



# Боцепревир: когда и кому назначать

*Эра противовирусных препаратов прямого действия была открыта одним из ингибиторов протеазы – боцепревиrom, применение которого и в настоящее время обоснованно. На симпозиуме, организованном компанией MSD (Москва, 1 апреля 2015 г.), эксперты представили концепцию оценки профиля пациентов с хроническим гепатитом С, у которых применение тройной терапии с боцепревиrom позволяет достигать устойчивого вирусологического ответа более чем в 90% случаев.*



Профессор  
П.П. Огурцов

Директор Центра изучения печени медицинского факультета Российского университета дружбы народов (РУДН), заведующий кафедрой госпитальной терапии РУДН, д.м.н., профессор Павел Петрович ОГУРЦОВ рассказал о рациональном и обоснованном подходе к оптимизации терапии хронического гепатита С, предусматривающем использование боцепревира. Боцепревир – ингибитор протеазы NS3/4A одобрен для применения в России в 2013 г. В настоящее время широко обсуждается появление на фармацевтическом рынке препаратов последующих классов для лечения хронического гепатита С

## Ведение пациентов в условиях ограниченных ресурсов

1-го генотипа (ХГС-1). Тем не менее применение боцепревира по-прежнему актуально в силу оптимального соотношения эффективности, безопасности и стоимости. «Следует считаться с кошельками пациентов, ресурсами здравоохранения и пытаться максимизировать терапевтические стратегии», – констатировал докладчик.

Основным подходом к выбору терапии служит определение предикторов эффективности у конкретного пациента. Один из таких предикторов – ответ на вводный период.

Период вводного лечения, предусматривающий применение двойной терапии – пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) и рибавирина, продолжается четыре недели. Затем к терапии добавляют боцепревир. По мнению докладчика, в тройной терапии в первую очередь нуждаются пациенты, не достигшие быстрого вирусологического ответа (БВО) на фоне двойной терапии.

Достижение БВО служит предиктором устойчивого вирусологического ответа (УВО) как при тройной, так и при двойной терапии, что поз-

воляет на текущем этапе лечения принять решение о применении третьего компонента.

Профессор П.П. Огурцов подчеркнул важность вводного периода (lead-in) в схеме лечения больных ХГС. Он позволяет не только достичь стабильного состояния пациентов, но и определить оптимальную тактику последующей терапии. У больных ХГС-1 БВО определяется в 25–30% случаев. У пациентов с ХГС-1 и низким уровнем вирусной нагрузки (< 600 000 МЕ/мл) этот показатель составляет 49%. Причем в последнем случае при коротком 24-недельном курсе терапии УВО достигают 89% больных<sup>1</sup>.

Оптимизация противовирусной терапии (ПВТ) должна начинаться с максимально полного использования возможностей ПЭГ-ИФН. Именно благодаря вводному периоду выделяют кандидатов для тройной терапии ХГС с применением боцепревира.

Прогностическая ценность БВО намного выше, чем благоприятный генотип, ИЛ-28В, стадии фиброза, уровень виремии<sup>2</sup>. Даже комбинация нескольких неблагоприятных

<sup>1</sup> Pearlman B.L., Ehleben C. Effect of interleukin-28B on treatment outcome in hepatitis C virus G1/4 patients receiving response-guided therapy with pegylated interferon alpha-2a/ribavirin // Hepatology. 2012. Vol. 55. № 5. P. 1645.

<sup>2</sup> Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S. et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. № 1. P. 120–129.

Сателлитный медицинский симпозиум компании MSD

факторов нивелируется достижением БВО, а применение боцепревира еще и позволяет значительно сократить срок лечения.

Существуют корригируемые и некорригируемые неблагоприятные факторы, снижающие вероятность достижения УВО у пациентов с ХГС. Результаты зарубежных и отечественных исследований показали, что комбинация метформина, ПЭГ-ИФН и рибавирина способствует увеличению частоты достижения УВО в полтора-два раза у «наивных» пациентов с ХГС-1 и инсулинорезистентностью<sup>3, 4</sup>. Таким образом, коррекция инсулинорезистентности метформином считается оправданной и рассматривается как одна из новых целей терапии гепатита С.

Профессор П.П. Огурцов обратил внимание на корреляционную зависимость между дефицитом витамина D и УВО у ранее не леченных пациентов с ХГС-1. Так, в ходе двойной терапии с дополнительным приемом витамина D<sub>3</sub> частота достижения УВО у названной категории больных возрастала в два раза<sup>5</sup>. Нормальный уровень витамина D служит независимым позитивным предиктором достижения БВО (64%) и УВО (76%) при ПВТ<sup>6</sup>. Витамин D<sub>3</sub> повышает чувствительность ХГС-инфицированных гепатоцитов к терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином за счет экспрессии ИФН-стимулирующих генов и снижения продукции ИФН-гамма-индуцируемого белка 10 мононуклеарными клетками периферической крови. Следовательно, можно оптимизировать

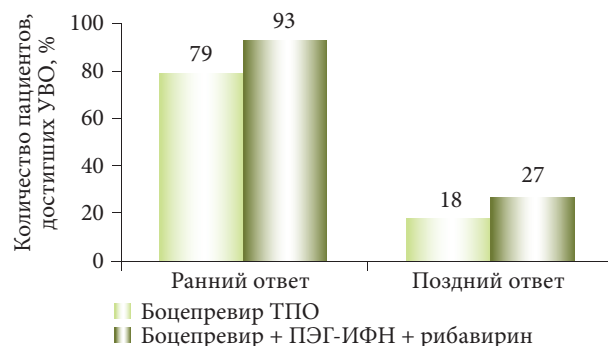
эффективность лечения первичных пациентов с ХГС-1 и дефицитом витамина D и повысить в полтора-два раза шансы на излечение, добавив к комбинации ПЭГ-ИФН и рибавирина витамин D<sub>3</sub>.

Итак, именно максимизация эффективности ПЭГ-ИФН-альфа и наличие вводного периода позволяют обоснованно назначать или не назначать тройную терапию ХГС с ингибитором протеазы.

Согласно данным регистрационных исследований тройной терапии с применением боцепревира, в частности исследования SPRINT-2, при добавлении боцепревира к ПЭГ-ИФН и рибавирину уже к восьмой неделе тройной терапии диагностирована авиремия у 62% пациентов, ранее не получавших лечения, с фиброзом печени стадий F0–F2 по шкале METAVIR. 89% из них достигли УВО<sup>7</sup>. В группе пациентов с «продвинутым» фиброзом и циррозом печени (стадии F3–F4 по шкале METAVIR) на восьмой неделе тройной терапии РНК(-) ХГС отмечалась у 45% «наивных» пациентов. Из них 93% достигали УВО (рис. 1)<sup>8</sup>.

Профессор П.П. Огурцов представил алгоритм принятия решения о длительности терапии с добавлением боцепревира на основании диагностики РНК ХГС на восьмой неделе:

- 1) при РНК(-) – короткий курс:
  - ✓ вводный период + 24 недели тройной терапии с боцепревиrom у «наивных» пациентов;
  - ✓ вводный период + 32 недели тройной терапии с боцепревиrom у пациентов с неэффективной предшествующей терапией;



Примечание. ТПО – терапия по ответу.

Рис. 1. УВО у первичных пациентов РНК(-) на восьмой неделе

2) при РНК(+) – увеличение продолжительности:

- ✓ вводный период + 24 недели тройной терапии с боцепревиrom + 20 недель ПЭГ-ИФН + рибавирин для «наивных» пациентов;
- ✓ вводный период + 32 недели тройной терапии с боцепревиrom + 12 недель ПЭГ-ИФН + рибавирин у пациентов с неэффективной предшествующей терапией;
- ✓ вводный период + 44 недели тройной терапии с боцепревиrom у пациентов с нулевым ответом и циррозом печени.

Боцепревиr подлежит отмене, если:

- количество РНК ХГС ≥ 1000 МЕ/мл на восьмой неделе<sup>9</sup>;
- количество РНК ХГС ≥ 100 МЕ/мл на 12-й неделе;
- определяемая РНК(+) ультрачувствительным методом на 24-й неделе.

Докладчик проанализировал варианты выбора схем терапии по критерию «стоимость/эффектив-

<sup>3</sup> Yu J.W., Sun L.J., Zhao Y.H. et al. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance // Int. J. Infect. Dis. 2012. Vol. 16. № 6. P. e436–e441.

<sup>4</sup> Хафисова О.О., Поликарпова Т.С., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Влияние метформина на формирование устойчивого вирусологического ответа при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С Пег-ИФ-альфа-2b и рибавирином у пациентов с исходной инсулинорезистентностью // Вестник РУДН. Медицина. 2011. № 2.

<sup>5</sup> Abu-Mouch S., Fireman Z., Jarchovsky J. et al. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naive patients // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 47. P. 5184–5190.

<sup>6</sup> Petta S., Ferraro D., Cammà C. et al. Vitamin D levels and IL28B polymorphisms are related to rapid virological response to standard of care in genotype 1 chronic hepatitis C // Antivir. Ther. 2012. Vol. 17. № 5. P. 823–831.

<sup>7</sup> Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1195–1206.

<sup>8</sup> Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F. et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials // J. Hepatol. 2014. Vol. 61. № 2. P. 200–209.

<sup>9</sup> Bruno S., Bollani S., Zignego A.L. et al. Undetectable HCV-RNA at treatment-week 8 results in high-sustained virological response in HCV G1 treatment-experienced patients with advanced liver disease: the International Italian/Spanish Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin Name Patients Program // J. Viral. Hepat. 2015. Vol. 22. № 5. P. 469–480.

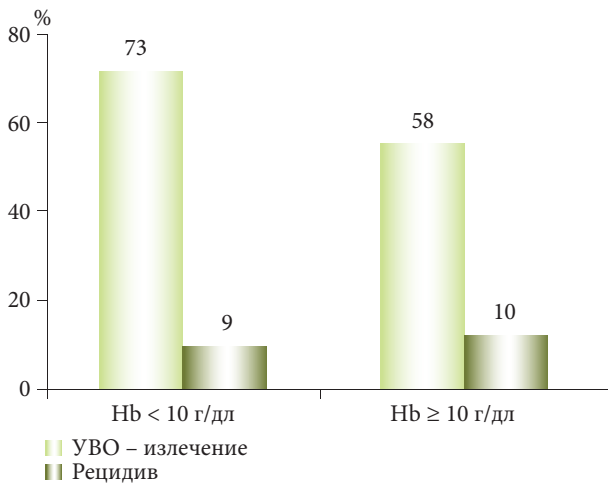


Рис. 2. Уровень гемоглобина в ходе ПВТ ХГС, частота излечения и рецидивов (тройная терапия)

ность»: «Анализ результатов основных регистрационно-клинических исследований по оценке эффективности лечения гепатита С и средне-взвешенной стоимости препаратов в интернет-аптеках и московской сети позволяет определить стоимость одного курса лечения и стоимость достижения устойчивого вирусологического ответа у больных ХГС-1. Согласно такому фармакоэкономическому анализу, лидерами по стоимости и эффективности являются пегилированные интерфероны в случае ответа на

четвертой неделе терапии. Привлекательна и схема лечения и перелечивания пациентов с добавлением боцепревира».

Важным аспектом ПВТ ХГС считается соотношение эффективности и безопасности. Если при подборе терапевтической схемы использовать доказанные «безопасные коридоры», то частота УВО значительно превышает серьезные нежелательные явления у больных ХГС-1 даже с циррозом печени.

Хотя тройная терапия с боцепревиrom снижает уровень гемоглобина (Hb) у больных ХГС, анемия в ходе ранней терапии служит предиктором УВО, и ее можно корректировать простым снижением дозы рибавирина без применения эритропоэтинов, что уменьшает финансовую нагрузку на пациентов (рис. 2)<sup>10</sup>.

При снижении уровня Hb < 10 г/дл при тройной терапии с боцепревиrom частота УВО равна 73%. При Hb ≥ 10 г/дл этот показатель составляет 58%. Частота рецидивов сопоставима – 9 и 10% соответственно.

Исходя из собственных данных профессора П.П. Огурцова, лейкопения также может считаться предиктором УВО. Изменение дозы ПЭГ-ИФН, как и добавление стимуляторов лейкопоэза, позволяли

в одинаковой степени добиваться УВО в 70% случаев.

В начале ПВТ ХГС может иметь место снижение уровня тромбоцитов. Однако, как показывают данные шести проспективных исследований, по мере лечения фиброза уменьшается проявление гепатолиенального синдрома, гиперспленизма и в конце терапии наблюдаются увеличение уровня тромбоцитов<sup>11</sup>. Это подтверждают и результаты исследования, проведенного в 2013 г. сотрудниками Центра изучения печени. Оценка динамики количества тромбоцитов на фоне ПВТ ХГС показала достоверный (p < 0,05) рост количества тромбоцитов у пациентов с исходной тромбоцитопенией.

По словам докладчика, простая коррекция доз ПЭГ-ИФН и/или рибавирина позволяет купировать большую часть гематологических осложнений без снижения эффективности тройной терапии.

В заключение профессор П.П. Огурцов отметил, что в среднесрочной перспективе наиболее рентабельной схемой лечения должна стать пошаговая терапия, предусматривающая прежде всего вводный период. При отсутствии ответа добавляюи ингибитор протеазы боцепревиr.



К.м.н.  
Э.Э. Бурневич

### Боцепревиr – по-прежнему актуальный игрок в области противовирусной терапии хронического гепатита С

гии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н. Эдуард Збигневич БУРНЕВИЧ, выбор схемы ПВТ ХГС основывается на учете эффективности/безопасности и стоимости. В связи с этим в настоящее время весьма уместно позиционирование боцепревира в составе тройной терапии у больных с набором благоприятных прогностических признаков, позволяющих рассчитывать на исключительно высокую эффективность при минимальной сто-

имости: при субгенотипе 1b вируса гепатита С (ВГС), у лиц молодой возрастной группы, не имеющих избыточной массы тела, с низкой вирусной нагрузкой, без «продвинутого» фиброза и тем более цирроза печени, ранее не получавших ПВТ. Так, по данным исследований, почти половина первичных больных ХГС при инфицировании ВГС-1 демонстрируют так называемый продленный БВО (авиремия с восьмой по 24-ю неделю лечения) на тройную терапию с боцепревиrom с исклю-

<sup>10</sup> Sulkowski M.S. et al. EASL 2011. Abstr. 476.

<sup>11</sup> Schmid M., Kreil A., Jessner W. et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens // Gut. 2005. Vol. 54. № 7. P. 1014–1020.

## Сателлитный медицинский симпозиум компании MSD

чительными показателями эффективности – УВО составляет 96% при общей продолжительности лечения 28 недель (рис. 3)<sup>7</sup>.

Таким образом, у больных с набором благоприятных прогностических признаков (прежде всего ранее не леченных пациентов без цирроза печени) целесообразно применять официально зарегистрированную короткую 28-недельную схему лечения тройной комбинацией препаратов с включением в нее боцепревира.

Есть еще одна группа больных ХГС, инфицированных ВГС-1, которых можно сегодня рассматривать в качестве кандидатов на тройную терапию с боцепревиrom, – пациенты с рецидивом после предшествующей двойной терапии. Это интерферон-чувствительные пациенты, которым «не хватило срока лечения для достижения эрадикации ВГС-инфекции». Добавление боцепревира позволит усилить действие базовых противовирусных препаратов с точки зрения достижения УВО. Боцепревиr экономически более доступен, чем тройная терапия с другим зарегистрированным сегодня ингибитором. При этом ожидаемая эффективность применения боцепревира высокая.

Безусловно, курс лечения по тройной схеме с боцепревиrom будет более продолжительным (36 недель). Вместе с тем при наличии у этих больных продленного БВО частота достижения УВО составляет 91%<sup>10</sup>. Сегодня боцепревиr представляет хороший вариант в составе тройной ПВТ для пациентов, отвечающих на такое лечение. В то же время схема применения боцепревира имеет и классические точки отмены терапии, которые позволяют при отсутствии ответа на лечение вовремя прервать терапию и снизить финансовые затраты.

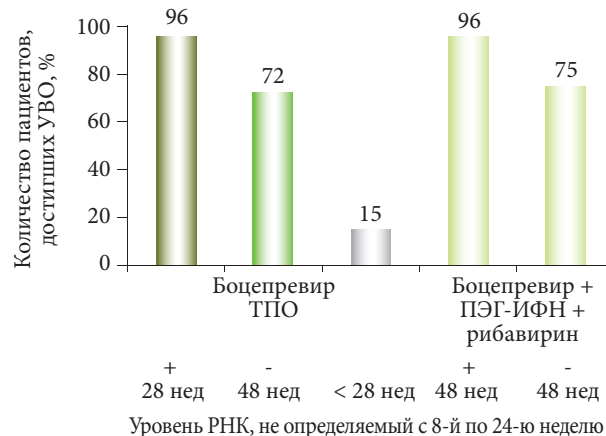
В настоящее время к двум классическим точкам остановки терапии (12-й и 24-я недели) на основе анализа всех клинических исследований рассматривается поправка, касающаяся третьей точки остановки лечения, которая прихо-

дится на восьмую неделю ПВТ. Таким образом, если на восьмой неделе тройной терапии (то есть на четвертой неделе с момента добавления боцепревира к двойной терапии) РНК ВГС  $\geq 1000$  МЕ/мл<sup>9</sup>, это дает основание оперативно остановить неэффективное лечение. Если же в данной точке (восьмая неделя) достигнута авиремия, пациент может рассчитывать на эффективность терапии более 90%, что абсолютно сопоставимо с новыми противовирусными препаратами. Исходя из сказанного, портрет пациента с ХГС выглядит следующим образом:

- ранее не леченный пациент с БВО – кандидат на двойную терапию;
- тяжелый пациент – кандидат на тройную терапию с симепревиrom;
- между ними – пациент, которому предназначена тройная терапия с боцепревиrom.

И еще одно важное обстоятельство, связанное со способностью боцепревира потенцировать развитие анемии при ПВТ. Можно использовать дорогостоящий эритропоэтин, а можно разумно титровать дозу рибавирина в сторону уменьшения и тем самым достигать одинакового эффекта. По образному выражению Э.З. Бурневича, «независимо от того, какое количество шагов вынужденно сделали в пошаговом снижении доз рибавирина, вплоть до семи шагов, что означает полную отмену самой высокой разрешенной дозы 1400 мг, вы не теряете в эффективности». Это обеспечивается постоянным действием боцепревира, который пациент получает с 29-го дня лечения и до конца предписанной ему терапии – 28 или 36 недель. Главное – вовремя начать снижение дозы рибавирина – на этапе доказанной авиремии. Только тогда можно приблизиться к УВО 90%.

«Мой вывод однозначен: боцепревиr – по-прежнему актуальный игрок и останется таковым в ближайшем будущем. Благодаря этим подходам мы можем обеспечить более чем 90%-ную эффективность всем пациентам, инфицированным гено-



- Продолжительность лечения 28 недель, если уровень РНК не определялся с 8-й по 24-ю неделю терапии
- Продолжительность терапии 48 недель, если уровень РНК хотя бы один раз превышал порог определения с 8-й по 24-ю неделю терапии, но был неопределяемым через 24 недели
- Продолжительность терапии < 28 недель (терапия прекращена из-за обнаружения определяемого уровня РНК через 24 недели, побочных эффектов или немедицинских причин)

Рис. 3. Частота УВО в группах больных, получавших лечение, основанное на вирусологическом ответе

типом 1 вируса гепатита С, что уже является большим достижением», – подчеркнул Э.З. Бурневич, завершая выступление.

### Заключение

**В** настоящее время в рутинной клинической практике тройная противовирусная терапия хронического гепатита С с боцепревиrom считается привычным стандартом. Тройная терапия с боцепревиrom демонстрирует более чем 90%-ную эффективность у большинства как «наивных» пациентов с ХГС-1, так и у пациентов с рецидивом или частичным ответом на предшествующее лечение с набором благоприятных прогностических признаков.

В ближайшей перспективе наиболее рентабельной в лечении пациентов, инфицированных ВГС-1, будет пошаговая терапия с добавлением после вводного периода боцепревира. ●

Подготовила С. Евстафьева