

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.28

Два пути к одной цели: новые стратегии противовирусной терапии хронического гепатита С

С.Н. Бацких

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»

Two ways to one goal: new strategy of antiviral therapy for chronic hepatitis C

S.N. Batskikh

Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance

Цель обзора. Проанализировать данные клинических исследований, посвященных лечению хронического гепатита С (ХГС) с использованием новых схем комбинированной терапии, включающих в себя селективный ингибитор вирусной протеазы.

Основные положения. Новые схемы противовирусной терапии как у не леченных, так и безуспешно леченных ранее больных, инфицированных 1-м генотипом вируса, подразумевают наличие или отсутствие так называемой «вводной фазы», суть которой заключается в применении на начальном этапе лечения комбинации только двух препаратов (пегилированного интерферона- α и рибавирина) с последующим добавлением третьего компонента терапии (прямого противовирусного агента). Стратегию тройной терапии с вводной фазой предлагается использовать в случае применения в качестве третьего агента препарата боцепревир. Другой противовирусный препарат прямого действия – телапревир рекомендуется назначать с первого дня лечения.

Заключение. Учитывая очевидный положительный эффект от вводной фазы для трехкомпонентных схем с боцепревиrom и отсутствие доказательств ее необходимости при использовании телапревира,

The aim of review. To analyze data of the clinical studies on *chronic hepatitis C* (CHC) treatment with application of new modes of combined therapy, including selective inhibitor of viral protease.

Key points. New algorithms of antiviral therapy for patients infected by the 1-st virus genotype not treated earlier, and after treatment failure, implicate presence or absence of so-called «induction phase», the kernel of which is application of pegylated interferon- α and ribavirin combination at the beginning of treatment with subsequent addition of the third agent (the direct action antiviral agent). Triple therapy with induction phase strategy is recommended at application of boceprevir as the third agent. Another antiviral drug with direct action – telaprevir is recommended for prescription from first day of treatment.

Conclusion. Taking into account an apparent positive effect of induction phase for boceprevir modes of treatment and absence of that evidence for telaprevir application, both new antiviral strategies are justified for clinical application in CHC patients.

Key words: hepatitis C, antiviral therapy, peginterferon- α , ribavirin, protease inhibitors, telaprevir, boceprevir.

Бацких Сергей Николаевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора». Контактная информация: zdoc@mail.ru; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, научно-консультативный клинико-диагностический центр
Batskikh Sergey N. — MD, research associate, the Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. Contact information: zdoc@mail.ru; 111123, Moscow, Novogireyevskaya street, 3a, «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Scientific and Advisory Clinical Diagnostic Center

оправданным является применение в клинической практике обеих новых стратегий противовирусной терапии у больных ХГС.

Ключевые слова: гепатит С, противовирусная терапия, пегинтерферон- α , рибавирин, ингибиторы протеазы, теллапревир, боцепревир.

С внедрением в клиническую практику двух новых препаратов из группы обратимых селективных ингибиторов сериновой протеазы NS3/4A *вируса гепатита С* (ВГС) сформировались и две новые стратегии *противовирусной терапии* (ПВТ) у больных, инфицированных 1-м генотипом вируса. Принципиальное отличие этих стратегий состоит в наличии или отсутствии так называемой «вводной фазы», суть которой заключается в применении на начальном этапе лечения комбинации только двух препаратов — *пегилированного интерферона- α* (PegIFN) и *рибавирина* (RBV), как правило, в течение 4 нед с последующим добавлением третьего компонента терапии — прямого противовирусного агента (см. рисунок).

Стратегия тройной терапии с вводной фазой предлагается в случае применения в качестве третьего агента препарата *боцепревир* (BOC). При выборе другого противовирусного средства прямого действия — *теллапревира* (TVR) его рекомендуется использовать с первого дня лечения (вместе с PegIFN и RBV) [6, 10].

В этой статье обсуждаются преимущества и недостатки каждой из описанных схем ПВТ.

Проблема резистентности при применении ингибиторов протеазы и вводная фаза

До появления новых схем тройной противовирусной терапии проблемы вирусной резистентности при лечении *хронического гепатита С* (ХГС) не существовало. Хотя около половины больных с 1-м генотипом ВГС не выздоравливали после применения комбинации PegIFN и RBV, отсутствие ответа не было связано с приобретением вирусом устойчивости к этим противо-

вирусным препаратам, поскольку их действие не ориентировано непосредственно на конкретные вирусные белки.

После внедрения в практику *ингибиторов протеазы* (ИП) для использования в комбинации с PegIFN и RBV у пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, развитие вирусной резистентности к ИП стало одной из наиболее серьезных проблем, возникающих при применении этих препаратов.

Исследования III фазы как с теллапревиром, так и с боцепревиром показали, что у большинства больных, не достигавших в результате ПВТ *устойчивого вирусологического ответа* (УВО), формируются аминокислотные замены, приводящие к развитию устойчивости вируса к ИП. В исследованиях с TVR у 74% пациентов, не достигших УВО, выявлялись устойчивые варианты вируса [13]. Интересно и то, что этот показатель варьировал в зависимости от подтипа ВГС: у больных с генотипом 1a частота развития резистентности была выше и составляла 84% по сравнению с 54% у лиц, инфицированных генотипом 1b. Подобная закономерность подтверждена и в исследованиях с BOC. Формирование резистентных штаммов во время неудачного лечения отмечено у 48% пациентов с генотипом 1a ВГС и у 40% больных с генотипом 1b [17]. Кроме того, в зависимости от подтипа ВГС отличались и конкретные варианты вирусных мутаций устойчивости.

Приведенные факты указывают на актуальность поиска средств для преодоления проблемы вирусной резистентности при лечении пациентов с использованием новых схем тройной терапии. Одним из таких средств может служить вводная фаза в начальном периоде тройной ПВТ.

Уменьшение риска развития резистентности путем снижения вирусной нагрузки перед добавлением ИП является главной идеей в стратегии тройной терапии с вводной фазой. В исследовании SPRINT-1 показано, что у не леченных ранее больных ХГС снижение вирусной нагрузки (в результате 4-недельного лечения комбинацией PegIFN и RBV) перед назначением боцепревира существенно уменьшает продукцию протеазорезистентных штаммов вируса в ходе тройной терапии и практически в 2 раза снижает



Новые схемы противовирусной терапии хронического гепатита С

вероятность вирусологического прорыва, улучшая таким образом шансы на достижение УВО [8].

Значение вводной фазы в определении вероятного ответа на терапию

Применение стратегии тройной противовирусной терапии с вводной фазой может, очевидно, помочь в определении оптимальной схемы дальнейшего ведения пациента, прежде всего — выявить лиц, проведение которым ПБТ с добавлением ИП нецелесообразно.

Установлено, что от 25 до 47% не леченных ранее больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса, достигают в результате терапии PegIFN и RBV быстрого вирусологического ответа и в дальнейшем в 77–89% случаев выздоравливают [4, 9, 15, 18]. Вероятно, у таких пациентов нет необходимости включать в схему ПБТ ингибитор вирусной протеазы, учитывая не только высокую эффективность двойной терапии, но и связанные с добавлением третьего препарата перспективы существенного увеличения стоимости лечения, а также риска развития нежелательных явлений.

С другой стороны, у безуспешно леченных ранее больных начало повторного курса с вводной фазы позволяет выявить тех лиц, которым добавление ИП к PegIFN и RBV не повышает шансы на выздоровление. Согласно результатам исследований RESPOND-2 и REALIZE, среди пациентов, не выздоровевших после комбинированной терапии PegIFN и RBV, значительно более высокая частота УВО после «перелечивания» с помощью новых трехкомпонентных схем наблюдалась у больных, которым 4-недельная вводная фаза обеспечивала снижение вирусной нагрузки на $\geq 1\log_{10}$ от исходного уровня [1, 5].

Вместе с тем лишь $1/3$ пациентов в указанных исследованиях достигала УВО, если снижение уровня РНК ВГС после вводной фазы составляло $<1\log_{10}$ от исходной величины. Данный факт ставит под сомнение целесообразность проведения таким больным повторного курса лечения с включением в схему препарата 1-го поколения из группы обратимых селективных ингибиторов сериновой протеазы ВГС. Это особенно касается лиц, демонстрировавших нулевой ответ на первичный курс лечения (PegIFN и RBV), поскольку подобная реакция на вводную терапию ассоциируется у них с минимальными шансами на выздоровление после повторного курса тройной ПБТ. Частота УВО в таком случае не превышает 15% (независимо от выбранного ИП).

Нежелательные явления противовирусной терапии и вводная фаза

Важной целью, преследуемой врачом при начале ПБТ с вводной фазы, является достижение стабильного состояния больного перед добавлением третьего препарата. Не секрет, что к концу первого месяца терапии с применением PegIFN и RBV выраженность проявлений гриппоподобного синдрома обычно стихает. Назначение ингибитора вирусной протеазы не с первого дня курса лечения, а после улучшения самочувствия пациента обеспечивает более «плавное» вхождение больного в терапию с постепенным (поочередным) развитием нежелательных явлений. Такой подход позволяет предварительно оценить переносимость лечения и приверженность к нему.

Еще одна не очевидная, на первый взгляд, возможность, открывающаяся при использовании стратегии тройной ПБТ с вводной фазой, — это определение вероятного спектра клинически значимых нежелательных явлений и степени риска их развития, что, в конечном итоге, может предопределить выбор конкретного препарата из числа прямых противовирусных агентов.

Трехкомпонентная терапия с использованием ИП ассоциируется не только с расширением спектра нежелательных явлений, но и с существенным увеличением частоты возникновения некоторых из них. Так, добавление ВОВ к PegIFN и RBV умножает риск развития анемии [2], а назначение TVR повышает вероятность различных кожных проявлений (сыпь, зуд и др.) [14]. В связи с этим для пациента, демонстрирующего в течение вводной фазы быстрое снижение уровня гемоглобина, выбор в качестве третьего компонента ПБТ боцепревира вряд ли будет оптимальным. В то же время для больного, у которого в первые недели лечения PegIFN и RBV появляются те или иные проблемы с кожей, представляется рискованным назначение телапревира.

Видимо, вводная фаза может играть определенную роль в оценке и обеспечении безопасности при проведении тройной комбинированной ПБТ.

Вводная фаза и тройная противовирусная терапия с телапревиrom

Положительные эффекты применения вводной фазы в виде уменьшения риска формирования протеазорезистентных штаммов вируса, снижения вероятности вирусологического прорыва в ходе терапии и повышения уровня УВО убедительно показаны в исследованиях II и III фазы с боцепревиrom. Поэтому начало тройной терапии с вводной фазы в случае выбора в качестве третьего

препарата боцепревира считается на сегодняшний день обязательным.

Несколько иные закономерности наблюдаются при тройной противовирусной терапии с добавлением телопревира, в связи с чем необходимость применения в этом случае вводной фазы, по-видимому, отсутствует.

В исследовании REALIZE показано, что у лиц, ранее безуспешно леченных PegIFN и RBV, частота формирования TVR-резистентных штаммов ВГС не зависит от наличия в схеме ПБТ вводной фазы и ответа на первичный курс терапии [3]. В том же исследовании установлено, что при выборе в качестве третьего агента TVR начало тройной противовирусной терапии с вводной фазы не повышает частоту УВО и не уменьшает риск рецидива [16].

Сомнительная целесообразность применения вводной фазы обусловлена, помимо прочего, вирусной кинетикой, характерной для комбинированной ПБТ с телопревиrom. Тройная терапия с TVR обеспечивает быстрое и стабильное снижение вирусной нагрузки (в среднем на $5\log_{10}$ от исходного уровня — к концу 2-й недели лечения и почти на $6\log_{10}$ — после 4 недель ПБТ), сохраняющееся на протяжении всего 12-недельного периода применения трех препаратов — независимо от того, получал раньше пациент терапию PegIFN и RBV или нет [11]. Такой мощный противовирусный эффект существенно снижает риск селекции протеазорезистентных вариантов вируса.

Высокая частота достижения быстрого вирусологического ответа является важной особенностью тройной терапии с телопревиrom (без вводной фазы). В исследовании ADVANCE у не леченных ранее больных неопределяемый уровень РНК ВГС, достигнутый к исходу 4-й недели и сохранившийся после 12 недель тройной терапии (TVR + PegIFN + RBV), отмечался в 58% случаев, тогда как в контрольной группе (PegIFN + RBV) лишь в 8% [7]. Такие оптимистичные показатели, регистрируемые в самом начале курса ПБТ, безусловно, способствуют повышению приверженности пациента к лечению. Особенно важно, что при таком ответе на терапию с применением TVR надежды на положительный исход, как правило, оправдываются. В том же исследовании у 89% больных, демонстрировавших авиремию на 4-й и 12-й неделях ПБТ, зафиксирован УВО. Описанные закономерности справедливы и для неуспешно леченных ранее пациентов. По данным исследования REALIZE, неопределяемый уровень РНК ВГС наблюдался лишь в 2% случаев после 4 недель терапии PegIFN и RBV, тогда как при тройной терапии (TVR + PegIFN + RBV) — у 57% больных, из которых 82% в дальнейшем достигли УВО [16].

Несомненным достоинством стратегии с применением вводной фазы является представляющаяся возможность выявления лиц, не нуждающихся во

включении в схему ПБТ селективного ингибитора вирусной протеазы. Вместе с тем у безуспешно леченных ранее пациентов скорость снижения вирусной нагрузки после вводной фазы уступает по предсказательной ценности имевшемуся вирусологическому ответу на первичный курс терапии PegIFN и RBV. В исследовании REALIZE у лиц, демонстрировавших снижение после вводной фазы вирусной нагрузки $<1\log_{10}$ от исходного уровня, частота достижения УВО составила скромные 33%, а у пациентов со снижением РНК ВГС $\geq 1\log_{10}$ — внушительные 82% [5]. Однако в первой группе низкая эффективность повторного курса ПБТ (15%) отмечена только у «нулевых ответчиков» на терапию PegIFN и RBV, в то время как у лиц с частичным ответом и рецидивом она составила 56 и 62% соответственно. У больных, отвечавших снижением вирусной нагрузки $\geq 1\log_{10}$ за 4 недели повторного курса ПБТ, частота УВО оказалась очень высокой (94%) лишь в группе больных с рецидивом, а у «частичных» и «нулевых» ответчиков она составила 59 и 54% соответственно.

Обсуждение результатов исследования

Стратегия тройной противовирусной терапии с применением вводной фазы, на первый взгляд, действительно, кажется более привлекательной. В некоторых европейских странах начало курса ПБТ с вводной фазы рекомендуется у отдельных категорий пациентов независимо от того, какой третий противовирусный препарат (ВОС или TVR) планируется к назначению [12].

Выявление лиц, не нуждающихся во включении в схему терапии селективного ингибитора сериновой протеазы ВГС 1-го поколения, вероятных «не ответчиков» на терапию, потенциальное уменьшение риска развития вирусной резистентности и повышение шансов на достижение УВО, предварительная оценка и обеспечение лучшей переносимости при проведении трехкомпонентной ПБТ — все это является очевидными достоинствами стратегии тройной терапии с вводной фазой, хорошо показанными в исследованиях с боцепревиrom.

Однако реализация такой стратегии на практике в текущий момент представляется несколько затруднительной. Исследование крови больного на РНК ВГС высокочувствительным методом ПЦР, необходимое для констатации быстрого ответа, занимает обычно (в зависимости от возможностей лаборатории) от нескольких дней до нескольких недель. Соответственно на указанный период сдвигаются сроки принятия решения об оптимальной комбинации препаратов для продолжения ПБТ и увеличивается продолжительность вводной фазы.

В случае использования в качестве третьего противовирусного агента телопревира доказа-

тельства преимуществ применения вводной фазы пока отсутствуют. В то же время установлено, что у лиц, ранее безуспешно леченных PegIFN и RBV, наличие в схеме терапии вводной фазы не влияет на частоту формирования вирусной резистентности, не повышает вероятность УВО и не уменьшает риск рецидива. Ответ на первичный курс терапии PegIFN и RBV более значим для прогнозирования успеха «перелечивания», чем снижение вирусной нагрузки после вводной фазы. Мощный противовирусный эффект тройной терапии с TVR, сопровождающийся высокой частотой достижения быстрого, а затем устойчивого ответа, способствует повышению приверженности пациента к лечению. Более высокий риск развития нежелательных явлений в первые недели трехкомпонентной терапии с телапревиром (без вводной фазы) компенсируется в разы более короткой продолжительностью курса — 12 нед (TVR + PegIFN + RBV) по сравнению с 24 или 32 нед терапии (BOC + PegIFN + RBV) в зависимости от категории пациента.

Таким образом, учитывая очевидный положительный эффект от применения вводной фазы для схем с боцепревиrom и отсутствие доказательств необходимости начала тройной терапии

с 4-недельного курса PegIFN и RBV при использовании телапревира, применение в клинической практике обеих новых стратегий противовирусной терапии у больных ХГС представляется на сегодняшний день оправданным. Дополнительные аргументы «за» или «против» указанных стратегий, вероятно, могли бы предоставить клинические исследования с применением вводной фазы перед назначением телапревира у не леченных ранее пациентов.

Заключение

С появлением двух новых препаратов из группы обратимых селективных ингибиторов сериновой протеазы вируса гепатита С существенно расширились лечебные возможности, поскольку эффективность противовирусной терапии как у не леченных ранее пациентов, так и у больных, не ответивших на первичный курс, намного возросла. И какую из новых стратегий ПВТ ни выбирали бы врачи, главное, чтобы этот выбор обеспечивал оптимальный путь к достижению основной цели — излечению больных хроническим гепатитом С.

Список литературы

1. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364, N 13. — P. 1207–1217.
2. Boceprevir [package insert]. — 2012. [Available from: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/victrelis/victrelis_pi.pdf]
3. De M.S., Dierynck I., Ghys A. et al. Characterization of HCV variants in non-SVR patients in the REALIZE study suggests that telaprevir exhibits a consistent resistance profile irrespective of a lead-in // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 475. — A1202.
4. Ferenci P., Laferl H., Scherzer T.M. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135, N 2. — P. 451–458.
5. Foster G.R., Zeuzem S., Andreone P. et al. Subanalyses of the telaprevir lead-in arm in the REALIZE study: response at week 4 is not a substitute for prior null response categorization // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 3–4. — A6.
6. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54, N 4. — P. 1433–1444.
7. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364, N 25. — P. 2405–2416.
8. Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376. — P. 705–716.
9. Mangia A., Minerva N., Bacca D. et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47, N 1. — P. 43–50.
10. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. Short guide to hepatitis C. — Flying Publisher, 2012. — 151 p. [Available from: <http://www.flyingpublisher.com/0011.php>].
11. Poordad F., McHutchison J.G., Shiffman M.L. et al. Early virological response profiles with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve and treatment-experienced patients are similar // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 52 (suppl. 1). — P. 121–122. — A290.
12. Ramachandran P., Fraser A., Agarwal K. et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35, N 6. — P. 647–662.
13. Sullivan J.C., de Meyer S., Bartels D.J. et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 4–8.
14. Telaprevir [package insert]. — 2012. [Available from: http://pi.vrtx.com/files/uspi_telaprevir.pdf]
15. Yu M.L., Dai C.Y., Huang J.F. et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47, N 6. — P. 1884–1893.
16. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364, N 25. — P. 2417–2428.
17. Zeuzem S., Barnard R.J., Howe J.A. et al. Boceprevir resistance-associated variants (RAVS) are observed more frequently in HCV (GT1)-infected patients with poor response to peginterferon alfa-2b/ribavirin // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 4–5. — A9.
18. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 44, N 1. — P. 97–103.