

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕЛБИВУДИНА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Герасимова О.А., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Боровик В.В.

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург

В статье представлен первый в России опыт применения телбивудина у больных после ортотопической трансплантации печени. Препарат использовался для профилактики и лечения рецидива хронического гепатита В в разные сроки после операции. Получены данные о достаточной эффективности телбивудина как синтетического аналога тимидина в подавлении репликации вируса при длительном применении в течение не менее 12 мес., что согласуется с данными мультицентрового исследования GLOBE, результаты которого опубликованы в 2009 г.

Ключевые слова: трансплантация печени, хронический гепатит В, телбивудин

THE FIRST EXPERIENCE OF TELBIVUDINE THERAPY IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS

Gerasimova O.A., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Borovik V.V.

Russian Scientific Centre for Radiology and Surgical Technology, Saint Petersburg

The first Russian experience of using telbivudine in liver transplant patients discussed in this article. Goal of telbivudine therapy in patients after liver transplantation was a prophylaxis and treatment of chronic hepatitis B recurrence. First data were received after 12 months since start of therapy, viral replication was inhibited, and that was similar with GLOBE trial results published at 2009.

Key words: liver transplantation, chronic hepatitis B, telbivudine

В мире вирусом гепатита В инфицировано более 350 млн человек, что составляет 5% от общей популяции планеты. В 15–40% случаев заболевание имеет прогрессирующее течение, когда в итоге развиваются цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) [1, 2]. Хронический гепатит В распространен преимущественно в Азиатско-Тихоокеанском регионе, в Средиземноморье. Из 55 трансплантаций печени, выполненных в РНЦРХТ, у 15 больных (21,4%) причиной цирроза и гепатоцеллюлярного рака был хронический гепатит В. Поэтому лечение и профилактика рецидива болезни является актуальной задачей.

Для определения инфекции используются серологические маркеры, такие как иммуноглобулины М (IgM) против ядерного антигена (анти-НВс) при остром гепатите В, а также поверхностный антиген (НВс-Аг). Инфекцию считают хронической при циркуляции НВс-Аг более 6 мес. Наличие НВс-Аг и ДНК-вируса в сыворотке крови свидетельствует о

репликации вируса. Хроническое течение болезни в 70% случаях бессимптомно и приводит к циррозу и/или ГЦР при отсутствии лечения в 20% случаях такого течения [3, 4]. Факторами риска развития цирроза печени являются репликация вируса, пожилой возраст, наличие фиброза печени, алкогольная интоксикация, ко-инфекция других гепатотропных вирусов и ВИЧ [3, 5–7]. Целью противовирусной терапии является подавление репликации, обеспечение максимально длительной выживаемости больного до стадии цирроза [8–10].

Американская FDA с октября 2006 г. разрешила использование телбивудина в США для лечения хронического гепатита В при наличии репликации вируса, повышении трансаминаз или гистологической активности гепатита [11].

В течение 15 последних лет для лечения гепатита В применяли ламивудин и интерферон-альфа [1], в настоящее время используются интерфероны, ламивудин, адефовир, интeковир, телбивудин, кроме

Статья поступила в редакцию 21.10.09 г.

Контакты: Жеребцов Федор Константинович, к. м. н., зав. отделением лечебно-диагностической работы.

E-mail: radiology-spb@mail.ru

того, исследуются новые препараты (тенофовир, клевудин и др.). Интерфероны обладают ограниченной эффективностью, подавляя репликацию вируса лишь в 30–45% случаев [1], кроме того, препараты вводятся подкожно и длительно, что способствует развитию побочных эффектов, таких как лихорадка, слабость, утомляемость, головная боль и артралгии. Всем известно влияние интерферонов на гемопоэз, часто развивается тромбоцитопения, нейтропения.

Ламивудин является достаточно эффективным аналогом нуклеозида как у HBe-Ag-позитивных, так и у HBe-Ag-негативных пациентов, он подавляет репликацию вируса и уменьшает воспаление в печени даже у тех из них, терапия интерфероном у которых оказалась неэффективной [11]. К сожалению, резистентность формируется у 16–32% больных после первого года применения препарата, достигая 90% после пяти лет использования [12].

Адефовир представляет собой ациклический аналог аденозинмонофосфата с потенциальной противовирусной активностью. Селективно ингибируя обратную транскриптазу вирусной ДНК, он подавляет репликацию вируса у больных со стабильным течением гепатита В, а также у резистентных к ламивудину [13]. Резистентность к нему развивается намного реже, 2–3% через год приема и до 28% через 5 лет, однако часть больных могут вообще не ответить на лечение, что связывают с полиморфизмом генома HBV [14].

Интековир также является аналогом нуклеозидов, в данном случае гуанозина, ингибирует репликацию вируса в трех точках: подавляет HBV ДНК-полимеразу, обратную транскрипцию РНК и синтез вирусной ДНК. Препарат лучше, чем ламивудин, подавляет вирусную репликацию. Сообщается о резистентности у тех больных, которые продемонстрировали резистентность и к ламивудину, однако такие сообщения редки [15].

Телбивудин представляет собой синтетический аналог нуклеозида тимидина, который может быть эффективен при лечении хронического гепатита В, инфекции ВИЧ, др. вирусами. Телбивудин инактивирует обратную транскриптазу вирусной ДНК, блокируя таким образом полимеризацию ДНК. Основными побочными эффектами являются развитие миопатии, полинейропатии, однако они зарегистрированы лишь у трех больных из 1368, включенных в исследование GLOBE [16]. Опубликованные результаты 2-летнего сравнительного исследования ламивудина и телбивудина позволяют предпочесть телбивудин, поскольку резистентность при его приеме формируется достоверно реже, сероконверсия HBe-Ag происходит чаще, особенно у тех, уровень АЛТ у которых исходно выше нормы в 2 раза.

В РНЦРХТ телбивудин применяется с 2007 г. В настоящее время его принимают 13 больных пос-

ле ортотопической трансплантации печени (ОТП), выполненной по поводу исхода хронического гепатита В в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак, а также после первичного выявления вируса гепатита В после ОТП.

Опыт применения телбивудина ограничен, также как ограничено и число реципиентов после ОТП.

Целью публикации является обобщение первого в России опыта применения препарата телбивудин у больных после трансплантации печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены 13 пациентов, 8 женщин и 5 мужчин, средний возраст $38,6 \pm 12,7$ года, цирроз печени был поводом к ОТП у 10 чел., ГЦР – у 3 чел. Все больные – жители Российской Федерации европеоидной расы. Демографические характеристики представлены в табл. 1. Препарат назначали в суточной дозе 600 мг, прием 1 раз в сутки с профилактической и лечебной целью в сроки от 1 до 24 мес. после ОТП. Эффективность оценивали по данным серологического исследования крови (HBsAg, HBeAg), динамике количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), контроль осуществляли один раз в 12 недель.

Специальных показаний для биопсии печени (трансплантата) не определяли, но через 12 мес. после ОТП всем пациентам выполнялась диагностическая биопсия печени, согласно протоколу, принятому в центре. В течение всего времени наблюдения ежемесячно мониторировали уровень биохимических маркеров активности гепатита: АЛТ, АСТ, билирубина. Также оценивали функцию почек по содержанию креатинина и мочевины в сыворотке крови. Все больные получали в ранние сроки после ОТП 3- или 2-компонентную иммуносупрессивную терапию (преднизолон, ингибиторы кальциневрина, имуран), в дальнейшем стремились к монотерапии ингибитором кальциневрина (такролимус или циклоспорин А).

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ Statistica v. 6

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний срок приема телбивудина составил 15 мес. (3–24 мес.).

Как видно из табл. 1, показания для начала лечения телбивудином имелись у большинства больных, поскольку общими рекомендациями для индукции терапии являются наличие HBe-Ag, повышение трансаминаз более 2 норм, наличие гистологической активности и репликации вируса по ПЦР [11],

Таблица 1

Демографические характеристики больных до начала приема телбивудина

Ф. И. О.	пол	Диагноз	Дата ОТП	НВе-Ag	НВs-Ag	ДНК, копий/мл	АЛТ, Ед./л
К-ко Л.М	ж	HBV	11.11.07	–	+	$2,1 \times 10^5$	86
С-ей Н.А	ж	HBV	13.04.07	+	+	3×10^6	419
Б-ов В.С.	м	HBV*	11.04.06	+	+	2×10^7	158
Д-ин А.В.	м	HBV	02.02.08	+	+	$1,2 \times 10^4$	290
Г-на О.В.	ж	HBV	01.09.06	–	+	0	291
В-ко Е.В.	м	HBV	17.03.08	+	+	2×10^5	190
Б-ук В.Ф.	ж	HBV	15.10.07	+	+	$3,4 \times 10^6$	177
П-ов В.А.	м	HBV	09.11.05	+	+	$2,3 \times 10^6$	111
И-ва И.А.	ж	HBV + ПСХ	06.06.06	+	+	$1,2 \times 10^4$	247
К-ва И.Л.	ж	HBV + ГЦР	06.02.09	–	+	0	24
К-ва Р.Х.	ж	HBV + ГЦР	13.04.09	+	+	0	62
У-ва Н.А.	ж	HBV + ГЦР	12.05.07	+	+	$3,1 \times 10^6$	173
К-ий А.Ф.	м	HBV	05.09.08	–	+	$1,3 \times 10^4$	19

Примечание. HBV – вирусный гепатит В, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак.

другим больным препарат назначен с целью профилактики рецидива гепатита В.

Динамика лабораторных показателей представлена на рис. 1. Снижение АЛТ стало достоверным через 3 мес. от начала лечения ($p = 0,036$), хотя у части больных (2 чел.) повышение АЛТ сохранялось на фоне лечения, но не более 200 Ед./л, не имея тенденции к росту. Уровень АСТ постепенно снижался, хотя и недостоверно, начиная с 6 мес. терапии ($p = 0,14$), однако среднее значение – 42,8 Ед./л – близко к нормальному показателю. Такую же динамику имел и уровень у билирубина, хотя его содержание зависит у больных после ОТП от многих причин.

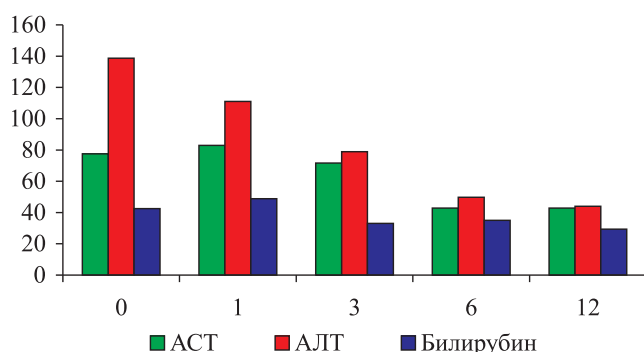


Рис. 1. Динамика показателей цитолиза (АЛТ, АСТ, Ед./л) и содержания билирубина (мкмоль/л) в сыворотке крови у больных, получающих лечение телбивудином (по оси абсцисс – месяцы от начала лечения)

Из табл. 2 видна индивидуальная динамика ви-ремии, определенной количественным методом, тенденция однозначна, лишь у одного больного сохраняется виремия более 10^7 копий/мл.

Как видно из табл. 3, лейкопения хотя и регистрировалась у некоторых больных, но не носила

Таблица 2

Индивидуальная динамика ПЦР у больных, копий/мл

Исх.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
$2,1 \times 10^5$	0	0	0
3×10^6	$1,2 \times 10^4$	0	0
2×10^7	$2,0 \times 10^5$	$1,2 \times 10^6$	$1,3 \times 10^7$
$1,2 \times 10^4$	$1,4 \times 10^3$	102	0
0	0	0	0
2×10^5	10^4	0	0
$3,4 \times 10^6$	$2,1 \times 10^5$	0	0
$2,3 \times 10^6$	$1,5 \times 10^4$	$1,2 \times 10^4$	0
$1,2 \times 10^4$	103	0	–
0	0	–	–
0	0	0	0
$3,1 \times 10^6$	$2,3 \times 10^4$	103	0
$1,3 \times 10^4$	$1,3 \times 10^2$	0	0

Таблица 3

Индивидуальная динамика уровня лейкоцитов ($n \times 10^9/л$) у больных на фоне лечения телбивудином

Исх.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
7,5	9,51	7,03	7,98
6,2	7,5	5,06	3,10
4,9	4,8	5,14	4,10
6,1	5,8	3,43	4,59
9,7	8,69	10,4	8,44
3,77	6,8	8,7	5,62
3,38	3,43	2,46	4,56
2,36	3,52	2,27	3,80
7,1	5,42	9,8	6,80
5,28	5,02	3,5	5,20
4,7	3,5	2,94	–
7,9	3,47	2,9	–
2,9	4,24	4,38	6,20

прогрессирующего характера, не требовала отмены препарата. Нейтропения не была отмечена (табл. 4).

Таблица 4

**Индивидуальная динамика уровня
нейтрофилов (%) у больных на фоне лечения
телбивудином**

Исх.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
70	60	48	65
56	73	51	43
51	56	61	64
71	68	61	70
60	58	52	63
67	84	68	54
64	63	67	61
77	87	60	33
66	65	76	52
55	36	49	57
60	52	53	–
69	64	58	–
75	78	58	54

На фоне лечения не было отмечено повышения креатинина в сыворотке крови ни у одного пациента.

Гистологическое исследование выполнено 8 больным из 13, получавших телбивудин, по данным иммуногистохимического исследования вирус был обнаружен в ткани печени у 5 больных, именно у них была максимальная гистологическая активность гепатита В (индекс гистологической активности по Knodell 6–12 баллов).

Сероконверсия произошла у 2 из 9 позитивных по HBe-Ag через полгода от начала лечения. HBs-Ag после 12 мес. непрерывного лечения телбивудином не выявляется у 3 пациентов, хотя исходно определялся.

Несмотря на то что собственный опыт применения телбивудина ограничен, можно заключить, что препарат хорошо переносится больными, резистентность развивается не часто, через 12 мес. приема препарата она сформировалась у одного больного (7,7%). Возможно, при анализе больших групп больных она регистрируется чаще [12, 16, 17]. Несмотря на то что резистентность сформировалась, фиброза по гистологическим данным не было обнаружено, индекс гистологической активности 6 по Knodell.

Препарат назначался больным как непосредственно на амбулаторном этапе после выписки из стационара, так и в более отдаленные сроки при выявлении клинических и биохимических маркеров гепатита В. Так, больная, перенесшая острый гепатит В через полгода после операции, выполненной по поводу хронического гепатита С и ГЦР, стала получать телбивудин после выписки из инфекционного стационара.

Очень важно содержание лейкоцитов и нейтрофилов на фоне длительного лечения телбивудином, тем более в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (ингибиторами кальциневрина). По нашим данным, лейкопения регистрировалась периодически у небольшого числа больных, не носила прогрессирующего характера и не потребовала отмены препарата ни в одном случае. Нейтропения не отмечена.

Миопатия не была выявлена ни у одного больного, что неудивительно, так как она обнаруживалась в исследовании GLOBE только у 0,2% из всех включенных в исследование [16].

У больных, которые получали телбивудин, нарушений функции почек не было выявлено при индукции терапии, а при динамическом наблюдении стремились поддерживать минимально возможную концентрацию ингибиторов кальциневрина как нефротоксичных агентов. На фоне лечения ухудшения почечной функции не было обнаружено.

Несмотря на анализ столь малочисленной группы пациентов, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что телбивудин способен тормозить репликацию вируса гепатита В, снижать уровень цитолиза, не вызывая при длительном лечении серьезных побочных эффектов, несмотря на прием иммуносупрессивных препаратов после ОТП.

Остается открытым вопрос о прекращении лечения, если достигнута сероконверсия, репликации вируса нет. Пациенты, наблюдаемые в РНЦРХТ, продолжают прием препарата, поскольку один пациент через 6 мес. от начала лечения самостоятельно прекратил прием телбивудина на фоне отрицательного ответа по количественной ПЦР, что привело к росту репликации вируса гепатита В через 1 мес. после отмены препарата. Возобновление терапии привело к стойкому угнетению репликации.

Необходимо мониторировать основные показатели активности гепатита В, что является правилом для больных, наблюдаемых в РНЦРХТ. Иногородные больные 1 раз в 3 мес. приезжают в наш центр, что позволяет выявлять побочные эффекты, определять репликативную активность вируса, корректировать дозу ингибиторов кальциневрина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Телбивудин продемонстрировал достаточную эффективность и хорошую переносимость. Препарат может применяться для лечения и длительной профилактики рецидива гепатита В после трансплантации печени, не вызывая прогрессирования болезни.

В дальнейшем при накоплении опыта и числа наблюдаемых больных после ОТП возможно провести более глубокий анализ эффективности телби-

вудина, столь положительно зарекомендовавшего себя в настоящее время.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ganem D., Prince A. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 50 (11). P.1118–1129.
2. Furrington L., Hutin I., Bell B. The contribution of virus B hepatitis and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 45 (4). P. 529–538.
3. Liaw Y., Tai D., Chu C. et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study // *Hepatology.* 1988. Vol. 8 (3). P. 493–496.
4. Futtovch G. Natural history of hepatitis B // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39 (Suppl. 1). P. 50–58.
5. Ochubo K., Cuto Y., Ichikawa T. et al. Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus – associated hepatocellular carcinoma // *Cancer.* 2002. Vol. 94. P. 2663–2668.
6. Ikeda K., Saitoh S., Suzuki Y. et al. Disease progression and hepatocellular cancerogenesis in patients with chronic viral hepatitis: prospective observation 2215 patients // *J. Hepatol.* 1998. Vol. 28 (6). P. 930–938.
7. Sagnelli E., Coppola N., Scolatico C. et al. Virologic and clinical expression of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C and delta viruses in patients with chronic hepatitis // *Hepatology.* 2000. Vol. 32 (5). P. 1106–1110.
8. Iloeje U., Yang H., Su J. et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130 (3). P. 678–686.
9. Liaw Y., Leung N., Guan R. et al. Asian-pacific consensus statement on management of chronic hepatitis B: an update // *J. Gastroenterol. and Hepatol.* 2003. Vol. 18 (3). P. 239–245.
10. Novartis pharmaceuticals Corp. Tyzeka (telbivudine) Tablets. Prescribig information. Cambrige MA, USA, Index Pharmaceuticals, Inc., East Hanover, NJ., USA, 2006.
11. Hache C., Villaneuve J. Lamivudine treatment in patient with chronic hepatitis B and cirrhosis // *Expert Opin. Pharmacother.* 2006. Vol. 7 (13). P. 1835–1843.
12. Liaw Y., Leung N., Chang T. et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119 (1). P. 172–180.
13. Marcellin P., Chang T., Lim S. et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen positive chronic hepatitis B // *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 808–816.
14. Hadziyannis S., Tassopoulus N., Ting-Tsung C. et al. Long term adefovir dipivoxil treatment with HBe-Ag – negative chronic hepatitis B results after 5 years of therapy // *Hepatology.* 2005. Vol. 42. P. 754A.
15. Yang H., Qi X., Sabogal A. et al. Cross-resistant testing of next generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antiviral. Ther.* 2005. Vol. 10 (5). P. 625–633.
16. Liaw Y., Gane E., Leung N. et al. 2-year GLOBE Trial Results: Telbivudine is superior to Lamivudine in patients with chronic hepatitis B // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136. P. 486–495.
17. Ruiz-Sancho A., Sheldon J., Soriano V. Telbivudine: a new option for the treatment of chronic hepatitis B // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007. Vol. 7 (5). P. 751–761.