

Двухкомпонентная терапия даклатасвиром и асунапревиром у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1b, с ограниченными возможностями лечения

Yoshiyuki Suzuki^{1,*}, Kenji Ikeda¹, Fumitaka Suzuki¹, Joji Toyota², Yoshiyasu Karino², Kazuaki Chayama³, Yoshiiku Kawakami³, Hiroki Ishikawa⁴, Hideaki Watanabe⁴, Wenhua Hu⁵, Timothy Eley⁶, Fiona McPhee⁵, Eric Hughes⁷, Hiromitsu Kumada¹

¹ Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan; ² Department of Hepatology, Sapporo Kosei General Hospital, Sapporo, Japan; ³ Department of Medicine and Molecular Science, Hiroshima University, Hiroshima, Japan; ⁴ Bristol-Myers KK, Tokyo, Japan; ⁵ Bristol-Myers Squibb Research and Development, Wallingford, CT, USA; ⁶ Bristol-Myers Squibb Research and Development, Hopewell, NJ, USA; ⁷ Bristol-Myers Squibb Research and Development, Princeton, NJ, USA

Актуальность и цели. Пациентам с гепатитом С, которым не подходят имеющиеся сегодня виды лечения вследствие непереносимости или низкой вероятности терапевтического ответа, требуются более совершенные методы терапии.

Методы. В настоящем открытом исследовании фазы IIa участвовали японцы с хроническим гепатитом С, инфицированные вирусом (HCV) генотипа 1b. У 21 пациента отсутствовал ответ на предшествующую терапию (снижение уровня РНК HCV < 2 lg после 12 нед. терапии пэгинтерфероном и рибавирином), 22 пациента плохо переносили ее или имели противопоказания. Все участники в течение 24 нед. получали двухкомпонентную терапию ингибитором репликационного комплекса NS5A даклатасвиром и ингибитором протеазы NS3 асунапревиром. Основным показателем эффективности служил устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после окончания лечения (УВО12).

Ключевые слова: асунапревир, гепатит С, даклатасвир, противовирусные средства.

Получено 15 мая 2012 г.; получено с поправками 5 сентября 2012; принято в печать 30 сентября 2012 г.; опубликовано онлайн 23 ноября 2012 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Department of Hepatology, Toranomon Hospital, 1-3-1 Kajigaya, Takatsu-ku, Kawasaki City 213-8587, Japan. Tel.: +81 44 877 5111; fax: +81 44 860 1623.

E-mail: suzunari@interlink.or.jp (Y. Suzuki).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; APRI — отношение активности аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов; HCV — вирус гепатита С; PegIFN — пегилированный интерферон; RBV — рибавирин; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ВГН — верхняя граница нормы; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; УВО — устойчивый вирусологический ответ; УВО12(24) — устойчивый вирусологический ответ на 12-й (24-й) неделе после окончания лечения.

Результаты. Весь 24-недельный курс лечения прошло 36 из 43 пациентов. Уровень РНК HCV в сыворотке быстро (уже на 8-й неделе лечения) снизился до неопределяемых показателей у всех участников. УВО12 и УВО24 достигнуты у 76,7 % пациентов, в т. ч. у 90,5 % тех, у кого ранее терапевтический ответ отсутствовал. Случаев вирусологической неэффективности в этой группе не отмечено. У пациентов с непереносимостью лечения или противопоказаниями к нему наблюдались случаи вирусологического «прорыва», а после окончания терапии — 4 случая вирусологического рецидива. Самыми частыми и, как правило, легкими нежелательными явлениями были диарея, назофарингит, головная боль, повышение активности аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы. У 3 пациентов лечение было отменено до окончания 24 нед. из-за нежелательных явлений, в т. ч. из-за гипербилирубинемии и повышения активности аминотрансфераз (2 пациента).

Выводы. Двухкомпонентная терапия даклатасвиром и асунапревиром без пэгинтерферона и рибавирина хорошо переносилась и обеспечила высокую частоту УВО в двух группах трудно поддающихся терапии пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1b.

© 2012 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Введение

За последние 10 лет методы лечения хронического гепатита С значительно усовершенствованы. Важным достижением стало внедрение в практику первых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), способствующих повышению эффективности лечения и обеспечивающих надежную элиминацию вируса из организма. В сочетании

с пэгинтерфероном и рибавирином (PegIFN α /RBV) эти препараты позволяют достичь высокой частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО) — около 70 % у ранее не получавших лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1 [1, 2].

Несмотря на эти достижения, некоторым пациентам имеющиеся в распоряжении методы лечения не подходят. Совершенствование методов терапии особенно актуально для тех, у кого отсутствовал ответ на предшествующее лечение PegIFN α /RBV (снижение уровня РНК HCV < 2 lg после 12 нед. лечения). Такие пациенты плохо отвечают и на повторный курс PegIFN α /RBV; УВО достигается менее чем в 10 % случаев [3]. Повторный курс PegIFN α /RBV в сочетании с телапревиром или боцепревиром повышает частоту УВО примерно до 30–38 %. Таким образом, добавление ПППД к PegIFN α /RBV повышает эффективность, но необходимо разработать более мощные схемы терапии [4, 5]. Кроме того, многим пациентам современные схемы лечения не подходят (например, тем, кто плохо переносит PegIFN α /RBV или имеет противопоказания к такому лечению).

Комбинированные схемы противовирусного лечения были впервые применены при ВИЧ-инфекции; накапливаются данные, что ПППД также увеличивают эффективность элиминации HCV из организма. Следовательно, есть веские основания исследовать схемы из 2 ПППД без PegIFN α /RBV. Комбинация из 2 ПППД с разными молекулярными мишенями может повысить действенность лечения и увеличить барьер для развития устойчивости, что позволит отказаться от PegIFN α /RBV и обеспечит эффективную альтернативу пациентам, которые плохо переносят схемы с PegIFN α /RBV или плохо отвечают на них. Благодаря лучшей переносимости и удобству схемы с 2 ПППД могут принести пользу и другим пациентам, в т. ч. ранее не получавшим лечения. Предыдущие исследования схем на основе только ПППД или ПППД с рибавирином продемонстрировали значительный противовирусный эффект у больных, получавших и не получавших лечения, в т. ч. у лиц без ответа на предшествующее лечение [6–10], что свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения двухкомпонентной терапии ПППД, результаты которого представлены в настоящей статье.

Даклатасвир (DCV; BMS-790052) — первый препарат в классе ингибиторов репликационного комплекса NS5A, высокоизбирательный ПППД, действующий уже в пикомолярных концентрациях и эффективный в отношении широкого спектра генотипов HCV. Асунапревир (ASV; BMS-650032) — мощный ингибитор протеазы NS3, активный в отношении HCV генотипов 1 и 4. Механизмы действия и механизмы развития устойчивости у этих препаратов разные; назначаемые одновременно, они увеличивают противовирусную активность друг друга *in vitro* и повышают генетический барьер для развития устойчивости [11, 12]. У здоровых добровольцев клинически значимых фармакокинетических взаимодействий даклатасвира и асунапревира не выявлено [13]. Первоначальное изучение эффективности даклатасвира и асунапревира (схема DUAL) продемонстрировало выраженный противовирусный эффект и высокую частоту УВО (≥ 90 %) как у японцев, так и у пациентов из Европы и США, инфицированных HCV генотипа 1b, без ответа на предшествующее лечение [7, 8].

Мы приводим окончательные результаты неслепого исследования двухкомпонентной пероральной терапии даклатасвиром и асунапревиром (DUAL) у японцев с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом генотипа 1b. Ранее были опубликованы результаты лечения сигнальной когорты (10 пациентов без ответа на предшествующую терапию PegIFN α /RBV) [7]. В настоящей статье приводятся данные о сигнальной когорте, еще об 11 пациентах без ответа на предшествующее лечение, а также о 22 пациентах, которые плохо переносили терапию PegIFN α /RBV или имели противопоказания к ней.

Материалы и методы

Дизайн

В данном неслепом исследовании фазы IIa (A1447-017; ClinicalTrials.gov, № NCT01051414) изучались две группы больных, инфицированных HCV генотипа 1: пациенты без ответа на предшествующую терапию (снижение уровня РНК HCV в сыворотке менее чем на 2 lg после 12 нед. лечения PegIFN α /RBV), а также пациенты, которые плохо переносили ее или имели противопоказания. Участники второй группы прекращали лечение до истечения 12 нед. из-за непереносимости либо вообще не получали PegIFN α /RBV в связи с противопоказаниями, такими как пожилой возраст, депрессия, анемия, угнетение кроветворения, сахарный диабет, сердечно-сосудистые нарушения и нарушение функции почек.

Пациентов без ответа на лечение разделяли на две когорты, как и лиц с непереносимостью/противопоказаниями к терапии PegIFN α /RBV. В одной из когорт каждой группы проводился интенсивный фармакокинетический мониторинг; при анализе эффективности и безопасности обе когорты каждой группы объединялись. В сигнальной когорте пациентов без ответа на лечение (о которой сообщалось ранее) были получены данные о безопасности лечения за 4 нед. Эти данные были проанализированы комитетом по безопасности до формирования остальных когорт [7]. Основным показателем эффективности служила доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК HCV через 12 нед. после окончания терапии (УВО12). Дополнительные показатели включали долю лиц с уровнем РНК HCV на 4-й и 12-й неделях лечения, в конце лечения, а также спустя 24 нед. после окончания терапии (УВО24).

Все пациенты дали письменное информированное согласие. Исследование было одобрено комиссиями по этике каждого из участвующих в исследовании центров и соответствовало принципам Хельсинкской декларации, правилам надлежащей клинической практики и требованиям местных регуляторных органов.

Пациенты

Для участия в исследовании отбирали мужчин и женщин в возрасте 20–75 лет, инфицированных HCV генотипа 1 на протяжении не менее 6 мес., с уровнем РНК HCV $\geq 10^5$ МЕ/мл. Женщины детородного возраста использовали подходящие контрацептивы. Клинические критерии исключения: признаки цирроза печени, выявленные в течение 24 мес. перед скрининговым исследованием с помощью лапароскопии, визуализирующих исследований или биопсии печени; гепатоцеллюлярный рак, другие хронические заболевания печени, кровотечение из варикозно-расширенных вен, печеночная энцефалопатия, асцит, требующий применения диуретиков или парацентеза, в анамнезе; сопутствующие гепатит В или ВИЧ-инфекция; другие клинически значимые сопутствующие состояния; применение любого из исследуемых препаратов или плацебо в течение 4 нед. до начала исследования; лечение ингибиторами протеазы NS5A или NS3 в анамнезе.

Исследовательская статья

Лабораторные критерии исключения: активность аланин-аминотрансферазы (АлАТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), уровень общего билирубина 2 мг/дл и более, уровень прямого билирубина более $1,5 \times$ ВГН, международное нормализованное отношение 1,7 и выше, уровень альбумина 3,5 г/дл и более, уровень гемоглобина менее 90 г/л, число лейкоцитов менее 1500/мкл, абсолютное число нейтрофилов менее 750/мкл, число тромбоцитов менее 50 000/мкл, уровень креатинина более $1,8 \times$ ВГН. Одновременно с исследуемыми препаратами запрещалось использовать индукторы СYP3A4, а также ингибиторы СYP3A4 с умеренно выраженным и сильным эффектом; препараты, активные в отношении HCV (кроме назначаемых в ходе данного исследования); фитопрепараты, если они не назначены для лечения определенного состояния; ингибиторы протонной помпы; препараты, стимулирующие эритропоэз. Прописанные H_2 -блокаторы применяли не ранее чем через 2 ч после приема даклатасвира или за 10 ч и более до него; другие препараты, влияющие на кислотность желудочного содержимого, применяли не менее чем за 2 ч до или после даклатасвира.

Исследуемые препараты и дозы

Пациенты получали 24-недельный курс лечения даклатасвиром в дозе 60 мг/сут (2 таблетки по 30 мг) в сочетании с асунапревиром (200 мг 2 раза в сутки), после чего за ними наблюдали еще в течение 24 нед. В сигнальной когорте пациентов без ответа на лечение асунапревир вначале назначали в дозе 600 мг 2 раза в сутки (3 таблетки по 200 мг 2 раза в сутки), однако после сообщения авторов другого исследования о том, что в высоких дозах препарат чаще вызывает повышение активности аминотрансфераз, дозу снизили до 200 мг 2 раза в сутки [14].

Пациенты с уровнем РНК HCV < 15 МЕ/мл на 4-й неделе терапии или позднее продолжали лечение до конца 24-й недели. Больные, у которых после 2-й недели лечения снижение уровня РНК HCV составило менее 2 lg МЕ/мл по сравнению с исходным значением, прекращали лечение. Пациенты с вирусологическим «прорывом» на 2-й неделе терапии или позднее, а также лица с определяемым уровнем РНК HCV (≥ 15 МЕ/мл) на 4-й неделе или позднее прекращали терапию либо (те, у кого отсутствовал ответ на предшествующее лечение) дополнительно получали PegIFN α /RBV в дозе, зависящей от массы тела, в течение 48 нед. Решение о дополнительном лечении принимали исследователи, ориентируясь на его предполагаемую переносимость. Вирусологическим «прорывом» считалось подтвержденное увеличение уровня РНК HCV ≥ 1 lg МЕ/мл от минимального показателя или уровень РНК HCV ≥ 15 МЕ/мл после того, как РНК HCV не определялась. Рецидивом считалось обнаружение уровня РНК HCV ≥ 15 МЕ/мл в период наблюдения у пациентов с неопределяемым уровнем РНК HCV на момент окончания терапии.

Оценка эффективности и безопасности

На момент скринингового обследования, в 1-й день исследования (исходные показатели), на 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 и 24-й неделях лечения, а также на 4, 8, 12 и 24-й неделях наблюдения определяли уровень РНК HCV, проводили физикальное исследование, оценивали нежелательные явления, измеряли лабораторные показатели и уточняли сопутствующее лечение. Во время всех посещений клиники (кроме 3-й и 6-й недель) регистрировали ЭКГ в 12 отведениях.

Уровень РНК HCV в сыворотке определяли в центральной лаборатории с помощью набора Roche COBAS® TaqMan® HCV Auto (Roche Diagnostics KK, Япония); нижний порог количественного определения — 15 МЕ/мл. Генотип HCV (в т. ч. подтип) и генотип *IL28B* (полиморфизм rs12979860) определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования. Исходную

выраженность фиброза печени оценивали по сывороточным маркерам (отношение активности аспартатаминотрансферазы [АсАТ] к числу тромбоцитов — индекс APRI) [15]. Полиморфизмы, связанные с устойчивостью HCV, определяли в исходных пробах крови всех пациентов, а также в пробах, взятых после выявления вирусологической неэффективности у лиц с вирусологическим «прорывом» и рецидивом после окончания терапии. Анализ полиморфизмов проводили с помощью ПЦР и популяционного секвенирования доменов протеаз NS3 и NS5A HCV.

Статистический анализ

Дискретные переменные представляли в виде абсолютных и относительных значений, непрерывные переменные анализировали с помощью однофакторного анализа.

Результаты

Характеристика пациентов и схема исследования

Скрининговое обследование прошло 49 пациентов, 6 из них не удовлетворяли критериям включения; 21 пациент без ответа на лечение и 22 — с непереносимостью/противопоказаниями были включены в исследование и получали лечение (табл. 1). В исследовании участвовали немолодые японцы (медиана возраста 62 года); большинство (67 %) составляли женщины; эпидемиологические характеристики HCV были типичны для Японии. Ни один из участников ранее не получал ПППД, активные в отношении HCV. Ограничений по подтипу генотипа 1 не было, однако у всех пациентов выявлен генотип HCV 1b, что отражает широкую распространенность этого подтипа в Японии [16]. У большинства больных без ответа на лечение, как и ожидалось, выявлен генотип СТ *IL28B* (полиморфизм rs12979860) [17]; у лиц с непереносимостью/противопоказаниями чаще обнаруживался генотип СС.

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Отсутствие ответа на лечение, $n = 21$	Непереносимость/противопоказания, $n = 22$
Медиана (диапазон) возраста, лет	61 (31–70)	68 (47–75)
Мужчины, n (%)	8 (38,1)	6 (27,3)
HCV генотипа 1b, n (%)	21 (100)	22 (100)
Генотип <i>IL28B</i> , n (%)		
(rs12979860) СТ	18 (85,7)	6 (27,3)
СС	3 (14,3)	16 (72,7)
Средний (SD) уровень HCV RNA, lg МЕ/мл	6,8 (0,47)	6,6 (0,64)
Средняя (SD) активность АлАТ, ЕД/л	57,9 (24,86)	45,7 (25,79)
APRI		
> 2, n (%)	3 (14,3)	1 (4,5)
Медиана (диапазон)	0,96 (0,24–3,41)	0,57 (0,40–2,79)
Противопоказания к PegIFN α /RBV, n (%)	НД	18 (81,8)
Непереносимость PegIFN α /RBV, n (%)	НД	4 (18,2)

SD — стандартное отклонение; НД — нет данных.

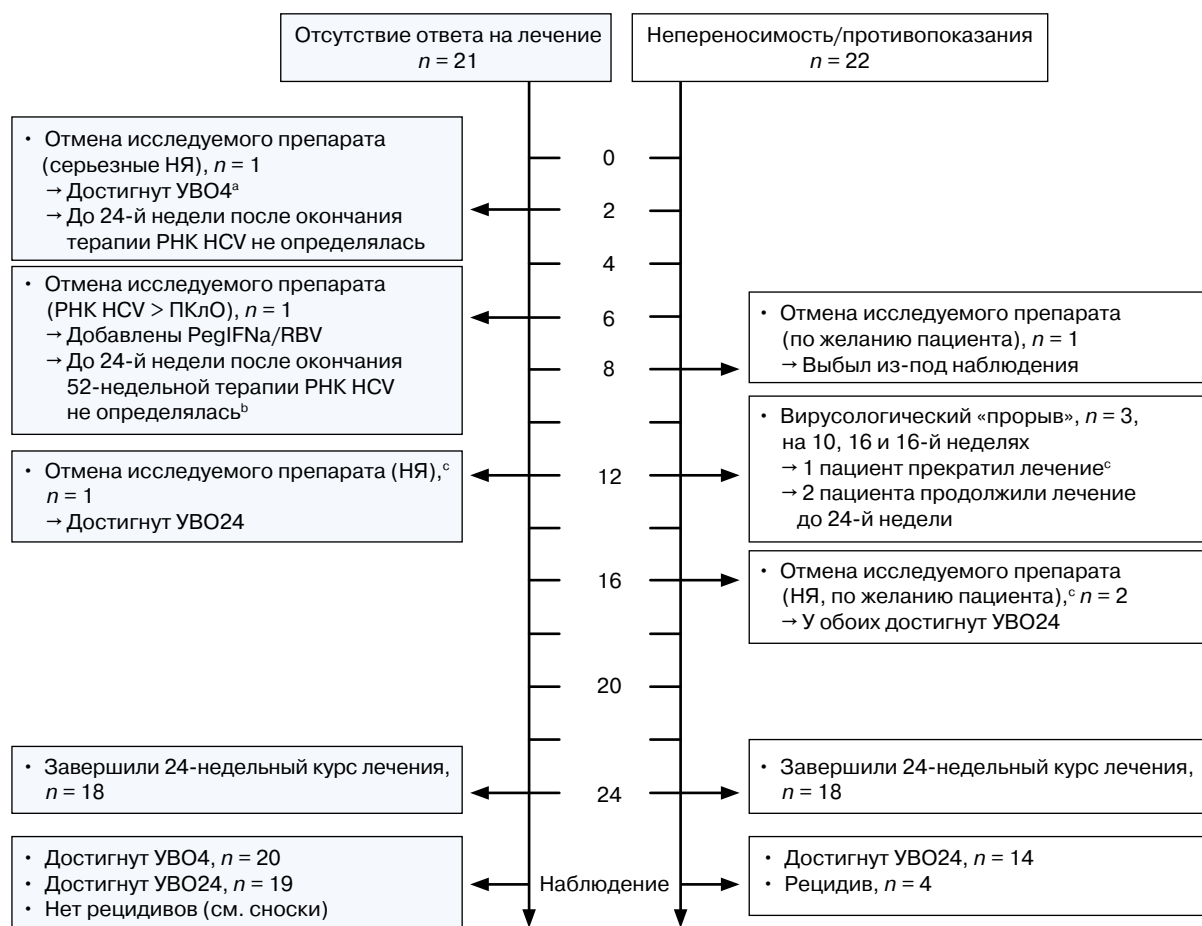


Рис. 1. Схема исследования: период лечения и наблюдения. ^a Наблюдение продолжалось до 4-й недели после окончания терапии; на 24-й неделе РНК HCV не определялась; лечение расценено как неэффективное в соответствии с требованиями протокола. ^b РНК HCV не определялась на 24-й неделе после окончания лечения на фоне добавления PegIFNα/RBV; лечение расценено как неэффективное в соответствии с критериями протокола. ^c Наблюдение для оценки УВО продолжалось после отмены исследуемого лечения. ПКЛО — порог количественного определения; НЯ — нежелательные явления.

Эти данные также соответствуют типичному для Японии распределению генотипов *IL28B* [18]. Среди пациентов с непереносимостью/противопоказаниями 18 ранее не получали лечения и, согласно стандартной клинической практике в Японии, не подходили для терапии PegIFNα/RBV из-за предполагаемых трудностей с лечением вследствие возраста (≥ 70 лет, 7 пациентов), цитопении (2 пациента), депрессии (2 пациента), артериальной гипертензии (1 пациент) или по иным причинам (6 пациентов). В 4 случаях больные плохо переносили предшествующую терапию PegIFNα/RBV в связи с цитопенией (2 пациента), депрессией (1 пациент) или по иным причинам (1 пациент). По исходному уровню РНК HCV и активности АлАТ группы не различались. Пациенты, у которых визуализирующие исследования выявили цирроз печени, исключались из исследования, однако у 4 включенных в исследование перед его началом индекс APRI превышал 2, что свидетельствует о возможном циррозе печени [15].

Из 43 включенных в исследование пациентов 36 завершили 24-недельный курс лечения (рис. 1). 2 участника без ответа на предшествующее лечение прекратили прием исследуемых препаратов из-за гипербилирубинемии

(2-я неделя) и повышения активности аминотрансфераз (12-я неделя). У 1 больного без ответа на предшествующее лечение на 4-й неделе уровень РНК HCV опустился до очень низких значений (50 МЕ/мл), однако, согласно жестким критериям протокола, ему необходимо было в дополнение к двойной терапии ПППД назначить PegIFNα/RBV на 6-й неделе. Еще 4 пациента с непереносимостью/противопоказаниями прекратили прием изучаемых препаратов по причине увеличения активности аминотрансфераз (16-я неделя), вирусологического «прорыва» (16-я неделя) или по собственному желанию (8-я и 16-я недели); все эти участники остались под наблюдением для оценки УВО.

Вирусологический ответ

В обеих исследуемых популяциях во всех контрольных точках отмечена высокая частота вирусологического ответа (табл. 2). В целом 77 % участников достигли УВО12 и УВО24. На 4-й неделе у пациентов с непереносимостью/противопоказаниями РНК HCV не определялась чаще, чем

Таблица 2. Вирусологические исходы

Пациенты, n (%)	Отсутствие ответа на лечение, n = 21	Непереносимость/противопоказания, n = 22
РНК HCV не определяется		
Неделя 4 (БВО)	11 (52,3)	19 (86,4)
Неделя 12 (пРВО)	19 (90,5)	20 (90,9)
Конец лечения	19 (90,5)	19 (86,4)
УВО4	20 (95,2) ¹	15 (68,2) ²
УВО12	19 (90,5) ¹	14 (63,6) ²
УВО24	19 (90,5) ¹	14 (63,6) ²
Вирусологический «прорыв»	0	3 (13,6)
Рецидив после окончания терапии	0	4 (18,2)

Анализ на основании назначенного лечения (пропуски данных = неэффективность). Конец лечения — 24-я неделя или последнее посещение клиники для тех, кто прекратил лечение досрочно.

¹ 2 пациента выбыли из исследования до окончания периода наблюдения. Один из них получал дополнительно PegIFN α /RBV в соответствии с протоколом; лечение только ПППД расценено как неэффективное (отсутствие УВО4, УВО12 и УВО24). У другого пациента отсутствовали данные об уровне РНК HCV на 12-й и 24-й неделях наблюдения; в соответствии со статистическим протоколом результаты расценены как отсутствие УВО12 и УВО24.

² 1 пациент выбыл из-под наблюдения; УВО12 и УВО24 у него не оценивались.

БВО — быстрый вирусологический ответ; пРВО — полный ранний вирусологический ответ.

в группе лиц без ответа на предшествующее лечение, что свидетельствует о более быстром проявлении противовирусного эффекта в первой группе. Однако на 12-й неделе и в конце лечения неопределяемый уровень РНК HCV наблюдался в обеих группах примерно с одинаковой частотой. Частота УВО24 в группе без ответа на предшествующее лечение была выше (91 %), чем в группе с непере-

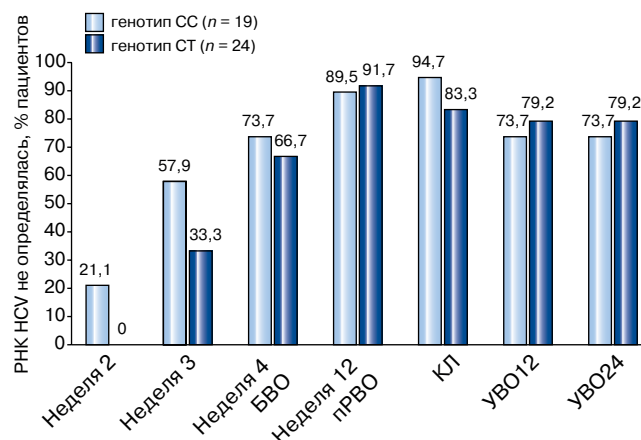


Рис. 2. Результаты лечения в зависимости от генотипа IL28B.

Вирусологические исходы в основных контрольных точках в зависимости от генотипа IL28B (полиморфизм rs12979860) представлены для всей популяции. Конец лечения — 24-я неделя или последнее посещение клиники (для тех, кто досрочно прекратил лечение).

БВО — быстрый вирусологический ответ; КЛ — конец лечения; пРВО — полный ранний вирусологический ответ.

носимостью/противопоказаниями (64 %); это связано с вирусологической неэффективностью во второй группе (3 случая вирусологического «прорыва» и 4 случая рецидива). Анализ вирусологического ответа в зависимости от генотипа IL28B (rs12979860) выявил чуть более высокую частоту на 2, 3 и 4-й неделях у пациентов с генотипом CC, хотя частота УВО24 при генотипах CC и CT была сходной (рис. 2). УВО24 достигнут у всех 4 пациентов с предполагаемым на основании APRI циррозом печени.

После начала лечения уровень РНК HCV быстро снизился у всех пациентов (рис. 3). На 4-й неделе среднее сни-

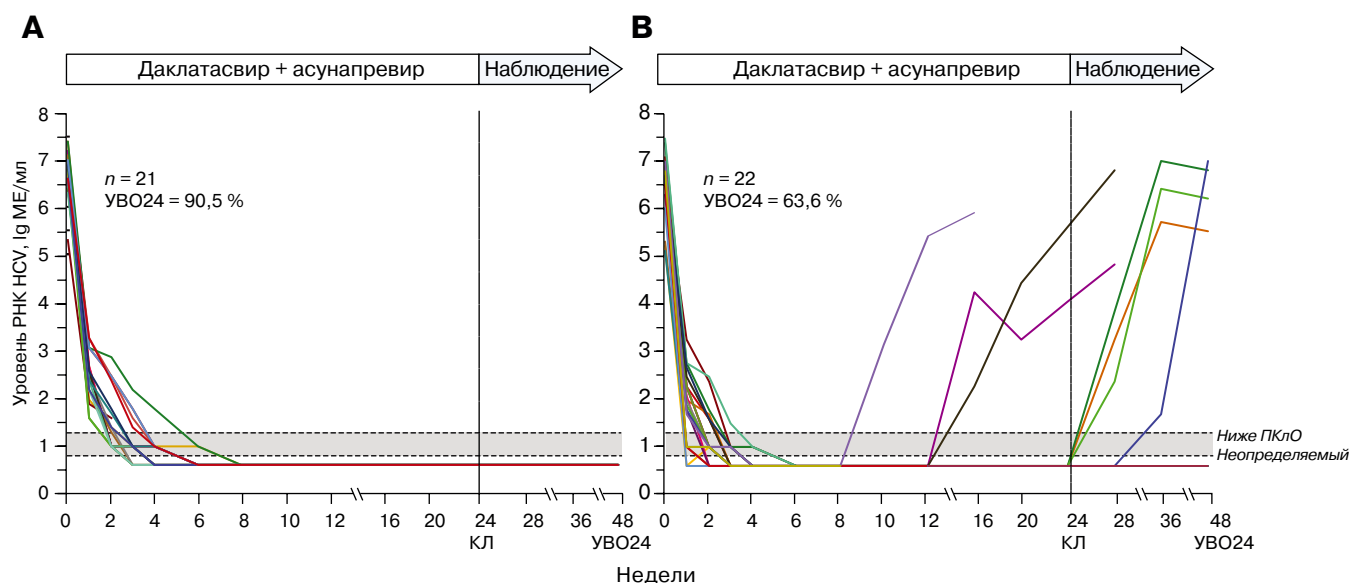


Рис. 3. Уровень РНК HCV у отдельных пациентов. Изменение уровня РНК HCV со временем представлено для каждого пациента. (А) Пациенты без ответа на предшествующее лечение. (В) Пациенты с непереносимостью/противопоказаниями. КЛ — конец лечения; ПКЛО — порог количественного определения (≈ 15 МЕ/мл).

жение этого показателя по сравнению с исходным значением составило 5,6 и 5,4 Ig ME/мл у больных без ответа на предшествующее лечение и у лиц с непереносимостью/противопоказаниями соответственно; на 8-й неделе РНК HCV не определялась у всех пациентов, продолжавших лечение. В группе с непереносимостью/противопоказаниями первоначальный вирусологический ответ у 4 пациентов был такой же, как в когорте в целом; у 3 из них впоследствии достигнут УВО24, у 1 — возник рецидив. У лиц без ответа на предшествующее лечение, прекративших терапию на 2-й неделе из-за гипербилирубинемии, на момент отмены лечения уровень РНК HCV был низким, а в дальнейшем во всех контрольных точках РНК HCV не определялась. Пациенты без ответа на предшествующее лечение, которым на 6-й неделе добавили PegIFN α /RBV, получали четырехкомпонентную терапию в течение 46 нед., причем в течение 24 нед. после ее окончания РНК HCV не определялась. Среди больных с непереносимостью/противопоказаниями, прекративших лечение до 24-й недели, у 3 человек РНК HCV не определялась на момент отмены терапии (8-я или 16-я неделя), у 2 оставшихся под наблюдением участников РНК HCV не определялась до конца наблюдения.

Вирусологический «прорыв» и рецидив

У пациентов без ответа на предшествующее лечение случаев вирусологического «прорыва» или рецидива не отмечено (см. табл. 2). У 3 больных с непереносимостью/противопоказаниями наблюдался вирусологический «прорыв» (на 10-й или 16-й неделе, спустя 4 нед. и более, в течение которых РНК HCV в сыворотке не определялась), у 4 — возник рецидив на 4-й (3 пациента) или 12-й (1 пациент) неделе по окончании лечения, спустя 18 нед. и бо-

лее отсутствия виремии. Все 3 пациента с вирусологическим «прорывом» имели генотип СТ *IL28B* (rs12979860). Всего в группе с непереносимостью/противопоказаниями этот генотип выявлен у 6 из 22 человек. Среди пациентов с рецидивом у 3 обнаружен генотип СС *IL28B*, у 1 — СТ.

До начала исследования у 33 из 43 пациентов выявлен связанный с устойчивостью полиморфизм в генах протеазы NS5A и/или NS3. Большинство из них, тем не менее, достигло УВО. Варианты с устойчивостью к даклтасвиру и асунапревиру обнаружены после неудачного лечения у всех 7 больных с вирусологической неэффективностью (табл. 3). Вариант NS5A-Y93H выявлен у 10 из 43 пациентов до начала исследования; у 5 (50 %) из них лечение было вирусологически неэффективным, у остальных 50 % достигнут УВО. Замены NS5A-L31 и NS3-D168 появились у всех лиц с неэффективным лечением, причем до начала исследования была выявлена лишь одна такая замена — NS5A-L31M.

В целом у пациентов с вирусологической неэффективностью минимальная концентрация асунапревира и даклтасвира была ниже медианных величин, но не выходила за ожидаемые пределы (рис. 4). Примечательно, что большинство пациентов с минимальной концентрацией ниже медианной достигли УВО. Четкой связи между вирусологической неэффективностью и исходными характеристиками пациентов (пол, возраст, исходный уровень РНК HCV, генотип *IL28B*, стадия фиброза печени, а также причина, по которой не подходила терапия PegIFN α /RBV) не выявлено. У 6 из 7 пациентов с вирусологической неэффективностью приверженность к лечению, оцениваемая по числу оставшихся таблеток при посещении клиники, была хорошей.

Самыми распространенными зарегистрированными нежелательными явлениями были незначительная головная боль, назофарингит, увеличение активности амина-

Таблица 3. Связанный с устойчивостью полиморфизм у пациентов с вирусологической неэффективностью

Пациент		NS5A				NS3	
		L31	Q54	P58	Y93	Q80	D168
Вирусологический «прорыв»	1	Исходно L/M			Y/H		
	После «прорыва»	M		A	H		A
	2	Исходно	Y		Y/H	L	
Вирусологический «прорыв»	После «прорыва»	M	Y		H		V
	3	Исходно	Y		H		
	После «прорыва»	M	Y		H		V
Рецидив после окончания терапии	4	Исходно		P/S	Y/H		
	После рецидива	M			H		A
	5	Исходно		L			
	После рецидива	M		L	H		V/D
	6	Исходно			H		
	После рецидива	V			H		V
	7	Исходно			H		
	После рецидива	V/M			H		V

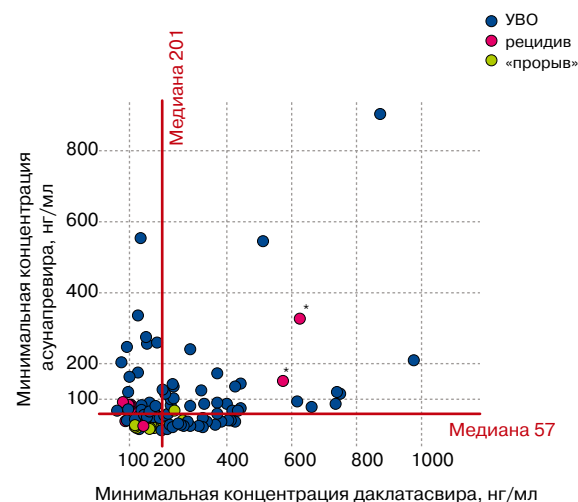


Рис. 4. Минимальные концентрации даклтасвира и асунапревира в плазме. Измеренные у отдельных пациентов концентрации асунапревира и даклтасвира представлены точками, цвет которых зависит от вирусологического исхода. У некоторых пациентов концентрацию регистрировали неоднократно. * Данные получены у пациентов с подтвержденной низкой приверженностью к лечению.

Исследовательская статья

трансфераз и диарея (табл. 4). Из отклонений лабораторных показателей III–IV степени чаще всего наблюдалось повышение активности аминотрансфераз. У 5 пациентов отмечены 6 серьезных нежелательных явлений: лихорадка II–III степени (3 пациента), усугубление ипохондрии II степени, гастроэнтерит II степени (не связанный с исследуемым лечением) с гипербилирубинемией IV степени (подробнее см. в прошлых публикациях) [7]. Лихорадка во всех 3 случаях исчезла в течение 4–10 дней на фоне продолжения исследуемой терапии; ипохондрия сохранялась примерно 6 мес. и прошла после завершения исследования. У пациента, прекратившего лечение в связи с гипербилирубинемией, уровень билирубина нормализовался в течение 4 нед. после отмены препаратов [7]. У 2 больных, прекративших терапию в связи с повышением активности аминотрансфераз, показатели также пришли в норму в течение 4 нед. после отмены препаратов.

Обсуждение

После 24 нед. двухкомпонентного лечения ПППД в двух группах пациентов, трудно поддающихся лечению в связи с ограниченными возможностями выбора лечения (лица без ответа на предшествующую терапию PegIFN α /RBV и лица с непереносимостью/противопоказаниями к ней), наблюдалась высокая частота УВО24. Частота УВО на 4, 12 и 24-й неделях после окончания терапии была сходной; спустя 4 нед. после завершения терапии возник лишь 1 рецидив. У больных без ответа на предшествующее лечение частота УВО составила 90,5 %. При этом ответ на повторную терапию PegIFN α /RBV обычно плохой, а при добавлении к PegIFN α /RBV теллапревира у пациентов с HCV генотипа 1b частота УВО составила лишь 37 % [4, 19].

Таблица 4. Наиболее частые нежелательные явления, в т. ч. отклонение лабораторных показателей

Нежелательное явление, <i>n</i> (%)		Отсутствие ответа на лечение, <i>n</i> = 21	Непереносимость/противопоказания, <i>n</i> = 22
Нежелательные явления ≥ 3 пациентов в любой из групп	Головная боль	8 (38)	6 (27)
	Назофарингит	6 (29)	8 (36)
	Увеличение активности АлАТ	6 (29)	6 (27)
	Диарея	9 (43)	2 (9)
	Увеличение активности АсАТ	6 (29)	4 (18)
	Лихорадка	3 (14)	5 (23)
	Эозинофилия	1 (5)	4 (18)
	Неприятные ощущения в животе	3 (14)	2 (9)
	Слабость	2 (10)	3 (14)
	Запор	2 (10)	3 (14)
	Боль в спине	3 (14)	1 (5)
	Снижение аппетита	0	3 (14)
Отклонения III – IV степени	АлАТ	2 (10)	2 (9)
	АсАТ	1 (5)	2 (9)
	Лимфоциты	2 (10)	1 (5)
	Фосфор	1 (5)	1 (5)
	Общий билирубин	1 (5)	0
	Лейкоциты	1 (5)	0

Таким образом, назначение таким больным даклатавира и асунапревира, возможно, позволит решить проблему плохого ответа на интерферон, т. к. такой ответ практически не связан с эффективностью ПППД. У лиц с непереносимостью/противопоказаниями частота УВО была ниже (63,6 %), но это единственная доступная для них эффективная альтернатива. Высокая частота УВО была достигнута, несмотря на многочисленные прогностически неблагоприятные факторы, такие как возраст, высокая вирусная нагрузка, а также высокая частота генотипа СТ *IL28B* у пациентов без ответа на лечение.

Уровень РНК HCV быстро стал неопределяемым; подавление репликации вируса было более значительным во всех контрольных точках по сравнению с результатами, достигнутыми у пациентов с HCV генотипа 1 без ответа на предшествующее лечение на фоне повторной терапии PegIFN α /RBV с добавлением теллапревира или TMC435 [4, 20]. Чуть более высокие показатели раннего вирусологического ответа в группе с непереносимостью/противопоказаниями могут быть следствием большей распространенности среди этих больных генотипа СС *IL28B*. В популяции в целом ранний вирусологический ответ был выше у пациентов с генотипом СС, но к 12-й неделе это различие исчезло. Генотип СС может способствовать раннему подавлению репликации вируса за счет увеличения чувствительности к эндогенным интерферонам, которые секретируются в ответ на высокую противовирусную активность двухкомпонентной терапии ПППД и устраняют вызванную HCV иммуносупрессию [21].

Результаты лечения пациентов с HCV генотипов 1b и 1a различаются. В похожем исследовании с участием американцев и европейцев без ответа на предшествующее лечение УВО достигнут у 2 из 9 больных с HCV генотипа 1a, получавших даклатавир и асунапревир, и у 10 из 10 — с генотипом 1a, получавших четырехкомпонентную терапию даклатавиром, асунапревиром и PegIFN α /RBV [8]. Иными словами, ответ на ПППД зависит от генотипа вируса, а результаты лечения можно улучшить, если подбирать схему индивидуально, с учетом генотипа.

Представленные в исследовании две популяции характеризуют значительную часть всех пациентов с гепатитом С во всем мире. Примерно у 10 % пациентов с HCV генотипа 1 отсутствует ответ на PegIFN α /RBV [22]. Поскольку повторное лечение этими же препаратами часто тоже неэффективно, значительная часть больных нуждается в новых методах терапии. Популяция лиц с непереносимостью терапии PegIFN α /RBV или противопоказаниями к ней так тщательно не изучалась, но она тоже может насчитывать значительное число пациентов. В исследовании IDEAL 23,2 % из 4469 прошедших скрининговое исследование пациентов не подошла терапия PegIFN α /RBV; у 30,3 % из них имелись гематологические или психические расстройства, которые не являются противопоказаниями к терапии ПППД [23]. В регистрационных испытаниях 9,7–14 % пациентов, получавших PegIFN α /RBV, прекращали лечение из-за его непереносимости [24, 25]. Более того, в реальной клинической практике число больных с непереносимостью терапии или противопоказаниями к ней, скорее всего, еще больше.

Вирусологическая неэффективность отмечена в относительно поздние сроки лечения, после длительного

периода, в течение которого РНК HCV не определялась. У всех 7 пациентов с неэффективным лечением появились мутации генов NS5A и NS3, обеспечивавшие вместе высокий уровень устойчивости к даклатавиру и асунапревиру *in vitro* [11, 12]. У 5 из 7 больных с вирусологической неэффективностью и у 5 участников, достигших УВО, до начала лечения обнаружена мутация NS5A-Y93H. Таким образом, Y93H, хотя и связана с вирусологической неэффективностью, но не является абсолютным прогностическим показателем. Свой вклад может вносить и фармакокинетика: почти у всех пациентов с вирусологической неэффективностью минимальная концентрация даклатавира и асунапревира в сыворотке была ниже соответствующих медианных величин. Однако у большинства этих пациентов, а также у нескольких человек из тех, кто прекратил лечение после 2–16 нед., был все же достигнут УВО. Следовательно, связь между временем воздействия препарата и вирусологическим результатом остается неясной. Для выявления прогностически значимых факторов, действующих во время лечения, а также для определения оптимальной длительности терапии необходимы дальнейшие исследования.

Имеющиеся на сегодня данные не позволяют полностью объяснить наблюдаемые нами различия в вирусологической неэффективности и частоте УВО между двумя популяциями. До начала лечения основным различием служил генотип *IL28B*. Все три вирусологических «прорыва» возникли в группе с непереносимостью/противопоказаниями у пациентов с прогностически неблагоприятным генотипом СТ *IL28B*. В то же время среди больных без ответа на предшествующее лечение ни одного «прорыва» не отмечено, несмотря на более высокую распространенность этого генотипа. Различия в вирусологической неэффективности могут также быть обусловлены имевшимися до начала лечения полиморфизмами, связанными с устойчивостью, и с низкой концентрацией препаратов в плазме. Анализ исходных характеристик пациентов не выявил факторов, которые могли бы повлиять на исходы лечения. Однако на результаты анализа могли повлиять относительно небольшое число участников, невыявленные случаи низкой приверженности к лечению или неправильная оценка исходных параметров (например, стадии фиброза печени). Все эти вопросы нужно прояснить в будущих, более крупных исследованиях, подтвердить наблюдаемые различия и выяснить, от каких факторов зависит вирусологическая неэффективность.

Профиль нежелательных явлений для исследуемой нами схемы был в целом более благоприятным, чем для схем с PegIFN α /RBV [26]. Серьезных гематологических и психических расстройств не наблюдалось; самые распространенные нежелательные явления были неспецифическими по характеру и легкими или умеренными по интенсивности. Легкая диарея отмечена у 26 % участников, что согласуется с полученными ранее данными об асунапревири и других препаратах этого класса [4, 6, 14]. Повышение активности АлАТ III–IV степени (4 случая) исчезло на фоне продолжения терапии или после ее отмены и не сопровождалось клиническими проявлениями. Роль исследуемых препаратов в развитии зарегистрированных серьезных нежелательных явлений исключить нельзя, кроме случая гастроэнтерита; однако у 4 из 6 таких

больных нежелательные явления прошли самостоятельно без отмены лечения. В случае гипербилирубинемии с гастроэнтеритом имелось множество посторонних факторов, поэтому вклад исследуемых препаратов неясен [7].

Итак, двухкомпонентная терапия даклатавиром и асунапревиром приводит к быстрому снижению уровня РНК HCV и обеспечивает высокую частоту УВО в двух популяциях, трудно поддающихся терапии. Это подтверждает полученные ранее данные о том, что гепатит С, вызванный HCV генотипа 1b, можно излечить комбинацией даклатавира и асунапревира без PegIFN α /RBV [7, 8]. Эта схема может стать эффективной альтернативой для пациентов с плохим ответом на предшествующую терапию PegIFN α /RBV, а также для лиц с непереносимостью или противопоказаниями к такому лечению, у которых на сегодня нет других альтернатив. В дальнейших исследованиях необходимо оценить пользу этой и других схем сПППД в более крупных и разнообразных популяциях пациентов, однако уже сегодня перспективы пероральной терапии с хорошей переносимостью выглядят многообещающими.

Спонсоры

Исследование финансировалось компанией Bristol-Myers Squibb.

Конфликты интересов

K. Chayama получал исследовательские гранты и плату за консультации от компаний Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Daiichi Sankyo, Toray Industries, Otsuka Pharmaceutical Company и GlaxoSmithKline KK. Hiroki Ishikawa, Hideaki Watanabe, Wenhua Hu, Timothy Eley, Fiona McPhee и Eric Hughes являются сотрудниками компании Bristol-Myers Squibb. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность пациентам и их семьям, персоналу, исследователям, а также членам комитета по безопасности всех участвующих в исследовании центров. Marc Bifano и Bing He внесли свой вклад в анализ данных и интерпретацию фармакокинетических параметров. Richard Boehme оказывал редакторскую поддержку, которая финансировалась компанией Bristol-Myers Squibb.

Литература

- [1] Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–1206.
- [2] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416.

- [3] Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618–1628.
- [4] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–2428.
- [5] Vierling JM, Flamm SL, Gordon SC, Lawitz E, Bronowicki JP, Davis M, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study [abstract]. *Hepatology* 2011;54:796A–797A.
- [6] Gane EJ, Roberts SK, Stedman CA, Angus PW, Ritchie B, Elston R, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010;376:1467–1475.
- [7] Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, et al. Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012;55:742–748.
- [8] Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216–224.
- [9] Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronowicki JP, Ceausu E, Lohse AW, et al. Virologic response to an interferon-free regimen of BI201335 and BI207127, with and without ribavirin, in treatment-naïve patients with chronic genotype-1 HCV infection: week 12 interim results of the SOUND-C2 study [abstract]. *Hepatology* 2011;54:1436A.
- [10] Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Sorensen RD, Symonds WT, Hindes R, et al. Once daily PSI-7977 plus RBV: pegylated interferon-alfa not required for complete rapid viral response in treatment-naïve patients with HCV GT2 or GT3 [abstract]. *Hepatology* 2011;54:377A.
- [11] Fridell RA, Qiu D, Wang C, Valera L, Gao M. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3641–3650.
- [12] McPhee F, Friborg J, Levine S, Chen C, Falk P, Yu F, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir. *Antimicrob Agents Chemother* 2012. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00308-12>.
- [13] Bifano M, Sevinsky H, Bedford BR, Coumbis J, Eley T, Huang SP, et al. Coadministration of BMS-790052 and BMS-650032 does not result in a clinically meaningful pharmacokinetic interaction in healthy subjects [abstract]. *Hepatology* 2010;52:719A.
- [14] Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, Larrey D, Martorell CT, Rustgi VK, et al. BMS-650032, an NS3 inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C infection [abstract]. *J Hepatol* 2011;54:S472.
- [15] Sebastiani G, Castera L, Halfon P, Pol S, Mangia A, Di Marco V, et al. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1202–1216.
- [16] Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, Alomair A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia. *Australia Egypt Liver Int* 2011;31:61–80.
- [17] Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, et al. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2011;54:439–448.
- [18] Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, et al. Association of two polymorphisms of the IL28B gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2012. <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-012-0531-1>.
- [19] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335–1374.
- [20] Zeuzem S, Foster GR, Fried MW, Hezode C, Hirschfeld GM, Nikitin I, et al. The ASPIRE trial: TMC435 in treatment-experienced patients with genotype-1 HCV infection who have failed previous pegIFN/RBV treatment [abstract]. *J Hepatol* 2011;54:S546.
- [21] Horner SM, Gale Jr M. Intracellular innate immune cascades and interferon defenses that control hepatitis C virus. *J Interferon Cytokine Res* 2009;29:489–498.
- [22] Heathcote J. Retreatment of chronic hepatitis C: who and how? *Liver Int* 2009;29:49–56.
- [23] Melia MT, Muir AJ, McCone J, Shiffman ML, King JW, Herrine SK, et al. Racial differences in hepatitis C treatment eligibility. *Hepatology* 2011;54:70–78.
- [24] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- [25] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
- [26] McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827–1838.