

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Драчук Е.С.¹, Губанова А.А.¹, Хаидбаев И.², Бурмистрова В.Н.³, Андреянова К.А.¹,
Хертек Ю.А.⁴, Тучина В.Е.⁴, Кузьмина С.В.², Куликова О.В.², Бородин А.Р.³,
Петраков А.А.³, Ом С.М.⁵, Бабюк В.В.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МАРИБАВИР ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Россия

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Современная медицина испытывает высокую потребность в новых препаратах для профилактики и лечения цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. В данном обзоре рассматривается марибавир — пероральный противовирусный препарат с селективной мультимодальной анти-ЦМВ-активностью для лечения взрослых и детей с посттрансплантационной ЦМВ-инфекцией, резистентной к традиционной анти-ЦМВ-терапии. Несмотря на множество клинических испытаний препарата марибавир, результаты его эффективности неоднозначны. Наряду с успешными исследованиями, результаты которых говорят о высокой эффективности обзриваемого препарата, имеются данные о статистически безуспешных исследованиях. **Целью** настоящего обзора является рассмотрение механизма действия препарата марибавир на цитомегаловирусную инфекцию, механизмов вирусной чувствительности и кросс-резистентности, а также обобщение результатов клинических исследований препарата.

Ключевые слова: марибавир; цитомегаловирус; противовирусная терапия; клинические исследования; протеинкиназа UL97.

Для цитирования: Драчук Е.С., Губанова А.А., Хаидбаев И., Бурмистрова В.Н., Андреянова К.А., Хертек Ю.А., Тучина В.Е., Кузьмина С.В., Куликова О.В., Бородин А.Р., Петраков А.А., Ом С.М., Бабюк В.В. Эффективность препарата марибавир по данным клинических исследований. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):101–108.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-101-108>

Для корреспонденции: Драчук Елизавета Сергеевна — e-mail: vkomissiya@inbox.ru

Elizaveta S. Drachuk¹, Anastasiya A. Gubanova¹, Islam Haidbayev², Valeriya N. Burmistrova³,
Kseniya A. Andreyanova¹, Yunas A. Hertek⁴, Valeriya E. Tuchina⁴, Sofia V. Kuzmina², Olesya V. Kulikova²,
Alexandra R. Borodina³, Andrey A. Petrakov³, Sofia M. Om⁵, Valeriya V. Babyuk¹

EFFICACY OF THE DRUG MARIBAVIR ACCORDING TO CLINICAL STUDIES

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-On-Don, Russia

²Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

⁴Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia

⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia

Modern medicine has a high demand for new drugs for the prevention and treatment of cytomegalovirus (CMV) infection. This review discusses maribavir — an oral antiviral drug with selective multimodal anti-CMV activity for the treatment of adults and children with post-transplant CMV infection resistant to traditional anti-CMV therapy. Despite numerous clinical trials of maribavir, the results of its efficacy are ambiguous. Alongside successful studies indicating high efficacy of the drug under review, there are data from statistically unsuccessful studies. The aim of this review is to examine the mechanism of its action on cytomegalovirus infection, viral sensitivity and cross-resistance mechanisms, as well as to summarize the results of clinical trials of the drug.

Key words: maribavir; cytomegalovirus; antiviral therapy; clinical trials; protein kinase UL97.

For citation: Drachuk E.S., Gubanova A.A., Haidbayev I., Burmistrova V.N., Andreyanova K.A., Hertek Yu.A., Tuchina V.E., Kuzmina S.V., Kulikova O.V., Borodina A.R., Petrakov A.A., Om S.M., Babyuk V.V. Efficacy of the drug maribavir according to clinical studies. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):101–108. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-101-108>

For correspondence: Elizaveta S. Drachuk — e-mail: vkomissiya@inbox.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) является серьезным как врожденным, так и приобретенным инфекционным заболеванием. А также ЦМВ-инфекция может быть посттрансплантационным осложнением, существенно повышающим риск заболеваемости и смертности реципиентов. Так, пациенты, у которых возникает резистентная (рефрактерная) ЦМВ-инфекция (РЦМВ), часто требуют длительного курса анти-ЦМВ-терапии. Однако традиционная терапия ограничена резистентностью ЦМВ, токсической миелосупрессией при использовании валганцикловира/ганцикловира или может проявлять нефротоксичность при применении фоскарнета или цидофовира. Данная нозология демонстрирует высокую потребность в новых эффективных противомикробных средствах, а также является оптимальной моделью тестирования степени терапевтического эффекта препарата и изучения его профиля безопасности [1–4].

Целью настоящего обзора стал анализ литературы, посвященной механизму действия препарата марибавир на ЦМВ, механизмов вирусной чувствительности и кросс-резистентности, а также обобщение результатов клинических исследований данного препарата. Особое внимание в статье уделяется сравнению противовирусной эффективности марибавира с традиционной анти-ЦМВ-терапией.

Поиск данных литературы проводился в электронных базах данных PubMed/Medline и Scopus. Поиск проводился по следующим ключевым словам: maribavir, cytomegalovirus, antiviral therapy, clinical studies. Дополнительные ключевые слова (protein kinase UL97, valganciclovir, ganciclovir, foscarnet, cidofovir) использовались либо отдельно, либо в сочетании с термином «maribavir». Исследования и статьи, с момента публикации которых прошло более 5 лет, касающиеся противовирусной терапии, в частности препарата марибавир, также включены в обзор в связи с их востребованностью и актуальностью. Были проведены поиск и отбор соответствующих журналов и статей, а ссылки, указанные в них, отложены для сбора информации в дальнейшем. Результаты поиска обсуждаются под разными заголовками в рамках поставленных задач.

Марибавир (Maribavir) — это пероральный препарат на основе бензимидазол рибозида с мощной и селективной мультимодальной анти-ЦМВ-активностью. Данный препарат является ингибитором протеинкиназы pUL97 ЦМВ, которая участвует в реакции фосфорилирования белков, необходимых для размножения вируса [5].

Относительно традиционных анти-ЦМВ-агентов, ингибирующих ДНК-полимеразу данного вируса, марибавир ингибирует протеинкиназу UL97 и ее естественные субстраты, тем самым нарушая репликацию, инкапсидацию и ядерный выход ДНК ЦМВ. Данный альтернативный механизм проявляет активность *in vivo* и *in vitro* против штаммов ЦМВ, устойчивых к вышеупомянутым анти-ЦМВ-агентам, включая ганцикловир, валганцикловир, цидофовир и фоскарнет [5, 6]. Марибавир также характеризуется более мягким профилем побочных эффектов по сравнению с ранее доступными лекарственными

препаратами против ЦМВ, которые могли вызывать дозозависимую миелосупрессию (ганцикловир) или проявлять нефротоксичность (цидофовир и фоскарнет) [7].

Механизм действия

Марибавир (ранее 1263W94, 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазол) — конкурентный ингибитор вирусной протеинкиназы UL97 [5]. Данное свойство ведет к прерыванию реакции фосфорилирования вирусных белков, включая UL44, тем самым нарушая репликацию ДНК ЦМВ [8].

Также вирусная протеинкиназа UL97 участвует в реакции фосфорилирования компонента ядерной пластинки — ламина А/С, имитируя под CDK1, в норме разрушающую ядерную пластинку в процессе митоза. Таким образом при ингибировании данного фермента марибавиром нарушается вирусный ядерный выход [9].

Механизмы чувствительности и кросс-резистентности

В исследованиях, проведенных *in vitro*, с оценкой противовирусной активности марибавира к штаммам ЦМВ было обнаружено несколько мутаций в генах *UL97* и *UL27* вируса, которые формируют резистентность к данному препарату. Мутации в гене *UL97* (*V353A*, *L397R*, *L337M*, *T409M*, *H411L*, *H411N*, *H441Y*, *F342*, *C480F*) в ряде экспериментов вызвали умеренную и высокую степень устойчивости к данному препарату, приводя к увеличению EC50 марибавира в 3,5–200 раз [8, 10–12]. В свою очередь мутации в гене *UL27* (*R233S*, *W362R*, *W153R*, *L193F*, *A269T*, *V353E*, *L426F*, *E22stop*, *W362stop*, *218delC* и *301–311del*) обычно вызывают низкую степень устойчивости к марибавиру, увеличивая значение EC50 лишь в 2–3 раза [13, 14].

Считается, что мутанты *UL27* компенсируют ингибирующее действие марибавира на *UL97* путем нарушения функции гистонацетилтрансферазы Tip60 и повышения экспрессии p21, который ингибирует клеточные циклин-зависимые киназы. Известные мутации *UL97* расположены близко к киназным АТФ-связывающим и каталитическим доменам, превосходят мутации, связанные с резистентностью к ганцикловиру [15–17].

Из данных, полученных из культур клеток *in vitro*, следует, что штаммы ЦМВ, устойчивые к ганцикловиру, цидофовиру, фоскарнету или их комбинациям, остаются чувствительными к марибавиру, а штаммы, устойчивые *in vitro*, остаются чувствительными к ганцикловиру, цидофовиру и фоскарнету. Например, мутации *T409* и *H411L/N/Y* вызывают устойчивость к марибавиру, но не к ганцикловиру. Однако актуальные анализы генотипов клинических исследований показали, что при лечении наблюдается быстрое развитие мутаций (*C480F*, *F342Y*), которые вызывают кросс-резистентность как к марибавиру, так и к ганцикловиру после применения марибавира [6, 8, 18].

Противовирусная активность марибавира *in vitro*

Тестирование *in vitro* выявило высокую противовирусную активность марибавира. Так, была определе-

на активность данного препарата против вирусов ЦМВ и Эпштейна–Барр, однако вирусы простого герпеса — ВПГ-1, ВПГ-2, вирус ветряной оспы, вирусы герпеса человека — ВГЧ-6 и ВГЧ-8 оказались устойчивы к противовирусной активности данного препарата [19].

Средняя ЕС₅₀ для ингибирования репликации ЦМВ в клеточных культурах для препарата марибавир составляет от 1 до 5 мкМ по сравнению с 6 мкМ — ганцикловира, от 32 до 58 мкМ — фоскарнета и от 0,22 до 0,51 мкМ — цидофовира, в том числе для штаммов ЦМВ, устойчивых к ганцикловиру, цидофовиру и фоскарнету [6].

В исследованиях марибавира *in vitro* была изучена его активность в сочетании с другими препаратами анти-ЦМВ-терапии. Так, было определено антагонистическое взаимодействие марибавира и ганцикловира, что проявилось увеличением ЕС₅₀ ганцикловира на 50%, что логически объясняется зависимостью активности ганцикловира от UL97-опосредованного фосфорилирования его активного метаболита [19]. Также стало известно, что марибавир не влияет на противовирусную активность цидофовира или фоскарнета, так как они не требуют внутриклеточной активации [19, 20].

Однако результаты других исследований продемонстрировали аддитивный или неопределенный анти-ЦМВ-эффект марибавира в сочетании с ганцикловиrom и синергетический — марибавира с цидофовиrom и фоскарнетом. Одно исследование также предполагает сильную синергию с рапамицином, что представляет собой потенциально эффективный вариант терапии посттрансплантационной ЦМВ-инфекции [21, 22].

Фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакокинетика марибавира изучалась в моделях животных, однократных испытаниях фазы I со здоровыми и ВИЧ-инфицированными людьми, а затем в испытаниях фазы II и III у реципиентов трансплантации твердых органов и гемопоэтических стволовых клеток [23, 24].

При пероральном приеме марибавир быстро всасывается в ЖКТ, достигая C_{max} через 1–3 ч после приема и быстро инактивируется со средним периодом полураспада от 3 до 5 ч [23]. Дробление таблеток марибавира или совместный их прием с пищей или антацидами не оказывает существенного влияния на фармакокинетику препарата [25, 26].

Марибавир имеет линейную фармакокинетику с пропорциональным дозе увеличением C_{max} и AUC_{0–∞}, предсказуемыми устойчивыми профилями плазмы на основе данных однократного приема и минимальным накоплением в устойчивом состоянии [23, 24, 27]. Биодоступность данного препарата составляет 40%, что обусловливается высокой степенью связывания с белками плазмы (~98%), при этом концентрация свободного марибавира в плазме значительно ниже концентрации связанного препарата [28].

Основной метаболит марибавира — VP4469, образующийся путем N-деалкилирования марибавира CYP3A4, — фармакологически активен и не требует внутриклеточной активации или обработки [5, 27, 29].

Результаты исследований на животных показывают, что в основном марибавир выводится с желчью. После перорального приема марибавир активно метаболизируется в организме, преимущественно с участием фермента CYP3A4, а также, в меньшей степени, с участием CYP1A2 [23, 30]. Около 30–40% марибавира выделяется с мочой в виде его неактивного N-деалкилированного метаболита, а также в неизменном виде тем же путем удаляется менее 2% введенной дозы [23].

Также, согласно результатам фармакокинетического исследования с участием 12 пациентов с нормальной функцией почек и 19 пациентов с нарушением функции почек, на фармакокинетику марибавира не оказывает существенного влияния почечная недостаточность как легкой, так и тяжелой степени тяжести. В то время как при почечной недостаточности возрастает значение AUC для неактивного метаболита марибавира, общая или несвязанная концентрация исходного препарата в плазме не изменяется [31].

В исследованиях на животных было показано, что марибавир способен проникать через гематоретинальный барьер, однако он не пересекает гематоэнцефалический барьер [26, 30].

Режим дозирования и лекарственное взаимодействие

Фармакокинетическое моделирование показало, что прием марибавира в дозе 400 мг дважды в день поддерживает концентрацию свободного марибавира выше 50% ингибирующей концентрации ЦМВ. В исследованиях было определено, что при приеме марибавира в дозе 400 мг дважды в день в течение 10 дней данный препарат может ингибировать активность ферментов CYP2C19 и CYP2D6, CYP3A4 и P-гликопротеина, но не оказывает подобного влияния на ферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2A и N-ацетилтрансферазы-2 [27]. Однако даже незначительное изменение активности описанных ферментов может привести к значимым фармакокинетическим взаимодействиям.

Марибавир доступен в форме таблеток по 200 мг, и производителями рекомендуется пероральный прием в дозе 400 мг 2 раза в день. Данная дозировка не требует корректировки для пациентов с почечной и печеночной недостаточностью любой степени тяжести. Имеется недостаточно данных о воздействии марибавира во время беременности, а также у детей. Однако рекомендуемая дозировка для пациентов старше 12 лет и весом более 35 кг была экстраполирована с использованием моделирования, исходя из подобного стационарного плазменного воздействия марибавира у взрослых [32].

В ряде исследований также оценивалось взаимодействие с рядом применяемых в настоящее время лекарственных препаратов. Марибавир усиливает активность такролимуса на 51%, а также других иммуносупрессантов, обычно используемых после трансплантации. Воздействие марибавира снижается на 61% при совместном применении с рифампином (индуктор CYP3A4) и усиливается на 46% при совместном применении с кетоко-

назолом (ингибитор CYP3A4). С учетом ингибирования фермента CYP3A4 вориконазолом можно предположить, что воздействие марибавира также увеличится при совместном приеме данных препаратов, однако нет данных о клинически значимом увеличении активности марибавира, требующего корректировки его дозы. В то же время одно исследование показало, что совместное применение марибавира и вориконазола не влияет на фармакокинетику вориконазола или вориконазола-N-оксида [30, 33].

Дополнительно представителями Takeda не рекомендуется одновременное применение марибавира с сильными индукторами CYP3A4, такими как рифабутин и рифампин, из-за возможного снижения эффективности марибавира. При совместном применении с умеренными индукторами CYP3A4 необходимо корректировать дозу марибавира, учитывая снижение его концентрации в плазме. Дозу марибавира следует увеличить до 1200 мг

дважды в день при совместном применении с фенобарбиталом, примидоном или фенитоином (фосфенитоином). При совместном применении с карбамазепином дозу марибавира следует увеличить до 800 мг 2 раза в день. Марибавир может быть применен с сильными ингибиторами CYP3A4 (включая противогрибковые препараты азолы, такие как кетоконазол и кларитромицин), не требуя корректировки дозы с учетом отсутствия токсичности, ограничивающей дозу, широкого терапевтического окна и менее чем трехкратного увеличения ожидаемого уровня марибавира в плазме. Уровни некоторых иммуносупрессантов в плазме (включая сиролимус, такролимус, циклоспорин и эверолимус) следует тщательно контролировать при совместном применении с марибавиром, так как возможно повышение их концентрации. Не рекомендуется сочетание марибавира с ганцикловиром (валганцикловиром) из-за потенциального антагонисти-

Взаимодействие марибавира с другими препаратами [34]
Interactions of maribavir with other drugs [34]

Название препарата Name of the drug	Эффект взаимодействия Interactive effect	Рекомендации по применению с марибавиром Recommendations for use with maribavir
Антиаритмические препараты/Antiarrhythmics		
Дигоксин Digoxin	Повышение концентрации дигоксина Digoxin concentration increase	С осторожностью применять вместе с марибавиром. Мониторинг уровня дигоксина во время лечения марибавиром Use with caution in combination with maribavir. Monitor digoxin levels during maribavir treatment
Противоэпилептические препараты/Antiepileptic drugs		
Карбамазепин Carbamazepine	Снижение концентрации марибавира Decreased maribavir concentration	Увеличить дозу марибавира до 800 мг 2 раза в день Increase maribavir dose to 800 mg twice daily
Фенитоин Phenytoin	Снижение концентрации марибавира Decreased maribavir concentration	Увеличить дозу марибавира до 1200 мг 2 раза в день Increase maribavir dose to 1200 mg twice daily
Фенобарбитал Phenobarbital	Снижение концентрации марибавира Decreased maribavir concentration	Увеличить дозу марибавира до 1200 мг 2 раза в день Increase maribavir dose to 1200 mg twice daily
Антимикобактериальные препарат/Antimycobacterial drugs		
Рифабутин Rifabutin	Снижение концентрации марибавира Decreased maribavir concentration	Избегать одновременного приема с марибавиром Avoid simultaneous administration with maribavir
Рифампин Rifampin	Снижение концентрации марибавира Decreased maribavir concentration	
Противовирусные препараты/Antimycobacterial drugs		
Ганцикловир (валганцикловир) Ganciclovir (valganciclovir)	Противовирусный антагонизм Antiviral antagonism	Избегать одновременного приема с марибавиром Avoid simultaneous administration with maribavir
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)/HMG-CoA reductase inhibitors (statins)		
Розувастатин Rosuvastatin	Повышение концентрации розувастатина Increased rosuvastatin concentration	Мониторинг побочных эффектов розувастатина (миопатии, рабдомиолиз) Monitor for side effects of rosuvastatin (myopathy, rhabdomyolysis)
Иммуносупрессивные препараты/Immunosuppressive drugs		
Циклоспорин Cyclosporine	Повышение концентрации циклоспорина Increased cyclosporine concentration	Контролировать уровни иммунодепрессантов во время лечения марибавиром, особенно с началом и прекращением приема марибавира Monitor immunosuppressant levels during maribavir treatment, especially when starting or stopping maribavir
Эверолимус Cyclosporine	Повышение концентрации эверолимуса Increased everolimus concentration	
Сиролимус Sirolimus	Повышение концентрации сиролимуса Increased sirolimus concentration	
Такролимус Tacrolimus	Повышение концентрации такролимуса Increased tacrolimus concentration	

ческого воздействия марибавира на противовирусную активность ганцикловира [33].

Клинические испытания

Результаты I фазы исследования подтверждают эффективность марибавира у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В ходе многодозового рандомизированного параллельного исследования была изучена активность марибавира в пероральной форме у 78 мужчин с ВИЧ-инфекцией в течение 28 дней. В рамках исследования пациенты получали эскалирующие дозы марибавира (100, 200 или 400 мг три раза в день или 600 мг два раза в день). Были подтверждены безопасность и переносимость препарата, а также его противовирусная активность *in vivo* против ЦМВ [24]. Данные этого исследования позволяют сделать вывод об активности марибавира в борьбе с ЦМВ.

Последующие исследования марибавира в профилактике ЦМВ фазы II и III продемонстрировали его эффективность в посттрансплантационной профилактике [35–41].

Исследование фазы II *in vivo*, проведенное в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом формате, демонстрирует эффективность и безопасность перорального марибавира в профилактике ЦМВ у пациентов, получающих трансплантацию аллогенных стволовых клеток с ЦМВ-серозитом. Общая выборка пациентов составила 111 человек, которым было назначено применение перорального марибавира для профилактики ЦМВ (100 мг два раза в день, 400 мг один раз в день или 400 мг два раза в день) либо применение плацебо. В течение первых 100 дней после трансплантации применение марибавира привело к снижению риска заболевания ЦМВ примерно на 70% по сравнению с использованием плацебо. Также было отмечено более низкое количество случаев антигенемии pp65 (15%, $p = 0,046$; 19%, $p = 0,116$; 15%, $p = 0,053$; по сравнению с 39% в группе плацебо) и более низкий уровень ДНК ЦМВ в плазме (7%, $p = 0,001$; 11%, $p = 0,007$; 19%, $p = 0,038$; по сравнению с 46% в группе плацебо) в каждой из соответствующих групп марибавира по сравнению с группой плацебо. Хотя у 20% пациентов, получавших марибавир, была обнаружена антигенемия и ДНКемия ЦМВ, что также наблюдалось в группе плацебо, в группе реципиентов, получающих марибавир, не было обнаружено случаев заболевания ЦМВ, в то время как в группе плацебо было 3 случая заболевания [35].

По результатам данного исследования марибавир при условии достижения нижней максимальной концентрацией был в равной степени эффективен как в малых, так и более высоких дозах. Также была определена хорошая переносимость, исключая миелосупрессию, наблюдаемую при использовании ганцикловира [35].

В другом открытом клиническом исследовании фазы II была проведена сравнительная оценка эффективности марибавира и валганцикловира. В данном исследовании с участием 161 реципиента гемопоэтических стволовых клеток и твердых органов с реактивацией ЦМВ (уро-

вень ДНК ЦМВ от 1000 до 100 000 копий/мл) пациенты были рандомизированы для получения марибавира в дозах 400, 800 или 1200 мг два раза в день или стандартной дозы валганцикловира в течение 12 нед. Через 3 нед. лечения первичная конечная точка, определяемая как необнаружимый уровень ДНК ЦМВ в плазме, была достигнута у 62% пациентов, получающих марибавир и 56% — валганцикловира. Через 6 нед. лечения эффект на лечение наблюдался у 79% пациентов, получавших марибавир, и у 67% — валганцикловира (RR: 1,20, 95% CI: 0,95–1,51). Среднее время достижения необнаружимого уровня ДНК ЦМВ существенно не отличалось между группами марибавира и валганцикловира (21 и 17 дней соответственно, HR: 1,17). Рецидивы ЦМВ-инфекции зарегистрированы у 22% пациентов, получавших марибавир, и у 18% — валганцикловира. У двух пациентов, получавших марибавир 800 мг два раза в день, развился рецидив ЦМВ в течение 6 нед. после начала лечения. У данных пациентов были обнаружены мутации, придающие устойчивость к марибавиру (мутации T409M в протеинкиназе UL97) [38].

Последующие II фазе клинические испытания фазы III не смогли достичь заданного показателя эффективности марибавира в дозе 100 мг два раза в день для профилактики ЦМВ у реципиентов аллогенных стволовых клеток с высоким риском посттрансплантационных осложнений. Они также показали, что марибавир не является эффективной альтернативой ганцикловиру для профилактики ЦМВ у пациентов с трансплантацией печени и высоким риском развития ЦМВ [36, 37].

Многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование фазы III включало 681 реципиента аллогенной трансплантации стволовых клеток с ЦМВ-серозитом или донорскую ЦМВ-серопозитивность. В данном исследовании группе, получающей анти-ЦМВ-терапию, был назначен марибавир в дозе 100 мг два раза в день сроком до 12 нед. По результатам оценки в течение 6 мес. заболеваемость ЦМВ не отличалась между двумя группами: 4% (20/454) в экспериментальной группе марибавира и 5% в группе плацебо (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,42–1,92). Более того, в течение первых 100 дней после трансплантации наблюдалось отсутствие разницы в уровне ДНК ЦМВ в плазме (27,8% марибавира против 30,4% плацебо; ОШ 0,88; 95% ДИ 0,62–1,25), в связи с чем ряд пациентов был исключен из исследования с назначением традиционных анти-ЦМВ-препаратов (30,6% в экспериментальной группе против 37,4% в контрольной группе; ОШ 0,73; 95% ДИ 0,52–1,03) [36].

Другое клиническое исследование фазы III, выполненное по методике двойного слепого многоцентрового исследования, с участием 303 реципиентов трансплантации печени с высокой степенью риска (донор органа ЦМВ-серопозитивный, реципиент — ЦМВ-серонегативный) также продемонстрировало спорные результаты. Участники исследования были случайным образом разделены на две группы, получающие пероральный марибавир в дозе 100 мг два раза в день и пе-

поральный ганцикловир в дозе 1000 мг три раза в день в течение 14 нед. [39].

По результатам исследования определено отсутствие значимой статистической разницы в заболеваемости ЦМВ в течение 6 мес. между двумя группами. Так, заболеваемость составила 12% в группе, получавшей марибавир, и 8% в группе, получавшей ганцикловир (ОШ 0,041; 95% ДИ –0,038 до 0,119). Более того, в группе, получавшей ганцикловир, в значительно меньшей степени была диагностирована ЦМВ-инфекция. Эти данные были определены по наличию антигена pp65 или по результатам ПЦР на ДНК ЦМВ в течение 100 дней (20% против 60%; $p < 0,0001$) и через 6 мес. (53% против 72%; $p = 0,0053$) [39].

Несмотря на спорные результаты исследований, свидетельствующие об отсутствии профилактической эффективности марибавира, можно предположить, что это может быть связано с ошибкой подбора дозы данного препарата (недостаточно достоверные результаты предыдущих исследований, которые не позволили выявить разницу в эффективности различных доз), исключением пациентов с высоким риском заболевания, низкой заболеваемостью ЦМВ в контрольных группах или задержкой начала приема препарата [28, 39].

Однако в свете низкой профилактической эффективности марибавира данный препарат привлек внимание как потенциальное лечение активной РЦМВ-инфекции, в частности в дозировках 400–800 мг два раза в день. Исследования фазы II подтвердили эффективность марибавира в таких дозах для лечения РЦМВ-инфекции как у пациентов с опухолевыми заболеваниями, так и у реципиентов трансплантации органов [39, 40].

Было проведено двойное слепое исследование фазы II, в котором участвовали 120 пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или твердых ЦМВ-серопозитивных органов и уровнями ДНК ЦМВ > 1000 копий/мл. Данная выборка пациентов была рандомизирована (1:1:1) для получения марибавира в дозах 400, 800 и 1200 мг два раза в день в течение 24 нед. В итоге общее количество пациентов, достигших первичной конечной точки эффективности — необнаружимого уровня ДНК ЦМВ в плазме в течение 6 нед. после лечения, составило 67% (70, 63 и 68% соответственно в различных группах дозирования) [41].

Однако имеются данные о гибели четырех пациентов от ЦМВ-инфекции, а 25 пациентов перенесли рецидивирующие ЦМВ-инфекции во время лечения, при этом у 13 из них развились мутации, связанные с устойчивостью к марибавиру [41].

Ключевое исследование фазы III подтвердило эффективность марибавира в лечении РЦМВ-инфекции. Это многоцентровое исследование с активным контролем было проведено с участием 352 пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или твердых органов с РЦМВ-инфекцией. Пациенты были случайным образом разделены на две группы: получающие марибавир в дозе 400 мг два раза в день ($n = 235$) и ИАТ, традиционную анти-ЦМВ-монотерапию

или комбинацию препаратов: валганцикловир (ганцикловир), фоскарнет или цидофовир ($n = 117$). Фаза лечения продолжалась в течение 8 нед., с последующей отменой назначений в ИАТ группе на 12 нед. Ряд пациентов из группы ИАТ без реакции на терапию были переведены на курс марибавира ($n = 22$) [7].

Результаты исследования продемонстрировали значительно больший процент пациентов из группы марибавира, достигших первичной конечной точки — клиренса виремии ЦМВ к концу 8-й недели относительно группы ИАТ (55,7% против 23,9%, соответственно, скорректированная разница 32,8%, $p < 0,001$). Кроме того, значительно больший процент пациентов из группы марибавира достиг вторичной конечной точки — клиренса виремии ЦМВ и контроля симптомов к концу 8-й недели и поддерживал данные показатели до 16-й недели по сравнению с группой ИАТ (18,7% против 10,3% соответственно, скорректированная разница 9,5%, $p = 0,01$). Также клинически значимые рецидивы встречались реже в группе марибавира по сравнению с группой ИАТ (26% против 35,7%), а среди 22 пациентов из группы ИАТ, переведенных на курс марибавира из-за отсутствия реакции, 50% достигли подтвержденного клиренса виремии ЦМВ [7].

В настоящее время продолжают исследования данного препарата, результаты которых дополняют наше представление об эффективности марибавира в клинической практике [42].

Заключение

Марибавир получил одобрение FDA для лечения РЦМВ-инфекции в ноябре 2021 г. Однако в ходе III фазы клинических испытаний, которые привели к его одобрению, использование марибавира было ограничено 8 неделями. В реальной клинической практике лечение ЦМВ не имеет фиксированного срока и продолжается до достижения разрешения виремии [43]. Несмотря на то что марибавир не был исследован с учетом данного подхода, предполагается клиническое применение марибавира до достижения клинико-лабораторной ремиссии.

Независимо от положительных результатов проведенных клинических исследований необходимо проведение дальнейших наблюдений для выявления ключевых особенностей и факторов риска развития резистентности к данному препарату.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Haidar G., Boeckh M., Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence. *J. Infect. Dis.* 2020;221(1):S23–S31. DOI: 10.1093/infdis/jiz454
2. Teira P., Battiwalla M., Ramanathan M. et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427–38. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679639
3. Khawaja F., Batista M.V., El Haddad L., Chemaly R.F. Resistant or refractory cytomegalovirus infections after hematopoietic cell

- transplantation: diagnosis and management. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019;32(6):565–574. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000607
4. Mehta Steinke S.A., Alfares M., Valsamakis A. et al. Outcomes of transplant recipients treated with cidofovir for resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Transpl. Infect. Dis.* 2021;23(3):e13521. DOI: 10.1111/tid.13521
5. Biron K.K., Harvey R.J., Chamberlain S.C. et al. Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94, a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(8):2365–72. DOI: 10.1128/AAC.46.8.2365-2372.2002
6. Drew W.L., Miner R.C., Marousek G.I., Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J. Clin. Virol.* 2006;37(2):124–7. DOI: 10.1016/j.jcv.2006.07.010
7. Avery R.K., Alain S., Alexander B.D. et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* 2022;75(4):690–701. DOI: 10.1093/cid/ciab988
8. Chou S., Wechel L.C., Marousek G.I. Cytomegalovirus UL97 kinase mutations that confer maribavir resistance. *J. Infect. Dis.* 2007;196(1):91–4. DOI: 10.1086/518514
9. Hamirally S., Kamil J.P., Ndassa-Colday Y.M. et al. Viral mimicry of Cdc2/cyclin-dependent kinase 1 mediates disruption of nuclear lamina during human cytomegalovirus nuclear egress. *PLoS Pathog.* 2009;5(1):e1000275. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000275
10. Chou S., Hakki M., Villano S. Effects on maribavir susceptibility of cytomegalovirus UL97 kinase ATP binding region mutations detected after drug exposure in vitro and in vivo. *Antiviral. Res.* 2012;95(2):88–92. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.05.013
11. Chou S., Song K., Wu J. et al. Drug resistance mutations and associated phenotypes detected in clinical trials of maribavir for treatment of cytomegalovirus infection. *J. Infect. Dis.* 2022;226(4):576–584. DOI: 10.1093/infdis/jiaa462
12. Chou S., Wu J., Song K., Bo T. Novel UL97 drug resistance mutations identified at baseline in a clinical trial of maribavir for resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Antiviral. Res.* 2019;172:104616. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104616
13. Chou S. Diverse cytomegalovirus UL27 mutations adapt to loss of viral UL97 kinase activity under maribavir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53(1):81–5. DOI: 10.1128/AAC.01177-08
14. Chou S., Marousek G.I., Senters A.E. et al. Mutations in the human cytomegalovirus UL27 gene that confer resistance to maribavir. *J. Virol.* 2004;78(13):7124–30. DOI: 10.1128/JVI.78.13.7124-7130.2004
15. Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev. Med. Virol.* 2008;18(4):233–46. DOI: 10.1002/rmv.574
16. Reitsma J.M., Savaryn J.P., Faust K. et al. Antiviral inhibition targeting the HCMV kinase pUL97 requires pUL27-dependent degradation of Tip60 acetyltransferase and cell-cycle arrest. *Cell Host Microbe.* 2011;9(2):103–14. DOI: 10.1016/j.chom.2011.01.006
17. Kamil J.P., Coen D.M. HATs on for drug resistance. *Cell Host Microbe.* 2011;9(2):85–7. DOI: 10.1016/j.chom.2011.02.001
18. Chou S., Marousek G.I. Accelerated evolution of maribavir resistance in a cytomegalovirus exonuclease domain II mutant. *J. Virol.* 2008;82(1):246–53. DOI: 10.1128/JVI.01787-07
19. Chou S., Marousek G.I. Maribavir antagonizes the antiviral action of ganciclovir on human cytomegalovirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(10):3470–2. DOI: 10.1128/AAC.00577-06
20. Selleseth D.W., Talarico C.L., Miller T. et al. Interactions of 1263W94 with other antiviral agents in inhibition of human cytomegalovirus replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(4):1468–71. DOI: 10.1128/AAC.47.4.1468-1471.2003
21. Evers D.L., Komazin G., Shin D. et al. Interactions among antiviral drugs acting late in the replication cycle of human cytomegalovirus. *Antiviral. Res.* 2002;56(1):61–72. DOI: 10.1016/s0166-3542(02)00094-3
22. Chou S., Ercolani R.J., Derakhchan K. Antiviral activity of maribavir in combination with other drugs active against human cytomegalovirus. *Antiviral. Res.* 2018;157:128–133. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.07.013
23. Wang L.H., Peck R.W., Yin Y. et al. Phase I safety and pharmacokinetic trials of 1263W94, a novel oral anti-human cytomegalovirus agent, in healthy and human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(4):1334–42. DOI: 10.1128/AAC.47.4.1334-1342.2003
24. Lalezari J.P., Aberg J.A., Wang L.H. et al. Phase I dose escalation trial evaluating the pharmacokinetics, anti-human cytomegalovirus (HCMV) activity, and safety of 1263W94 in human immunodeficiency virus-infected men with asymptomatic HCMV shedding. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(9):2969–76. DOI: 10.1128/AAC.46.9.2969-2976.2002
25. Canas S.M., Johnson J., Gelone S. et al. Bioavailability of maribavir whole tablet is unaffected by crushing the tablet. *Transplantation and Cellular Therapy.* 2009;15(2):109. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.12.335
26. Song I., Ilic K., Sun K., Martin P. Clinical pharmacology of maribavir (SHP620): a comprehensive overview. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25:S342. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.554
27. Ma J.D., Nafziger A.N., Villano S.A. et al. Maribavir pharmacokinetics and the effects of multiple-dose maribavir on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities in healthy adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(4):1130–5. DOI: 10.1128/AAC.50.4.1130-1135.2006
28. Marty F.M., Boeckh M. Maribavir and human cytomegalovirus—what happened in the clinical trials and why might the drug have failed? *Curr. Opin. Virol.* 2011;1(6):555–62. DOI: 10.1016/j.coviro.2011.10.011
29. Williams S.L., Hartline C.B., Kushner N.L. et al. In vitro activities of benzimidazole D- and L-ribonucleosides against herpesviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(7):2186–92. DOI: 10.1128/AAC.47.7.2186-2192.2003
30. Koszalka G.W., Johnson N.W., Good S.S. et al. Preclinical and toxicology studies of 1263W94, a potent and selective inhibitor of human cytomegalovirus replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(8):2373–80. DOI: 10.1128/AAC.46.8.2373-2380.2002
31. Swan S.K., Smith W.B., Marbury T.C. et al. Pharmacokinetics of maribavir, a novel oral anticytomegalovirus agent, in subjects with varying degrees of renal impairment. *J. Clin. Pharmacol.* 2007;47(2):209–17. DOI: 10.1177/0091270006296765
32. Maffini E., Giaccone L., Festuccia M. et al. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev. Hematol.* 2016;9(6):585–96. DOI: 10.1080/17474086.2016.1174571
33. Pescovitz M.D., Bloom R., Pirsch J. et al. A randomized, double-blind, pharmacokinetic study of oral maribavir with tacrolimus in stable renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009;9(10):2324–30. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02768.x
34. Halpern-Cohen V., Blumberg E.A. New perspectives on antimicrobial agents: maribavir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022;66(9):e0240521. DOI: 10.1128/aac.02405-21
35. Winston D.J., Young J.A., Pullarkat V. et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood.* 2008;111(11):5403–10. DOI: 10.1182/blood-2007-11-121558
36. Marty F.M., Ljungman P., Papanicolaou G.A. et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect. Dis.* 2011;11(4):284–92. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70024-X
37. Winston D.J., Saliba F., Blumberg E. et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *Am. J. Transplant.* 2012;12(11):3021–30. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04231.x
38. Maertens J., Cordonnier C., Jaksch P. et al. Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(12):1136–1147. DOI: 10.1056/NEJMoa1714656
39. Alain S., Revest M., Veyer D. et al. Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplant. Proc.* 2013;45(4):1603–7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.01.082
40. Avery R.K., Marty F.M., Strasfeld L. et al. Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* 2010;12(6):489–96. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00550.x
41. Papanicolaou G.A., Silveira F.P., Langston A.A. et al. Maribavir for refractory or resistant cytomegalovirus infections in hematopoietic-cell or solid-organ transplant recipients: a randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. *Clin. Infect. Dis.* 2019;68(8):1255–1264. DOI: 10.1093/cid/ciy706
42. ClinicalTrials.gov: USA. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05137717> (data access: 30.05.2023).

43. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900–931. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191

Поступила 12.06.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах

Драчук Елизавета Сергеевна — ординатор, РостГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0004-4524-3142>

Губанова Анастасия Андреевна — студентка 6-го курса, РостГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-5952-4787>

Хаидбаев Ислам — ординатор, Марийский государственный университет, <https://orcid.org/0000-0002-9903-0431>

Бурмистрова Валерия Николаевна — аспирант, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4070-0813>

Андреянова Ксения Андреевна — студентка 6-го курса, РостГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9352-1176>

Хертек Юнас Аржанович — ординатор, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8069-2737>

Тучина Валерия Евгеньевна — ординатор, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1754-0762>

Кузьмина София Вячеславовна — студентка 6-го курса, Марийский государственный университет, <https://orcid.org/0000-0003-1980-9005>

Куликова Олеся Валерьевна — студентка 6-го курса, Марийский государственный университет, <https://orcid.org/0000-0001-7325-0471>

Бородин Александр Романовна — студентка 6-го курса, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2122-986X>

Петраков Андрей Александрович — студент 6-го курса, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3661-2418>

Ом София Максимовна — студентка 6-го курса, СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0000-6634-8964> omsafia99@mail.ru

Бабюк Валерия Владимировна — студентка 6-го курса, РостГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0007-4187-0503>

Information about authors

Elizaveta S. Drachuk — resident, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-4524-3142>

Anastasiya A. Gubanova — six year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5952-4787>

Islam Haidbayev — resident, Mari State University, <https://orcid.org/0000-0002-9903-0431>

Valeriya N. Burmistrova — graduate student, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4070-0813>

Kseniya A. Andreyanova — six year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9352-1176>

Yunas A. Hertek — resident, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8069-2737>

Valeriya E. Tuchina — resident, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of the Ministry of Healthcare, Russia <https://orcid.org/0000-0002-1754-0762>

Sofia V. Kuzmina — six year student, Mari State University, <https://orcid.org/0000-0003-1980-9005>

Olesya V. Kulikova — six year student, Mari State University, <https://orcid.org/0000-0001-7325-0471>

Alexandra R. Borodina — six year student, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2122-986X>

Andrey A. Petrakov — six year student, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3661-2418>

Sofia M. Om — six year student, Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-6634-8964>

Valeriya V. Babyuk — six year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-4187-0503>