

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭНТЕКАВИР В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Е.В. Эсауленко¹, И.С. Аликан¹, О.Ю. Емельянова¹, Т.А. Стасишкис², А.Ю. Ковеленов²

¹ НИИ гриппа СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

² Центр профилактики и борьбы со СПИД
и инфекционными заболеваниями Ленинградской области

Experience of entecavir therapy in chronic hepatitis B

E.V. Esaulenko¹, J.S. Alikjan¹, O.Y. Emelyanjva¹, T.A. Stasishkis², A.Y. Kovelonov²

¹ Research Institute of Influenza Northwestern Branch Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Petersburg

² Centre of prevention and struggle with AIDS
and infectious diseases, Leningrad Region

Резюме. Энтекавир — мощный и селективный аналог гуанозина, продемонстрировавший значимую противовирусную активность к вирусу гепатита В. Оценивалась эффективность и переносимость препарата энтекавир у больных с хроническим гепатитом В. Энтекавир назначался в дозе 0,5 мг раз в день, ежедневно, в течение 52 недель 20 пациентам с хроническим гепатитом В, ранее не получавшим терапию. Оценивали уровень активности печеночных ферментов, наличие серологических маркеров и HBV DNA на 12 нед., 24 нед. и 52 нед. терапии. Нормализация активности аланинаминотрансферазы (норма: у женщин < 31 МЕ/мл, у мужчин < 40 МЕ/мл) определена в 90 % (18/20), 85 % (17/20) и 85 % (17/20) случаев на 12, 24 и 52 неделях терапии. Уровень HBV DNA < 300 копий/мл (в полимеразной цепной реакции) установлен у 95 % пациентов на 12, 24 и 52 неделях терапии. Вирусологического прорыва на фоне терапии не регистрировалось. Таким образом, энтекавир хорошо индуцирует вирусологический и биохимический ответы у больных хроническим гепатитом В.

Ключевые слова: хронический гепатит В, терапия, энтекавир.

Abstract. Entecavir is a potent and selective guanosine analogue that has demonstrated a significant antiviral efficacy against hepatitis B virus. The purpose of this article was to characterize the response to entecavir and its portability. **METHODS:** We administered 0.5 mg of entecavir once daily for 52 weeks to 20 naive chronic hepatitis B patients. We measured the levels of liver enzymes, serological markers, and serum HBV DNA at 12-weeks, 24-weeks and 52-weeks. **RESULTS:** Normalization of serum alanine aminotransferase levels (normal range: women <31 IU/mL, men <40 IU/mL) was observed in 90 % (18/20), 85 % (17/20), and 85 % (17/20) of patients after 12, 24 and 52 weeks of therapy. HBV DNA levels of <300 copies/mL (as evaluated by polymerase chain reaction) were observed in 95 %, 95 % and 95 % of patients after 12, 24 and 52 weeks. Viral breakthrough was not observed. **CONCLUSIONS:** Entecavir induced excellent biochemical and virologic responses in chronic hepatitis B patients.

Key words: chronic hepatitis B, therapy, entecavir.

Введение

В настоящее время в мире зарегистрировано более 350 млн случаев хронического гепатита В (ХГВ). Примерно у 20% больных при естественном течении заболевания развивается цирроз печени, осложнения которого вносят немалый вклад в связанную с гепатитом смертность. Смертность в исходе ХГВ до настоящего времени остается высокой, занимая 10-е место среди основных причин смерти в мире [5]. Ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 900 тыс. случаев летальных исходов от цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [2] из числа больных, не получавших противовирусную терапию.

Совершенная по эффективности и рентабельности противовирусная терапия, способная привести

к элиминации вируса и полному выздоровлению больного, в настоящее время отсутствует. До 2007 года арсенал противовирусных терапевтических средств был весьма ограничен и содержал два варианта препаратов — интерферона-α и ламивудина [6,12]. Интерферон-α широко используется для терапии ХГВ, начиная с 1980 года и по настоящее время. Противовирусное и иммуномоделирующее действие интерферонов, особенно его пролонгированных форм, доказано и хорошо известно врачам практического здравоохранения [10]. При лечении препаратами интерферонов обсуждается также возможность прямого антифибротического действия препарата, не связанного с подавлением вирусной репликации, однако клиническое значение этого эффекта не ясно. Клинические исследования

по применению ламивудина в терапии данного заболевания показали, что короткий терапевтический курс в случае отсутствия ответа на терапию не эффективен, а длительный — невозможен из-за развития в большинстве случаев резистентности к данному препарату [7, 8].

Таким образом, проблема терапии ХГВ остается весьма актуальной, а поиск эффективных фармакологических средств продолжается. Последнее десятилетие ознаменовалось представлением новой стратегии терапии ХГВ: на смену ламивудину пришли новые аналоги нуклеоз(т)идов. В 2007 году на территории РФ зарегистрированы и разрешены к применению два препарата, которые быстро завоевали место на фармацевтическом рынке и начали применяться врачами, занимающимися терапией ХГВ: энтекавир и телбивудин.

Энтекавир является аналогом нуклеозида гуанозина с мощной и селективной активностью в отношении HBV полимеразы. Энтекавир фосфорилируется с образованием активного трифосфата, имеющего внутриклеточный период полужизни 15 часов. Путем конкуренции с естественным субстратом энтекавир трифосфат ингибирует все 3 функциональные активности вирусной полимеразы: прайминг, обратную транскрипцию негативной цепи ДНК из прегеномной и РНК и синтез позитивной нити ДНК.

Цель исследования

Оценить эффективность и переносимость препарата Энтекавир у больных с хроническим гепатитом В.

Материалы и методы исследования

Нами проанализирована эффективность терапии энтекавиром у 20 больных с подтвержденным диагнозом хронического гепатита В (моно-инфекция), ранее не получавших аналоги нуклеоз(т)идов или интерферон- α . Препарат энтекавир использовался в дозировке 0,5 мг один раз в день ежедневно в течение 52 недель. Эффективность проводимой терапии оценивалась с учетом активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и уровня DNA HBV в плазме крови на старте терапии, через 12 недель терапии (W12, быстрый вирусологический ответ), через 24 недели (W24, ранний вирусологический ответ) и через 52 недели (W52, непосредственный вирусологический ответ).

Серологическое исследование включало определение HBeAg, HBeAb, HBsAg, суммарных HCVAb иммуноферментным методом с использованием анализатора для проведения иммуноферментного анализа фирма STAT-FAX, США.

Уровень активности АлАТ определяли с использованием тест-систем Thermo Electron на автоматическом анализаторе Konelab 20i (фирма «Thermo

Electron corpora», США). Границы нормы для женщин менее 31 Ед/л, для мужчин — менее 40 Ед/л.

Определение уровня ДНК ВГВ в плазме крови проводилось методом ПЦР с использованием тест-систем «АмплиСенс HBV-Монитор — FRT» и «АмплиСенс HBV» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) с сертифицированным нижним порогом определения 300 копий/мл.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с применением пакетов программ SPSS 14,0.

Результаты и их обсуждение

Пациенты с ХГВ, включенные в исследование, на старте терапии имели уровень вирусной нагрузки, равный $2,0 \times 10^4$ копий/мл и более, активность АлАТ оставалась в пределах нормальных величин или превышала их. У всех включенных в исследование пациентов были подтверждены фибротические изменения в ткани печени путем проведения пункционной биопсии печени или использования неинвазивных методов оценки гистологической картины в печени (ФиброАкти-Тест). Общие характеристики пациентов, включенных в исследование до начала терапии, приведены в таблице 1.

Таблица 1

Общие характеристики пациентов, включенных в исследование (BL)

Характеристики	Параметры
Всего пациентов	20
Женщин	8
Мужчин	12
Медиана возрастного состава, лет	36
Средний возраст, лет	39 ± 13
Медиана АлАТ (МЕ/л)	35
<2N (пациентов)	12
От 2 до 5 N (пациентов)	5
$\geq 5N$ (пациентов)	1
Медиана сывороточной HBV DNA ($\log_{10}$ копий/мл)	$5 \log_{10}$
$2,0 \times 10^4$ копий/мл (пациентов)	4
$> 2,0 \times 10^4$ копий/мл (пациентов)	16

Все включенные в исследование пациенты с ХГВ прошли полный курс лечения энтекавиром в течение 52 недель. Преждевременного прекращения терапии препаратом не было зарегистрировано ни у одного обследованного.

Быстрый вирусологический ответ (W12) был получен в 95% случаев (19 пациентов). Только у одного больного на момент проведения исследования на данном сроке (W12) в сыворотке крови продолжала определяться DNA HBV, однако уровень вирусной нагрузки был ниже на $2\log_{10}$, чем на старте терапии. Практически у всех пациентов (90%) было отмечено снижение активности АлАТ в сыворотке крови до нормальных значений. Средний уровень активности АлАТ в группе составил 30 МЕ/мл, медиана — 20,5 МЕ/мл (табл. 2). Исключение составили два пациента, у которых уровень данного показателя незначительно превышал нормальное значение. Динамика снижения активности АлАТ приведена на рис. 1.

Таблица 2

Динамика АлТ и вирусной нагрузки на фоне терапии

Характеристики	Параметры	p
Медиана АлТ (МЕ/л) на BL	35	
От BL до W12 (МЕ/л)	20,5	0,002
От BL до W24 (МЕ/л)	20,0	0,001
От BL до W52 (МЕ/л)	18,0	0,023
Медиана $\log_{10}$ HBV DNA на BL	5,0	
От BL до W12 $\log_{10}$	2,0	0,000
От BL до W24 $\log_{10}$	2,0	0,001
От BL до W52 $\log_{10}$	2,0	0,001

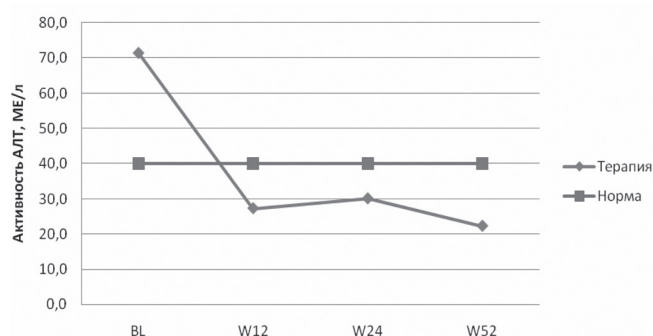


Рис. 1. Динамика снижения активности АлАТ у больных хроническим гепатитом В на фоне терапии

Наиболее значимым этапом оценки эффективности проводимой терапии ХГВ является 24-я неделя, которую можно расценить как предиктор эффективности проводимого лечения, позволяющий оценить правильность используемой тактики

лечения и изменить ее в случае отсутствия эффекта [9]. В нашем исследовании быстрый вирусологический ответ (24-я неделя) получен у всех пациентов, что позволило продолжить терапию в прежнем режиме. Медиана активности АлАТ составила 20,0 МЕ/мл.

При обследовании на 52-й неделе у всех пациентов был получен хороший клинический эффект. Использование энтекавира привело к снижению репликативной активности вируса гепатита В до неопределяемых величин (менее 300 копий/мл) у большинства пациентов. Только у одной пациентки на W52 был отмечен определяемый уровень HBV ДНК, в то время как на 12-й и 24-й неделе данный показатель был отрицательным. Следует отметить, что определение количества HBV ДНК выявило у нее незначительное превышение порога определения (375 копий/мл).

Отмечено снижение активности цитолитического синдрома. Медиана активности АлАТ составила 18,0 МЕ/мл.

Не было отмечено каких-либо нежелательных явлений при проведении терапии энтекавиром в течение 52 недель. Все пациенты хорошо переносили прием препарата. Всем включенным в исследование пациентам было предложено продолжить терапию энтекавиром до двух лет. Только одна пациентка отказалась от продолжения терапии в связи с планированием беременности.

В настоящее время гепатит В является управляемой инфекцией. Вакцинация против данного заболевания включена в Национальный календарь профилактических прививок большинства стран, что позволило добиться снижения и стабилизации уровня заболеваемости острым гепатитом В. Однако до сих пор программы по иммунизации внедрены не во всех регионах мира, в результате чего остаются резервуары инфекции и распространение вируса продолжается (3). Кроме того, эпидемиологи прогнозируют увеличение числа больных хроническим гепатитом В в ближайшее десятилетие. Для предотвращения наиболее тяжелых последствий HBV-инфекции, таких как цирроз и гепатокарцинома, необходимы новые эффективные противовирусные препараты, одним из которых несомненно является Энтекавир. Его высокая противовирусная активность уже доказана многоцентровыми клиническими исследованиями (4,11). Наш, пока еще ограниченный, клинический опыт подтвердил результаты, полученные в клинических исследованиях, и показал противовирусную эффективность данного препарата в 95% случаев при терапии HBeAg-негативного ХГВ.

Применение простых и пегелированных интерферонов для лечения ХГВ ограничено развитием частых побочных эффектов (88% пациентов имеют выраженные побочные эффекты на терапии) и

невысокой эффективностью — она составляет не более 20–25%, особенно когда речь идет о терапии HBeAg-негативного хронического гепатита В, генотип D. Полученные ранее данные о циркуляции в Северо-Западном федеральном округе РФ вируса гепатита В генотипа D (1) подтверждают актуальность использования в нашем регионе именно аналогов нуклеотидов. Кроме того, интерфероны противопоказаны при наличии цирроза печени. Преимуществами терапии интерфероном-α является определенный срок терапии, который составляет 12 месяцев, и отсутствие резистентности.

Выводы

Таким образом, по результатам проведенного исследования по изучению эффективности и переносимости препарата Энтекавир у больных с хроническим гепатитом В можно сделать следующие выводы. Использование препарата энтекавир позволяет:

1. Снизить вирусную нагрузку ДНК ВГВ до неопределяемого уровня (менее 300 копий/мл) у пациентов ХГВ в течение 12 недель терапии в 95% случаев;
2. У большинства пациентов достигнуть нормализации уровня активности АлАТ в течение 12 недель;
3. Констатировать хороший общий профиль переносимости препарата Энтекавир.

Литература

1. Елпаева Е.А. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных /

Е.А. Елпаева // Дальневосточный журн. инфекционной патологии, 2009 — № 15. — с.56–59.

2. Arbuthnot P. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma / P. Arbuthnot, M. Kew. // Int. J. Exp. Pathol., 2001. — № 82. — p.77–100.

3. Custer B. Global epidemiology of hepatitis B virus / B. Custer, S.D. Sullivan, T.K. Hazlet // Clin. Gastroenterol., 2004. — № 38 (10 suppl). — p. 158–168.

4. Lai C.L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B / C.L. Lai // Engl. J. Med., 2006. — №354(10). — p.1011–1020.

5. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. / D. Lavanchy // J. Virol. Hepat., 2004. — № 11. — p. 97–107.

6. Locarnini S.A., Newbold J.E. Chronic hepatitis B the therapeutic challenge / S.A. Locarnini, J.E. Newbold // J. of Antimicrobial Chemotherapy, 1997. — № 39. — p. 559–565.

7. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B / A.S. Lok, B.J. McMahon // J. Hepatol., 2001. — № 34. — p.1225–1241.

8. Lok A.S., Heathcote E.J., Hoofnagle J.H. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop / A.S. Lok, E.J. Heathcote, J.H. Hoofnagle // J. Gastroenterol., — № 120. — 1828–1853.

9. Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis B: early viral suppression and long-term outcomes of therapy with oral nucleos(t)ides. Viral Hepat. 2009 Mar;16(3):149–55.

10. Piccolo P. A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B / Piccolo P. [et al.] // J. Antivir Ther, 2009. — №14(8). — p.1165–74.

11. Cornberg M., Manns M.P. Entecavir-options and obstacles of an effective treatment for chronic hepatitis B. / M. Cornberg, M.P. Manns // J. Dtsch. Med. Wochenschr., 2010. — №135. — p. 32–37.

12. Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. J. Gastroenterol. Hepatol., 2002. — p.125–145.

Статья подготовлена при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Контактная информация:

Эсауленко Е.В. Тел. 88122341238, e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru