

Боцепревир в лечении вирусного гепатита С

(место ингибиторов протеазы в современной терапии)

В настоящее время в мире наблюдается пандемия вирусного гепатита С (ВГС), масштабы которой значительно превышают таковые ВИЧ-инфекции. ВГС инфицировано около 170 млн человек по всему миру, однако истинная распространенность этого заболевания во многих странах остается не установленной. Наличие тяжелых осложнений (фиброза, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы), приводящих к резкому ухудшению прогноза, высокий риск смерти, характерный для таких пациентов, обусловили активный поиск путей повышения эффективности терапии этого заболевания.

16 марта в Киеве состоялась конференция с международным участием, в ходе которой украинские и международные эксперты в области диагностики и лечения вирусных гепатитов ознакомили практических врачей с перспективами, связанными с появлением на мировом и украинском рынке препарата боцепревир (Виктрелис[®], MSD), который является первым в мире ингибитором протеазы для лечения ВГС.



Открыл конференцию руководитель департамента глобального маркетинга в области вирусных гепатитов Альфонсо Масуччи, который рассказал о стратегии и целях работы компании MSD в данном направлении.

— Инновационные препараты для борьбы с вирусными гепатитами занимают особое место в портфеле компании. К их созданию приступили в 1991 г., когда был разработан препарат Интрон[®] — рекомбинантный интерферон альфа-2b, и в дальнейшем компания MSD уверенно двигалась в сторону усовершенствования лечения вирусных гепатитов. В 1998 г. выведены на рынок Ребетол[®] (рибавирин) и комбинированный препарат Ребетрон (интерферон альфа-2b + рибавирин), в 2001 г. — Пегинтрон, представляющий собой усовершенствованную, пегилированную форму рекомбинантного интерферона альфа-2b. Сегодня комбинированное применение интерферона альфа и рибавирина — стандартный подход в терапии ВГС.

Последним словом в лечении этого заболевания является инновационная разработка компании MSD — первый в мире структурно новый высокоселективный ингибитор серинпротеазы — боцепревир (Виктрелис[®]), появление которого означает начало новой эры в этой области медицины. В настоящее время Виктрелис[®] одобрен FDA и зарегистрирован в 71 стране мира.

Как отметил А. Масуччи, компания MSD и далее будет осуществлять стратегию, направленную на удержание лидирующих позиций в изучении, развитии и обеспечении лечения ВГС. С этой целью планируется расширение линейки продуктов с фокусом на развитие новых лекарственных средств, комбинированных пероральных препаратов, поддержка и расширение показаний для продуктов из портфолио компании, поддержание партнерских отношений с мировым научным сообществом, повышение доступа к лечению гепатита С во всем мире путем осуществления диалога с врачами, пациентами, частными и государственными организациями.



Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Инфекционные болезни», заведующая кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Ольга Анатольевна Голубовская посвятила выступление современному состоянию проблемы ВГС в мире и в Украине:

— Несмотря на то что в последние годы в развитых странах достигнут колоссальный прогресс в области диагностики и лечения вирусных гепатитов в целом и ВГС в частности, большое количество проблем не теряет своей актуальности, что связано с отсутствием комплексной стратегии ВОЗ в отношении этих заболеваний. К таким проблемам относятся разрозненность работы по профилактике и лечению вирусных гепатитов, отсутствие или низкий уровень скрининга значительной части препаратов крови в мире, отсутствие доступа к современной диагностике и контролю за эффективностью терапии хронических вирусных гепатитов. О важности проблем, связанных с вирусными гепатитами, свидетельствует принятие в 2010 г. резолюции по гепатитам в ходе 63-й Всемирной ассамблеи здравоохранения в Женеве. Эта резолюция, которая была принята 193 странами — членами ВОЗ, в качестве одной из задач определила разработку глобальной стратегии по стимулированию правительств стран мира к разработке собственных методик надзора, профилактики и контроля за вирусными гепатитами.

В Украине, где сравнительно недавно стали уделять внимание вопросу ВГС, вышеперечисленные проблемы усугубляются в условиях ограниченных ресурсов. Тем не менее, за последние годы отмечены некоторые продвижения в области диагностики и лечения ВГС. Так, начиная с 2009 г. согласно приказу МЗ Украины регистрируются и отображаются в статистических отчетах хронические формы ВГС. Повысилась настороженность медицинского персонала в отношении этого заболевания, что привело к повышению выявляемости его хронических форм. Однако данные исследования, проведенного в 2012 г. в Украине, в ходе которого осуществлялось определение одного из маркеров ВГС в группах риска и у здоровых лиц, свидетельствуют о том, что реальный уровень заболеваемости ВГС в нашей стране превышает официальную статистику ВОЗ (3% населения). Большинство случаев инфицирования ВГС в Украине выявляются случайно, при этом значительная часть таких пациентов имеет впервые диагностированный цирроз печени в стадии декомпенсации. Ситуация выглядит тем более серьезной, если учитывать, что большинство больных ВГС — лица трудоспособного возраста, до 35 лет, что можно объяснить широким использованием гемотрансфузий в клинической практике на протяжении 70–80-х гг. прошлого столетия.

Не менее актуальна и проблема информированности населения и медицинского персонала о рисках, связанных с ВГС, что обуславливает непонимание со стороны многих врачей и пациентов важности проблемы либо недоверие к существующим методам лечения.

Между тем в настоящее время существует возможность добиться полного излечения хронического ВГС, и с этой целью Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) разработаны четкие правила и алгоритмы обследования и лечения пациентов с этим заболеванием.

До недавнего времени золотой стандарт лечения ВГС предусматривал двойную противовирусную терапию, включавшую пегинтерферон альфа и рибавирин. Однако данный вид лечения не является специфическим для ВГС и приводит к достижению устойчивого вирусного ответа — УВО (отсутствие в крови РНК вируса через 24 недели после окончания лечения) — не более чем у 38% не получавших ранее противовирусных препаратов пациентов и 21% больных с неудачной предшествующей терапией, что было показано в исследованиях SPRINT-2 и RESPOND-2.

Поэтому настоящим прорывом в лечении ВГС является разработка и внедрение в клиническую практику нового препарата боцепревира, обладающего специфическим действием и обеспечивающего высокоактивную терапию ВГС, которая позволяет повысить частоту развития УВО как у ранее нелеченых, так и у пациентов, не ответивших на предыдущее лечение.



Современные направления терапии хронического гепатита С и роль нового препарата боцепревира в лечении этого заболевания стали темой доклада профессора Cem Kalayci (Турция):

— Боцепревир (Виктрелис[®]) — один из двух существующих сегодня ингибиторов серинпротеазы вируса гепатита С (HCV) — был одобрен FDA для применения в клинической практике у пациентов с 1 генотипом HCV. Уникальный механизм действия боцепревира заключается в проникновении в гепатоциты, в которых происходит активная репликация HCV, и связывании с протеазой NS3/4F, обеспечивающей процесс воспроизведения новых вирусов. Это приводит к ингибированию расщепления полипротеинов HCV и препятствует распространению вирусов в соседние гепатоциты.

Эффекты лечения боцепревиром у не получавших ранее противовирусных препаратов пациентов с 1 генотипом



HCV были изучены в исследовании SPRINT-2, в котором приняли участие 1097 человек. Продолжительность терапии определялась типом реакции на лечение. Пациенты были рандомизированы в три группы:

- контрольная: лечение на протяжении 48 нед с использованием двойного противовирусного лечения;
- группа тройной терапии: протокол лечения общей длительностью 48 нед включал 4 нед вводного двойного стандартного лечения, за которым следовала тройная терапия с добавлением боцепревира;
- группа тройной терапии, длительность которой модифицировалась вирусологическим ответом (терапия по ответу).

При терапии по ответу общая длительность лечения определялась наличием раннего ответа на терапию боцепревиром. Так, при неопределяемой в крови РНК HCV на 8-й неделе лечения боцепревир назначался на 24 нед, т.е. общая длительность терапии составляла 28 нед. В случае отсутствия раннего ответа длительность лечения с боцепревиром составляла 32 нед (включая вводный курс — 36 нед), после чего назначали 12-недельный курс стандартной двойной противовирусной терапии.

Согласно результатам исследования УВО через 24 нед после завершения лечения был достигнут в 66% случаев в группе фиксированной тройной терапии и в 63% случаев — в группе тройной терапии по ответу. В группе контроля УВО удалось достигнуть только у 38% больных. Таким образом, добавление в схему лечения ВГС боцепревира обеспечило увеличение доли пациентов, у которых был достигнут УВО, в два раза. Кроме того, назначение боцепревира позволило сократить сроки терапии в случае достижения раннего ответа на лечение: в исследовании SPRINT-2 сокращенный курс терапии получили 57% пациентов.

Изучению эффективности боцепревира в лечении пациентов с ВГС с неудачной предшествующей противовирусной терапией было посвящено другое исследование — RESPOND-2. В него были включены 403 пациента, не ответивших на предшествующую терапию, которых рандомизировали в три группы: группу тройной терапии фиксированной длительности (48 нед), группу тройной терапии по ответу и группу контроля (48 нед). При достижении раннего ответа общая длительность лечения, включая вводный курс, составляла 36 нед. В случае недостижения раннего ответа после вводного курса и 32 нед терапии боцепревиром назначали 12-недельный курс двойного противовирусного лечения.

В ходе исследования 66% пациентов первой группы и 59% представителей второй достигли УВО (против 21% в контрольной группе). Таким образом, включение боцепревира в лечение больных с ВГС обеспечило увеличение доли пациентов, достигших УВО, в три раза.

Следует отметить, что группа больных ВГС с неудачной предшествующей терапией неоднородна: к ней относятся пациенты, частично ответившие на предшествующее лечение, пациенты с рецидивами, а также больные с нулевым ответом на терапию, которые относятся к наиболее неблагоприятной в прогностическом отношении подгруппе. Для изучения эффективности боцепревира у пациентов всех вышеперечисленных подгрупп было организовано исследование PROVIDE,

Хронический гепатит С: точное попадание в цель

В современных схемах терапии

Предварительные результаты которого показывают, что из больных с предыдущим нулевым ответом УВО на фоне тройной терапии с боцепревиrom достигли 40%, в подгруппе с частичным ответом на предшествующую терапию — 68%, а в подгруппе пациентов с рецидивами — 56%. В целом УВО был достигнут в 59% случаев. Полученные результаты свидетельствуют о том, что тройная терапия ВГС с добавлением боцепревира означает дополнительный шанс на полное выздоровление для больных, которые ранее считались неизлечимыми.

Результаты вышеперечисленных исследований стали основанием для рекомендации боцепревира в качестве компонента тройной терапии взрослым пациентам для лечения хронического ВГС 1 генотипа, с компенсированным заболеванием печени, не получавшим ранее терапии или с неудачным предшествовавшим лечением.

Стратегия тройной терапии ВГС уже внедряется во многих развитых странах в рамках программ по обеспечению раннего доступа к лечению. Первые результаты этих программ позволяют оценить эффективность и безопасность боцепревира при его применении в реальной клинической практике. Так, согласно данным, полученным при осуществлении такой программы в Турции, в которую были включены пациенты с неудачным предшествовавшим лечением ВГС 1 генотипа, фиброзом или циррозом печени, назначение тройной терапии с добавлением боцепревира обеспечило достижение УВО у 60% больных, из них у 80% — на 12-й неделе лечения.



Французское исследование CUPIC с участием пациентов с 1 генотипом ВГС, компенсированным циррозом печени, не ответивших на ранее проводившуюся терапию, показало, что боцепревиrom по характеристикам безопасности имеет ряд преимуществ перед другим ингибитором протеаз — теллапревиrom (не зарегистрирован в настоящее время в Украине). В частности, на фоне лечения боцепревиrom реже наблюдались случаи развития вероятных побочных эффектов противовирусной терапии: анемии, нейтропении, тромбоцитопении. Кроме того, боцепревиrom практически не вызывал появления кожной сыпи (частый побочный эффект теллапревира). Дополнительным аргументом в пользу боцепревира служит тот факт, что метаболизм препарата осуществляется в основном альдокеторедуктаза-опосредованным путем и только частично — при участии цитохрома CYP3A4, что значительно снижает вероятность его взаимодействия с другими препаратами при одновременном приеме.

В то же время метаболизм теллапревира происходит преимущественно при помощи CYP3A4, что повышает риск непредвиденных лекарственных взаимодействий.

Говоря о современной стратегии ведения больных с ВГС, нельзя не затронуть вопросы, касающиеся тактики отмены или снижения дозы противовирусных препаратов, используемых в составе тройной терапии. В случае возникновения такой необходимости (например, при тяжелой анемии) изменения в схеме лечения должны проводиться в соответствии со следующими рекомендациями:

- коррекцию анемии следует проводить путем снижения дозы рибавирина;
- уменьшение дозы противовирусного препарата прямого действия (боцепревира) не приемлемо;
- при отмене пегилированного интерферона и рибавирина нельзя продолжать прием противовирусного препарата прямого действия;
- нельзя останавливать и вновь начинать прием прямого противовирусного препарата;
- необходимо тщательно отслеживать падение уровня Hb <100 г/л;
- факторы роста не имеют зарегистрированного показания для применения при анемии на фоне терапии

хронического ВГС и не должны быть использованы при уровне Hb <12 г/дл.

Прекращение тройной терапии с боцепревиrom осуществляется в случаях:

- если на 12-й неделе лечения уровень РНК HCV в крови ≥ 100 МЕ/мл;
- если на 24-й неделе терапии в крови определяется РНК HCV;
- при прекращении использования интерферона и рибавирина по любой причине на любом сроке лечения.



Валерий Жданов (Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург, РФ):

— Успех лечения ВГС во многом определяется ответом на впервые назначенную терапию, который, в свою очередь, зависит от правильного выбора тактики лечения на первых этапах ведения пациента. Решая вопрос о выборе схемы терапии, следует учитывать прогностические факторы ответа на лечение.

Согласно руководству EASL наиболее надежными прогностическими факторами ответа являются полиморфизм гена, IL 28B; генотип HCV; стадия фиброза печени, на которой начато лечение; ответ на предшествующую терапию. Каждый из этих факторов имеет важное значение при решении вопроса о назначении тройной терапии с включением боцепревира, а также при прогнозировании сроков лечения.

Так, в исследовании SPRINT-2 показано, что у пациентов с фиброзом печени эффективность двойной стандартной противовирусной терапии значительно ниже таковой при проведении тройной терапии с включением боцепревира. Такие больные должны получать тройную терапию с боцепревиrom в течение 12 мес, и эффективность лечения во многом зависит от степени фиброза.

Что касается генотипа IL28B, то наиболее благоприятным в прогностическом отношении является генотип СС, менее благоприятными — генотипы СТ и ТТ. Несмотря на то что у пациентов с благоприятным генотипом СС вероятность достижения УВО на фоне двойной терапии достаточно высока, добавление боцепревира в схему лечения позволяет сократить курс и достичь большей частоты УВО. У пациентов с неблагоприятными генотипами СТ и ТТ вероятность достижения УВО достоверно выше на фоне тройной терапии по сравнению со стандартным лечением, поэтому таким больным следует включать в схему терапии боцепревиrom.

В современных руководствах по ведению пациентов с ВГС указывается, что определение генотипа IL28B у больных с ВГС до начала лечения рекомендовано в случае необходимости получения более расширенной информации о вероятности ответа или длительности терапии, и не должно использоваться для исключения пациента из числа кандидатов на проведение противовирусного лечения. Определение генотипа IL28B позволяет не только спрогнозировать ответ и длительность терапии, но и отобрать пациентов, которым можно назначить более короткий курс лечения. У больных с неудачной двойной терапией ценность генотипирования IL28B ограничена.

Прогностическая ценность вышеперечисленных исходных характеристик уступает значимости быстрого вирусологического ответа (БВО). В исследовании SPRINT-2 показано, что наличие БВО даже при неблагоприятных исходных характеристиках означает высокую вероятность достижения УВО на фоне как двойной, так и тройной терапии, при этом вероятность достижения УВО в случае тройной более высока.

Большое значение для достижения УВО имеет наличие в схеме вводной фазы (четыре недели двойной стандартной терапии). В исследованиях SPRINT-1 и REALIZE показано, что при наличии вводной фазы лечения БВО отмечался достоверно чаще, что означает возможность сокращения сроков и удешевления схемы тройной терапии.

Как правильно интерпретировать данные, полученные в клинических исследованиях, и сделать безошибочный выбор схемы противовирусной терапии у конкретного пациента с ВГС в реальной клинической практике — на эти и другие вопросы ответил **главный инфекционист министерства обороны РФ доктор медицинских наук, профессор Константин**

Еще один важный прогностический фактор, который следует учитывать при построении схемы лечения конкретного пациента, — степень снижения вирусной нагрузки в конце вводной фазы. Анализ результатов исследований SPRINT-2 и RESPOND-2 продемонстрировал зависимость частоты УВО от степени снижения РНК HCV в конце вводной фазы, и эта зависимость была наиболее выражена у больных с циррозом печени.

Наличие ответа на терапию в конце вводной фазы в виде снижения логарифма вирусной нагрузки РНК HCV не менее чем на 1, свидетельствует о вероятности достижения УВО у пациентов с неблагоприятными генотипами IL28B, однако эти больные в любом случае должны получать тройную противовирусную терапию.

Мониторинг ответа на проводимое лечение и определение степени снижения в крови уровня РНК HCV на протяжении вводной фазы имеет также большое значение для решения еще одной острой проблемы, касающейся ВГС, — развития резистентности к противовирусной терапии. В исследованиях с боцепревиrom показано, что при снижении логарифма вирусной нагрузки более чем на 1 в конце вводной фазы риск возникновения резистентности к используемым препаратам минимизируется.

Преимущества, связанные с оценкой результатов лечения на этапе вводной фазы, обусловлены:

- возможностью оценки в режиме реального времени ответа пациента на двойную противовирусную терапию и вероятности достижения УВО при разных схемах лечения в зависимости от основных предикторов ответа;
- возможностью оценки приверженности больного к терапии, а также переносимости лечения перед добавлением ингибитора протеазы;
- снижением вероятности развития резистентности к терапии у пациентов, у которых отмечается снижение вирусной нагрузки;
- возможностью снижения дозы препаратов, особенно по причине гематологических осложнений.

Остановка лечения через 4 нед в случае недостаточного ответа позволит избежать вероятной неудачи терапии и возникновения резистентных штаммов вируса, а также перевода больного в категорию с критериями исключения в последующие клинические исследования.

К числу прогностических факторов эффективности лечения ВГС относятся также время развития анемии, требующей коррекции (снижение уровня гемоглобина <100 г/л), и приверженность пациентов к терапии.

Больные, у которых снижение уровня гемоглобина <100 г/л отмечается на этапе, когда РНК HCV в крови уже не определяется, чаще достигают УВО по сравнению с пациентами, у которых это снижение происходит на фоне определяемой вирусной РНК.

Что касается приверженности испытуемых к лечению, то от нее напрямую зависит длительность терапии и возможность назначения адекватных доз противовирусных препаратов.

Таким образом, современная стратегия лечения хронического ВГС 1 генотипа состоит в назначении индивидуализированной противовирусной терапии с учетом прогностических факторов и результатов последних исследований в этой области, продемонстрировавших возможность тройной терапии с включением боцепревира (Виктрелиса).

Появление Виктрелиса и его внедрение в клиническую практику означает возможность осуществления специфического, прицельного, высокоэффективного лечения ВГС. Точное попадание в цель — это экономия времени и средств; в терапии ВГС это означает уменьшение экономического бремени, которое ложится на пациента и государство в случае развития тяжелых осложнений заболевания. Виктрелис® — новая надежда для пациентов с ВГС: для тех, у кого заболевание впервые диагностировано, и для тех, кто потерял надежду на выздоровление.

Данный материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту, может быть не согласована с информацией по медицинскому применению этого продукта. Просим ознакомиться с полной информацией по медицинскому применению продукта для получения официально утвержденной информации по любым продуктам, обсуждаемым в данной публикации, до их назначения пациентам.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

