

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ 12-НЕДЕЛЬНОГО КУРСА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ “3D” У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ГЕНОТИПА 1, КАК С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ТАК И БЕЗ НЕГО

Н. Н. Николаева, Е. Г. Грищенко, Л. В. Николаева, О. А. Байкова<sup>1</sup>

Проведено изучение эффективности и безопасности 12-недельного курса лечения противовирусным комбинированным препаратом Викайра Пак (“3D”, омбитасвир + паритапревир/ритонавир + дасабувир) без рибавирина у 64 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени (ЦП), в реальной клинической практике. В ходе проведенного исследования продемонстрирована высокая эффективность: УВО12 (устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания терапии) и УВО24 (устойчивый вирусологический ответ через 24 недели после окончания терапии) достигнуты у 100 % пациентов. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности и хорошо переносится, в том числе у пациентов с компенсированным циррозом печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С; противовирусная терапия; препараты прямого действия; эффективность; безопасность; паритапревир; омбитасвир; дасабувир; 3D.

### ВВЕДЕНИЕ

Вследствие высокой заболеваемости и отсутствия специфических вакцин хронический гепатит С (ХГС) остается одной из актуальных проблем современной гепатологии. Считается, что ежегодно вирусом гепатита С (HCV) инфицируются более 3 млн человек. В настоящее время на долю ХГС приходится около 30 – 40 % всех хронических диффузных заболеваний печени, а риск развития цирроза печени (ЦП) в течение 20 – 30 лет составляет от 15 до 56 % [2]. В мире от вирусного ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), ассоциированной с вирусными гепатитами С или В, ежегодно умирают около 40 млн человек. В последние 2 десятилетия использование в лечении данного заболевания комбинированной двойной терапии пегилированным интерфероном альфа (ПЭГ-ИФН-альфа) и рибавирином позволило добиться значительных результатов у пациентов ХГС не 1 генотипа. Вместе с тем у пациентов ХГС 1 генотипа данная терапия отличалась относительно скромными результатами, длительными сроками лечения (48 – 72 недели) и высоким процентом нежелательных явлений (НЯ). Более того, достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), помимо генотипа вируса, зависело от вирусной кинетики, стадии фиброза, генетических и демографических характеристик пациента, сопутствующих

заболеваний [14]. Относительно невысокая эффективность двойной противовирусной терапии (ПВТ) и неудовлетворительный профиль безопасности отмечались при ЦП, не СС генотипе ИЛ 28В (rs12979860), высокой вирусной нагрузке и др. [5]. Так, УВО у пациентов с генотипом 1 ХГС в исходе 48-недельного курса лечения регистрировался лишь у 40 – 50 % больных [13]. В 2011 г. в клиническую практику внедрены первые препараты прямого противовирусного действия — телапревир и боцепревир (ингибиторы протеазы NS3/4A первого поколения). Если препараты ПЭГ-ИФН-альфа, обладая иммуностимулирующими свойствами, инициируют последовательность внутриклеточных реакций с индукцией определенных ферментов, что приводит к подавлению репликации HCV в инфицированных клетках [2], то противовирусные агенты прямого действия — direct-acting antiviral (DAA) – непосредственно ингибируют различные ферменты и другие белки вируса, необходимые для репликации. DAA 1-го поколения использовались в комбинации с ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином и предназначались только для лечения ХГС генотипа 1. Описанная схема получила название тройной терапии. Частота УВО при ее использовании возросла примерно в 1,5 раза [1, 3]. Между тем, этот вариант ПВТ сопровождался достаточно агрессивными НЯ (анемия, кожный зуд, сыпь и др.) особенно у больных с ЦП [9]. Совершенствование препаратов группы DAA позволило в 2013 г. зарегистрировать за рубежом ингибитор вирусной протеазы 2-го поколения (симепре-

<sup>1</sup> ФБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ”, Россия, Красноярск.

вир), нуклеотидный ингибитор полимеразы HCV (софосбувир) и ингибитор NS5A — белка (даклатасвир). Схемы тройной терапии на основе ИФН-альфа (с даклатасвиром, симепревином, софосбувирами другими ПППД (препаратами прямого противовирусного действия) характеризуются лучшим профилем безопасности, минимизацией кратности приема ПППД, сравнительно высокой эффективностью (72–88%), но сохраняют весь спектр НЯ, характерных для ИФН-альфа [10, 15–17]. Наконец с 2014–2015 гг. предложен принципиально новый подход к противовирусной терапии с использованием только ДАА и отказом от ИФН-альфа. Первой полностью безинтерфероновой комбинацией, зарегистрированной в России, стала многокомпонентная схема, включающая 3ДАА – омбитасвир, паритапревир, бустированный ритонавиром, и дасабувир, получившая в медицинской литературе сокращенное наименование “3D” [6, 8, 12]. Омбитасвир – ингибитор NS5A-белка, паритапревир – ингибитор NS5/4A-протеазы, бустированный ритонавиром, дасабувир – нуклеозидный ингибитор NS5В-полимеразы. При необходимости 3ДАА-терапия может быть усилена рибавирином (RBV) [4]. Эффективность и безопасность данной терапии у больных ХГС генотипа 1 с ЦП и без него в группе первичных пациентов и не ответивших на предыдущую двойную ПВТ, с рибавирином и без него, изучалась в многочисленных исследованиях (SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, PEARL-II, PEARL-III, PEARL-IV, TURQUOISE-II, TURQUOISE-II). Программа исследований 3 фазы включала более 2300 пациентов с ХГС генотипа 1 из 30 стран мира, продолжительность терапии составляла 12–24 недели. Как показали результаты исследований, частота УВО после применения 3D-терапии + RBV у первичных пациентов, а также больных без ЦП, не ответивших на предыдущую двойную терапию, составила от 90,2 до 100%. В исследовании TURQUOISE-III [11] применение 3D (омбитасвир + паритапревир/ритонавир + дасабувир) без рибовирина в течение 12 недель у 60 пациентов с ХГС генотипа 1 и компенсированным ЦП,

включая пациентов, ранее получавших двойную терапию с ПЭГ-ИФН-альфа, позволило достичь 100% УВО. У всех 60 пациентов вирусологический ответ (РНК ниже границы определения) был достигнут к 4 неделе лечения. Больные хорошо переносили терапию, не отмечены случаи преждевременного ее завершения, лабораторные отклонения редки и клинически незначимы.

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности и безопасности 12-недельного курса 3D-терапии (омбитасвир + паритапревир/ритонавир + дасабувир) у пациентов с ХГС генотипа 1b, как с циррозом печени, так и без него.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 64 пациента с ХГС (генотип 1b) и компенсированным ЦП (5 баллов по Child-Turcotte-Pugh) в исходе ХГС (генотип 1b) в возрасте 28–60 лет, которым в течение 12 недель проводили терапию схемой 3D без рибавирина. Пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 33 пациента с ХГС генотип 1b без ЦП, 2-ю группу — 31 пациент с ЦП в исходе ХГС.

В исследование включены пациенты с ХГС генотипа 1b с любой стадией фиброза, включая компенсированный цирроз печени (класс А по Чайлд-Пью), как первичные, так и получавшие ранее терапию ПегИФН-альфа/ RBV, независимо от типа ответа, РНК HCV > 10 000 МЕ/мл. Критериями исключения являлись коинфекция ХГС и ВИЧ, наличие HBSAg, ЦП классов В и С, активные онкологические процессы, алкоголизм и наркомания.

Проведенное исследование состояло из 2 этапов. На первом этапе проводили верификацию диагноза в соответствии с международной классификацией ХГ и ЦП (Лос-Анджелес, 1994). Второй этап заключался в проведении многокомпонентной терапии схемой 3D (Викейра Пак) и оценке эффективности проводимого лечения. Наблюдение продолжалось в среднем в течение 24 недель после окончания терапии.

Таблица 1. Исходные характеристики больных, включенных в исследование

Группа	ХГС без ЦП (n = 31)	ХГС с ЦП (n = 33)	Достоверность p
1. Женщины	17	17	
2. Мужчины	14	16	
3. Средний возраст, лет ( $M \pm m$ )	46,05 ± 10,2	49,3 ± 8,1	> 0,05
4. Длительность анамнеза, лет ( $M \pm m$ )	5,6 ± 2,64	7,8 ± 3,3	> 0,05
5. Вирусная нагрузка, МЕ/мл ( $M \pm m$ )	1400000,2 ± 888211,4	1280000,7 ± 625351,5	> 0,05
6. Стадия фиброза (по данным эластографии), %:			
0–2	19 (63,8%)		
3	12 (36,4%)		
4	–		
		33 (100%)	
7. Уровень АлАТ, ЕД/л ( $M \pm m$ )	45,8 ± 11,2	68,4 ± 15,2	> 0,05
8. 1b генотип HCV, %	100	100	> 0,05

НСV-инфекция верифицировалась наличием в крови анти-НСV и подтверждалась тестом на РНК НСV. Определение специфических антител осуществляли методом твердофазового ИФА (ELISA 3) с использованием коммерческих наборов фирмы “Вектор-Бест”, для определения RNA-НСV — метод количественной ПЦР с обратной транскрипцией RNA-НСV в комплементарную ДНК (кДНК), для верификации генотипов НСV — Amply-SensH. Активность патологического процесса в печени оценивали по выраженности синдрома цитолиза (АЛаТ и АСаТ, гаммаглутамилтранспептидаза). Функциональное состояние печени классифицировали по системе Child-Turcotte-Pugh, где класс А соответствовал 5–6 баллам, класс В — 7–9, класс С — 10–15 баллам. Кроме этого всем больным проводили исследование концентрации глюкозы, мочевины, креатинина и альфа-фетопротеина в сыворотке крови, клинический анализ крови, мочи, УЗИ (ультразвуковое исследование) органов брюшной полости и ЭФГДС (эзофагогастродуоденоскопия). Степень фиброза печени оценивали по данным эластографии, проведенной на аппарате ФиброСкан (Эхосенс, Франция).

До начала исследования больным предоставлены все сведения о клиническом исследовании, получено информированное согласие на их участие в последнем.

Комбинированную ПВТ проводили согласно рекомендации EASL по лечению гепатита С (2015) [7] у пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом (класса А по шкале Чайлд-Пью) 1 генотипа сроком на 12 недель, которая состояла в назначении комбинации омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) в 1 таблетке (2 таблетки 1 раз в сутки внутрь во время еды) и дасабувира (250 мг) (1 таблетка 2 раза в сутки внутрь). Препарат Викайра Пак (набор таблеток, AbbVie Inc., США). Учитывая впечатляющие результаты исследования TURQUOISE-III, а также тот факт, что в исследование включены только пациенты с 1b генотипом НСV, рибавирин в схему терапии не включали.

Эффективность оценивали по УВО12 и УВО24 (неопределяемый уровень РНКНСV или РНК НСV < нижней границы определения [25 МЕ/мл]). НЯ и лабораторные отклонения мониторировали на протяжении всего исследования.

Общая характеристика больных представлена в табл. 1. В структуре пациентов с ХГС без ЦП (1 группа) и с компенсированным ЦП (2 группа) количество мужчин и женщин было практически равным, средний возраст в группах 1 и 2 составил  $(46,05 \pm 10,2)$  лет и

$(49,3 \pm 8,1)$  лет, соответственно. Длительность заболевания в 1 группе регистрировалась в среднем в течение  $(5,6 \pm 2,64)$  лет, во 2 группе —  $(7,8 \pm 3,3)$  лет. Исходная вирусная нагрузка в 1-й группе определялась в пределах  $(1400000,2 \pm 888211,4)$  МЕ/мл, во 2-й —  $1280000,7 \pm 625351,5$  МЕ/мл. Исходный уровень АлАТ у пациентов с ХГС без ЦП превышал референтные значения в среднем в 1,5 раза  $(45,8 \pm 11,2)$  ЕД/л, у пациентов с ЦП — в 2 раза,  $(68,4 \pm 15,2)$  ЕД/л. По данным эластографии в 1-й группе фиброз F0 зарегистрирован у 9 больных, F1 – 2 — у 10, F3 — у 12. Во 2-й группе в 100 % случаев диагностирован фиброз F4. Все пациенты анализируемых групп имели НСV генотипа 1b.

Анализ предшествующего лечения показал, что в группе больных с ХГС без ЦП преобладали наивные пациенты (70,6 %), в группе с ЦП — неответчики (74,2 %) (табл. 2).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Эффективность терапии.** Вирусологические критерии оценки эффективности — основные показатели успешности противовирусного лечения ХГС. Считается, что достижение УВО в подавляющем большинстве случаев свидетельствует об эрадикации НСV-инфекции, что реализуется в снижении риска развития ЦП, а при его наличии — в снижении вероятности прогрессирования заболевания, развития ГЦК и наступления “печеночной смерти”. Первичной точкой оценки эффективности терапии служило достижение УВО12. У всех 64 пациентов к 12-й неделе лечения был достигнут вирусологический ответ (РНК НСV ниже границы определения). Следует отметить, что препарат демонстрировал высокие результаты как в когорте нелеченных пациентов, так и у пациентов, не ответивших на предыдущую терапию, а также у пациентов после проведения комбинированной двойной терапии ПегИФН/РВВ, независимо от стадии фиброза печени.

Оценка эффективности терапии, проведенная через 24 недели после окончания лечения, свидетельствовала, что у всех 64 пациентов с ХГС (генотип 1b), включая пациентов с ЦП, отмечался абсолютный результат в достижении УВО24 — уровень РНК НСV был ниже границы определения в 100 % случаев.

Считается, что фиброз печени — основной механизм прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени. Поэтому через 24 недели после окончания терапии у 64 пациентов, включенных в исследование, мы оценили влияние препарата Викайра Пак на

Таблица 2. Предшествующее лечение

	Тип ответа на предшествующее лечение	Пациенты без ЦП ( $n = 31$ )	Пациенты с ЦП ( $n = 33$ )
1	Ранее не получавшие лечение	70,6	9,6
2	Пациенты, не ответившие на предыдущую терапию	23,5	74,2
3	Рецидив	5,9	12,9

Таблица 3. Нежелательные явления (НЯ) проводимой терапии пациентов препаратом Викеира Пак в течение 12 недель

НЯ	Пациенты без ЦП (n = 31)	Пациенты с ЦП (n = 33)
1. Головная боль	8 (25,8 %)	7 (22,5 %)
2. Бессонница	4 (12,9 %)	7 (22,5 %)
3. Тошнота	4 (12,9 %)	5 (16,2 %)
4. Утомляемость	7 (22,6 %)	—

динамику степени выраженности фиброза (по данным эластографии). Следует отметить, что увеличение степени фиброза не было зарегистрировано ни в одном случае, динамика отсутствовала у 82,2 % пациентов (n = 48). Снижение плотности печени по данным эластографии было обнаружено у 17,8 % (n = 48) пациентов. Так у 5 пациентов (7,8 %) с ХГС степень фиброза уменьшилась с F2 до F0, у 6 пациентов (9,3) — с F3 до F2.

На фоне проводимой терапии отмечалось снижение или нормализация показателей синдрома цитолиза (уровень АЛТ, АСТ). Следует отметить, что препарат не влиял на показатели периферической крови (уровень тромбоцитов, нейтрофилов, эритроцитов оставался в пределах референтных значений).

**Анализ безопасности** проводили у всех 64 пациентов на протяжении всего периода наблюдения. Никто из пациентов, участвовавших в исследовании, не прервал лечение из-за развития НЯ. В группах пациентов без ЦП и с компенсированным ЦП зарегистрировано соответственно 19 и 23 НЯ, связь которых с принимаемым препаратом оценена как определенная. Спектр наиболее распространенных из них представлен в табл. 3. Наиболее частыми НЯ были утомляемость, головная боль, бессонница. Следует отметить, что все НЯ регистрировались в течение первых 2 недель применения препаратов.

Таким образом, проведенное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Викеира Пак в реальной клинической практике у 64 пациентов с ХГС 1b генотипа с ЦП и без него в течение 12 недель продемонстрировало 100 % ответ на ПВТ через 12 и 24 недели после окончания лечения. Анализ полученных данных показал, что положительный ответ не зависел от уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, результатов предшествующего противовирусного лечения. УВО12 и УВО24 были достигнуты в когортах нелеченных больных и пациентов, не ответивших на предыдущую терапию, и в случаях рецидива заболевания после проведения комбинированной двойной терапии ПегИФН/RBV, как у пациентов без ЦП, так и у пациентов с компенсированным ЦП в исходе ХГС. На фоне проводимой терапии отмечалось снижение или нормализация показателей синдрома цитолиза (уровень АЛТ и АСТ), снижение плотности печеночной ткани по данным эластографии. Следует отметить, что препарат не влиял на показатели периферической крови (уровень тромбоцитов, нейтрофилов, эритроцитов).

В ходе проведенного исследования установлено, что препарат обладает благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, в том числе у пациентов с ЦП.

## ВЫВОДЫ

1. В ходе клинического исследования продемонстрировано, что препарат омбитасвир + паритапревир/ритонавир + дасабувир (Викеира Пак) (курс в течение 12 недель) обладает высокой противовирусной активностью: УВО12 и УВО24 были достигнуты у 100 % пациентов с ХГС (генотип 1b), как с циррозом печени, так и без него.

2. Препарат Викеира Пак обладает высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью при 12-недельном применении у пациентов с хроническим гепатитом С, в том числе у больных с компенсированным циррозом печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. Н. Бацких, *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, № 4, 1 – 9 (2014).
2. Э. З. Бурневич, Е. Н. Никулкина, *Клин. фармакол. и тер.*, № 2, 2 – 15 (2015).
3. А. В. Русакова, А. Д. Гусев, А. Н. Усков и др., *Ж. инфектологии*, **70**(1), 91 – 99 (2015).
4. T. Asselah, *J. Hepatol.*, **59**(4), 885 – 888 (2013).
5. G. Borgia, I. Gentile, G. Fortunato, et al., *Liver Int.*, **29**(1), 248 – 252 (2009).
6. A. F. Carrion, J. Gutierrez, P. Martin, *Expert. Opin. Pharmacother.*, **15**(5), 711 – 716 (2014).
7. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015, *J. Hepatol.*, **63**, 199 – 236 (2015).
8. I. Gentile, F. Borgia, *Cur. Med. Chem.*, **21**(28), 3261 – 3270 (2014).
9. C. Hezode, H. Fontaine, C. Dorival, *Hepatol.*, **59**, 434 – 441 (2013).
10. C. Hézode, G. M. Hirschfield, W. Ghesquiere, et al., *Gut*, **64**(6), 948 – 956 (2014).
11. Jordan J. Feld, Christophe Moreno, Roger Trinh, et al., *15<sup>th</sup> International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*, Berlin, Germany, 26 June (2015).
12. V. Martel — Laiferrier, *Evid. Based Med.*, **20**(1), 6 (2015).
13. J. P. Messina, I. Humphreys, A. Flaxman, et al., *Hepatology*, **61**(1), 77 – 87 (2015).
14. J. G. McHutchison, E. J. Lawitz, M. L. Shiffman, *N. Engl. J. Med.*, **361**, 580 – 593 (2009).
15. J. M. Pawlotsky, *Sem. Liver Dis.*, **4**(1), 22 (2014).
16. S. Saab, S. C. Gordon, H. Park, et al, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **40**(6), 657 – 675 (2014).
17. S. Zeuzem, T. Berg, E. Gane, et al., *Gastroenterology*, **146**, 430.

## **EFFICACY AND SAFETY OF 12-WEEK ANTIVIRAL 3D THERAPY IN CHRONIC HCV GT1 INFECTED PATIENTS WITH AND WITHOUT CIRRHOSIS**

**N. N. Nikolaeva, E. G. Grishchenko, L. V. Nikolaeva, and O. A. Balkov**

V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, 660022 Russia

The efficacy and safety of 12-week course of treatment with antiviral Viekira Pak regimen (3D regimen: ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir) without ribavirin was evaluated in 64 patients with chronic hepatitis (HCV) of genotype 1 diagnosis, including patients with compensated liver cirrhosis in real life setting. The obtained results demonstrated high efficacy of 3D regimen: SVR12 and SVR24 (sustained virologic response 12 and 24 weeks after the end of therapy, respectively) were achieved in 100% of patients. The drug treatment exhibited favorable safety profile and was well tolerated by all patients, including those with compensated liver cirrhosis.

---

**Keywords:** chronic hepatitis virus genotype 1; antiviral treatment; direct-acting antiviral drugs; efficacy; safety; paritaprevir; ombitasvir; dasabuvir; 3D regimen.