

Препараты прямого противовирусного действия в лечении вирусного гепатита С

Т.В. Симанкова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, В.С. Моисеев

Российский университет дружбы народов

Цель. Изучение эффективности и безопасности ингибитора протеазы NS3/4A симепревира у “сложных” больных с HCV-инфекцией.

Материал и методы. Десять пациентов с хронической HCV-инфекцией, в том числе 8 мужчин (средний возраст — $46,8 \pm 12,4$ лет), получали симепревир в дозе 150 мг/сут в течение 12 недель в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 24 недель (у 8 пациентов) или 48 недель (у 2 пациентов, не ответивших на предыдущую противовирусную терапию [ПВТ]). Основаниями для назначения трехкомпонентной ПВТ были отсутствие ответа на предыдущую ПВТ и/или компенсированный цирроз печени.

Результаты. Устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 8 (80%) пациентов, в том числе у 7 (87%) из 8 больных с генотипом 1b, 6 (75%) из 8 больных циррозом печени и всех 6 (100%) пациентов с рецидивом HCV-инфекции после предыдущей двухкомпонентной терапии. Эрадикация HCV ассоциировалась с уменьшением плотности печени на $9,33 \pm 6,3$ кПа ($p < 0,005$). Наиболее частыми нежелательными явлениями были гриппоподобный синдром, снижение массы тела и изменения крови.

Заключение. Симепревир в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином достаточно эффективен и безопасен у пациентов с циррозом печени или рецидивом HCV-инфекции после предыдущей ПВТ и сохраняет актуальность в эпоху безинтерфероновых схем.

Ключевые слова. Цирроз, гепатит С, симепревир, ингибиторы протеаз.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 43-48.

Хронический гепатит С занимает существенное место в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. Уже в 80-е годы прошлого века ВОЗ включила вирусные гепатиты в перечень наиболее опасных инфекционных заболеваний, для борьбы с которыми требуется объединение усилий служб здравоохранения всего мирового сообщества. Хроническая HCV-инфекция ассоциируется с высоким риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), которые характеризуются низкими (менее 5%) показателями 5-летней выживаемости [1-3].

Необходимость в проведении противовирусной терапии (ПВТ) у больных хроническим гепатитом С в настоящее время не вызывает сомнения. Основная цель

ПВТ — достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который позволяет прекратить прогрессирование заболевания печени, предупредить развитие ЦП и его осложнений, включая ГЦК, а также вызвать регресс фиброза печени, даже на его продвинутых стадиях, в том числе ЦП [4]. До недавнего времени стандартом лечения хронического гепатита С была комбинация препаратов пегилированного интерферона и рибавирина (двухкомпонентная схема). Данная схема позволила вылечить огромное количество больных хроническим вирусным гепатитом С во всем мире, однако она имела ряд серьезных недостатков. В первую очередь, это низкая эффективность при инфекции, вызванной HCV 1-го генотипа, и “продвинутых” стадиях фиброза печени, высокая частота нежелательных реакций (гриппоподобный синдром, гематологические изменения, депрессия, тиреоидит, снижение массы тела, выпадение волос и др.), невозможность назначения при ЦП класса В и С по Чайлду-Пью и ряде сопутствующих заболеваний. В последние годы постоянно идет разработка новых, более эффективных и безопасных противовирусных препаратов и режимов лечения хронического гепатита С. Более глубокое изучение биологии вируса позволило выделить ряд специфических белков, принимающих непосредственное участие в его репликации. Данные белки стали мишенью для новых препаратов прямого противовирусного действия, в том числе ингибиторов протеазы [5-9].

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности ингибитора протеазы NS3/4A симепревира у “сложных” больных с HCV-инфекцией (ЦП, отсутствие ответа на двухкомпонентную схему ПВТ).

Материал и методы

Среди 80 пациентов с хронической HCV-инфекцией, получавших ПВТ на основе интерферона, были отобраны 10 человек, в том числе 8 мужчин (средний возраст — $46,8 \pm 12,4$ лет), у которых применяли симепревир в дозе 150 мг/сут в течение 12 недель в комбинации с пегилированным интерфероном α -2a в дозе 180 мкг/нед и рибавирином в дозе 1000-1200 мг/сут в зависимости от массы тела в течение 24 недель (у 8 пациентов) или 48 недель (у 2 пациентов, не ответивших на предыдущую ПВТ). Основаниями для назначения трехкомпонентной схемы ПВТ были отсутствие ответа на предыдущую ПВТ и/или компенсированный ЦП.

Средняя масса тела составила $87,0 \pm 17,4$ кг; у 5 из 10 пациентов имелись избыточная масса тела или ожирение (индекс массы тела — $27,2 \pm 3,55$ кг/м²). Сопутствующие заболевания включали в себя сахарный диабет 2 типа у 2

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГKB №64

ТАБЛИЦА 1. Безопасность трехкомпонентной схемы с симепревиrom и терапии пегилированным интерфероном и рибавирином

	Симепревив + ПР (n=10)	Симепревив + ПР (n=6; пациенты, не ответившие на преды- дущую терапию)	ПР (n=6; на фоне предыдущего курса ПВТ)
Пациенты с ≥ 1 серьезным НЯ, n (%)*	1 (10,0)	0	0
Снижение дозы из-за НЯ или лабораторных отклонений	2 (20,0)	2 (33,3)	2 (33,3)
Лабораторные отклонения, n (%)			
Нейтропения	7 (70,0)	4 (66,6)	4 (66,6)
Нейтрофилы $0,5-0,75 \times 10^9/\text{л}^{**}$	1 (10,0)	0	0
Тромбоцитопения	8 (80,0)	4 (66,6)	4 (66,6)
Тромбоциты $20-50 \times 10^9/\text{л}$	0	0	0
Анемия	6 (60,0)	2 (33,3)	2 (33,3)
Гемоглобин $\leq 85 \text{ г/л}^{***}$	3 (30,0)	0	0
Любая сыпь, n (%)*	1 (10,0)	0	0
Зуд	1 (10,0)	0	0
Фоточувствительность	0	0	0
Повышение билирубина	5 (50,0)	4 (66,6)	4 (66,6)

Примечание: П – пегилированный интерферон α -2a, Р – рибавирин, НЯ – нежелательное явление. *Госпитализация по поводу отслойки сетчатки через 5 месяцев после завершения тройной терапии с полным восстановлением зрения. **Нейтропения потребовала назначения Филграстима. ***Потребовалось назначение препаратов эритропоэтина. *У одного пациента сыпь была связана с пищевой аллергией.

пациентов, артериальную гипертензию у 2 и желчнокаменную болезнь у 1 (холецистэктомия в анамнезе). Средняя длительность HCV-инфекции составила $19,0 \pm 9,9$ лет. У 8 пациентов определялся генотип 1b HCV, у 1 – одновременно генотип 1a, у 1 – только генотип 1a. У 7 пациентов оказалась неэффективной предыдущая терапия пегилированным интерфероном и рибавирином (у 6 из них развился рецидив HCV-инфекции в течение 6 месяцев после завершения ПВТ, а у 1 – наблюдался “нулевой” ответ). Всем пациентам перед началом трехкомпонентной терапии с симепревиrom была проведена эластометрия печени с помощью аппарата Фиброскан®. Среднее значение плотности печени составило $22,27 \pm 11,39$ кПа. Компенсированный ЦП (класс А по Чайлд-Пью) диагностировали у 8 пациентов с плотностью печени $12,5$ кПа и более ($24,03 \pm 10,10$ кПа) [10]. У двух пациентов степень фиброза печени соответствовала F2 по METAVIR ($8,1 \pm 1,2$ кПа). У 5 пациентов проведена биопсия печени. У 3 больных выявили формирование ложных долек, у 1 – ступенчатые некрозы, у 2 – фиброз (F2 по METAVIR). Распределение по генетическому полиморфизму гена ИЛ-28В *rs12979860* было следующим: СС генотип – у 1, СТ – у 6, ТТ – у 3. У 4 больных определялась низкая вирусная нагрузка (менее 800000 МЕ/мл). Среднее число лейкоцитов составило $5,57 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – $192,4 \pm 42,8 \times 10^9/\text{л}$, содержание гемоглобина – $151,5 \pm 17,2$ г/л, альбумина – $39 \pm 3,09$ г/л, АЛТ – $90,3 \pm 33,5$ Ед/л.

Результаты

УВО был достигнут у 8 (80%) пациентов, в том числе у 7 (87%) из 8 больных с генотипом 1b, 6 (75%) из 8 больных ЦП и всех 6 (100%) пациентов с рецидивом HCV-инфекции после предыдущей двухкомпонентной терапии. Авиремия через 2 недели после начала ПВТ (нижний предел определения < 25 МЕ/мл) наблюдалась у 5 (50%) пациентов, ранний вирусологический ответ был отмечен у всех больных (100%). У 2 (20%) пациентов с ЦП развился рецидив инфекции через 8 недель после завершения ПВТ. У обоих пациентов имелись другие неблагоприятные факторы, снижающие вероятность ответа на ПВТ, в том числе сахарный диабет у 1

и наличие двух субгенотипов вируса (1a и 1b).

У пациентов с эрадикацией HCV во время лечения отмечалось уменьшения плотности печени на $9,33 \pm 6,3$ кПа ($p < 0,005$), в то время как при рецидиве инфекции плотность печени не изменилась. У пациентов, ответивших на ПВТ, активность АЛТ снизилась с $90,3 \pm 33,5$ до $21,6 \pm 12,9$ Ед/л ($p < 0,005$).

Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися у всех пациентов, были гриппоподобный синдром, снижение массы тела (в среднем на $6,7 \pm 4,3$ кг) и гематологические изменения (табл. 1). Реакции в месте введения пегинтерферона отмечались у 5 больных, снижение настроения – у 5, депрессия, потребовавшая специальной терапии, – у 1, кожный зуд – у 1.

Обсуждение

В данном исследовании УВО был достигнут у 80% пациентов, в том числе у 75% больных ЦП и всех пациентов с рецидивом HCV-инфекции, развившимся после предыдущей двухкомпонентной ПВТ, что соответствует данным крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Эра препаратов прямого противовирусного действия в лечении хронического гепатита С началась в 2011 году, когда были разработаны два первых ингибитора протеазы HCV – теллапревир и боцепревив (табл. 2). Ингибиторы протеазы первого поколения использовали только в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином. Трехкомпонентная терапия позволила увеличить частоту УВО у некоторых категорий пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, до 86%, однако у пациентов с “нулевым” ответом на предыдущую терапию частота его составляла лишь 41% [11,12]. Кроме того, включение боцепревира и теллапревира в схему ПВТ сопровождалось дополнительными нежелательными явлениями, такими как сыпь, анальные симптомы, плохо контролируемая анемия, что в части случаев вынуждало прекра-

ТАБЛИЦА 2. Препараты прямого противовирусного действия

Группа	Препараты	Механизм действия
Ингибиторы протеазы NS3/NS4A		Препятствуют сборке вируса
Первое поколение*	Боцепревир, теллапревир	
Второе поколение	Асунапревир, Симепревир, Паритапревир**	
Ингибиторы NS5A	Даклатасвир, Омбитасвир**, Ледипасвир	Препятствуют выходу вируса из клетки
Ингибиторы NS5B полимеразы		Блокируют репликацию вируса
Нуклеотидные	Софосбувир	
Ненуклеотидные	Дасабувир**	

Примечание: *не рекомендованы к широкому применению (европейские рекомендации); **в составе препарата Викиейра Пак

щать лечение. К недостаткам этих препаратов относят взаимодействие с другими лекарственными средствами, высокий риск развития лекарственной резистентности и неудобство применения, снижающее приверженность пациентов к ПВТ [13,14].

Применение симепревира, который относят к ингибиторам протеазы второго поколения, позволило уменьшить частоту побочных эффектов и увеличить частоту достижения УВО. Симепревир назначают в дозе 150 мг один раз в сутки на 12 недель. Он имеет преимущества перед теллапревиром и боцепревирином не только по фармакокинетике, но и по эффективности и безопасности [15]. Как и другие препараты этой группы, симепревир рекомендуют применять для лечения HCV-инфекции, вызванной вирусами 1-го и 4-го генотипа, у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая ЦП). Частота УВО при трехкомпонентной терапии с симепревирином в разных группах больных достигает 80-91%, а у пациентов с ЦП – 60-80% [16-19]. Нежелательные явления при лечении симепревирином встречались редко и служили причиной прекращения лечения в среднем в 1,5% случаев.

При изучении эффективности и безопасности симепревира в сочетании с пегинтерфероном и рибавирином у пациентов с рецидивом HCV-инфекции, развившимся после предыдущего курса ПВТ на основе интерферона, УВО наблюдался в целом в 79,2% случаев (200/260). У пациентов с “продвинутой” стадией фиброза частота его была несколько ниже – 74,4% (29/39) [16]. В исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 у первичных пациентов УВО был достигнут в 80% (210/264) и 81% (209/257) случаев, соответственно. Однако у пациентов со стадией фиброза печени F4 частота УВО составила всего 60% (29/48) [17,18].

Безопасность и переносимость трехкомпонентной терапии с симепревирином в большинстве случаев аналогичны таковым двухкомпонентной схемы лечения [20]. В нашем исследовании частота нежелательных явлений не отличалась на фоне предыдущей терапии пегилированным интерфероном и рибавирином и у тех же больных на фоне трехкомпонентной терапии с симепревирином, хотя число пациентов было небольшим, поэтому статистический анализ не проводился. Однако по данным крупных исследований, большинство нежелательных эффектов трехкомпонентной схемы ПВТ связаны с действием интерферона [16-18]. Следует отметить, что добавление симепревира к пегинтерферону и рибавирину позволяет сократить длительность ПВТ до 24 недель,

что улучшает переносимость терапии и повышает приверженность больных.

В нашем исследовании плотность печени достоверно снизилась у больных, ответивших на ПВТ, что могло быть связано не только с уменьшением фиброза, но и со снижением активности печеночного процесса. После устранения этиологического фактора заболевания печени, в частности эрадикации HCV, возможен регресс фиброза печени, что было неоднократно показано с помощью не только эластометрии печени, но и парных биопсий печени при двухкомпонентной ПВТ [21,22]. Мы не проводили повторную биопсию печени. В настоящее время еще мало данных о влиянии препаратов прямого противовирусного действия на динамику фиброза печени. Однако можно ожидать, что фиброз печени может уменьшиться после устранения повреждающего фактора, т.е. HCV, как это происходит при двухкомпонентной ПВТ с применением интерферона.

Таким образом, симепревир в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином достаточно эффективен и безопасен у сложной категории пациентов (с ЦП или рецидивом HCV-инфекции после предыдущей ПВТ) и сохраняет актуальность в эпоху безинтерфероновых схем. Симепревир является единственным ингибитором NS3/NS4A, который можно применять в составе схем ПВТ на основе интерферона и без интерферона [23]. В безинтерфероновых схемах симепревир сочетают с ингибитором белка NS5B софосбувиром. В исследовании II фазы COSMOS оценивали эффективность и безопасность симепревира в комбинации с софосбувиром у первичных пациентов с 1 генотипом HCV и распространенным фиброзом печени (F3-F4 по шкале METAVIR), а также у больных с различными стадиями фиброза печени (от F0 до F4 по шкале METAVIR), не ответивших на предыдущее лечение. Частота УВО составила в целом 93% [24].

Особенностью ингибиторов протеаз является риск развития лекарственной резистентности, которая может сформироваться во время ПВТ и быть причиной неэффективности лечения. В нашем исследовании только у 2 пациентов наблюдался рецидив HCV-инфекции. У одного из них была выявлена мутация, ассоциирующаяся с резистентностью к ингибиторам протеаз.

Пациентка Т., 70 лет. Диагноз: цирроз печени вирусной этиологии (HCV), класс А по Чайлд-Пью (5 баллов), 1b генотип, высокая вирусная нагрузка ($1,1 \times 10^6$ МЕ/мл), компенсированный сахарный диабет 2 типа. Впервые антитела к HCV выявлены в 2014 г. Вероятный путь заражения –

трансфузия крови во время родов около 40 лет назад. По данным эластометрии печени до начала ПВТ стадия фиброза печени соответствовала F4 (26,0 кПа) по шкале METAVIR. При анализе полиморфизма гена IЛ-28В rs 12979860 выявлен генотип СТ. До ПВТ активность АСТ составляла 80 Ед/л (норма 0-31 Ед/л), АЛТ – 93 Ед/л (норма 0-31 Ед/л). В 2015 г. проведена ПВТ симепревиrom в дозе 150 мг/сут в течение 12 недель, пегилированным интерфероном- α 2а в дозе 180 мкг подкожно один раз в неделю в течение 24 недель и рибавирином в дозе 1200 мг/сут в течение 24 недель. Авиремия была достигнута уже на 2-й неделе лечения и сохранялась на протяжении всего курса ПВТ. Активность АСТ и АЛТ нормализовалась на первой неделе лечения. Со 2-й недели терапии отмечались анемия (минимальная концентрация гемоглобина – 82 г/л), тромбоцитопения (минимальное число тромбоцитов – 67×10^9 /л), лейкопения (абсолютное число нейтрофилов – 1488-897 в мм³), а также гриппоподобный синдром после каждой инъекции пегинтерферона, гиперестезия кожных покровов, сухость слизистых оболочек, артралгии, миалгии, выраженные слабость и утомляемость. Через месяц после завершения 24-недельной ПВТ все показатели крови нормализовались. Через 2 месяца развился рецидив HCV-инфекции (генотип 1b, вирусная нагрузка 11×10^3 МЕ/мл, повышение активности АСТ и АЛТ в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы). При генетическом анализе выявлена мутация D168V, сопровождающаяся резистентностью HCV 1b генотипа к ингибиторам протеазы NS3/4A. В настоящее время планируется проведение безинтерфероновой ПВТ с использованием софосбувира и даклатавира.

Даклатасвир – это ингибитор вирусного белка NS5A (табл. 2). Он блокирует HCV в клетках и препятствует его размножению и выделению в кровь, что позволяет предотвратить распространение вируса в организме. Препарат характеризуется высокой активностью в отношении всех генотипов вируса (пангенотипической), низкой частотой межлекарственных взаимодействий и удобством применения (один раз в день) [25]. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует применение комбинации даклатавира и софосбувира в качестве терапии выбора у пациентов, инфицированных различными генотипами HCV. Данная схема характеризуется высокими эффективностью и безопасностью, хорошей переносимостью и низким потенциалом развития лекарственной резистентности [26,27]. Ее можно применять у пациентов с декомпенсированным ЦП и после трансплантации печени [28].

Софосбувир – ингибитор белка NS5B (вирусной РНК-полимеразы), играющего ключевую роль в репликации HCV [29]. Основанием для внедрения препарата в широкую клиническую практику послужили результаты 4 клинических исследований III фазы. В трех рандомизированных исследованиях (FISSION, POSITRON и FUSION) изучали эффективность препарата у пациентов с генотипами 2 или 3 HCV, не получавших до этого другой терапии, прекративших терапию интерфероном из-за тяжелых побочных реакций или не ответивших на нее. УВО оценивали через 12 недель после завершения терапии. В исследовании NEUTRINO эффективность софосбувира оценивали у пациентов с генотипами 1, 4, 5 и 6 HCV [30].

В исследовании FUSION были включены пациенты с

генотипами 2 и 3 HCV, не ответившие на предыдущую ПВТ на основе интерферона. Им назначали софосбувир и рибавирин на 12 или 16 недель. Увеличение длительности ПВТ привело к повышению частоты УВО с 86% до 94% у пациентов с генотипом 2 HCV и с 30% до 62% у больных с генотипом 3 вируса. Во время исследования только 1 (0,5%) пациент прекратил терапию из-за нежелательных явлений [31]. Целью исследования POSITRON было сравнение эффективности терапии софосбувиром и плацебо в комбинации с рибавирином у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV при непереносимости препаратов интерферона или при наличии противопоказаний к их назначению. В группе плацебо и рибавирина УВО не был достигнут ни у одного пациента, в то время как в группе софосбувира и рибавирина частота его составила 93% у пациентов с генотипом 2 HCV и 61% у больных с генотипом 3 [32]. В исследовании FISSION сравнивали эффективность 12-недельной комбинированной терапии софосбувиром и рибавирином и 24-недельной терапии пегинтерфероном α -2а и рибавирином у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV. В основной группе УВО был достигнут у 97% и 56% больных с генотипами 2 и 3 HCV, соответственно, а в группе сравнения – у 78% и 63%. При этом нежелательные явления, потребовавшие прекращения приема любого из исследуемых препаратов, отмечались у 3 (1,2%) пациентов, получавших софосбувир и рибавирин, и 29 (11,9%) больных, которым проводилась стандартная терапия [31]. В исследовании NEUTRINO пациенты с генотипами 1, 4, 5 и 6 HCV получали терапию софосбувиром, пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 12 недель. В целом УВО был достигнут у 91% больных, в том числе у 89% – с генотипом 1 HCV, у 9% – с генотипом 4, у 2% – с генотипом 5 или 6. Во время исследования лишь 8 (0,33%) пациентов были вынуждены прекратить терапию в связи с развитием нежелательных явлений [32].

Серьезные и тяжелые нежелательные реакции во всех исследованиях софосбувира наблюдались очень редко. К основным побочным эффектам препарата относят утомляемость, головную боль, тошноту и бессонницу. Гриппоподобные симптомы в исследовании FISSION были зарегистрированы у 18% пациентов, получавших пегинтерферон, и только 3% больных группы софосбувира, депрессия – у 14% и 5%, соответственно. При лечении софосбувиром и рибавирином гематологические побочные эффекты также встречались реже. Снижение концентрации гемоглобина <100 г/л наблюдалось у 9% и 14% больных в группах софосбувира и пегинтерферона, соответственно, <85 г/л – у 1% и 2%. Снижения числа нейтрофилов <750 в мм³ не было отмечено ни у одного пациента из группы софосбувира, в то время как в группе пегинтерферона оно отмечалось в 12% случаев, а у 2% пациентов число нейтрофилов снизилось <500 в мм³. У 1–7% больных, получавших комбинированную терапию пегинтерфероном и рибавирином, снижалось число лимфоцитов и тромбоцитов, в то время как при применении комбинации

софосбувира и рибавирина снижения числа этих форменных элементов крови не выявлено ни у одного больного. В целом частота побочных эффектов при лечении софосбувиром составила 5%. На основании результатов 4 исследований Американская администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) одобрила применение софосбувира в составе комбинированной терапии у пациентов с генотипами 1–4 HCV [34].

Еще более обнадеживающие результаты были получены при применении фиксированной комбинации софосбувира (400 мг) и ингибитора NS5A ледипасвира (60 мг) с рибавирином. Двенадцатинедельная терапия оказалась эффективной у 100% пациентов с генотипом 1 HCV, в том числе не ответивших на предыдущую ПВТ и с выраженным фиброзом печени [35]. Исключение рибавирина из данной комбинации привело к снижению частоты УВО в среднем до 97% (у больных с циррозом печени – до 70%), но позволило значительно улучшить переносимость терапии – почти у половины пациентов отсутствовали побочные эффекты.

В целом результаты клинических исследований софосбувира как в комбинации с интерфероном, так и без интерферона свидетельствуют о низкой частоте побочных эффектов, в том числе за счет сокращения сроков лечения, возможности 12-недельного курса ПВТ у значительной части больных, высокой частоте УВО у пациентов с различными генотипами HCV, отсутствии выраженного негативного влияния на качество жизни пациентов. Важным аспектом применения софосбувира является минимальный риск развития лекарственной резистентности вируса к этому препарату.

У второго пациента, не ответившего на трехкомпонентную ПВТ с симепревиrom, генетическое тестирование для исключения лекарственной резистентности не проводилось. У пациента определялись два субгенотипа HCV – 1b и 1a, а во время ПВТ удалось добиться эрадикации только вируса 1b генотипа.

Пациент С., 38 лет. Диагноз: цирроз печени вирусной этиологии (HCV), класс А по Чайлду-Пью (6 баллов), 1b+1a генотип, низкая вирусная нагрузка. Инфицирован 24 года назад предположительно половым путем. До ПВТ стадия фиброза печени соответствовала F4 (29,1 кПа) по шкале METAVIR. Выявлен генотип СТ гена ИЛ-28V *rs 12979860*. Учитывая длительность HCV-инфекции, наличие ЦП, сочетание двух субгенотипов HCV, в 2014–2015 гг. проведена ПВТ симепревиrom в дозе 150 мг/сут в течение 12 недель, пегилированным интерфероном α -2a в дозе 180 мкг подкожно один раз в неделю в течение 48 недель, рибавирином в суточной дозе 1000 мг в течение 48 недель. Авиремия была достигнута на 4-й неделе лечения и сохранялась на протяжении всего курса ПВТ. Во время лечения отмечалось повышение содержания общего билирубина до 31 мкмоль/л (норма 3,4–21 мкмоль/л) и прямого билирубина до 8,8 мкмоль/л (норма 0–3,4 мкмоль/л) в первые 8 недель, сохранялась исходно повышенная активность АСТ максимум до 121 Ед/л (норма 0–37 Ед/л) и АЛТ максимум до 106 Ед/мл (норма 0–41 Ед/л) на протяжении всего курса терапии. С 16-й по 48-ю неделю определялись снижение концентрации гемоглобина до 85 г/л, незначительная тромбоцитопения (минимальное число тромбоцитов 56×10^9 /л). С

4-й по 32-ю неделю снижение числа нейтрофилов до 1335 – 665 в мм^3 . На 32-й неделе терапии нейтропения достигла тяжелой степени (432 в мм^3), что послужило основанием для дополнительного назначения препаратов, стимулирующих лейкопоз. Другие побочные эффекты включали в себя гриппоподобный синдром в первые недели лечения, сухой кашель, гиперестезию кожи и слизистых оболочек, утомляемость. Пациент продолжал работать в течение всего курса ПВТ. Общее качество жизни по субъективной оценке изменилось незначительно. Через 2 месяца после завершения ПВТ рецидив HCV-инфекции (генотип 1a, вирусная нагрузка – 21904 МЕ/мл, повышение активности АСТ, АЛТ в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы). Кроме того, у пациента появились признаки печеночной энцефалопатии в виде нарастания заторможенности и инверсии сна, в связи с чем парентерально вводили L-орнитин-аспартат. В сентябре 2015 г. начата 24-недельная безинтерфероновая терапия препаратом Вике́йра Пак и рибавирином. Авиремия достигнута на 2-й неделе. Снижения концентрации гемоглобина и числа эритроцитов и тромбоцитов не отмечается. На 3-й неделе терапии наблюдалась небольшая гипербилирубинемия (общий билирубин – 28 мкмоль/л), сопровождающаяся кожным зудом. После добавления урсодезоксихолиевой кислоты содержание билирубина нормализовалось, зуд уменьшился. В остальном переносимость удовлетворительная.

Вике́йра Пак – это фиксированная комбинация 12,5 мг омбитасвира (ингибитора NS5A), 75 мг паритапревира (ингибитора NS3/4A протеазы), усиленного 50 мг ритонавира, и 250 мг дасабувира (ненуклеозидного ингибитора NS5B полимеразы). Препарат был зарегистрирован на основании 6 рандомизированных клинических исследований III фазы, в которых частота УВО составила 95–100% у пациентов, инфицированных HCV 1a и 1b генотипов, в том числе у получавших и не получавших ранее ПВТ, и больных с компенсированным ЦП. Вирусологическая неэффективность отмечалась менее чем у 2%, а более 98% больных, участвовавших в клинических исследованиях, завершили полный курс терапии. В клинических исследованиях II фазы излечение HCV-инфекции было достигнуто у 97% больных, перенесших трансплантацию печени, и 92% ВИЧ-инфицированных пациентов с HCV-коинфекцией [36].

Безопасность оценивали на основании объединенных данных клинических исследований II и III фазы более чем у 2600 пациентов, получавших препарат Вике́йра Пак с рибавирином или без него. У пациентов, принимавших препарат Вике́йра Пак в сочетании с рибавирином, наиболее частыми побочными реакциями (более чем у 20% пациентов) были усталость и тошнота. Из-за побочных реакций лечение прекратили или прервали 1,2% (25/2044) и 1,3% (27/2044) пациентов, соответственно. У 7,7% (158/2044) больных была снижена доза рибавирина. Профиль безопасности препарата Вике́йра Пак и рибавирина у пациентов с ЦП и без ЦП не отличался. В клиническом исследовании, в котором препарат Вике́йра Пак применяли без рибавирина, единственной побочной реакцией был зуд. Частота полного прекращения терапии или перерывов в лечении из-за побочных реакций составила всего 0,3% (2/588) и 0,5% (3/588), соответственной [37].

В многоцентровом открытом исследовании TURQUOISE-III изучали эффективность и безопасность 12-недельной терапии препаратом Викеира Пак без рибавирина у 60 взрослых пациентов с HCV 1b генотипа и компенсированным циррозом печени, ранее не получавших ПВТ или не ответивших на предыдущую терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. УВО через 12 недель после завершения ПВТ был достигнут у всех пациентов. Ни один из них не прерывал лечение из-за нежелательных явлений. Наиболее частыми побочными эффектами (>10%) были утомляемость (22%), диарея (20%) и головная боль (18%) [38].

Таким образом, препараты с прямым противовирусным действием характеризуются высокой эффективностью и прекрасной безопасностью и могут применяться в составе схем на основе интерферона и без интерферона у широкого круга больных с хронической HCV-инфекцией.

- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YI, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45(4):529-38.
- Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика. Вирусные гепатиты 2000; 2(3):5-6.
- World Health Organization. Global Alert and Response: Hepatitis C. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index1.html>
- Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. *Hepatology* 2009;50:1351-59.
- Drenth JPH. HCV Treatment — no more room for interferonologists? *N Engl J Med* 2013;368:1931-2.
- Kuntzen T, Timm J, Berical A, et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology* 2008;48(6):1769-78.
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-38.
- Romano K, Ali A, Schiffer C. Avoiding drug resistance against HCV NS3/4A protease inhibitors. [abstract 17]. *Antiviral Therapy* 2010;15(Suppl 2):A1-A189.
- FDA Approves Incivek (telaprevir) for People with Hepatitis C. Vertex Press Releases 2011, May 23.
- Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Bio* 2008;32:58-67.
- Aghemo A. 24th Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Istanbul, Turkey, 2015, 12-15 March.
- Heim MH. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. *Nat Rev Immunol* 2013;13:535-42.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2405-2416
- Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1195-206.
- You DM, Pockros PJ. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(18):2581-9.
- Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-79.
- Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alpha 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-13.
- Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414-26.
- Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:27-35.
- Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Kraiden M, Bain VG, Peltekian K, et al. Peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Gut* 2006;55(11):1631-8.
- D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphology in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013; 59:251-6.
- Vergniol J, Foucher J, Terrebbonne E, Bernard PH, Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients

- with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970-9.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatology* 2015; 63:199-236.
- Jacobson IM. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC-438) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study. Program and abstracts of American Association for the Study of Liver Diseases The Liver Meeting. 2013, Abstract LB-3.
- Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010;465:96-100.
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in patients infected with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology* 2015;61:1127-35.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21.
- Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir, sofosbuvir and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY1 study. *J Hepatol* 2015;62: S261 [Abstract L08].
- Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(1):121-30.
- <http://www.gilead.com/news/press-releases>.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368(20):1867-77.
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *Gastroenterology* 2014;370:1993-2001.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87.
- U.S. Food and Drug Administration Approves Gilead's Sovaldi™ (Sofosbuvir) for the Treatment of Chronic Hepatitis C December 6, 2013. <http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-sovaldi-chronic-hepatitis-c-3986.html>.
- Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Once daily sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination with or without ribavirin: the ELECTRON study. *Hepatology* 2013;58(Suppl):243A-4A.
- <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=63597>.
- <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspxhttp://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427530.htm/>.
- Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64(2):301-7.

Direct-acting antiviral agents in the treatment for chronic hepatitis C

T.V. Simankova, O.S. Arisheva, I.V. Garmash, V.S. Moiseev

Aim. To evaluate an efficacy and safety profile of simeprevir (NS3/4A protease inhibitor) in difficult-to-treat patients infected with hepatitis C virus (HCV).

Material and methods. Ten patients with chronic hepatitis C (8 male, average age 46,8±12,4 years) were treated with simeprevir (150 mg once daily, orally) and pegylated interferon (peg-INF) alfa 2a/ribavirin for 12 weeks followed by 12 weeks (in 8 patients) or 36 weeks (in 2 patients) treatment with peg-INF alfa-2a and ribavirin. A triple therapy was prescribed because of inefficacy of previous antiviral therapy course and/or compensated cirrhosis.

Results. Sustained virological response (SVR) was achieved in 8 (80%) patients, including 7 (87%) patients with GT1b, 6 (75%) patients with cirrhosis and 6 (100%) patients with relapse after previous treatment (peg-INF/ ribavirin). SVR was associated with decrease in liver stiffness by 9.33±6.3 kPa (p<0.005). The most frequent adverse events were flu-like symptoms, weight loss and blood changes.

Conclusions. Simeprevir in combination with peg-INF and ribavirin is effective and safe in patients with cirrhosis or relapse after previous antiviral therapy, and remains relevant in the era of INF-free regimens.

Keywords. Cirrhosis, hepatitis C virus infection, simeprevir, protease inhibitor.

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 43-48.