

Боцепревир и телапревир: клиническая эффективность, безопасность и лекарственные взаимодействия

А. В. НИКИТИН

Московский государственный машиностроительный университет, Москва

Boceprevir and Telaprevir: Clinical Efficacy, Safety and Drug-Drug Interactions

A. V. NIKITIN

Moscow State Machine Building University, Moscow

Ключевые слова: боцепревир, телапревир, эффективность, безопасность, лекарственные взаимодействия.

Key words: boceprevir, telaprevir, efficacy, safety, drug-drug interactions.

Лечение гепатита С является актуальной проблемой современной медицины. В настоящее время в мире насчитывается около 170 млн человек, являющихся носителями вируса гепатита С. У 30% больных гепатитом С развиваются осложнения, среди которых цирроз печени и печеночная недостаточность являются наиболее тяжёлыми; эти больные составляют также группу риска развития рака печени.

Комбинированная терапия с применением пегилированного интерферона альфа-2b и рибавирина является на сегодняшний день стандартом лечения больных гепатитом С генотипа 1. Устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как невыявляемый уровень вируса в крови больных в течение 6 месяцев после окончания курса лечения (обычно 48 недель), достигается у 40-50% больных. Повторная комбинированная терапия больных, ранее леченных интерфероном альфа-2b и рибавирином, но не достигших положительных результатов, имеет относительно ограниченную эффективность.

Поиск новых лекарственных средств для лечения гепатита С привел к созданию новых ингибиторов вирусной протеазы. В 2011 году FDA были разрешены к медицинскому применению сразу два новых ингибитора вирусной протеазы — боцепревир и телапревир.

Боцепревир (Victrelis, SHC 503034) был разработан компанией Merck&Co. Препарат является ингибитором сериновой протеазы NS3. Доклинические исследования III фазы HCV SPRINT-2 и HCV RESPOND-2 показали эффективность боцепревира при лечении гепатита С генотипа 1.

Так, в исследовании SPRINT-2 у больных европеоидной расы УВО составлял 40 и 67% при лечении интерфероном альфа-2b, рибавирином с плацебо и интерфероном альфа-2b, рибавирином в комбинации с боцепревиrom соответственно в течение 44 недель.

В исследовании HCV RESPOND-2 были включены больные, не давшие ответа на предшествовавшую терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином. Комбинированное лечение интерфероном альфа-2b, рибавирином и боцепревиrom в течение 44 недель позволило достичь УВО у 66% больных по сравнению с 21% в контроле (интерферон альфа-2b, рибавирин и плацебо). Исследования безопасности боцепревира в 1-ю и 1b-фазы клинических исследований не выявили каких-либо отличий по сравнению с контролем.

В исследовании HCV SPRINT-2 наиболее частыми (свыше 10%) побочными реакциями были утомляемость, головная боль, нарушение вкуса, тошнота и анемия. Частота указанных осложнений была сравнима у больных, получавших интерферон альфа-2b, рибавирин и боцепревир, и в контроле. Однако лечение боцепревиrom повышало частоту нарушений вкуса (27 и 9% соответственно) и анемии (уровни гемоглобина ниже 10 г/л в 55 и 34% случаев соответственно) по сравнению с контролем. Снижение концентраций гемоглобина ниже 8,5 г/л было редким и отмечалось у 16 из 491 больного. Анемия являлась наиболее частым осложнением у больных, получавших боцепревир (49%) по сравнению с 29% в контроле, что вызвало необходимость снижения дозы препарата у 21% больных по сравнению с 13% в контроле. Эритропоэтин применялся у 43% больных, леченных боцепревиrom, и у 24% больных в контроле. Частота прекращения лечения из-за по-

© А. В. Никитин, 2012

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а. Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»

бочных реакций составляла 9—19% и 8% у больных, получавших боцепревир, и в контроле соответственно.

В исследовании HCV RESPOND-2 частота анемии была 43% по сравнению с 20% в контроле. Эритропоэтин применялся у 41% больных, получавших боцепревир, и у 21% в контроле. Боцепревир чаще вызывал нарушения вкуса, сыпь и сухость кожи по сравнению со стандартной терапией [1].

Телапревир (VX-905, Incivek) разрабатывался компанией Janssen в сотрудничестве с компаниями Vertex и Mitsubishi Tanabe Pharma. Телапревир является ингибитором вирусной протеазы NS3/4A. Клинические исследования препарата PROVE 1, 2 и 3, ADVANCE, REALIZE и ILLUMINATE показали, что комбинированная терапия с добавлением теллапревира к интерферону альфа-2b и рибавирину повышает УВО у больных, впервые получавших противовирусную терапию, до 79% по сравнению с 46% при стандартном лечении интерфероном альфа-2b и рибавирином. У 60% больных, получавших теллапревир, излечение наступало через 24 недели по сравнению с 48 неделями в контроле. У больных с рецидивом гепатита С, получавших теллапревир, УВО составлял 86% по сравнению с 22% в контроле. В группе больных с частичным УВО, леченых теллапревиром, УВО составлял 59% по сравнению с 15% в контроле. У больных, не отвечающих на предыдущее лечение и ранее получавших теллапревир, УВО был 32% по сравнению с 5% в контроле.

Наиболее частыми побочными реакциями у больных, получавших теллапревир, были сыпь, зуд, анемия, утомляемость, головная боль, тошнота, бессонница, диарея, гриппоподобные симптомы и повышение температуры. По результатам исследования PROVE 1, слабая и умеренная сыпь наблюдалась у 52% больных, получавших теллапревир; у 7% больных высыпания носили тяжёлый характер. В исследованиях PROVE 2 и PROVE 3 зуд и макулопапулёзная сыпь появлялись на 7—28-й дни лечения и чаще отмечались у больных, получавших теллапревир. В исследованиях III фазы в большинстве случаев сыпь излечивалась с применением кортикостероидов, однако у 13% больных лечение теллапревиром было прекращено из-за побочных реакций на препарат. Телапревир в комбинации с рибавирином утяжелял анемию; максимальное снижение концентрации гемоглобина в отдельных случаях достигало 3,9 г/л [2].

Рационализация лечения гепатита С с применением боцепревира и теллапревира тесно связана с изучением лекарственных взаимодействий этих препаратов. Как и большинство лекарственных средств, боцепревир и теллапревир метаболизируются

в печени и являются субстратами или ингибиторами цитохрома CYP3A4, Р-гликопротеина и белков-транспортёров. При совместном введении боцепревира и теллапревира с другими лекарственными средствами, метаболизируемыми CYP3A4, могут существенно изменяться их фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Так, теллапревир повышает максимальную концентрацию в крови (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) аторвастатина в 10,6 и 7,88 раз соответственно. Боцепревир увеличивает C_{max} и AUC правастатина в 1,6 и 1,5 раз соответственно, что связывают с подавлением белка-транспортёра органических анионов P1B1. Другим примером является влияние боцепревира и теллапревира на фармакокинетические показатели антигипертензивных средств. Телапревир повышает C_{max} и AUC амлодипина в плазме крови здоровых испытуемых в 1,27 и 2,79 раз соответственно. Боцепревир и теллапревир снижают клиренс циклоспорина и такролимуса. При этом AUC циклоспорина возрастает в 4,64 и 2,7 раз соответственно. Телапревир и боцепревир повышают AUC такролимуса в 70,3 и 17,1 раз соответственно. Телапревир увеличивает AUC и C_{max} мидазолама в 8,96 и 2,86 раз, AUC и C_{max} дигоксина — в 1,85 и 1,5 раз соответственно [3].

Применение теллапревира или боцепревира противопоказано совместно с лекарственными средствами, являющимися субстратами или ингибиторами CYP3A: антагонистами альфа-адренорецепторов (афлузозин), алкалоидами спорыньи (эрготамин и др.), средствами, влияющими на моторику ЖКТ (цисаприд), ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (симвастатин и др.), нейролептиками (пимозид), пероральными контрацептивами (дроспиренон), ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил и другие), седативными средствами (мидазолам, триазолам), с индукторами CYP3A: противосудорожными средствами (карбамазепин и другие), антибиотиками группы рифапицина (рифампицин и др.), препаратами растительного происхождения (зверобой).

С осторожностью боцепревир и теллапревир назначают совместно с лекарственными средствами — субстратами CYP3A: антиаритмическими средствами (амиодарон, дигоксин и др.), антидепрессантами (тразодон и др.), противогрибковыми средствами из группы азолов (кетоконазол и др.), блокаторами кальциевых каналов (амлодипин, верапамил и др.), кортикостероидами (метилпреднизолон и др.), ингибиторами протеазы ВИЧ (атазанавир), обратной транскриптазы ВИЧ (тенофовир), гормональными контрацептивами (этинилэстрадиол), иммунодепрессантами (циклоспорин, сиролимус, такролимус), ингаляционными бета-адреномиметиками (сальметерол), ма-

кролидными антибиотиками (кларитромицин, телитромицин, эритромицин), индукторами СУРЗА — наркотическими анальгетиками (метадон), седативными средствами (золпидем) [4]. Так, теллапревир в 9,3 и 5 раз повышает C_{\max} и период полувыведения ($T_{1/2}$) соответственно такролимуса при однократном введении последнего здоровым испытуемым. Теллапревир в 1,4 и 3,5 раз увеличивает C_{\max} и $T_{1/2}$ соответственно циклоспорина.

Эти результаты необходимо учитывать при совместном применении теллапревира и боцепревира с иммунодепрессантами у больных с трансплантированной печенью, в том числе у носителей ВИЧ, у которых применяются антиретровирусные препараты, являющиеся ингибиторами СУРЗА4. Например, у ВИЧ-положительных больных с трансплантированной печенью, получающих ритонавир и лопинавир (ингибиторы СУРЗА), доза такролимуса, необходимая для поддержания его минимальной терапевтической концентрации в крови, снижается до 0,5 мг в неделю.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Foot B.S., Spooner L.M., Belliveau P.P.* Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 1085—1093.
2. *Smith L.S., Nelson M. Naik S., Woten J.* Telaprevir: an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 639—648.
3. *Kiser J.J., Burton J.R., Anderson P.L., Everson G.T.* Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012; 55: 1620—1628.
4. *Rangnekar A.S., Fontana R.J.* Managing drug-drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Clinical Liver Disease* 2012; 1: 36—40.
5. www.clinicaltrials.gov