



## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕАЗЫ: НАЧАЛО НОВОЙ ЭРЫ

*Emmet B. Keefe, MD*

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine,  
Stanford University Medical Center, Stanford, California, USA

*Emmet B. Keefe, MD*

Stanford University Medical Center, 750 Welch Road, Suite 210

Palo Alto, CA 94304-1509

Tel: 650-498-5691

Fax: 650-498-5692

EM: [emmet.keefe@romark.com](mailto:emmet.keefe@romark.com)



Сегодня, будучи гепатологом со значительным опытом, я считаю себя свидетелем впечатляющего развития моей специальности. В то время, когда я начинал академическую практику и клинические исследования, вирусы гепатитов еще не были открыты, а вакцины и терапия против вирусных гепатитов были недоступны. Не были доступны также и такие современные методы визуализации, как УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография, а о трансплантации печени как методе лечения острой и хронической печеночной недостаточности можно было только мечтать.

За прошедшие 30 лет достигнут небывалый прогресс в диагностике и лечении многих заболеваний печени, в частности вирусных гепатитов. На настоящий момент идентифицировано 5 гепатотропных вирусов, являющихся причиной гепатитов А, В, С, D, и Е. Первым из этой пятерки был идентифицирован вирус гепатита В, это произошло в 1965 году, за это открытие Baruch Blumberg [1] был удостоен Нобелевской премии. В 1973 году группой ученых во главе со Stephen Feinstone [2] был идентифицирован вирус гепатита А. Эти открытия в последующие два десятилетия привели к разработке и широкому использованию вакцин для профилактики гепатитов А и В и явили эру «ни А-, ни В-гепатита» — посттрансфузионного гепатита, при котором маркеры гепатитов А и В были негативны. Только спустя 15 лет, в 1989 году, вирус гепатита С (HCV) был отделен из плазмы больного «ни А-, ни В-гепатитом» в лаборатории Michael Houghton в сотрудничестве с исследователями из Центра контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), руководимого Daniel Bradley [3]. Это важное открытие послужило толчком к разработке точных методов диагностики гепатита С, составившегося в итоге 90–95% так называемого «ни А-, ни В-гепатита», а также мер скрининга донорской крови и кровезаменителей для профилактики посттрансфузионного гепатита, а впоследствии и методов лечения хронического гепатита С.

Другим значительным событием в гепатологии можно назвать появление информативных методов визуализации: УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, которые расширили диагностические возможности при многих

заболеваниях печени, а также другой патологии органов брюшной полости. Следует отметить и прогресс возможностей интервенционной радиологии — появление трансъюгулярного интрапеченочного шунтирования и химиоэмболизации гепатоцеллюлярной карциномы. Важным шагом вперед стало широкое распространение трансплантации печени одновременно с появлением эффективных иммуносупрессантов, что позволило излечивать многие острые и хронические заболевания печени. Безопасное и эффективное лечение хронического гепатита В стало возможным с одобрением FDA интерферона альфа-2b в (1992 году), и впоследствии, (в 1998-м), ламивудина — первого перорального препарата, а вскоре и улучшенных нуклеозидных аналогов с более высокой эффективностью и низкой частотой лекарственной резистентности к ним.

Хронический гепатит С — важнейшая проблема здравоохранения, поскольку данной патологией поражено, по приблизительным подсчетам, около 170 млн человек по всему миру. Хроническая HCV-инфекция способна прогрессировать в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, что делает хронический гепатит С основным показанием к трансплантации печени в США и во многих других странах [5; 6]. Широкое применение противовирусной терапии при хроническом гепатите началось в 1991 году после одобрения FDA интерферона альфа-2b. Позднее препараты интерферона были одобрены FDA и для лечения хронического гепатита С (интерферон альфа-2a в 1996 году и консенсус-интерферон, или интерферон альфакон-1, в 1997-м), однако эти препараты не получили широкого использования. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) при шестимесячной монотерапии интерфероном достигал 10–15% и ниже у больных с инфекцией 1-го генотипа [7]. Следующим важным шагом в лечении хронического гепатита С было одобрение FDA комбинации интерферон альфа-2b + рибавирин, что увеличило частоту УВО в пилотных исследованиях до 38–43% [7]. Эти исследования показали, что больные с HCV-инфекцией генотипа 1 имели более низкую частоту УВО (приблизительно 30%) и требовали 48-недельного курса терапии, тогда как больные с HCV генотипа 2 и 3 имели более высокую частоту УВО (приблизительно 65%) и требовали только 24-недельного курса терапии. И наконец разработка и одобрение FDA в 2001 году пегинтерферона альфа-2b и в 2002 году — пегинтерферона альфа-2a, которые стали новым стандартом лечения в комбинации с рибавирином, — это привело к еще большему увеличению частоты УВО.

Действующий стандарт лечения хронического гепатита С — пегинтерферон альфа-2a или пегинтерферон альфа-2b + рибавирин в дозах, рассчитанных по весу, — позволил добиться приблизительно 55–65% УВО с учетом всех генотипов [8]. Однако при генотипе 1 HCV-инфекции, являющемся на сегодняшний день самым распространенным вариантом, УВО достигает после 48 недель

комбинированной терапии лишь 42–52%. Таким образом, доступную на настоящий момент терапию нельзя считать адекватной, так как только чуть более половины больных, инфицированных генотипом 1, достигают УВО, кроме того, у многих больных проявляются побочные эффекты терапии, а существующие противопоказания ограничивают или не позволяют вовсе проводить терапию у большой группы больных.

Сейчас гепатология находится на пороге новой эры: появились противовирусные препараты, действующие напрямую на жизненный цикл вируса (DAA-direct acting agents), которые должны значительно повысить частоту УВО, сократить продолжительность курса лечения и сделать возможной терапию у больных всех подгрупп. Целая группа лекарственных препаратов, включая ингибиторы протеазы, ингибиторы полимеразы, ингибиторы циклофилина, иммунные модуляторы и др., сейчас проходит клинические испытания в качестве третьего компонента комбинированной терапии больных с генотипом 1 HCV-инфекции с целью увеличить частоту УВО [9; 10]. Есть надежда, что два новых препарата из группы DAA — теллапревир (telaprevir) и боцепревир (bocoprevir), являющиеся ингибиторами протеазы NS3/4A, — расширят возможности терапии хронического гепатита С в ближайшем будущем. Испытания третьей фазы, исследующие эти препараты, уже завершились, и ожидается, что FDA одобрит их в середине или в конце 2011 года.

Исследования второй фазы telaprevir (750 мг каждые 8 часов) в комбинации с пегинтерфероном альфа-2a и рибавирином позволяют достичь УВО в 60–69% среди больных с HCV генотипом 1, не получавших до этого терапии, и УВО в 51% — у которых предшествующая терапия пегинтерфероном и рибавирином оказалась неудачной (включая 69–76% среди больных с рецидивом и 38–39% среди больных, не ответивших на лечение) [11–13]. В исследованиях третьей фазы, которые еще будут опубликованы, но результаты которых уже анонсированы в летнем пресс-релизе Vertex pharmaceuticals ([www.vrtx.com](http://www.vrtx.com)), — в двух исследованиях УВО был достигнут в 72–75% случаев среди нелегальных больных, и в третьем исследовании — у 65% больных, которые не ответили на предшествующее лечение пегинтерфероном в комбинации с рибавирином.

Во втором пилотном исследовании с комбинацией пегинтерферон + рибавирин + теллапревир участвовали больные, не проходили предварительную терапию. Тех, у кого РНК HCV не определялась на 4-й и 12-й неделях, рандомизировали для лечения пегинтерферон + рибавирин для общей продолжительности лечения в 24 либо 48 недель. В исследовании не было выявлено статистической разницы при сравнении двух курсов разной продолжительности. Эти результаты указывают, что существенной доле больных будет требоваться лишь 24-недельный курс терапии, что представляет очевидный прогресс в лечении хронического

гепатита С. В исследовании с больными, у которых предшествующая терапия была неудачной, УВО составил 86% среди тех, кто продемонстрировал возврат виремии, 57% — среди ответивших частично и 31% — среди ответивших незначительно (менее чем в  $2 \log_{10}$  уменьшение концентрации РНК HCV на 12-й неделе).

В исследованиях третьей фазы использование теллапревира дополнительно к комбинации пегинтерферона альфа-2а и рибавирина сопровождалось возрастанием частоты побочных эффектов, среди которых выделялись такие, как анемия и сыпь, среди этих больных отмечен и более частый отказ от лечения по сравнению с группой получающих стандартное лечение.

Тройная терапия пегинтерферон альфа-2b, рибавирин и боцепревир (800 мг 3 раза в день) увеличивала в исследовании фазы 2 частоту УВО до 75% против 38% по сравнению со стандартной двойной терапией [14]. В исследовании третьей фазы, результаты которого были анонсированы в августовском пресс-релизе Merck ([www.merck.com](http://www.merck.com)), частота УВО достигала 66% среди как наивных больных, так и больных с предшествующей неудачной двойной терапией. Дизайн исследования предусматривал возможность сравнить частоту УВО среди белых американцев и афроамериканцев: УВО составил 69% и 53% соответственно. Использование боцепревира в той же мере ассоциировалось с повышенной частотой побочных эффектов, наиболее клинически значимой из которых была анемия.

Другие препараты — ингибиторы протеазы и новые ингибиторы HCV NS5B и NS5A — находятся на более ранних стадиях разработки и внедрения и ожидаются на рынке приблизительно в ближайшие 4–6 лет. Представляется, что эти лекарства обладают большим потенциалом, выражающимся меньшей частотой резистентности, меньшим количеством побочных эффектов, и более удобным однократным приемом (против трехкратного приема,

требуемого для теллапревира и боцепревира) [9; 10]. Несколькими компаниями совсем недавно были инициированы клинические испытания по исследованию режимов терапии, не включающих интерферон: комбинаций ингибитора протеазы, ингибитора полимеразы и третьего препарата, в качестве которого, как правило, используется рибавирин. Увеличение частоты УВО при добавлении ДАА к пегинтерферону и рибавирину может обеспечить в долгосрочном плане пользу для многих больных, в особенности не ответивших на предшествующую двойную терапию, а будущие режимы лечения, не включающие интерферон, позволят лечить больных, имеющих противопоказания к интерферону либо проявивших интолерантность к нему. Все эти достижения позволят улучшить известные на сегодняшний день долгосрочные исходы терапии интерфероном, такие как замедление прогрессирования фиброза, уменьшение частоты гепатоцеллюлярной карциномы и увеличение ожидаемой продолжительности жизни [15].

Остается нерешенным целый круг вопросов: кому из нелеченых пациентов должна быть сразу назначена тройная терапия; справятся ли практикующие врачи с возросшим числом побочных эффектов во избежание преждевременной отмены препарата и снижения частоты УВО; станет ли проблемой развитие резистентности к этим препаратам; будут ли привержены больные в реальной жизни к трехкратному приему теллапревира или боцепревира; насколько больные и система здравоохранения справятся с ожидаемой высокой стоимостью этих препаратов. Несмотря на эти нерешенные вопросы, гепатологи и их больные с нетерпением ожидают начала новой эры, начинающейся в 2011 году.

## ЛИТЕРАТУРА

- Blumberg B. S., Alter H. J., Visnich S. A «new» antigen in leukaemia sera // JAMA. — 1965. — Vol. 191. — P. 541–546.
- Feinstone S. M., Kapikian A. Z., Purcell R. H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness // Science. — 1973. — Vol. 182. — P. 1026–1028.
- Choo Q. L., Kuo G., Weiner A. J. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // Science. — 1989. — Vol. 244. — P. 359–362.
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C // Liver Int. — 2009. — Vol. 29 (suppl 1). — P. 74–81.
- Perz J. F., Armstrong G. L., Farrington L. A. et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 45. — P. 529–538.
- US Scientific Registry (UNOS). Richmond (VA): United Network for Organ Sharing. Available at: [www.unos.org](http://www.unos.org). Accessed September 10, 2010.
- Ahmed A., Keeffe E. B. Overview of interferon therapy for chronic hepatitis C // Clin. Liver Dis. — 1999. — Vol. 3. — P. 757–773.
- Ghany M. G., Strader D. B., Thomas D. L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 1335–1374.
- Schinazi R. F., Bassit L., Gavegnano C. HCV drug discovery aimed at viral eradication // J. Viral Hepat. — 2010. — Vol. 17. — P. 77–90.
- Lemon S. M., McKeating J. A., Pietschmann T. et al. Development of novel therapies for hepatitis C // Antiviral Res. — 2010. — Vol. 86. — P. 79–92.
- McHutchison J. G., Everson G. T., Gordon S. C. et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360. — P. 1827–1838.
- Hézode C., Forestier N., Dusheiko G. et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360. — P. 1839–1850.
- McHutchison J. G., Manns M. P., Muir A. J. et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 1292–1303.
- 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.
- Kagawa T., Keeffe E. B. Long-term effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C // Hepatitis Research and Treatment. In press.

