

# Ингибиторы протеазы в лечении хронического гепатита С — вчера, сегодня, завтра

⇨ О.О. Знойко, Н.Д. Ющук, П.А. Белый

*Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова*

Понимание структуры генома и жизненного цикла вируса гепатита С способствовало созданию противовирусных препаратов прямого действия для больных хроническим гепатитом С. Добавление ингибиторов протеазы NS3/4A первого поколения (телапревир и боцепревир) к интерферонсодержащей терапии значительно улучшило результаты лечения. Тем не менее тройная терапия сопровождается увеличением количества нежелательных явлений. На данный момент существует потребность не только в высокоэффективных, но и в безопасных противовирусных препаратах прямого действия. Одним из них является ингибитор протеазы NS3/4A второго поколения симепревир. В статье приведены данные по эффективности и безопасности добавления симепревира к двойной интерферонсодержащей терапии, а также перспективы безинтерфероновых схем лечения хронического гепатита С.

*Ключевые слова:* заболевания печени, хронический гепатит С, ингибиторы протеазы, симепревир.

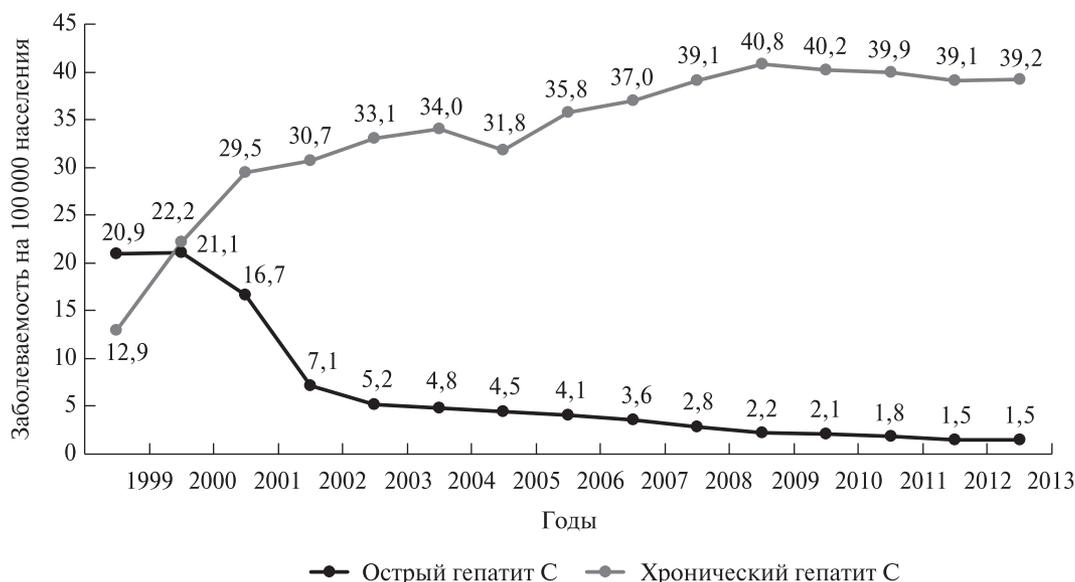
**Хронический гепатит С (ХГС)** представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения по целому ряду причин. По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2014 г. в мире насчитывается приблизительно 130–150 млн. инфицированных **вирусом гепатита С (ВГС)**, что составляет более 2% населения [1]. В России эпидемиологическую ситуацию, связанную с ХГС, можно охарактеризовать как неблагоприятную: за последние 15 лет (1999–2013 годы) заболеваемость ХГС выросла втрое — с 12,90 до 39,26 на 100 000 населения, несмотря на существенное снижение числа зарегистрированных случаев острого гепатита С (рис. 1) [2].

Длительное бессимптомное течение ХГС через 15–20 лет приводит к развитию цирроза печени не менее чем у 20% пациентов, что, в свою очередь, значительно по-

вышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у этой категории пациентов и приводит к инвалидизации и существенно сокращению средней продолжительности жизни [3–5]. Кроме того, максимальное число новых случаев инфицирования наблюдается в наиболее работоспособной возрастной группе населения (30–39 лет), что существенно увеличивает социально-экономическое бремя ХГС за счет не только прямых медицинских затрат, но и социальных потерь (выплаты по инвалидности и потери внутреннего валового продукта) [6]. Следует также отметить, что в России более половины больных инфицированы ВГС 1-го генотипа, а лечение этой группы пациентов является наиболее сложным [6]. Всё это обуславливает высокую медико-социальную значимость ХГС и необходимость разработки методов эффективного лечения, поскольку до настоящего времени профилактическая вакцина не создана.

Лечение ХГС, вызванного ВГС 1-го генотипа, прошло длительный путь эволю-

*Контактная информация:* Знойко Ольга Олеговна, olgaznoyko@yandex.ru



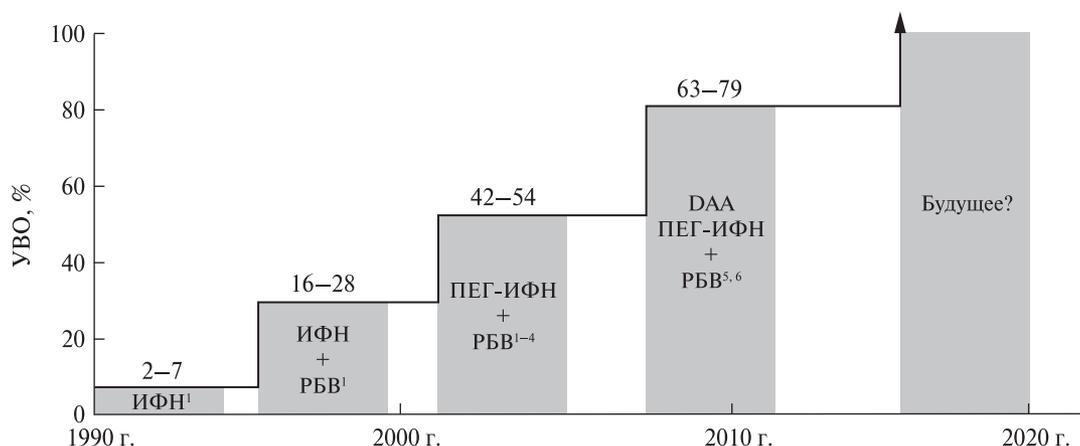
**Рис. 1.** Заболеваемость острым и хроническим гепатитом С по данным формы “Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях” за 1999–2013 годы (Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека).

ции с начала 1990-х годов до настоящего времени. В настоящий момент общепризнанной целью и единственным критерием эффективности противовирусной терапии является достижение **устойчивого вирусологического ответа (УВО)**, определяемого как авиремия/неопределяемый уровень вирусной нагрузки в крови у пациента через 24 нед после окончания лечения. Установлено, что УВО свидетельствует об элиминации вируса из организма и приводит к остановке, а в большинстве случаев и к регрессии фибротического процесса в печени [5]. В последнее время в научной литературе появляются данные о том, что авиремия (УВО) на 12-й неделе после окончания лечения также может рассматриваться в качестве критерия успешности терапии, так как подавляющее большинство рецидивов развивается в первые 12 нед после отмены терапии [5].

По мере совершенствования противовирусной терапии происходило постоянное повышение ее эффективности, которая

определяется долей ранее нелеченых пациентов, у которых был достигнут УВО (рис. 2)

Так, в начале 1990-х годов монотерапия **интерфероном- $\alpha$**  (ИФН- $\alpha$ ) короткого действия позволяла достичь УВО лишь у 2–7% нелеченых пациентов. Добавление к ИФН **рибавирин** (РБВ) в качестве второго препарата увеличило долю излеченных до 42%. К началу 2000-х годов была разработана схема лечения на базе пролонгированной формы ИФН, модифицированного с помощью полиэтиленгликоля, или **пегилированного ИФН (ПЕГ-ИФН)** в сочетании с РБВ, что позволило увеличить долю вылеченных больных до 42–54%. Эта схема рассматривалась в качестве “золотого стандарта” на протяжении почти 10 лет и широко применялась для лечения ХГС у больных, инфицированных ВГС 1-го генотипа, в развитых странах. Тем не менее почти у половины пациентов, прошедших длительный (48-недельный) курс терапии, излечения не наблюдалось. Повторное назначение данной схемы, получившей в дальнейшем



**Рис. 2.** Частота достижения УВО при ХГС, вызванном ВГС 1-го генотипа, в зависимости от схемы лечения. ИФН – интерферон, ПЕГ-ИФН – пегилированный ИФН, РБВ – рибавирин, ДАА (direct-acting antiviral) – препараты прямого противовирусного действия. 1. McNHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 339. № 21. P. 1485–1492. 2. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 347. № 13. P. 975–982. 3. Manns M.P., McNHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet.* 2001. V. 358. № 9286. P. 958–965. 4. Hadziyannis S.J., Sette H. Jr., Morgan T.R. et al.; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* 2004. V. 140. № 5. P. 346–355. 5. Telaprevir EU SmPC (European Union. Summary of product characteristics). 6. Boceprevir EU SmPC.

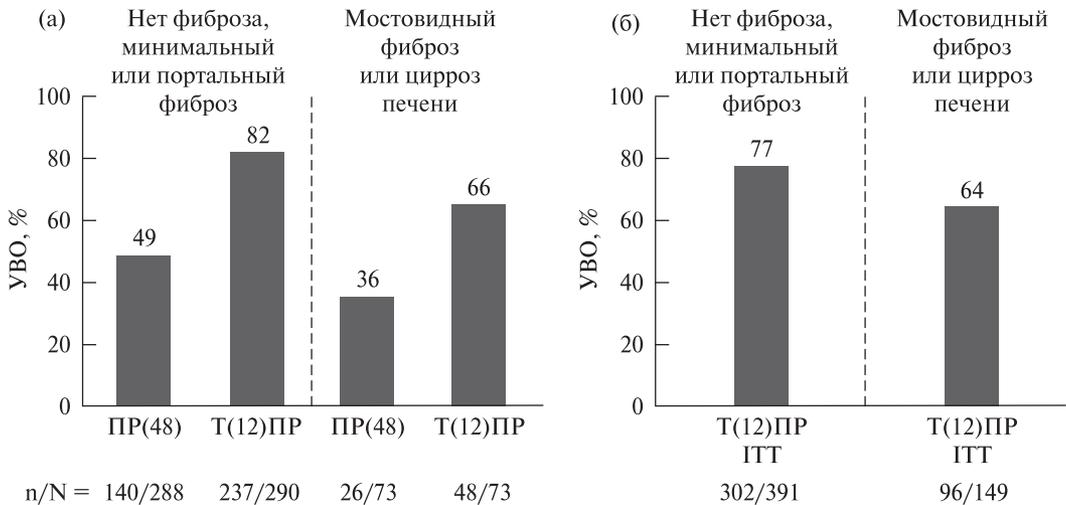
название “двойная терапия”, также не приводило к достижению УВО у большинства пациентов, что было подтверждено в сравнительных исследованиях двойной терапии против тройной терапии с телапревиrom и боцепревиrom [7, 8].

Ситуация кардинально изменилась с появлением в 2011 г. первых препаратов прямого противовирусного действия – телапревира и боцепревира. Их принципиальное отличие от ИФН и РБВ заключается в прямом характере воздействия на конкретный белок ВГС, являющийся мишенью для препарата. Телапревир и боцепревир оказывают ингибирующее воздействие на NS3/4A-протеазу вируса, катализирующую разрезание крупного вирусного протеина на функционально активные фрагменты. Эти препараты стали первыми ингибиторами протеазы, внедренными в клиническую

практику. Разработка и совместное применение препаратов с ПЕГ-ИФН и РБВ открыли новую эру в лечении ХГС, эта схема получила название “тройная терапия”.

Основными отличиями тройной терапии от предшествующей двойной терапии стали значительный прирост эффективности, возможность достижения УВО в группах пациентов, ранее считавшихся “бесперспективными” (так называемые “неотвечники” на курс двойной терапии, пациенты с циррозом печени), и сокращения курса лечения у отдельных групп пациентов при снижении вирусной нагрузки до определенного уровня на фоне лечения.

Так, по данным регистрационных исследований ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) и ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management



**Рис. 3.** Частота достижения УВО на фоне тройной терапии с теллапревиром при сопоставлении групп пациентов с минимальным/портальным фиброзом и мостовидным фиброзом/циррозом печени по данным исследований ADVANCE (а) и ILLUMINATE (б). Устойчивый вирусологический ответ, рассматриваемый как вирусологическое излечение, определялся как уровень РНК ВГС <25 МЕ/мл при последнем осмотре на 72-й неделе. В случае пропуска данных использовался последний результат измерения уровня РНК ВГС, полученный не ранее чем через 12 нед наблюдения. Т – теллапревир. ИТТ (intent-to-treat population) – пациенты, получившие хотя бы 1 дозу исследуемых препаратов. Здесь и на рис. 4: ПР – ПЕГ-ИФН- $\alpha_2$ /РБВ. В скобках – длительность терапии, нед.

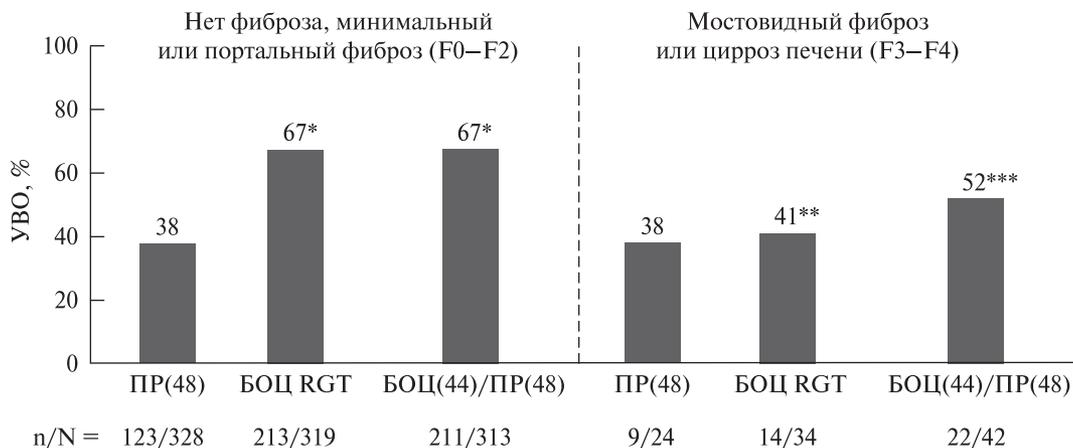
to Understand its Impact in Atherosclerotic Events), эффективность тройной терапии на основе теллапревира у нелеченых пациентов достигала 82–77 и 66–64% при отсутствии и наличии выраженного фиброза/цирроза печени соответственно (рис. 3) [9, 10].

Достигнутые показатели УВО значительно превышали таковые в группе пациентов, получавших только ПЕГ-ИФН и РБВ. В клиническом исследовании режима на основе боцепревира (SPRINT-2 (Serine Protease Inhibitor Therapy 2)) отмечался несколько более низкий (67 и 41%) процент достижения УВО, который, однако, также превышал аналогичные показатели в группе двойной терапии (рис. 4) [11].

У всех основных групп неответчиков, включавших пациентов с нулевым и частичным ответом, а также у пациентов с рецидивом добавление ингибитора протеазы к ПЕГ-ИФН и РБВ также сопровождалось значительным увеличением частоты достижения УВО. Так, по данным исследования

REALIZE (Retreatment of Nonresponders to Peginterferon/ribavirin with Telaprevir Based Regimen to Optimize Outcomes), у пациентов, получавших теллапревир в составе тройной терапии, УВО достигался в 84, 61 и 31% случаев соответственно (против 22, 15 и 5% соответственно в группе двойной терапии) [7]. В клиническом исследовании RESPOND-2 (Retreatment With HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and Peginteron/Rebetol 2) УВО был достигнут у 69 и 40% пациентов с рецидивом и частичным ответом соответственно (против 29 и 7% соответственно в контрольной группе). Эффективность боцепревира у пациентов с нулевым ответом в этом исследовании не изучалась [8].

Таким образом, тройная терапия с теллапревиром и боцепревиром не только позволила значительно увеличить число нелеченых пациентов, у которых достигается ответ, но и дала шанс на излечение пациентам, не ответившим на курс двойной терапии, лечение которых раньше считалось



**Рис. 4.** Частота достижения УВО на фоне тройной терапии с боцепревирином (БОЦ) при сопоставлении групп пациентов с минимальным/портальным фиброзом и мостовидным фиброзом/циррозом печени, ранее не получавших лечения. RGT (response guided therapy) – терапия, модифицируемая в зависимости от выраженности ответа. \*  $p < 0,001$  для обеих групп боцепревира против ПР(48); \*\*  $p = 1,00$  для боцепревира против ПР(48); \*\*\*  $p = 0,31$  для боцепревира против ПР(48). (Адаптировано из [11].)

бесперспективным. У ряда пациентов удалось также снизить общую продолжительность лечения вдвое. Так, нелеченые пациенты и пациенты с рецидивом без цирроза печени могли получать курс лечения в виде тройной терапии на основе телапревира общей продолжительностью 24 нед при достижении быстрого и продленного раннего вирусологического ответа на 4-й и 12-й неделях лечения (ILLUMINATE) [10].

В то же время добавление телапревира или боцепревира к ПЕГ-ИФН и РБВ сопровождалось увеличением частоты отдельных **нежелательных явлений (НЯ)**. Так, на фоне приема телапревира чаще наблюдались кожная сыпь/зуд (52/55 vs 26/33%) и анемия (32 vs 15%) [7, 9]. Прием боцепревира ассоциировался с более частым развитием анемии, дисгевзии и выраженной нейтропении (49 vs 29, 37 vs 18 и 24 vs 14% у нелеченых пациентов соответственно) [11]. Необходимость ежедневного двукратного в случае телапревира и трехкратного в случае боцепревира приема большого количества таблеток/капсул (6 таблеток в день для телапревира или 12 капсул в день для боце-

превира) также представляла собой определенную проблему для пациентов [12, 13].

Описанные выше ограничения, наблюдавшиеся при приеме ингибиторов протеазы первого поколения, к которым в настоящее время относят телапревири и боцепревири, побудили исследователей продолжить поиск новых противовирусных средств для лечения ХГС. В феврале 2014 г. итогом многолетней работы стала регистрация первого и пока единственного ингибитора протеазы второго поколения – симепревира. Модифицированная циклическая структура молекулы определила изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата, что привело к увеличению периода полувыведения и позволило снизить кратность приема до 1 раза в день [14]. Вследствие этого пациенты получили возможность принимать 1 капсулу в день, что означало 12- и 6-кратное уменьшение количества принимаемых пероральных форм в сравнении с боцепревирином и телапревирином соответственно. В РФ симепревири зарегистрирован для лечения ХГС у пациентов, инфицированных ВГС 1-го генотипа, однако есть предварительные дан-

Частота НЯ (в %) на фоне терапии ПЕГ-ИФН, РБВ и симепревиrom (СМВ) по данным регистрационных исследований в сравнении с двойной терапией [22]

Нежелательные явления	Первые 12 нед		Вся фаза лечения	
	СМВ + ПР (n = 924)	плацебо + ПР (n = 540)	СМВ + ПР (n = 924)	плацебо + ПР (n = 540)
Любые	96,0	94,0	97,0	97,0
I–II степени	72,0	71,0	67,0	63,0
III степени	20,0	21,0	26,0	29,9
IV степени	2,9	2,6	4,8	4,4
Серьезные	2,0	3,0	5,0	8,0
Смерть	0	0	0,4	0

Обозначения: ПР – ПЕГ-ИФН/РБВ.

ные о его пангенотипической активности в отношении ВГС [15, 16].

Согласно инструкции по медицинскому применению, симепревир в сочетании с ПЕГ-ИФН и РБВ может использоваться для лечения ХГС 1-го генотипа у взрослых пациентов. Продолжительность периода, в течение которого пациенты получают симепревир в сочетании с ПЕГ-ИФН и РБВ, составляет 12 нед. Затем все нелеченные пациенты и пациенты с рецидивом после предшествующей двойной терапии независимо от наличия у них цирроза печени и промежуточного вирусологического ответа продолжают получать ПЕГ-ИФН и РБВ в течение еще 12 нед, а пациенты с нулевым и частичным ответом на двойную терапию – в течение 36 нед. Таким образом, общая продолжительность лечения у каждой из групп пациентов является фиксированной и не зависит от степени фиброза и динамики снижения вирусной нагрузки в ходе лечения.

Эффективность тройной терапии на основе симепревира у всех групп пациентов существенно выше в сравнении с двойной схемой. По объединенным данным исследований QUEST-1 и QUEST-2, в ходе которых изучалось использование симепревира в составе тройной схемы у пациентов, ранее не получавших лечение, ее эффективность составляла 80% против 50% в контрольной группе (двойная терапия) [17, 18]. Эффек-

тивность у пациентов с предшествующим рецидивом в исследовании PROMISE (Protease Inhibitor TMC435 in Patients who Have Previously Relapsed on IFN/RBV) составила 85% по сравнению с 37% в группе двойной терапии [19]. Для двух наиболее сложных групп пациентов – с частичным ответом или с полным отсутствием ответа на предшествующее лечение – также был продемонстрирован значительный прирост эффективности. Согласно объединенным данным регистрационных исследований ASPIRE (Antiviral Stat-C Protease Inhibitor Regimen in Experienced Subjects) и ATTAİN (Retreatment of Null and Partial Responders with TMC435), включавших указанные группы пациентов, добавление симепревира к двойной терапии приводило к увеличению доли пациентов с УВО с 9 до 75% и с 19 до 51% соответственно [20, 21].

В сравнении с ингибиторами протеазы первого поколения симепревир продемонстрировал более высокий профиль безопасности, в целом сопоставимый с таковым плацебо (таблица) [22].

К наиболее частым НЯ, отмечавшимся на фоне приема симепревира, относятся одышка (12,0 vs 8,0%), сыпь (7,6 vs 3,8%) и транзиторная гипербилирубинемия (5,4 vs 2,3%) [14].

Таким образом, на сегодняшний день тройная терапия с симепревиrom про-

демонстрировала эффективность во всех группах пациентов, сопоставимую с таковой ингибиторов протеазы первого поколения и значительно превышающую эффективность двойной терапии. Профиль безопасности при этом был в целом сопоставим с таковым двойной терапии, а пациенты, ранее не получавшие лечения, и пациенты с рецидивом получили возможность проведения сокращенного (24-недельного) курса лечения.

В настоящий момент симепревир в составе тройной терапии рекомендован для лечения больных ХГС, инфицированных ВГС 1-го генотипа, в качестве одной из опций (уровень доказательности А, класс рекомендаций I) Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL, рекомендации 2014 г.) [5]. Рекомендации Министерства здравоохранения РФ от 2014 г. также включают тройную терапию с ингибиторами протеазы ВГС как первого (телапревир, боцепревир), так и второго (симепревир) поколения [4].

Несмотря на то что сегодня тройная терапия с симепревиrom представляет собой наиболее современную схему лечения ХГС у больных, инфицированных ВГС 1-го генотипа, зарегистрированную в РФ, разработка новых противовирусных препаратов и схем продолжается. Следующим этапом развития противовирусной терапии должно стать внедрение в практику здравоохранения полностью пероральных безинтерфероновых схем, лишенных НЯ, характерных для препаратов ИФН- $\alpha$ .

Одним из вариантов такой терапии является сочетание симепревира с препаратом из группы ингибиторов полимеразы ВГС – софосбувиром  $\pm$  РБВ. В рамках исследования II фазы COSMOS (Combination of Simeprevir and Sofosbuvir in HCV Genotype 1 Infected Patients) нелеченные пациенты и пациенты с нулевым ответом в прошлом получали симепревир + софосбувир 1 раз в сутки  $\pm$  РБВ в течение 12 или 24 нед [23]. Предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности (УВО на 12-й неделе в диапазоне 93–100%) и хорошей переносимости терапии. В настоящее время проводятся исследования III фазы OPTIMIST-1 и OPTIMIST-2 (Optimal Treatment with a Simeprevir and Sofosbuvir Therapy), направленные на изучение эффективности и безопасности схемы симепревир (150 мг 1 раз в день) + софосбувир (400 мг/сут) как при стандартном (12 нед), так и при сокращенном до 8 нед курсе лечения [23]. Изучается и комбинация симепревира с даклатасвиром – препаратом из группы ингибиторов белка NS5A ВГС [24].

Таким образом, ингибиторы протеазы ВГС – первые препараты прямого противовирусного действия, позволившие изменить парадигму лечения ХГС. В дальнейшем они смогут быть эффективным инструментом, применяемым в составе всё более эффективных и безопасных схем противовирусной терапии.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Protease Inhibitors for the Treatment of Chronic Hepatitis C – the Past, Present, and Future

O.O. Znoiko, N.D. Yusechuk, and P.A. Belyi

Understanding of genome structure and life cycle of hepatitis C virus leads to development of direct acting antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C. The addition of first-generation NS3/4A protease inhibitors (telaprevir and boceprevir) to interferon-containing therapy significantly improved treatment results. However triple therapy is associated with increase in adverse events. Therefore we need not only highly effective, but also safe direct acting antiviral drugs. Simeprevir, a second-generation NS3/4A protease inhibitor, is one of such drugs. The article deals with the efficacy and safety of simeprevir addition to double interferon-containing therapy and perspectives of interferon-free therapy of chronic hepatitis C.

*Key words:* liver diseases, chronic hepatitis C, protease inhibitors, simeprevir.