

# Эффективность и безопасность нового ингибитора протеазы фалдапревира в лечении больных гепатитом С

М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

## Efficacy and safety of new protease inhibitor faldaprevir in treatment of hepatitis C

M.V. Mayevskaya, M.S. Zharkova, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Цель обзора.** Рассмотреть возможности применения нового ингибитора протеазы NS3/NS4 фалдапревира у больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом HCV, в том числе у пациентов с неудачным опытом противовирусной терапии, с циррозом печени, а также оценить его противовирусную активность в составе схем лечения без интерферона.

**Основные положения.** Значительный прогресс достигнут в развитии новых схем противовирусного лечения больных с 1-м генотипом HCV в результате внедрения третьего препарата, обладающего прямым противовирусным действием. Фалдапревир (BI-201335) – ингибитор протеазы NS3/4A с длительным периодом полураспада, что позволяет дозировать его 1 раз в день.

Комбинация фалдапревира с интерфероном и рибавирином существенно повысила эффективность лечения у ранее нелеченных больных гепатитом С с 1-м генотипом (по результатам исследования SILEN-C1, частота достижения УВО составила 82% в группе получавших фалдапревир по сравнению с 56% больных, принимавших плацебо). Включение фалдапревира в схему лечения позволило повысить частоту достижения УВО (до 50%) у пациентов с ранее неудачным курсом стандартной

**The aim of review.** To discuss potentials of application of new NS3/NS4 protease inhibitor faldaprevir at chronic hepatitis C with genotype 1 HCV, including patients without response to previous antiviral therapy, liver cirrhosis, and to estimate its antiviral activity in the range of treatment modes without interferon.

**Key points.** Significant progress was achieved in development of new modes of antiviral treatment of patients with the 1<sup>st</sup> HCV genotype due to introduction of the third agent possessing direct antiviral action. Faldaprevir (BI-201335) is NS3/4A protease inhibitor with long-term half-life period that allows once per day dosing.

The combination of faldaprevir to interferon and ribavirin has essentially increased efficacy of treatment at previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 (according to results of SILEN-C1 study, frequency of SVR achievement was 82% in group receiving faldaprevir in comparison to 56% of patients, who received placebo). Addition of faldaprevir to treatment mode has allowed to increase frequency of SVR (to 50%) in patients with unsuccessful course of standard antiviral therapy. Peak efficiency of triple mode with inclusion of faldaprevir was marked in patients with 1b genotype and «favorable» genotype 1128B CC (SVR up to 95%).

**Маевская Марина Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Mayevskaya Marina V** – MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: mayevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

**Ивашкин Владимир Трофимович** – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1



противовирусной терапии. Максимальная эффективность тройной схемы с включением фалдапревира отмечена у лиц с 1b генотипом и «благоприятным» генотипом 1b28b CC (до 95% УВО).

У 88% ранее нелеченных больных удалось сократить длительность лечения тройной схемой (с применением фалдапревира) до 12 нед с последующим переходом на интерферон и рибавирин в течение 12 нед (по данным исследования STARTVerso1). Одинаково хорошую переносимость, высокую безопасность и противовирусную активность фалдапревира показал у пациентов с разной стадией фиброза и с циррозом печени в составе схем лечения без интерферона.

**Заключение.** В ходе клинических исследований установлено: комбинация фалдапревира с интерфероном и рибавирином существенно повышает эффективность терапии как среди нелеченных ранее больных с 1-м генотипом, так и среди пациентов с неудачным опытом противовирусной терапии; позволяет сократить в определенных группах больных длительность лечения. Препарат обладает высоким профилем безопасности и хорошей переносимости, в том числе у больных циррозом печени, в составе схем лечения без интерферона.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, 1-й генотип, противовирусная терапия, ингибиторы протеазы, фалдапревир, цирроз печени, схемы лечения без интерферона.

In 88% of previously untreated patients it was possible to reduce treatment duration for triple algorithm (with faldaprevir application) to 12 wks with the subsequent transition to interferon and ribavirin for 12 wks (according to data of STARTVerso1 study). Faldaprevir has demonstrated equally good tolerability, high safety and antiviral activity in patients at different stages of fibrosis and liver cirrhosis in the range of interferon-free treatment modes.

**Conclusion.** Clinical investigations demonstrated that combination of faldaprevir with interferon and ribavirin essentially increases treatment response rate both in previously untreated patients with 1-st genotype, and in patients with unsuccessful experience of antiviral therapy; it allows to reduce treatment duration in certain groups of patients. The drug possesses high safety profile and good tolerability, including patients with liver cirrhosis spectrum of treatment modes without interferon.

**Key words:** chronic hepatitis C, genotype 1, antiviral therapy, protease inhibitors, faldaprevir, liver cirrhosis, treatment modes without interferon.

До 2011 г. исторически принятая стандартная терапия *пегилированным интерфероном* (ПЭГ-ИФН) и рибавирином обеспечивала достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) примерно у 40–50% больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) с 1-м генотипом *вируса гепатита С* (HCV) и до 80% УВО для других генотипов, предполагая курс лечения 24–48 нед [6, 9]. Хорошо изучены и противопоказания, а также осложнения стандартной *противовирусной терапии* (ПВТ). Назначение рибавирина противопоказано беременным женщинам и пациентам с хронической почечной недостаточностью, интерферона — больным с аутоиммунными заболеваниями, неконтролируемой депрессией и нарушениями психического статуса, декомпенсированным циррозом печени и сердечной или легочной недостаточностью [5]. Наличие большого числа побочных явлений, низкая эффективность лечения, особенно у больных с предыдущим неудачным опытом ПВТ, создавало предпосылки для активного поиска дополнительных мишеней лечения и изучения новых факторов-предикторов ответа на противовирусную терапию [12].

Большой прогресс был достигнут в области молекулярной биологии, а именно в определении структуры белков HCV, понимании процессов репликации вируса и его жизненного цикла [1, 10, 16]. Известно, что при внедрении вируса в гепа-

тоцит высвобождается его РНК, которая транслируется в полипротеин, содержащий структурные и неструктурные участки (рис. 1). Полипротеин расщепляется протеазами в несколько полипептидов, имеющих различное функциональное значение в жизненном цикле вируса. Неструктурный регион кодирует полипептиды NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Все они могут служить потенциальной мишенью противовирусного лечения.

Первоначальное расщепление полипротеина осуществляется с помощью NS3/NS4A протеазы, которая обладает большим постоянством среди многих штаммов и без которой не мог бы продолжаться жизненный цикл вируса [10]. Этот участок стал первой мишенью лечения с применением препаратов, обладающих прямым противовирусным действием (DDAs, direct acting antivirals). На разных стадиях доклинических и клинических исследований находятся порядка 70 молекул, которые являются полимеразными ингибиторами, протеазными ингибиторами, терапевтическими вакцинами, моноклональными антителами и ингибиторами входа вируса [4].

Первыми, одобренными Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ХГС с 1-м генотипом и зарегистрированными на рынке ингибиторами NS3/NS4 протеазы стали боцепревир и телапревир. Эти



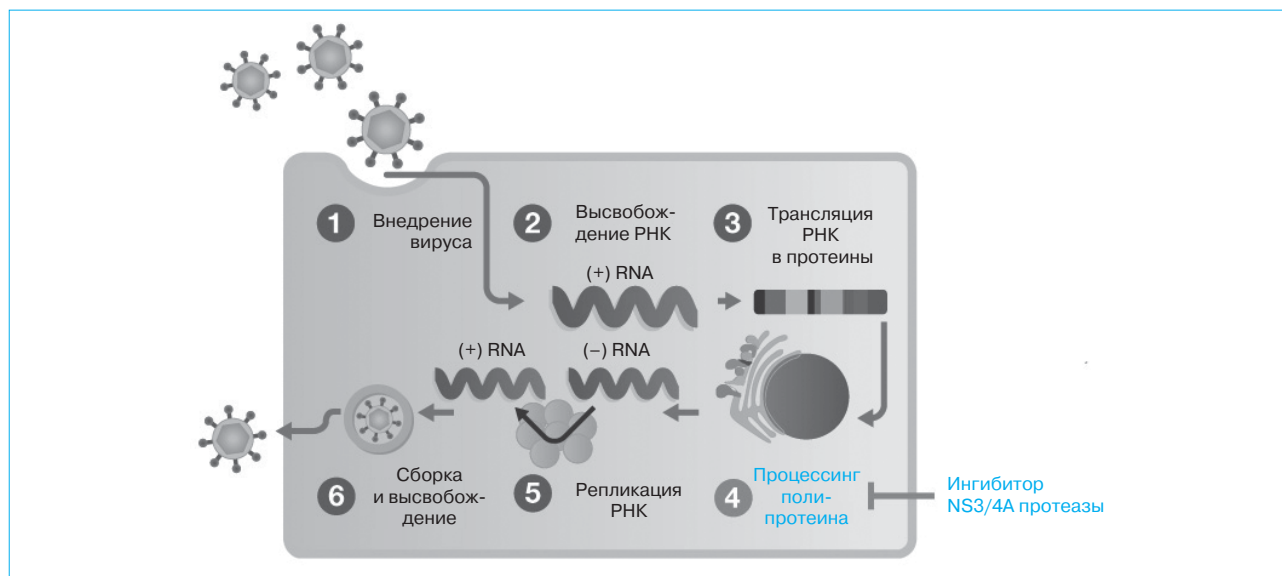


Рис. 1. Жизненный цикл вируса гепатита С [16 с изменениями]

препараты по результатам многочисленных крупных мультицентровых клинических исследований утверждены в качестве третьего компонента ПВТ для ранее не леченных больных ХГС с 1-м генотипом, а также для не ответивших на проводимую ранее терапию [11, 14, 15].

Комбинация боцепревира или телапревира с ПЭГ-ИФН и рибавирином существенно повысила частоту УВО и снизила продолжительность лечения приблизительно у половины пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С по сравнению со стандартной схемой [2]. Сокращение сроков лечения базировалось на так называемой тактике «response-guided therapy» — терапии согласно вирусологическому ответу. Однако режим дозирования телапревира или боцепревира подразумевает прием этих препаратов 3 раза в день, что вносит неудобства в данную схему, снижая приверженность больных к терапии, а также увеличивает количество побочных эффектов, таких как кожные высыпания/зуд (телапревир), анальный дискомфорт (телапревир), дисгезия (боцепревир) и усугубление анемии (телапревир и боцепревир) [3]. Кроме того, включение в схемы ПВТ ингибиторов NS3/NS4A первого поколения сопряжено с появлением большого числа лекарственных взаимодействий с угрозой развития резистентности вируса; применение этих препаратов ограничено у пациентов с сопутствующей коморбидной патологией, с циррозом печени.

Разработка ингибиторов протеазы нового поколения была направлена на устранение указанных недостатков. Так, на фармацевтической арене появился препарат фалдапревир (BI-201335), представляющий собой ингибитор протеазы NS3/4A с высокой *in vitro* активностью в отношении 1, 2, 4, 5 и 6-го генотипов вируса гепатита С [20]. Еще в доклинических исследованиях было показано,

что фалдапревир обладает длительным периодом полураспада, позволяющим дозировать его 1 раз в день [21]. Препарат прошел исследования I, II фаз и часть испытаний III фазы, входящих в масштабную программу STARTVerso. Разработчиками BI-201335 заявлено о возможности его применения как в комбинации со стандартной противовирусной терапией, так и в схемах лечения без применения интерферона [22–24]. Препарат пока не зарегистрирован на рынке.

#### Преимущества применения фалдапревира в составе тройной схемы у нелеченных больных с 1-м генотипом HCV

Исследования I фазы показали хорошую переносимость препарата в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином и его способность индуцировать сильный противовирусный ответ как у нелеченных больных с 1-м генотипом, так и у больных, получавших ранее стандартную противовирусную терапию [13].

Недавно в распоряжение клиницистов поступили результаты международного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования II фазы SILEN-C1 [18]. В исследование были рандомизированы 429 больных ХГС с 1-м генотипом HCV, ранее не получавших лечение. Пациенты были распределены в соотношении 1:1:2:2 в группы: 1) плацебо в сочетании с ПЭГ-ИФН-α2а и рибавирином (PR) в течение 24 нед с последующим переходом на ПЭГ-ИФН-α2а и рибавирин на протяжении еще 24 нед (плацебо + PR); 2) фалдапревир 120 мг в день в сочетании с ПЭГ-ИФН-α2а и рибавирином в течение 24 нед, предваряемые 3-дневным вводным периодом (*lead-in period* [LI]) — плацебо с ПЭГ-ИФН-α2а и рибавирином, с последующим завершением



курса только ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a и рибавирином (фалдапревир 120 мг + PR/LI); 3) фалдапревир 240 мг в день в комбинации с ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a и рибавирином в течение 24 нед, предваряемые 3-дневным вводным периодом (фалдапревир 240 мг + PR/LI); 4) фалдапревир 240 мг в день в комбинации с ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a и рибавирином на протяжении 24 нед (фалдапревир 240 мг + PR).

В последних двух группах решение продолжать терапию ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a и рибавирином в течение 24 нед принималось на основании достижения стойкого быстрого вирусологического ответа, определяемого как снижение вирусной нагрузки ниже предела обнаружения (RNA HCV <25 ME/мл) на 4-й неделе лечения и отсутствия вируса в сыворотке крови с 8-й по 20-ю неделю. Проведение 3-дневной вводной фазы было обосновано необходимостью достижения в крови достаточного уровня ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a и рибавирина до назначения фалдапревира и, таким образом, предотвращения возможности монотерапии ингибитором протеазы. В проведенных ранее исследованиях было показано, что монотерапия ингибиторами протеаз способна вызывать лекарственную резистентность.

Устойчивый вирусологический ответ зарегистрирован у 56% больных в группе плацебо + PR, у 72% пациентов в группе фалдапревир 120 мг + PR/LI ( $p=0,054$ ), у 72% больных в группе фалдапревир 240 мг + PR/LI ( $p=0,021$ ) и у 84% пациентов в группе фалдапревир 240 мг + PR ( $p=0,001$ ). Большинство обследованных, получавших фалдапревир, достигли стойкого быстрого вирусологического ответа, при этом наибольшая его частота наблюдалась в группе фалдапревир 240 мг + PR (87%) по сравнению с группой плацебо + PR (15%). Особенно важно, что 92% больных в группе фалдапревир 240 мг + PR достигли УВО независимо от продолжительности лечения (24 или 48 нед,  $p=1,000$ ).

Таким образом, добавление к стандартной терапии третьего компонента — фалдапревира может служить основанием для сокращения курса лечения до 24 нед у пациентов с 1-м генотипом HCV в случае регистрации стойкого быстрого вирусологического ответа. Более того, к удивлению исследователей было обнаружено, что проведение вводного периода лечения ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a без фалдапревира во избежание монотерапии им привело к снижению частоты быстрого и устойчивого вирусологического ответа примерно на 10% по сравнению с одновременным назначением ингибитора протеазы и стандартной схемы.

Прием фалдапревира был сопряжен с такими побочными эффектами, как желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, рвота), желтуха, зуд кожи и высыпания. Большинство побочных эффектов были мягкой и средней степени выраженности, носили дозозависимый характер и не требовали прекращения терапии.

Гипербилирубинемия у пациентов, получавших фалдапревир, была обусловлена преимущественно повышением неконъюгированной фракции, не ассоциировалась с повреждением гепатоцитов или гемолизом. Уровень билирубина полностью достигал нормального значения после отмены препарата. В основе гипербилирубинемии лежит угнетение фалдапревиром захвата билирубина гепатоцитами (блокировка органического полипептида, транспортирующего анионы, — OATP-1) и ингибирование уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT1A1) — фермента процесса глюкуронизации билирубина [17].

Частота вирусологических прорывов и рецидивов в группах больных, получавших фалдапревир, была низкой, сравнимой с группой плацебо (3–6% против 3% соответственно). Показано, что вирусологический прорыв был связан с селекцией штаммов вируса, резистентных к ингибиторам NS3.

### **Эффективность схем с фалдапревиром в отношении больных с неудачным опытом противовирусной терапии**

Отдельную проблему представляет лечение больных ХГС с 1-м генотипом HCV, ранее не ответивших на стандартную терапию ПЭГ-ИФН и рибавирином. Терапевтические возможности в этой когорте пациентов до последнего времени были ограничены повторным курсом стандартной ПВТ с низким шансом излечения (15% УВО) [5].

В исследовании SILEN-C2 были изучены эффективность и безопасность применения тройной схемы противовирусного лечения у 290 пациентов с 1-м генотипом вируса, ранее полностью или частично не ответивших на лечение [19]. В зависимости от лечебной схемы больные были распределены на три группы: 1) фалдапревир в дозе 240 мг 1 раз в день с 3-дневным вводным периодом, когда назначался только ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2a и рибавирин, 2) фалдапревир 240 мг 1 раз в день без вводного периода и 3) фалдапревир 240 мг 2 раза в день с вводным периодом. Всего лечение продолжалось 48 нед. Пациенты первой группы, достигшие стойкого быстрого вирусологического ответа, были повторно рандомизированы в две группы — полностью завершающие лечение на 24-й неделе или продолжающие его с помощью стандартной схемы в течение 24 нед.

В когорте больных, ранее частично ответивших на стандартную терапию, УВО был достигнут у 32, 50 и 42% (соответственно группам), что было выше, чем у больных, не ответивших ранее на лечение — 21, 35 и 29% соответственно. Частота УВО была значительно выше у пациентов, получавших лечение 48 нед (72%), по сравнению с получавшими его 24 нед (43%,  $p=0,035$ ). Развитие вирусологического прорыва встречалось гораздо реже при применении режима терапии 48 нед (21% против 57% при 24-недельном режиме,  $p=0,0073$ ).



Вновь исследователи столкнулись с тем фактом, что назначение вводного периода во избежание монотерапии ингибитором протеазы и селекции резистентных штаммов приводило к снижению частоты УВО примерно на 10% по сравнению со схемой одновременного начала приема всех компонентов противовирусного лечения. Данное открытие пока не нашло убедительного научного объяснения, тем не менее оно инкорпорировано в исследовании III фазы. В исследовании SILEN-C2 была подтверждена хорошая переносимость фалдапревира в дозе 240 мг в день, при этом только 4–6% пациентов прекратили лечение по причине возникновения побочных эффектов, описанных в предыдущих клинических испытаниях. Гораздо более высокая частота прекращения лечения (23%) наблюдалась в группе больных, получавших фалдапревир 240 мг 2 раза в день. В последующем исследования продолжились с применением препарата в минимальной эффективной дозе (240 мг 1 раз в день) без вводного периода.

Из полученных в исследовании SILEN-C2 выводов становится очевидным, что фалдапревир в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином достоверно повышает эффективность лечения (до 50%) у пациентов с ранее неудачным курсом стандартной ПВТ.

Проводя косвенное сравнение эффективности комбинации стандартной противовирусной терапии с фалдапревиром и другими ингибиторами протеазы (боцепревир и теллапревир), исследователи приходят к выводу, что частота достижения устойчивого вирусологического ответа как минимум одинакова во всех группах больных, но режим дозирования удобнее при применении схемы, включающей фалдапревир.

#### **Возможности фалдапревира минимизировать длительность терапии в отдельных категориях больных**

Высокая эффективность и хорошая переносимость фалдапревира подтверждена и в исследованиях III фазы. Целью исследования STARTVerso1 было оценить эффективность фалдапревира в дозах 120 и 240 мг в день в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином без вводного периода у лиц, ранее не получавших лечения, и возможность сокращения курса лечения [8]. В исследование было включено 652 пациента из Европы, России и Японии. Преимуществом данного исследования стало включение в протокол больных компенсированным циррозом печени (6% от общего числа пациентов). Уровень RNA HCV <25 МЕ/мл на 4-й неделе лечения и отсутствие RNA HCV на 8-й неделе, определяемые как «Early Treatment Success», были зарегистрированы у 88% больных в группах, получавших фалдапревир. Это давало основание сократить длительность терапии тройной схемой до 12 нед с последующим

переходом на ПЭГ-ИФН и рибавирин в течение 12 нед. Примечательно, что среди этих пациентов 86 и 89% (схемы лечения с фалдапревиром 120 и 240 мг соответственно) достигли УВО, сократив, таким образом, время лечения ПЭГ-ИФН в 2 раза. Исследователи доказали также сравнимую эффективность препарата фалдапревир в дозе 120 и 240 мг в день, что позволяет уменьшить количество его побочных проявлений, имеющих дозозависимый характер.

При сравнении результатов лечения в зависимости от генотипа вируса обнаружена более низкая частота ответа на терапию у больных с 1а генотипом (76% против 83% с генотипом 1б) в группе пациентов, получавших фалдапревир 240 мг в день (рис. 2). Эта разница стала более очевидной среди больных, которым был назначен фалдапревир 120 мг в день (69% против 84%). Исследователи объясняли такое снижение более высоким процентом вирусологического прорыва во время лечения и числом рецидивов после него. Ответ на терапию зависел также от генотипа IL28B. Наилучшие результаты (90 и 95% УВО при применении схем с фалдапревиром 120 и 240 мг соответственно) были получены у пациентов с «благоприятным» генотипом CC, в то время как у больных с генотипом CT эти цифры составили 70 и 69%, с генотипом TT — 76 и 70%.

Проводя ретроспективный анализ переносимости и безопасности фалдапревира по итогам исследования III фазы STARTVerso1, более безопасным представляется применение этого препарата по сравнению с его предшественниками (теллапревир, боцепревир). В исследовании STARTVerso1 зафиксирована статистически достоверно одинаковая частота отмены лечения в связи с развитием побочных эффектов во всех группах больных — как у получавших плацебо, так и у принимавших фалдапревир (4–5%). Для сравнения в исследовании PROVE частота прекращения лечения в связи с развитием нежелательных реакций (кожная

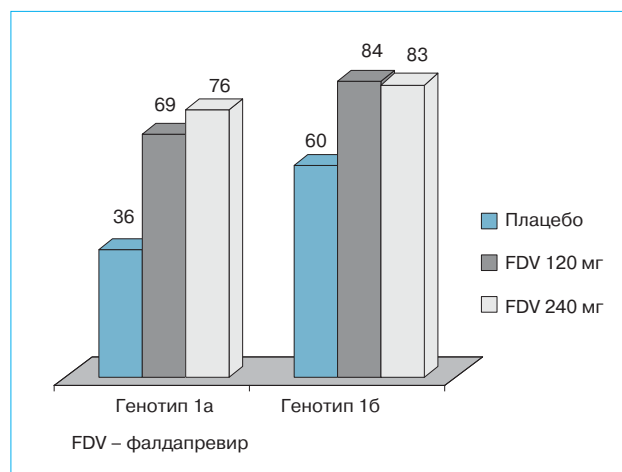


Рис. 2. Частота УВО (%) в зависимости от генотипа вируса (STARTVerso1) [8]



сыпь, кожный зуд, тошнота, диарея, анемия) была выше у получавших теллапревир (21% против 11% в контрольной группе) [14]. Случаи серьезных кожных реакций, повлекших за собой смерть, на фоне комбинированной противовирусной терапии с включением теллапревира стали причиной предупреждения черной маркировки в инструкции к препарату в декабре 2012 г. (рекомендации FDA) [7].

В рамках программы STARTVerso1 на базе отделения гепатологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было открыто и уже подходит к завершению исследование по оценке эффективности и безопасности тройной схемы лечения с применением фалдапревира. Приведем пример успешного лечения больного ХГС с 1-м генотипом, не получавшего ранее терапии. Пациенту Б., 24 лет, была назначена тройная схема: ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2а 180 мкг в неделю, рибавирин 1200 мг в день и ВІ-201335 1 раз в день (доза до настоящего момента не известна исследователям). Больному был также выдан солнцезащитный крем для предупреждения развития реакций фоточувствительности. На 4-й неделе лечения зарегистрировано снижение RNA HCV <25 МЕ/мл, в дальнейшем RNA HCV не определялась. Таким образом, пациент автоматически на 12-й неделе терапии был рандомизирован в группу больных, получающих только ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2а и рибавирин. В целом продолжительность его лечения составила 24 нед. На 2-й неделе терапии больной отметил пожелтение склер, что в последующем сопровождалось 3–4-кратным повышением уровня общего билирубина за счет неконъюгированной фракции. Других нежелательных явлений за время лечения зафиксировано не было. Гипербилирубинемия полностью разрешилась после отмены ВІ-201335. Период наблюдения за пациентом с момента окончания лечения составил 72 нед.

#### **Эффективность и безопасность фалдапревира в схемах лечения без интерферона у пациентов с разной стадией фиброза и циррозом печени**

Разработка препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, дала надежду многим больным с хронической HCV-инфекцией, которые ввиду непереносимости или наличия противопоказаний к интерферону не могут получать стандартную ПВТ. Сюда можно отнести больных циррозом печени, представляющих неоднородную популяцию больных с инфекцией гепатитом С и нуждающихся в дифференцированном подходе к лечению. Несмотря на высокий риск прогрессирования заболевания, декомпенсированный цирроз и возможность развития рака печени, из большинства клинических исследований с применением новых противовирусных средств исключаются больные с тяжелым фиброзом и циррозом по при-

чине непредсказуемого метаболизма препаратов и неизвестной безопасности их приема у таких пациентов. Другим ограничивающим фактором служит тенденция к снижению эффективности лечения в этой популяции больных [5].

Схемы терапии без интерферона стали возможными за счет комбинации нескольких препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, но с различными точками приложения. В исследованиях SOUND-C1 и SOUND-C2 была применена комбинация ингибитора протеазы NS3/4A фалдапревира, нуклеозидного ингибитора полимеразы NS5В (делеобувир) и рибавирина. Первоначально потенциальная противовирусная активность и безопасность данной схемы были показаны в исследовании I фазы SOUND-C1, в которое было включено 32 больных ХГС с 1-м генотипом HCV, не получавших ранее лечение [24].

Более масштабные и убедительные данные получены в исследовании II фазы SOUND-C2 с участием 362 пациентов, у 33 из которых был подтвержден цирроз печени [22, 23]. Больные были рандомизированы в несколько групп, различающихся по дозе ВІ-207127 (600 мг 2 или 3 раза в день), по наличию или отсутствию рибавирина в схеме лечения, а также по длительности терапии (от 16 до 40 нед). Среди пациентов с циррозом печени частота УВО в зависимости от генотипа вируса (1а или 1б) и генотипа ІІ28В составила от 43 до 80% в группах, получавших схемы с рибавирином. В то же время только 33% больных циррозом печени, которым не назначался рибавирин (получали только фалдапревир и ВІ-207127 в течение 28 нед), смогли достичь УВО. Наибольшая частота вирусологических прорывов и рецидивов наблюдалась именно в группах без рибавирина.

В исследовании было показано, что предикторами успешного ответа на лечение являются 1б генотип вируса (ОШ 7,11), СС генотип ІІ28В (ОШ 4,94) и женский пол (ОШ 3,94) –  $p < 0,0001$ . Результаты были стратифицированы по подтипу вируса (1а против 1б) и по генотипу ІІ-28 (СС/СТ/ТТ). Исследователи пришли к важному выводу об отсутствии достоверной разницы в достижении УВО между пациентами с фиброзом 0–2 стадии и больными с фиброзом 3–4 стадии/циррозом печени внутри каждой группы (рис. 3). При стратификации данных по подтипу вируса (1а или 1б) лучшие результаты получены в группе больных с 1б генотипом, получавших фалдапревир 1200 мг в день, ВІ-207127 600 мг 2 раза в день и рибавирин в течение 28 нед (85% из них достигли УВО по сравнению с 43% пациентов с 1а генотипом). Для сравнения только 38 и 47% больных с генотипом 1а, принимавших тройную терапию (600 мг ВІ-207127 3 раза или 2 раза в день соответственно), достигли УВО. Эти результаты подразумевают более высокую активность новых противовирусных препаратов по отношению к 1б



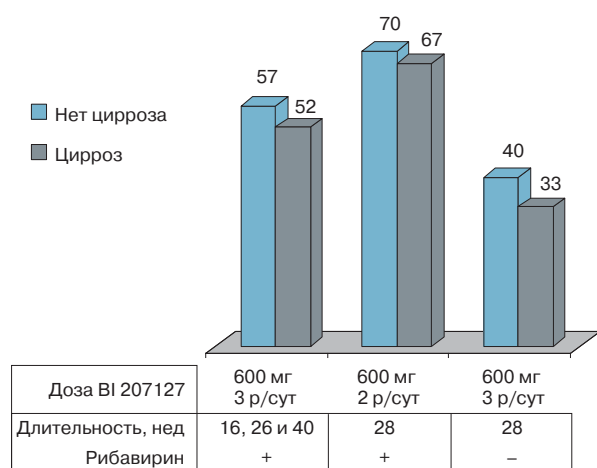


Рис. 3. Частота УВО (%) в зависимости от наличия цирроза печени (SOUND-C2) [23]

генотипу. У всех пациентов, достигших УВО на 12-й неделе наблюдения, вирус не определялся и на 24-й неделе.

В аспекте клинической практики было важным и то, что профиль безопасности и переносимости примененных препаратов с прямым противовирусным действием был одинаков у больных с фиброзом 0–2 стадии и больных с фиброзом 3–4 стадии/циррозом печени внутри каждой группы. Наибольшая безопасность и лучшая переносимость отмечены у пациентов, получавших, наряду с фалдапревиром и рибавирином, ВІ-207127 600 мг 2 раза в день. В этой группе серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 12% больных, по этой причине преждевременно прекратили лечение 8% пациентов.

При использовании регрессионного анализа установлено, что наличие цирроза достоверно не влияет на частоту достижения УВО при применении тройной схемы без интерферона (ОШ 0,84;  $p=0,66$ ). Эти и другие вышеописанные результаты исследования SOUND-C2 дают клиницистам перспективу излечения хронической HCV-инфекции у отдельно взятых категорий пациентов, таких как больные циррозом печени, больные с противопо-

казаниями к назначению интерферона, но активно экстраполировать эти выводы в клиническую практику пока рано. Комбинация фалдапревира, ВІ-207127 и рибавирина в настоящее время проходит испытания в исследованиях III фазы среди больных с 16 генотипом. Планируется применить эту схему лечения при декомпенсированном циррозе печени у пациентов с 16 генотипом.

## Заключение

Во многом недостатки стандартного противовирусного лечения были решены разработкой и внедрением в клинические исследования третьего компонента терапии — препаратов с прямым противовирусным действием. Новый ингибитор протеазы NS3/4A фалдапревир в составе тройной схемы лечения позволил повысить эффективность терапии у больных ХГС с 1-м генотипом, сократить длительность терапии до 24 нед в случае регистрации стойкого быстрого вирусологического ответа. В группе больных, ранее не ответивших на стандартную терапию ПЭГ-ИФН и рибавирином, благодаря тройной схеме с включением фалдапревира удалось повысить частоту УВО до 50%. Предикторами хорошего ответа на лечение служат 16 генотип вируса и СС генотип ІІ28В. В настоящее время продолжаются исследования III фазы с участием фалдапревира среди разных категорий пациентов, в том числе с циррозом печени, коинфекцией ВИЧ. При применении фалдапревира в схемах без интерферона в комбинации с другими препаратами, обладающими прямым противовирусным действием, препарат оказался одинаково хорошо переносимым и безопасным как у пациентов с минимальной стадией фиброза, так и у больных циррозом печени. При этом наличие цирроза не влияло достоверно на частоту достижения УВО. Эти результаты вселяют надежду, что в скором времени высокоэффективные, хорошо переносимые и удобные в применении схемы терапии без интерферона займут первое место в лечении гепатита С и откроют перспективу излечения этой инфекции.

## Список литературы

- Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 6. — С. 4–10.
- Ivashkin V.T. Immune system and liver damage at chronic hepatitis B and C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2009. — Vol. 19, № 6. — P. 4–10.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Люсина Е.О. Современные схемы лечения хронического гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 1. — С. 36–44.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina Ye.O. Modern modes of chronic hepatitis C

- treatment // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, № 1. — P. 36–44.
- Игнатова Т.М. Телапревир в лечении больных хроническим гепатитом С: вопросы безопасности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 4. — С. 47–57.
- Ignatova T.M. Telaprevir in treatment of patients with chronic hepatitis C: safety issues // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, № 4. — P. 47–57.
- Никитин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита С: современное состояние проблемы и перспективы // Best Clinical Practice. Русское изд. — 2011. — № 5. — С. 3–12.
- Nikitin I.G. Antiviral therapy of chronic hepatitis C:



- state-of-the-art and future prospects // Best Clinical Practice. Russian ed. — 2011. — № 5. — P. 3–12.
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом C // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2013. — № 2. — С. 3–33.
  5. Guidelines on hepatitis C diagnostics and treatment in adults // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2013. — № 2. — P. 3–33.
  6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.
  7. FDA Drug Safety Communication. Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin. 19 December 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332731.htm>. [Accessed 17 January 2013].
  8. *Ferenci P.* et al. Faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2A and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: final results from STARTVerso1, a randomised double blind placebo-controlled phase III trial // 48<sup>th</sup> International Liver Congress, Amsterdam, abstract 1416, 2013.
  9. *Ghany M., Nelson D., Strader D.* et al. AASLD Practice Guideline. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Disease // Hepatology. — 2011. — Vol. 54. — P. 1433–1444.
  10. *Houghton M.* The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 51. — P. 939–948.
  11. *Jacobson I.M., McHutchinson J.G., Dusheiko G.* et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364. — P. 2405–2416.
  12. *Lisa C. Casey, William M. Lee.* Hepatitis C virus therapy update 2013 // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 29 (3). — P. 243–249.
  13. *Manns M.P., Bourliere M., Benhamou Y.* et al. Potency, safety, and pharmacokinetics of the NS3/4A protease inhibitor BI201335 in patients with chronic HCV genotype-1 infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54. — P. 1114–1122.
  14. *McHutchinson J.G., Everson G.T., Gordon S.C.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360. — P. 1827–1838.
  15. *McHutchinson J.G., Manns M.P., Muir A.J.* Telaprevir for previously treated chronic HCV infection // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 14. — P. 1292–1303.
  16. *Pawlotsky J.M.* The hepatitis C viral life cycle as a target for new antiviral therapies // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 1979–1998.
  17. *Sane R., Podila L., Mathur A.* et al. Mechanisms of isolated unconjugated hyperbilirubinaemia induced by the HCV NS3/4A protease inhibitor BI 201335 [Abstract 1236] // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 488.
  18. *Sulkowski M.S., Asselah T., Lalezari J.* et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype-1 HCV: SILEN-C1 trial // Hepatology. — 2013. — doi: 10.1002/hep.26276. [Epub ahead of print].
  19. *Sulkowski M.S., Bourliere M., Bronowicki J.P.* et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial // Hepatology. — 2013. — Vol. 57 (6). — P. 2155–2163. doi: 10.1002/hep.26386.
  20. *White P.W., Llinas-Brunet M., Amad M.* et al. Preclinical characterization of non covalent HCV NS3/4A protease inhibitor BI 201335 [Abstract 777] // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 52 (suppl. 1). — P. 302.
  21. *Yong C.-L., Scherer J., Sabo J.* et al. BI 201335 pharmacokinetics and early effect on viral load in HCV genotype-1 patients [Abstract 1249] // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 493.
  22. *Zeuzem S.* et al. Interferon (IFN)-free combination treatment with HCV NS3/4A protease inhibitor BI 201335 and the non-nucleoside NS 5B inhibitor BI 207127 +/- ribavirin (R): final results of SOUND-C2 and predictors of response // 63<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, abstract 232, 2012.
  23. *Zeuzem S.* et al. An analysis of response rates by fibrosis stage in patients treated with faldaprevir, BI 207127 and ribavirin in the SOUND-C2 study // Presented at the International Liver Congress™ (ILC), The 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 24–28 April, 2013.
  24. *Zeuzem S., Asselah T., Angus P.* et al. Faldaprevir (BI 201335), BI 207127 and ribavirin oral therapy for treatment-naïve HCV genotype 1: SOUND-C1 final results // Antivir. Ther. — 2013. — Vol. 4. doi: 10.3851/IMP2567. [Epub ahead of print].