 9,33±6,30 кПа. После достижения УВО среднее значение плотности печени составило 11,90±8,08 кПа, что достоверно ниже, чем до лечения (р<0,005). У пациентов с рецидивом уменьшения плотности печени не отмечено. Наблюдалось также уменьшение среднего значения АЛТ: до терапии – 90,3±33,5 Ед/л, после – 21,6±12,9 Ед/л (р<0,005).

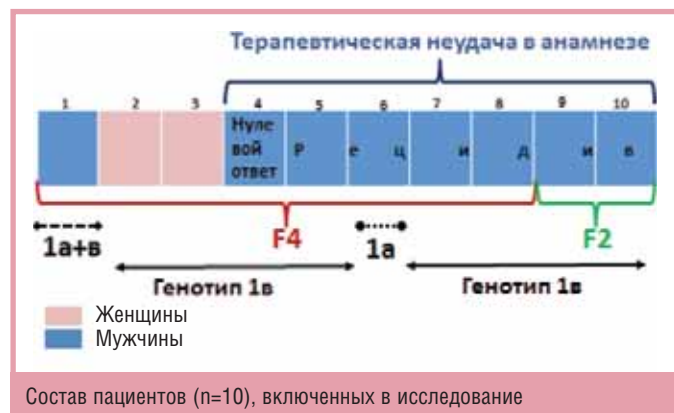
Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были гриппоподобный синдром, снижение массы тела на 6,7±4,3 кг и гематологические изменения (у всех пациентов). Реакция в месте введения пегинтерферона наблюдалась у 5 больных, кожный зуд – у 1. У 5 больных отмечалось снижение настроения. Депрессия, потребовавшая назначения специализированной терапии, развилась у 1 больного. Данные о безопасности схемы с симепревиrom представлены в табл. 2.

В данном небольшом проспективном исследовании УВО был сформирован в целом у 80% пациентов, в том числе при ЦП – у 75%, что соответствует данным крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований.

В ходе оценки эффективности и безопасности симепревира в сочетании с пегинтерфероном и рибавирином у пациентов с рецидивом после предыдущего курса на основе интерферона в целом УВО наблюдался у 200 (79,2%) из 260 больных, при продвинутой стадии фиброза несколько реже – у 29 (74,4%) из 39 [16]. По обобщенным данным 2 клинических исследований QUEST-1 и QUEST-2, показатели УВО составили соответственно 210 (80%) из 264 и 209 (81%) из 257 ранее нелеченных пациентов. При этом у пациентов со стадией фиброза печени F4 частота УВО составляла всего 60% (29 из 48 больных) [17, 18].

Безопасность и переносимость тройной терапии симепревиrom в большинстве случаев аналогичны классической схеме лечения. В нашем исследовании НЯ у пациентов с терапевтической неудачей и тех же пациентов, получавших симепревиr, не различались (см. табл. 2). В связи с малочисленностью групп провести какой-либо детальный статистический анализ было сложно, однако согласно литературным данным, большинство НЯ при тройной схеме связаны с действием интерферона [16, 18]. Отметим, что добавление симепревира к пегинтерферону и рибавирину за счет улучшения УВО позволяет сократить длительность ПВТ до 24 нед, что улучшает переносимость терапии и повышает приверженность к ней больных.

Как показало наше исследование, единственными достоверно изменившимися показателями были разница в плотности печени и среднее значение АЛТ до и по-



сле ПВТ симепревиrom. Так, до тройной терапии средняя плотность печени составляла $22,27 \pm 11,39$ кПа, АЛТ – $90,3 \pm 33,5$ Ед/л, а после нее – соответственно $11,90 \pm 8,08$ кПа и $21,6 \pm 12,9$ Ед/л ($p < 0,005$). Возможно, уменьшение плотности печени могло быть связано не только с уменьшением фиброза, но и со снижением активности печеночного процесса. Известно, что после устранения этиологического фактора, в частности, достижения УВО, возможен регресс фиброза печени, что было неоднократно показано не только с помощью эластометрии печени, но и ее биопсии в динамике при проведении классической 2-компонентной ПВТ [22, 23]. В нашем проспективном исследовании после ПВТ биопсии печени не проводилось.

Таким образом, применение симепревира в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином достаточно эффективно и безопасно у сложной категории пациентов (ЦП, рецидив в анамнезе), данная схема остается актуальной в эпоху безынтерфероновых схем.

Особенностью препаратов прямого противовирусного действия является риск развития лекарственной резистентности. Мутации лекарственной резистентности могут сформироваться во время ПВТ или определяться изначально [24]; они значительно снижают частоту УВО.

В нашем исследовании только у 2 пациентов наблюдался рецидив HCV-инфекции. У 1 пациента с генотипом 1в в результате генетического анализа была выявлена *D168V* мутация, обуславливающая резистентность 1в-генотипа ВГС к ингибиторам протеазы NS3/4A. У другого пациента, не ответившего на тройную схему с симепревиrom, генетическое тестирование на лекарственную резистентность не проводилось. У пациента отмечалось сочетание подтипов 1-го генотипа (a+v), во время ПВТ симепревиrom удалось добиться у него эрадикации только 1в генотипа. Терапевтическая неудача на фоне тройной терапии с симепревиrom у пациентов с 1a генотипом в большинстве случаев обусловлена наличием мутации *Q80K* [24].

У нелеченных пациентов с генотипом 1в мутации лекарственной резистентности к симепревиру, в том числе позиции 168, встречаются крайне редко и составляют 1,3%. Однако при терапевтической неудаче они выявляются у 91,4% больных. Стоит отметить, что мутация в данной позиции достаточно быстро формируется на фоне лечения симепревиrom. Мутация *Q180K*, характерная для a-подтипа, выявляется в 29,5% случаев у нелеченных пациентов. Наличие *Q180K* значительно снижает эффективность тройной терапии с ингибиторами протеаз [25].

Таким образом, II поколение ингибиторов протеаз характеризуется высокой эффективностью, благоприятным профилем безопасности и позволяет воздействовать на широкий круг пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Безопасность 3-компонентной схемы с симепревиrom; n (%)

Таблица 2

Показатель	Симепревиrom + ПР (n=10)	Симепревиrom + ПР (n=6; терапевтическая неудача в анамнезе)	ПР (n=6; на фоне предыдущего курса ПВТ)
Серьезные НЯ (≥ 1)	1 (10) ^a	0	0
Снижение дозы из-за НЯ или лабораторных изменений	2	2	2
Нейтропения: содержание нейтрофилов $0,5 < 0,75 \cdot 10^9/\text{л}$	7 (70) 1 (10) ^б	4 (66,6) 0	4 (66,6) 0
Тромбоцитопения: содержание тромбоцитов $20 < 50 \cdot 10^9/\text{л}$	8 (80) 0	4 (66,6) 0	4 (66,6) 0
Анемия: уровень Hb ≤ 85 г/л	6 (60) 3 (30) ^в	2 (33,3) 0	2 (33,3) 0
Сыпь (любой тип)	1 ^г	0	0
Зуд	1 ^а	0	0
Фоточувствительность	0	0	0
Повышение уровня билирубина	5	4 (66,6)	4 (66,6)

Примечание. П – пегилированный интерферон $\alpha 2a$; Р – рибавирин; ^a – у 1 пациента через 5 мес после окончания тройной терапии отмечена госпитализация по поводу отслойки сетчатки с полным восстановлением зрения; ^б – нейтропения потребовала назначения филграстима; ^в – анемия потребовала назначения препаратов эритропозитина; ^г – у 1 пациента сыпь была связана с пищевой аллергией; ^а – у 1 больной зуд был связан с приемом рибавирина (зуд развился через 1 мес после начала терапии и уменьшился при снижении дозы рибавирина).

Литература

- Perz J., Armstrong G., Farrington L. et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // *J. Hepatol.* – 2006; 45 (4): 529–38.
- Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // *Вирусные гепатиты: инф. бюлл.* – 2000; 2 (3): 5–6.
- World Health Organization. Global Alert and Response: Hepatitis C. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index1.html>
- Deuffic-Burban S., Babany G., Lonjon-Domanec I. et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France // *Hepatology.* – 2009; 50: 1351–9.
- Drenth J. HCV Treatment – No More Room for Interferonologists? // *N. Engl. J. Med.* – 2013; 368: 1931–2.
- Kuntzen T., Timm J., Berical A. et al. Naturally occurring resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients // *Hepatology.* – 2008; 48 (6): 1769–78.
- McHutchison J., Everson G., Gordon S. et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 360: 1827–38.
- Romano K., Ali A., Schiffer C. Avoiding drug resistance against HCV NS3/4A protease inhibitors. [abstract 17] // *Antiviral Therapy.* – 2010; 15 (Suppl. 2): A1–A189.
- FDA Approves Incivek (telaprevir) for People with Hepatitis C / Vertex Press Releases, 2011.
- Alessio Agherno. 24-th Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) / Istanbul, Turkey, 2015.
- Heim M. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013; 13: 535–42.
- Jacobson I., McHutchison J., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011; 364 (25): 2405–16.
- Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotyp 1 infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011; 364 (13): 1195–206.
- You D., Pockros P. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2013; 14 (18): 2581–9.

15. Jacobson I. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC-438) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naive and prior null responder patients: the COSMOS study. Program and abstracts of American Association for the Study of Liver Diseases The Liver Meeting®. 2013. Abstract LB-3.

16. Forns X., Lawitz E., Zeuzem S. et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial // *Gastroenterology*. – 2014; 146: 1669–79.

17. Jacobson I., Dore G., Foster G. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2014; 384: 403–13.

18. Manns M., Marcellin P., Poordad F. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. – 2014; 384: 414–26.

19. Reddy K., Zeuzem S., Zoulim F. et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial // *Lancet Infect. Dis.* – 2015; 15: 27–35.

20. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *J. Hepatol.* – 2015; 63: 199–236.

21. Ledinghen V., Vergniol J. Transient elastography (FibroScan) // *Gastroentérol. Clin. Bio.* – 2008; 32: 58–67.

22. D'Ambrosio R., Aghemo A., Fraquelli M. et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response // *J. Hepatol.* – 2013; 59: 251–6.

23. Vergniol J., Foucher J., Terreboune E. et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. – 2011; 140: 1970–9.

24. Lontok E., Harrington P., Howe A. et al. Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary // *Hepatology*. – 2015; 62 (5): 1623–32. DOI: 10.1002/hep.27934. Epub 2015 Jul 30.

25. Lenz O., Verbinnen T., Fevery B. et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies // *J. Hepatol.* – 2015; 62 (5): 1008–14. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.032. Epub 2014 Nov. 28.

ANTIVIRAL THERAPY IN DIFFICULT-TO-TREAT PATIENTS WITH HCV INFECTION

T. Simankova; A. Balashova; O. Arisheva, Candidate of Medical Sciences; I. Garmash, Candidate of Medical Sciences; Professor V. Moiseev, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The efficacy and safety of the NS3/4A protease inhibitor simeprevir were investigated in difficult-to-treat patients with HCV infection.

Key words: gastroenterology, cirrhosis, hepatitis C, simeprevir, protease inhibitors.