

# Перспективы применения новых противовирусных препаратов в лечении HCV-инфекции

**Д**ля лечения хронического гепатита С (ХГС) разрабатываются различные лекарственные препараты, включая аналоги рибавирина, ингибиторы протеазы и полимеразы, силимарин и др. Настоящая статья представляет собой обзор недавно завершившихся исследований, в которых была показана эффективность этих новых противовирусных лекарственных средств.

Цель лечения ХГС — не подавление, а эрадикация вируса, что является ключевым отличием от противовирусной терапии при хроническом гепатите В и ВИЧ-инфекции. Для посттрансляционного процессинга и репликации HCV используется протеаза NS3 и полимеразу NS5; эти молекулы и стали мишенью для разработки новых противовирусных препаратов.

Протеаза HCV является сериновой протеиназой с каталитическим сайтом, двумя субстратсвязывающими сайтами, NS4A-связывающим сайтом; сайтом, распознающим субстрат протеиназы NS2/NS3; сайтом, связывающим однопочечную РНК, и цинксвязывающим сайтом. Это предоставляет множество потенциальных путей ингибирования данного фермента и блокирования посттрансляционного процессинга РНК HCV.

NS5B является РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp), необходимой для репликации вируса. Этот фермент имеет каталитический сайт для связывания нуклеотида и по крайней мере четыре других сайта, с которыми могут связываться нуклеозидные молекулы, вызывая их аллостерическую перестройку.

## Ингибиторы протеазы

Ингибиторы протеазы прерывают посттрансляционный процессинг путем блокирования каталитического сайта (например, теллапревир, боцепревир, ITMN191) или взаимодействия NS3/NS4A (например, АСН-806). В первом исследовании с применением ингибитора протеазы у человека препарат обеспечивал быстрое и выраженное снижение вирусной нагрузки (Lamagre et al., 2003). Тем не менее испытания препарата были прекращены, после того как в экспериментах на животных была обнаружена его кардиотоксичность. В последующие годы разработка ингибиторов протеазы значительно ускорилась, и два представителя класса — теллапревир и боцепревир — сегодня вошли в III фазу клинических исследований.

Теллапревир (VX-950) — пероральный ингибитор протеазы HCV. Эффективность препарата при ХГС была продемонстрирована в нескольких исследованиях II фазы.

Исследование PROVE-1 проводилось в США и включило 250 пациентов с ХГС I генотипа, не получавших ранее терапии. Больных рандомизировали на 4 группы: 12 нед теллапревир 750 мг каждые 8 ч + пегилированный интерферон (пегинтерферон)  $\alpha 2a$  и рибавирин, затем еще 12 нед — только пегинтерферон и рибавирин; 12 нед теллапревир + пегинтерферон и рибавирин, затем еще 36 нед — только пегинтерферон и рибавирин; 12 нед теллапревир + пегинтерферон и рибавирин; контроль — пегинтерферон и рибавирин в течение 48 нед. В группах теллапревир ранний вирусологический ответ (РВО) был достигнут у 81, 81 и 59% пациентов соответственно по сравнению с 11% в контрольной группе. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) при лечении теллапревиром наблюдался у 61, 67 и 35% больных соответственно (в группе контроля — у 41%). Побочные эффекты, ставшие причиной отмены лечения, чаще развивались в группах теллапревир; наиболее частым побочным эффектом была сыпь (McHutchinson et al., 2009).

В европейское исследование PROVE-2 включили 323 ранее не леченных пациента с ХГС I генотипа. Рандомизация

проводилась также на 4 группы: 12 нед теллапревир 750 мг каждые 8 ч + пегинтерферон  $\alpha 2a$  и рибавирин, затем еще 12 нед — только пегинтерферон и рибавирин; теллапревир + пегинтерферон и рибавирин 12 нед; теллапревир + пегинтерферон 12 нед; контроль — пегинтерферон и рибавирин 48 нед. Показатели УВО составили 69, 60, 36 и 46% соответственно, при этом первые две группы теллапревир значительно превосходили контроль. Среди пациентов, получавших теллапревир на протяжении 12 нед, сыпь развилась примерно у 50% и стала причиной досрочного выхода из исследования 3-7% больных (Hezode et al., 2009). Результаты данного исследования продемонстрировали значимость включения рибавирина в схему лечения.

В исследовании PROVE-3 тройная терапия (теллапревир 750 мг каждые 8 ч + пегинтерферон и рибавирин 12 или 24 нед, затем только пегинтерферон и рибавирин 12 или 36 нед) позволила достичь УВО у 51-52% пациентов (Manns et al., 2009). УВО был получен у 69-76% больных с рецидивом и у 38-39% пациентов, не ответивших на предыдущее лечение.

В одном из ранних исследований, в котором теллапревир использовался в монотерапии, было установлено быстрое появление теллапревиррезистентных вариантов HCV — в пределах 14 дней от начала лечения (Sarrazin et al., 2007). Наблюдение за пациентами на протяжении 3-7 мес после приема последней дозы выявило восстановление «дикого» типа вируса, однако некоторые теллапревиррезистентные варианты персистировали как доминантные. Учитывая эти результаты, в последующих исследованиях теллапревир и других противовирусных препаратов прямого действия монотерапию ограничивали 3 днями. Сочетанное применение пегинтерферона и рибавирина с теллапревиром предотвращает развитие лекарственно-резистентных вариантов и в настоящее время является стандартной схемой, которая используется в разработке всех противовирусных препаратов прямого действия.

Боцепревир (SCH-503034) — еще один ингибитор протеазы, значительно продвинувшийся в клинических испытаниях. В исследовании SPRINT-1 включили 595 ранее не леченных пациентов с ХГС I генотипа. Боцепревир назначили в дозе 800 мг 3 р/сут в составе трех схем лечения с пегинтерфероном  $\alpha 2b$  и рибавирином; в контрольной группе использовали только пегинтерферон  $\alpha 2b$  и рибавирин. Частота достижения УВО составила 74% в одной из групп боцепревира и 38% в группе контроля. Во всех группах основные побочные эффекты проявлялись в виде общей слабости, тошноты и головной боли (Kwo et al., 2008). Более поздний анализ этого исследования показал, что РВО ассоциировался с более высокой вероятностью УВО независимо от длительности лечения (24 или 48 нед — 82 и 94% соответственно; различие недостоверно), а у пациентов без РВО более эффективным в плане достижения УВО было лечение на протяжении 48 нед (79 vs 21%;  $p < 0,004$ ) (Kwo et al., 2009). Повышенная частота анемии при лечении боцепревиrom свидетельствует о том, что препарат вызывает супрессию костного мозга или потенцирует гемолитическое действие рибавирина.

ТМС435350 — мощный обратимый (нековалентный) ингибитор протеазы

NS3/NS4A, in vitro проявляющий синергический эффект с интерфероном  $\alpha$  и ингибиторами полимеразы и аддитивный — с рибавирином. У пациентов с ХГС I генотипа, не ответивших на предыдущее лечение или с рецидивом заболевания, монотерапия ТМС435350 в дозе 200 мг/сут приводила к быстрому снижению вирусной нагрузки (Manns et al., 2008). Возможность приема всего 1 раз в сутки обеспечивает ТМС435350 преимущество по сравнению с теллапревиром и боцепревиrom, которые необходимо принимать каждые 8 ч. В комбинации с пегинтерфероном и рибавирином ТМС435350 в дозах 75 и 200 мг показал очень высокую эффективность: после 4 нед лечения у всех пациентов титры РНК HCV снизились до уровня  $< 25$  МЕ/мл (Manns et al., 2009). Назначение ТМС435350 в комплексе со стандартной терапией было безопасным и хорошо переносилось.

Продолжается разработка других ингибиторов протеазы, показавших эффективность и безопасность в исследованиях Ib и II фазы, в частности нарлапревир, В1201335, ITMN-191 и МК-7009.

В целом следует отметить, что ингибиторы протеазы являются мощнейшими ингибиторами РНК HCV, могут улучшать врожденный иммунитет макроорганизма, повышать чувствительность к интерферонам и являются пероральными препаратами. Несмотря на эти преимущества, препараты этого класса могут быть в определенной степени генотипоспецифичными, в результате чего использование их в монотерапии может привести к быстрому развитию резистентности. Кроме того, ингибиторы протеазы не лишены известных побочных эффектов и, вероятно, будут дорогостоящими препаратами.

## Ингибиторы полимеразы

Фермент NS5B RdRp имеет в высокой степени схожую структуру при всех генотипах HCV, благодаря чему является идеальной мишенью для лекарственной терапии. Ингибиторы полимеразы можно разделить на два класса: аналоги нуклеозидов/нуклеотидов и ненуклеозидные RdRp-ингибиторы. Нуклеозидные препараты связываются с каталитическими сайтами фермента и действуют как терминаторы цепи (например, NM283, R1626, R7128). Данный механизм нарушает структуру вариантов генов HCV и предотвращает их репликацию, что повышает противовирусную защиту клеток макроорганизма. Ненуклеозидные препараты (НСВ-796, АВТ-072/333, GS-9190) являются аллостерическими ингибиторами, из-за чего при их применении выше риск развития резистентности вируса.

Препарат R1626 был ингибитором NS5B РНК, далее всего продвинувшимся в разработке, однако испытания препарата были прекращены вследствие неожиданно высокой токсичности. В исследовании фазы IIa 104 ранее не леченных пациентов с ХГС I генотипа рандомизировали на 4 группы для приема R1626 с пегинтерфероном или пегинтерфероном/рибавирином. В этом исследовании впервые был продемонстрирован потенциальный противовирусный эффект ингибиторов полимеразы: РВО был получен у  $> 80\%$  пациентов группы комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином, при этом показатель УВО составил 58% (Pockros et al., 2008). В крупном исследовании IIb фазы были выявлены два типа серьезных побочных

эффектов (тяжелая лимфопения стала причиной смерти 1 больного, и у 8 пациентов значительно пострадал зрительный аппарат), вследствие чего разработка R1626 для лечения ХГС была прекращена (Pockros et al., 2008).

Другой ингибитор полимеразы, R7128, является пролекарством PSI-6130 и пероральным нуклеозидным аналогом цитидина (Reddy et al., 2007). В клиническом исследовании IIa фазы пациентов с ХГС I генотипа рандомизировали для приема R7128 в дозе 500 или 1500 мг 2 р/сут либо плацебо в течение 4 нед. Все больные дополнительно получали пегинтерферон  $\alpha 2a$  и рибавирин. РВО был получен у 85% пациентов группы R7128 1500 мг 2 р/сут и только у 10% больных группы плацебо. Безопасность и переносимость лечения в группах исследуемого препарата и в группе плацебо были сопоставимыми (Lalezari et al., 2008).

В исследовании INFORM-1 пациентам с ХГС I генотипа назначали комбинацию ингибитора протеазы NS3 (R7227/ITMN-191) и ингибитора протеазы (R7128) без использования пегинтерферона и рибавирина (Gane et al., 2009). Пероральная комбинированная терапия R7128 и R7227, продолжавшаяся 14 дней, продемонстрировала высокую противовирусную активность, стойкую супрессию вируса, приемлемую безопасность и переносимость. Впоследствии всем пациентам назначили пегинтерферон и рибавирин в течение 48 нед. Таким образом, в исследовании INFORM-1 впервые была показана безопасность сочетанного применения двух противовирусных препаратов прямого действия при ХГС. Подобная комбинация (с пегинтерфероном/рибавирином или без них) в будущем может рассматриваться как стандартная. Кроме того, в INFORM-1 было показано, что у пациентов, не ответивших на предшествующую терапию, 14-дневный прием комбинации R7128 и R7227 сопровождается значительным снижением титров РНК HCV (более чем на  $4,0 \log_{10}$  МЕ/мл).

НСВ-796 — пероральный препарат, являющийся неконкурентным аллостерическим (ненуклеозидным) ингибитором RdRp NS5B HCV. Подавление NS5B осуществляется путем связывания с одним из пяти аллостерических ферментных сайтов с последующими конформационными изменениями белка. Данный препарат изначально изучался в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином у ранее не получавших лечение пациентов с I генотипом HCV (Pockros et al., 2009). Несмотря на то что тройная терапия обеспечила повышение частоты РВО, она сопровождалась выраженной гепатотоксичностью, ставшей причиной досрочной отмены терапии у 3 больных. В настоящее время разрабатываются не менее 4 других ненуклеозидных ингибиторов полимеразы: GS-9190, PF-86-8554, ANA-598 и VHC-916.

## Аналоги рибавирина

Стандартное лечение ХГС включает пегинтерферон  $\alpha$  в комбинации с рибавирином, который дозируется по массе тела. Наиболее частым значимым побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия. Тарибавирин — пролекарство рибавирина с преимущественным воздействием на печень. После попадания в гепатокит из тарибавирина под действием аденозиновой деаминазы образуется рибавирин. В крупном клиническом исследовании III фазы VISER-1 сравнивали тарибавирин + пегинтерферон  $\alpha 2b$  и рибавирин + пегинтерферон  $\alpha 2b$  у пациентов с ХГС любых генотипов. УВО достигался реже у получавших тарибавирин (38%) по

сравнению с принимавшими рибавирин (52%), однако частота анемии (гемоглобин <100 г/л) при лечении новым препаратом была значительно ниже (5 vs 24%) (Benhamou et al., 2009). В исследовании VISER-2, в котором использовался пегинтерферон  $\alpha 2a$ , были получены в целом такие же результаты: частота достижения УВО в группах таривавирина и рибавирина составила 40 и 55% соответственно; анемия развивалась реже у получавших таривавирин (6 vs 22%) (Marcellin et al., 2007). Проведенный анализ отдельных подгрупп пациентов показал, что вероятность получения УВО можно повысить путем назначения таривавирина в зависимости от массы тела (Pockros et al., 2008).

С учетом этих данных было проведено исследование IIb фазы, в которое включили ранее не получавших терапии больных ХГС с 1 генотипом. Таривавирин назначали в дозах 20, 25 и 30 мг/кг/сут, рибавирин – в стандартных дозах в соответствии с массой тела; участники обеих групп получали пегинтерферон  $\alpha 2b$  (Lawitz et al., 2008). Частота достижения УВО в трех группах таривавирина составила 16,4; 14,3 и 16,2% по сравнению с 11,4% в группе рибавирина. РНК вируса после 12 нед терапии не определялась у 41,8; 41,4 и 25% пациентов по сравнению с 31,4% для рибавирина. Анемия развивалась значительно реже в группах таривавирина (13,4; 11,4 и 19,1%) по сравнению с группой рибавирина (30%). Наиболее частые побочные эффекты – общая слабость, головная боль и тошнота – развивались с одинаковой частотой во всех группах. Исключением была диарея, которой чаще страдали пациенты, принимавшие таривавирин. Окончательные результаты исследования подтвердили, что частота достижения УВО в группах таривавирина не отличалась от таковой в группе рибавирина (28, 27, 28 и 27% соответственно), при этом анемия при лечении таривавирином в дозах 20 и 25 мг/кг развивалась примерно в 2 раза реже по сравнению с приемом рибавирина (13 и 16% vs 33%;  $p < 0,05$ ) (Poordad et al., 2009). В настоящее время таривавирин вошел в III фазу клинических испытаний.

#### Другие препараты с прямым противовирусным действием

Debio 025 – синтетический неиммуносупрессорный аналог циклоспорина, ингибирующий репликацию вируса путем связывания и подавления белка клетки-хозяина – циклофиллина А.

В исследовании IIa фазы 90 пациентов с ХГС 1-4 генотипа рандомизировали на 5 групп терапии: пегилированный интерферон  $\alpha 2a$  + плацебо; пегилированный интерферон + Debio 025 200 мг/сут; пегилированный интерферон + Debio 025 600 мг/сут; пегилированный интерферон + Debio 025 1000 мг/сут; Debio 025 1000 мг/сут в монотерапии. На 29-й день лечения уровни РНК вируса снизились на 4,6  $\log_{10}$  МЕ/мл в группе пегилированного интерферона/Debio 025 600 мг/сут и на 4,8  $\log_{10}$  МЕ/мл в группе пегилированного интерферона/Debio 025 1000 мг/сут. Различия по сравнению с другими группами были достоверными. У 60% пациентов группы пегилированного интерферона/Debio 025 1000 мг/сут на 29-й день терапии РНК HCV не определялась (Flisiak et al., 2008).

В другом исследовании II фазы с участием пациентов с 1 генотипом HCV, не ответивших на стандартную противовирусную терапию, лечение Debio 025 в дозах 400 и 800 мг/сут в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином хорошо переносилось, однако сопровождалось легкой и обратимой гипербилирубинемией (Nelson et al., 2009).

Результаты исследования Ib фазы еще одного неиммуносупрессорного аналога циклоспорина – SCY-635 – были представлены на конгрессе EASL-2009 (Hopkins et al., 2009). Препарат способен снижать титры РНК HCV примерно на 2  $\log_{10}$  при назначении пациентам с 1 генотипом HCV в качестве монотерапии на протяжении 2 нед.

ВМС-790052 – первый в своем классе мощный ингибитор NS5A HCV, предназначенный для лечения хронической HCV-инфекции. Препарат безопасен, хорошо переносится в дозах до 1000 мг и может назначаться 1 раз в день (Nettles et al., 2008). ВМС-790052 обеспечивает значительное снижение РНК HCV (-3,6  $\log_{10}$  через 48 ч после однократного приема дозы 100 мг). В исследовании с моделированием репликационной формы препарата проявлял аддитивный/синергический эффект с ингибиторами протеазы и полимеразы.

#### Другие перспективные соединения

Нитазоксанид – антипротозойный препарат класса тиазолидов, одобренный FDA США для лечения диареи, вызванной *Cryptosporidium* и *Giardia*. У пациентов с HCV-инфекцией, получавших лечение по поводу криптоспориоза или лямблиоза, препарат проявлял противовирусный эффект, механизмы которого не установлены. В исследовании STEALTH C-1 участвовали пациенты с HCV 4 генотипа – 96 ранее не леченных и 24 уже получавших лечение. В группе больных, которые принимали нитазоксанид 500 мг 2 р/сут в течение 12 нед в монотерапии и затем на протяжении 36 нед в комбинации с пегинтерфероном  $\alpha 2a$  и рибавирином, УВО был достигнут у 79%; в контрольной группе, где применялось стандартное лечение, этот показатель составил 50% (Rossignol et al., 2008). Аналогичные результаты были получены в исследованиях STEALTH C-2 и STEALTH C-3. В настоящее время изучается лекарственная форма нитазоксанида 675 мг с пролонгированным высвобождением действующего вещества.

Силибинин – основной компонент силимарина – подавляет репликацию HCV *in vitro* и *in vivo*. В исследовании Ferenci и соавт. (2008) пациентам с HCV-инфекцией, не ответившим на назначенное ранее лечение, силибинин назначали в дополнение к стандартной противовирусной терапии в дозах 5, 10, 15 или 20 мг/кг внутривенно с 1-го по 14-й день, после чего силимарин 280 мг перорально 3 р/сут. Пегинтерферон  $\alpha 2a$  + рибавирин 1-1,2 г/сут начинали применять с 7-го дня. Результаты исследования показали наличие у силибина выраженного противовирусного эффекта: у 9 из 20 пациентов, получавших препарат в дозе 20 мг/кг, РНК HCV не определялась уже после 14 дней лечения. Каких-либо дополнительных побочных эффектов у пациентов, получавших силибинин, не наблюдали.

\*\*\*

Таким образом, в настоящее время клинические испытания проходят несколько препаратов, показавших эффективность в лечении ХГС. Механизмы действия стандартных на сегодня лекарственных средств – пегинтерферона и рибавирина – до конца не установлены, однако предполагается, что они улучшают ответ макроорганизма на вирусную инфекцию. Наиболее вероятно, что эти два препарата будут использоваться и в дальнейшем в схемах комбинированной терапии. Открытия последних лет, позволившие лучше понять жизненный цикл HCV, способствовали синтезу ряда инновационных препаратов, из которых более всего к клиническому применению приблизились телупревил и боцепревил – их одобрение FDA и EMA возможно уже в 2011 году. Конечной целью терапии будет и далее оставаться повышение ее эффективности и переносимости путем уменьшения побочных эффектов и сокращения длительности лечения.

Статья печатается в сокращении. Список литературы находится в редакции.

P.J. Pockros. New Direct-acting Antivirals in the Development for Hepatitis C Virus Infection. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2010; 3 (3): 191-202

Перевел с англ. Алексей Терещенко



# КАРСИЛ® –

## надасть печінці нових сил!

Показання до застосування\*:  
 Токсичні ураження печінки:  
 для підтримуючого лікування  
 у пацієнтів із хронічними  
 запальними захворюваннями  
 печінки або цирозом печінки

Дія – гепатопротекторна  
та антитоксична

Карсил® Форте –  
гепатопротектор із зручною  
кратністю прийому!

ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2010

Представництво АД «Софарма» в Україні  
пр. Московський, д. 9, 4 корпус,  
2 этаж, офіс 4-203  
Київ, 04073,  
тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71