

ТЕЛЬБИВУДИН* В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

А.В. Бабушкина

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Резюме. Хронический вирусный гепатит В (ХГВ), представляющий опасность своими последствиями и осложнениями, остается глобальной проблемой для здравоохранения. Тельбивудин (СЕБИВО) — синтетический аналог нуклеозида тимидина, является одним из эффективных препаратов, рекомендованных для терапии ХГВ на современном этапе.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, нуклеоз(т)идные аналоги, тельбивудин.

АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА

Приблизительно $\frac{1}{3}$ населения земного шара имеет серологическое подтверждение перенесенной или текущей инфекции вирусом гепатита В (HBV/hepatitis B virus) (Жданов К.В., 2008), из них у около 400 млн человек отмечают хронический гепатит В (ХГВ) (Lai C.L., Yuen M.F., 2008)

Спектр клинических форм и течения ХГВ разнообразен, варьируя от неактивного носительства с низким уровнем виремии до прогрессирующего хронического гепатита с возможным развитием (приблизительно у 15–40% лиц, хронически инфицированных HBV) цирроза, декомпенсации функций печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Лонгитудинальные исследования свидетельствуют, что 5-летняя кумулятивная частота развития цирроза у пациентов с ХГВ после установления диагноза составляет 8–20%, а 5-летняя кумулятивная частота развития декомпенсации функций печени — около 20% с 5-летней вероятностью выживания примерно 80–86% пациентов с компенсированным циррозом. Ежегодная частота возникновения ГЦК у пациентов с ХГВ и развившимся циррозом составляет 2–5% (Amarapurkar D.N. 2007; European Association for the Study of the Liver, 2009).

Безопасные и эффективные вакцины против HBV появились в 1982 г. Внедрение Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1991 г. программы массовой иммунизации значительно снизило частоту случаев вирусного гепатита В (ВГВ) у младенцев, детей и подростков во многих странах (Lavanchy D., 2004). Однако, несмотря на доступность, эффективность и безопасность применяемых вакцин, ВГВ продолжает занимать 1-е место в мире среди причин смерти больных с патологией печени (Keeffe E.B et al., 2008a). Заболеваемость и смертность при ХГВ связана с длительной вирусной репликацией и развитием цирроза или ГЦК. Ассоциированная с ХГВ терминальная стадия заболевания печени или ГЦК ответственны за более чем 1 млн смертей ежегодно и являются причиной 5–10% случаев трансплантации печени. У лиц с ХГВ риск возникновения ГЦК повышается в 100 раз (более 50% всех случаев первичной ГЦК связано с ХГВ). В свою очередь ГЦК занимает 5-е место по распространенности, составляя 5% всех раковых заболеваний (Ganem D., Prince A.M., 2004; Amarapurkar D.N., 2007; Dienstag J.L. 2008; European Association for the Study of the Liver, 2009).

Распространенность ХГВ широко варьирует от высокой (>8% в Африке, Азии и Восточно-Тихоокеанском регионе) и умеренной (2–7% в Южной и Восточной Европе) до низкой (<2% в Западной Европе, Северной Америке и Австралии). Доминирующий путь передачи HBV различается в зависимости от степени эндемичности территории. В высокоэндемичных регионах основным путем передачи является перинатальный, тогда как в регионах с низкой эндемичностью превалирует передача при половых контактах среди

*В статье используются международные непатентованные названия препаратов (International Nonproprietary Names/INN), рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization, 2004) [Прим. ред.].

взрослых лиц группы высокого риска (Maddrey W.C., 2001; Lavanchy D., 2004).

ЭТИОЛОГИЯ

ВГВ вызывается ДНК-вирусом, представителем семейства гепаднавирусов (от греч. *hepar* — печень и англ. *DNA* — ДНК), передающимся перкутанным, половым и перинатальным путем. Вирионы HBV — частицы с двойной оболочкой, 40–42 нм в диаметре. Внешняя липопротеиновая оболочка содержит гепатит В-поверхностный антиген (HBsAg). Сердцевина (или нуклеокапсид) содержит вирусный геном, представленный релаксированной кольцевой частично двойной ДНК (около 3200 пар оснований), и полимеразу, ответственную за синтез вирусной ДНК в инфицированной клетке. Геном HBV имеет четыре частично перекрывающиеся длинные открытые рамки считывания. PreS–S (presurface-surface)-область генома кодирует HBsAg, являющегося маркером HBV-инфекции — появление антител к HBsAg свидетельствует о выздоровлении. PreC–C (precore-core)-область кодирует структурный сердцевинный нуклеокапсидный белок (гепатит В-сердцевинный антиген HBcAg) и растворимый нуклеокапсидный белок (гепатит В е-антиген HBeAg). HBcAg, экспрессированный на поверхности гепатоцита, вызывает клеточный иммунный ответ, являющийся ключевым в уничтожении инфицированных клеток. HBeAg, серологический маркер активной вирусной репликации, сопровождается уровнем HBV ДНК $\geq 10^5$ – 10^6 МЕ/мл в сыворотке крови (Lee W.M., 1997; Ganem D., Prince A.M., 2004; Dienstag J.L., 2008). Мутации в core-области промотора могут играть роль в развитии связанных с циррозом осложнений (Lai C.L., Yuen M.F., 2007). P-область генома кодирует вирусную полимеразу, многофункциональный фермент, задействованный в синтезе ДНК и капсидировании РНК. X-открытая рамка считывания кодирует вирусный белок X (HBx), который модулирует трансдукцию сигнала клетки хозяина и может непосредственно и косвенно воздействовать на экспрессию генов вируса и хозяина. Активность белка X необходима для репликации и распространения вируса (Ganem D., Prince A.M., 2004).

Аминокислотная последовательность ДНК многих штаммов HBV подтверждает существование множества вирусных генотипов с характерным географическим распределением (Ganem D., Prince A.M., 2004). Распознаны 8 генотипов HBV и отмечаются различия в клинических исходах в зависимости от генотипа. Так, например, пациенты с генотипом А более склонны к интерферон-индуцированной HBeAg-сероконверсии; HBeAg-сероконверсию и медленное прогрессирование болезни чаще выявляют у пациентов с генотипом В, нежели С (Dienstag J.L., 2008).

Размножение вируса HBV основывается на стратегии ретровирусной репликации (обратная транскрипция с РНК на ДНК) (Dienstag J.L., 2008). Проникнув в клетку, нуклеокапсид вируса транспортируется в ядро клетки, где ДНК вируса превращается в ковалентно замкнутую кольцевую форму (сccДНК/covalently closed circular DNA), служащую матрицей транскрипции для РНК полимеразы II хозяина. После заключения синтезиро-

ванной вирусной РНК в нуклеокапсид в цитоплазме начинается процесс обратной транскрипции. Часть нуклеокапсидов, имеющих зрелый геном, транспортируется обратно в ядро клетки, где нововоспроизведенный геном ДНК может конвертироваться в сccДНК для поддержания стабильного внутриядерного пула матриц транскрипции (Ganem D., Prince A.M., 2004).

ТЕЧЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА

Цикл репликации не является непосредственно цитотоксическим. Этот факт хорошо согласуется с наблюдением, что большое количество HBV-носителей являются бессимптомными с минимальными повреждениями печени, несмотря на обширную и продолжающуюся репликацию вируса в печени. Сегодня считается, что иммунный ответ хозяина на вирусные антигены, представленные на инфицированном гепатоците, — основная детерминанта гепатоцеллюлярного повреждения. Это понятие совместимо с клиническими наблюдениями, что у инфицированных HBV-пациентов с дефектами иммунной системы часто отмечают умеренное поражение печени наряду с высокой частотой хронического носительства (Ganem D., Prince A.M., 2004).

Прогрессированию заболевания печени при HBV-инфекции способствует активная вирусная репликация, характеризующаяся наличием уровня HBV ДНК в сыворотке крови выше порога приблизительно в 10^3 – 10^4 МЕ/мл (Dienstag J.L., 2008).

Развитие хронической HBV-инфекции зависит от возраста пациента на момент заражения. В случае перинатального заражения HBV вследствие высокого уровня иммунологической толерантности хроническая инфекция развивается у >90% инфицированных. В противоположность этому у иммунокомпетентных взрослых сильный клеточный иммунный ответ на чужеродный HBV-белок, экспрессированный гепатоцитами, ведет к клинически проявляющемуся острому гепатиту, который у около 99% инфицированных заканчивается выздоровлением (Dienstag J.L., 2008). Однако в некоторых случаях первичные инфекции у здоровых взрослых не разрешаются, а переходят в персистирующую инфекцию. В таких случаях в печени продолжается вирусная репликация и существует постоянная виремия, хотя титры вируса в печени и крови непостоянны. Персистентная HBV-инфекция может быть симптоматической или бессимптомной (Ganem D., Prince A.M., 2004).

Диагностическими критериями ХГВ являются наличие в сыворотке крови HBsAg более 6 мес, уровень HBV ДНК $> 20\,000$ МЕ/мл (10^5 копий/мл) (у пациентов с HBeAg-негативным ХГВ часто могут отмечать меньшие значения HBV ДНК на уровне 2000 – $20\,000$ МЕ/мл (10^4 – 10^5 копий/мл)), персистирующее или интермиттирующее повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы, гистологическая картина хронического гепатита по данным биопсии печени с умеренными или выраженными воспалительно-некротическими изменениями (Lok A.S., McMahon B.J., 2007).

ХГВ — динамический процесс. Согласно клиническому руководству Европейской гепатологической

ассоциации (EASL — European Association For The Study Of The Liver) по лечению хронического гепатита В течение ХГВ схематично делят на пять стадий, которые не обязательно могут быть последовательными.

(1) Стадия иммунной толерантности характеризуется HBeAg-положительностью, высоким уровнем репликации HBV (о чем свидетельствует высокий уровень HBV ДНК в сыворотке крови), нормальным или низким уровнем аминотрансфераз, отсутствием или наличием умеренных воспалительно-некротических изменений в печени и отсутствием или медленным прогрессированием фиброза. На этой стадии частота спонтанной утраты HBeAg очень низка. Эту стадию чаще выявляют у лиц, инфицированных перинатально или в первые годы жизни. Вследствие высокого уровня вирусемии эти пациенты очень контагиозны.

(2) Стадия иммунной реактивности характеризуется HBeAg-положительностью, более низким уровнем репликации (и соответственно более низким уровнем HBV ДНК в сыворотке крови), повышенным или колеблющимся уровнем аминотрансфераз, умеренными или выраженными воспалительно-некротическими изменениями в печени и более быстрым прогрессированием фибротических изменений по сравнению с предыдущей стадией. Длительность этой стадии — от нескольких недель до нескольких лет. Кроме того, повышена частота спонтанной утраты HBeAg. Эта стадия может наступить после нескольких лет иммунной толерантности и чаще отмечается у лиц, инфицированных во взрослом возрасте.

(3) Состояние неактивного HBV-носительства может следовать за сероконверсией от HBeAg к анти-HBe. Эта стадия характеризуется очень низким или неопределяющимся уровнем HBV ДНК в сыворотке крови и нормальным уровнем аминотрансфераз. За счет иммунологического контроля инфекции долгосрочный прогноз на этой стадии благоприятный с очень низким риском возникновения цирроза печени или ГЦК у большинства пациентов. Может происходить спонтанная утрата HBsAg и сероконверсия к анти-HBs-антителам с частотой 1–3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно не определяющихся HBV ДНК.

(4) HBeAg-негативный ХГВ представляет более позднюю стадию течения ХГВ. Характеризуется периодической реактивацией с колеблющимся уровнем HBV ДНК, аминотрансфераз и активным гепатитом. Пациенты в этой стадии HBeAg-негативны вследствие наличия HBV-вариантов с заменами нуклеотидов в рессеге и/или core-области промотора, приводящих к отсутствию экспрессии или экспрессированию HBeAg на низком уровне. Это важный факт, так как иногда трудно отличить истинных неактивных носителей HBV от пациентов с активным HBeAg-негативным ХГВ, у которых может возникнуть спонтанная ремиссия. У истинных неактивных носителей HBV отмечают хороший прогноз с очень низким риском осложнений, в то время как у пациентов с активным HBeAg-негативным ХГВ выявляют высокий риск прогрессирования заболевания с развитием выраженного фиброза, цирроза печени и последующими

осложнениями типа декомпенсированного цирроза печени и ГЦК. Тщательная оценка состояния пациента и продолжение наблюдения как минимум в течение 1 года с измерением уровня АлАТ и HBV ДНК каждые 3 мес обычно позволяет выявлять колебания активности у пациентов с активным HBeAg-негативным ХГВ.

(5) В HBsAg-негативной стадии после элиминации HBsAg может сохраняться низкий уровень репликации HBV с определяемым HBV ДНК в клетках печени. Как правило, в сыворотке крови HBV ДНК не выявляют, в то время как присутствуют анти-HBc-антитела с/без анти-HBs. Элиминация HBsAg связана с улучшением клинического исхода и снижением риска развития цирроза печени, декомпенсации функций печени и ГЦК (European Association for the Study of the Liver, 2009).

В последнее десятилетие в мире в структуре ХГВ происходит увеличение доли HBeAg-негативного хронического гепатита на фоне снижения HBeAg-положительного. Это объясняется уменьшением заражения HBV детей благодаря противозидемическим мероприятиям, включая повсеместную вакцинопрофилактику (Жданов К.В., 2008).

Течение ХГВ также зависит от возраста инфицирования. Лица, инфицированные в подростковом или взрослом возрасте, после произошедшей HBeAg-сероконверсии имеют тенденцию к стабильному течению с нормальным уровнем АлАТ в сыворотке крови и уровнем HBV ДНК $<10^5$ копий/мл (20 000 МЕ/мл). В свою очередь у пациентов, инфицированных перинатально либо в раннем детском возрасте, отмечают продолжительную фазу иммунной толерантности. У части этих пациентов выявляют прогрессирование заболевания после HBeAg-сероконверсии при уровне HBV ДНК $<10^4$ копий/мл (<2000 МЕ/мл) и АлАТ, превышающим верхнюю границу нормы в 0,5–2 раза (Lai C.L., Yuen M.F., 2007).

Наличие маркеров репликации HBV — HBeAg или HBV ДНК связано с продолжающейся активностью гепатита или периодическими его обострениями и последовательным прогрессированием болезни, включая декомпенсацию функций печени и развитие цирроза или ГЦК. Результаты длительного 10-летнего проспективного исследования пациентов в возрасте старше 30 лет показали, что HBeAg-положительность связана с повышенным риском прогрессирования болезни; риск развития цирроза и ГЦК начинает повышаться при уровне HBV ДНК в 10^4 копий/мл (Liaw Y.F., 2006). Продолжительная эффективная супрессия HBV ДНК свидетельствует о снижении риска возникновения цирроза и ГЦК (цит. по Lai C.L., Yuen M.F., 2008). U.H. Pooje и соавторы (2006) также сообщают, что прогрессирование цирроза у пациентов, инфицированных HBV, тесно коррелирует с уровнем циркулирующих вирусов. Риск цирроза значительно возрастает с повышением уровня HBV ДНК и не зависит от HBeAg-статуса и уровня АлАТ в сыворотке крови. По данным C.J. Chen и соавторов (2006), повышенный уровень HBV ДНК в сыворотке крови $\geq 10^4$ копий/мл является устойчивым предиктором развития ГЦК независимо от HBeAg, уровня АлАТ и наличия цирроза печени. В свою очередь C.L. Lai,

M.F. Yuen (2008) отмечают, что >70% пациентов с циррозом и ГЦК являются HBeAg-негативными и таким образом после сероконверсии при бессимптомном течении у некоторых из них заболевание может прогрессировать. А у больных старше 50 лет даже при утрате HBsAg риск возникновения ГЦК не снижается. И, наконец, у пациентов с уровнем АлАТ, приближающимся к верхней границе нормы, отмечают значительно больший риск возникновения цирроза и ГЦК, нежели у пациентов с уровнем АлАТ, составляющим менее половины значения верхней границы нормы. Максимальный риск выявляют у пациентов с уровнем АлАТ, в 1–2 раза превышающим верхнюю границу нормы.

ЛЕЧЕНИЕ

Первостепенной целью лечения является снижение и поддержание уровня HBV ДНК в сыворотке крови на возможно низком уровне (то есть достижение устойчивой супрессии HBV ДНК), что в свою очередь поддерживает другие цели терапии, включающие гистологическое улучшение и нормализацию уровня АлАТ. Дополнительная цель у HBeAg-положительных пациентов — элиминация HBeAg с сероконверсией к анти-HBe. Весьма желательное устранение HBsAg редко достигается при кратковременной антивирусной терапии и, таким образом, не является реалистичной целью для антивирусных исследований (Keeffe E.B. et al., 2008b).

При снижении уровня HBV ДНК в сыворотке крови до $\leq 20\,000$ МЕ/мл (10^5 копий/мл) прогноз улучшается. Однако по мере накопления опыта и повышения чувствительности лабораторных тестов становится ясно, что болезнь может прогрессировать даже при уровне HBV ДНК в сыворотке крови < 2000 МЕ/мл (10^4 копий/мл) (Keeffe E.B., 2008a).

Согласно рекомендациям EASL показанием к терапии считается уровень HBV ДНК > 2000 МЕ/мл (около 10^4 копий/мл) и/или уровень АлАТ, превышающий верхнюю границу нормы с умеренной или выраженной активностью воспалительно-некротических процессов и/или фиброза. Пациентам с компенсированным циррозом следует проводить терапию, даже если уровень АлАТ находится в пределах нормы и HBV ДНК < 2000 МЕ/мл (European Association for the Study of the Liver, 2009).

Эрадикация HBV невозможна препаратами, применяемыми в настоящее время вследствие экстрагепатических резервуаров HBV, интеграции HBV ДНК в ДНК хозяина и наличия ссДНК, которая служит матрицей транскрипции для репликации HBV, не нуждаясь в реинфекции. Современные антивирусные препараты оказывают небольшой ингибирующий эффект на ссДНК, что приводит к высокой частоте обострений после прерывания лечения. Более реалистичными задачами терапии считают раннюю и продолжительную вирусную супрессию, ремиссию хронического заболевания печени, снижение частоты возникновения цирроза печени, печеночной недостаточности, ГЦК, снижение заболеваемости и смертности (Amarapurkar D.N. 2007).

Развитие вирусной резистентности и повышение вирусной активности при терапии пероральными противовирусными средствами в большей степени связано с сохраняющимся уровнем репликации вируса,

который отражает противовирусную активность препарата и его способность сохранять эффективность при мутации вируса. Таким образом, чем дольше длится репликация вируса, несмотря на терапию противовирусным препаратом, тем выше риск снижения эффекта лечения и повышения активности вируса. Продолжение репликации вируса на фоне терапии противовирусными препаратами свидетельствует о развитии резистентности, вирусной инвазии и проявляется повышением уровня HBV ДНК в сыворотке крови ≥ 1 Ig. Развитие резистентности вирусов и соответственно снижение ответа на терапию коррелирует с повышением активности АлАТ в сыворотке крови, показателей активности гепатита и ведет к возрастанию риска декомпенсации функций печени и летального исхода.

Ранний мониторинг вирусологического ответа на терапию ХГВ пероральными препаратами, содержащими нуклеотиды и нуклеозиды, является значимым для выявления неэффективности лечения на 12-й неделе и недостаточной эффективности на 24-й неделе тестирования (Keeffe E.B., 2008a).

В настоящее время в США и Европе одобрены 7 препаратов для лечения ХГВ: интерферон альфа (стандартный и пегилированный) и применяемые перорально антивирусные препараты, относящиеся к 3 классам: L-нуклеозиды (ламивудин и тельбивудин (СЕБИВО)), аналоги дезоксирибозина (энтекавир) и нециклические фосфонаты нуклеозидов (адефовир и тенофовир). Стандартный интерферон альфа в общепринятой практике почти совершенно вытеснен пегилированным интерфероном альфа. Терапия пегилированным интерфероном приводит к длительной ремиссии у $\frac{1}{3}$ пациентов с типичным HBeAg-положительным ХГВ, доля HBeAg-негативных пациентов с ХГВ в этом случае меньше (Hoofnagle J.N. et al., 2007). Применение интерферонов связано с различными побочными эффектами. Нуклеоз(т)идные аналоги переносятся лучше, но требуют длительного, возможно даже неограниченного по длительности применения (Amarapurkar D.N., 2007). Продолжительная терапия нуклеоз(т)идными аналогами ассоциируется с возникновением мутаций резистентности. Препараты с низким генетическим барьером следует применять в сочетании с ранним контролем вирусного ответа. Развивающейся стратегией в лечении HBV-инфекции является использование комбинации иммуномодуляторов с нуклеоз(т)идными аналогами (Fung J. et al., 2008; Seetharam A., Lisker-Melman M., 2009). Применение комбинированной терапии рекомендуется для предупреждения резистентности у пациентов с высокой вероятностью ее возникновения (высокий исходный уровень HBV ДНК) либо у больных, у которых возникновение вирусной резистентности может угрожать жизни вследствие наличия цирроза (European Association for the Study of the Liver, 2009).

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА СЕБИВО

СЕБИВО производства «Novartis Pharma» (Швейцария) выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой. Одна таблетка препарата содержит 600 мг тельби-

вудина. Тельбивудин — синтетический аналог нуклеозидатимидина, обладающий активностью по отношению к ДНК-полимеразе HBV. Тельбивудин активно фосфорилируется клеточными киназами до активной трифосфатной формы с внутриклеточным периодом полураспада 14 ч. Тельбивудин-5'-трифосфат тормозит ДНК-полимеразу HBV, конкурируя с естественным тимидин-5'-трифосфатом. Включение тельбивудин-5'-трифосфата в вирусную ДНК вызывает обрыв цепи ДНК и таким образом препятствует репликации HBV. Тельбивудин является ингибитором синтеза как первой цепи HBV ДНК (50% эффективная концентрация 0,4–1,3 мкмоль), так и второй (50% эффективная концентрация 0,12–0,24 мкмоль) (Компендиум 2008 — лекарственные препараты).

Изучение фармакологической безопасности, острой и хронической токсичности, репродуктивной и эмбриотоксичности, генотоксичности и канцерогенности тельбивудина проводили E.G. Bridges и соавторы (2008). В исследовании hERG *in vitro* и в основной группе исследований фармакологической безопасности (исследование безопасности воздействия на центральную нервную, дыхательную и сердечно-сосудистую системы) отмечали отсутствие связанных с препаратом тестовых эффектов.

Тельбивудин-5'-фосфат в концентрации до 100 мкмоль не ингибирует клеточную ДНК-полимеразу (α , β и γ) клеток человека. Препарат в концентрациях до 10 мкмоль не оказывает существенного токсического эффекта на структуру митохондрий, а также на содержание и функцию ДНК и не увеличивает образование молочной кислоты в условиях *in vitro* (Компендиум 2008 — лекарственные препараты).

Фармакокинетика одно- и многократных доз тельбивудина оценивалась среди здоровых добровольцев и пациентов с ХГВ. Фармакокинетика тельбивудина в обеих группах была подобна. У здоровых добровольцев после приема препарата внутрь в однократной дозе 600 мг максимальная концентрация тельбивудина в плазме крови составляла $3,69 \pm 1,25$ мкг/мл ($M \pm \sigma$) и в среднем достигалась через 2 ч после приема. Площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость концентрация/время (AUC), — $26,1 \pm 7,2$ ч/мл ($M \pm \sigma$). Индивидуальная вариабельность показателей системного действия (максимальная концентрация, AUC) составляет $\leq 30\%$. Постоянная концентрация в сыворотке крови была достигнута приблизительно через 5–7 сут применения тельбивудина 1 раз в сутки. (Компендиум 2008 — лекарственные препараты).

Абсорбция тельбивудина и системное действие на организм не изменялись при однократном приеме препарата в дозе 600 мг вместе с пищей (Zhou X.J. et al., 2006b).

Связывание тельбивудина с белками плазмы крови человека *in vitro* низкое (около 3,3%). Кажущийся объем распределения после перорального приема превышает общее количество жидкости в организме, что позволяет предположить широкое распределение тельбивудина в тканях. Тельбивудин распределяется в равных частях между плазмой и клетками крови.

При назначении меченного ^{14}C -тельбивудина людям метаболиты этого вещества не выявлены. Тельби-

вудин не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментной системы цитохрома P450. После достижения максимальной концентрации снижение концентрации тельбивудина в плазме крови происходит биэкспоненциально с периодом полувыведения конечной фазы 40–49 ч. Тельбивудин выводится преимущественно с мочой в неизменном виде. Почечный клиренс тельбивудина соответствует нормальной скорости клубочковой фильтрации, что позволяет предположить его выведение в основном путем пассивной диффузии. После приема тельбивудина внутрь однократно в дозе 600 мг около 42% дозы выявляют в моче в течение 7 дней. Поскольку доминирующим путем выведения являются почки, пациентам с умеренной или тяжелой дисфункцией почек или находящимся на гемодиализе необходимо подбирать соответствующий интервал между приемом доз препарата (Компендиум 2008 — лекарственные препараты).

Влияние нарушений почечной функции на фармакокинетику тельбивудина (Zhou X.J. et al., 2007) оценивали при обследовании 36 пациентов, разделенных на 5 групп (6–8 в группе) на основе клиренса креатинина (CL(CR)) согласно степени нарушения почечной функции (нормальная, умеренная, средней тяжести, тяжелая и терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН), требующая гемодиализа). Субъекты получали перорально 1 раз в сутки тельбивудин в дозе 600 мг (пациенты с нормальной функцией и умеренным нарушением почечной функции), 400 мг (пациенты с нарушением почечной функции средней степени тяжести) или 200 мг (тяжелая степень нарушения почечной функции и ТСПН); плазма и/или образцы мочи для фармакокинетических исследований были взяты за период 48 ч. Тельбивудин хорошо переносили пациенты всех групп. Фармакокинетика тельбивудина в дозе 600 мг была сопоставима для пациентов с нормальной почечной функцией или ее умеренным нарушением. Аналогично для пациентов со средней тяжестью и тяжелым нарушением функции почек и ТСПН сниженные дозы от 200 до 400 мг привели к экспозиции в плазме крови, подобной таковой у пациентов с нормальной почечной функцией. Расчетный суммарный плазменный клиренс, почечный клиренс (CL(R)) и мочевая экскреция тельбивудина снизились вследствие ухудшения почечной функции. Линейные отношения были установлены между CL(R) и CL(CR). У пациентов с ТСПН стандартный 3,5–4-часовой сеанс гемодиализа удалил тельбивудин из плазмы крови с коэффициентом очищения приблизительно 45%, демонстрируя примерное сокращение суммарной экспозиции на 23%.

Анализ клинических особенностей и факторов риска связанных с тельбивудином побочных реакций (Zhang X.S. et al., 2008) проводили у 105 пациентов, принимавших тельбивудин для лечения ВГВ в амбулаторных условиях с января 2007 по январь 2008 г. У 5 больных выявлены значительные побочные реакции на препарат. У большинства этих пациентов применяли другие аналоги нуклеозидов в прошлом (4 получали комбинацию тельбивудина и интерферона или другого аналога нуклеозидов, а 1 пациент — тельбивудин в повышенной дозе). Основными побочными

реакциями были миалгии и общая слабость. Это сопровождалось сердечной аритмией у 1 пациента и неврологической симптоматикой у 3 больных. Уровень креатинкиназы в сыворотке крови был повышен. Частота ошибочных диагнозов была высокой. На основании полученных результатов сделан вывод, что побочные реакции были связаны с тельбивудином, однако биологический механизм реакций еще не установлен. Комбинированная терапия с интерфероном или другими аналогами нуклеозидов и высокие дозы могут повышать риск побочных реакций.

Существенные различия фармакокинетики тельбивудина в зависимости от пола и расы не установлены. Изучение фармакокинетики тельбивудина у детей и лиц пожилого возраста не проводили. Клинические данные о влиянии тельбивудина на течение беременности отсутствуют. В период беременности СЕБИВО следует применять, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальную опасность для плода (Компендиум 2008 — лекарственные препараты).

Показания к применению тельбивудина — лечение ХГВ у пациентов с явными признаками репликации вируса и активного воспаления печени. Согласно обновленным рекомендациям EASL тельбивудин рекомендуется применять у пациентов с хорошими прогностическими показателями ответа (исходный уровень HBV ДНК < 2 000 000 МЕ/мл, то есть около 10^7 копий/мл или $6,3 \log_{10}$ МЕ/мл) с верификацией супрессии HBV ДНК ниже определяемого методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) уровня на 24-й неделе. В случае возникшей на фоне приема нуклеоз(т)идных аналогов сероконверсии терапию следует продолжить дополнительно от 6 до 12 (предпочтительно) мес. Устойчивый ответ (постоянное наличие Hbe-антител после отмены терапии) возможен у 80% пациентов (European Association for the Study of the Liver, 2009).

Рекомендованная доза СЕБИВО для взрослых составляет 600 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Препарат принимают перорально во время еды или отдельно (Компендиум 2008 — лекарственные препараты).

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Клиническое изучение и оценку безопасности, антивирусной активности и фармакокинетики тельбивудина (Lai C.L. et al., 2004) проводили у 43 HBeAg-положительных взрослых пациентов с компенсированным ХГВ в контролируемом плацебо-испытании с постепенным повышением дозы (пациенты, распределенные на 6 групп, получали ежедневно однократно тельбивудин в дозе 25, 50, 100, 200, 400 и 800 мг в течение 4 нед с последующим наблюдением в течение 12 нед). Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости тельбивудина на всех уровнях дозирования без клинических или лабораторных побочных явлений, связанных с дозой или лечением. Отмечали явную дозозависимую антивирусную активность с максимумом в дозах 400 мг/сут и выше. В группе пациентов, принимавших препарат в дозе 800 мг/сут, среднее снижение уровня ДНК HBV было $3,75 \log_{10}$ копий/мл на 4-й неделе, включая снижение на 99,98%

вирусной нагрузки в сыворотке крови. Соответственно возврат вирусной нагрузки по окончании лечения происходил медленней в группах, получавших препарат в высоких дозах.

Оценку плазменной фармакокинетики тельбивудина и потенциальных взаимодействий между принимаемыми перорально тельбивудином (в дозе 200 или 600 мг/сут) и ламивудином (100 мг/сут) или адефовиром (10 мг/сут) проводили у здоровых лиц (Zhou X.J. et al., 2006a). Фармакокинетика тельбивудина характеризовалась быстрым поглощением с двухфазным распределением. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигалась в медианное время в пределах 2,5–3,0 ч после приема. Среднее C_{max} при однократном приеме и площадь под кривой зависимости концентрации от времени начиная с 0 значения времени и до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) составляли 1,1 и 2,9 мг/мл; и 7,4 и 21,8 мг·ч/мл для тельбивудина в дозе 200 и 600 мг соответственно. Равновесное состояние было достигнуто после ежедневного приема в течение 5–7 дней. Среднее значение равновесной C_{max} и площадь под кривой зависимости концентрации от времени по дозовому интервалу (AUC_{τ}) составляли 1,2 и 3,4 мг/мл; и 8,9 и 27,5 мг·ч/мл для повторных доз тельбивудина 200 и 600 мг соответственно. Равновесная AUC_{τ} тельбивудина была на 23–57% выше значений однократной дозы. Сопутствующий прием ламивудина или адефовира значительно не изменял равновесную плазменную фармакокинетику тельбивудина. Точно так же равновесная плазменная фармакокинетика ламивудина или адефовира заметно не изменялась при одновременном приеме с тельбивудином. Кроме того, исследованные комбинационные режимы хорошо переносятся всеми испытуемыми. Результаты этих исследований обеспечивают фармакологическую поддержку комбинированной терапии ХГВ или терапии с переходом на другой препарат (тельбивудин, ламивудин или адефовир).

Оценка результатов 2-летнего исследования GLOBE (Liaw Y.F. et al., 2009), сравнивающего эффективность и безопасность лечения тельбивудином и ламивудином у пациентов с ХГВ, показала превосходство тельбивудина над ламивудином. 921 HBeAg-положительный и 446 HBeAg-негативных пациентов получали тельбивудин или ламивудин ежедневно 1 раз в сутки в течение 104 нед. Основным исходом, оцениваемым при проведении анализа в соответствии с протоколом, был терапевтический ответ (ДНК HBV < $5 \log_{10}$ копий/мл, а также элиминация HBeAg и нормализация уровня АлАТ). Результаты исследования свидетельствуют, что терапевтический ответ тельбивудина превосходил ламивудин у HBeAg-положительных (63% по сравнению с 48%; $p < 0,001$) и HBeAg-негативных (78% по сравнению с 66%; $p = 0,007$) пациентов. У HBeAg-положительных пациентов, получавших тельбивудин, также отмечали лучшие исходы, чем при терапии ламивудином, по продолжительности неопределяемого уровня вирусемии (< 300 копий/мл) в 55,6% по сравнению с 38,5% случаев ($p < 0,001$), элиминации HBeAg у 35,2% по сравнению с 29,2% ($p = 0,056$) и вирусной резистентности у 25,1% по сравнению с 39,5% ($p < 0,001$). HBeAg-сероконверсию выявили у 29,6% по сравнению с 24,7% ($p = 0,095$) всех пациентов и у 36% по сравнению с 27% ($p = 0,022$) пациентов с исходным уровнем АлАТ в ≥ 2 раза

выше нормы. У получавших лечение тельбивудином HBeAg-негативных пациентов выявили более высокую частоту неопределяемой вирусемии, чем у принимавших ламивудин — в 82,0% по сравнению с 56,7% ($p < 0,001$) и более низкую частоту возникновения резистентности — в 10,8% случаев по сравнению с 25,9% ($p < 0,001$). Побочные явления отмечали со сходной частотой, тогда как повышение уровня креатинкиназы чаще отмечали у пациентов, получавших тельбивудин (12,9% по сравнению с 4,1%; $p < 0,001$). Многомерный логистический регрессионный анализ идентифицировал лечение тельбивудином среди других переменных как независимый показатель лучшего исхода на 104-й неделе.

Сравнение антивирусной эффективности тельбивудина и адефовира и эффекты перехода от адефовира на тельбивудин у 135 не получавших ранее лечение взрослых HBeAg-позитивных пациентов с ХГВ оценивали в проводившемся в 16 амбулаторных клиниках рандомизированном контролируемом открытом испытании (Chan H.L. et al., 2007). Пациенты были случайным образом распределены в группы в соотношении 1:1:1 на получавших в течение 52 нед тельбивудин (группа А) или адефовир (группа В) либо получавших в течение 24 нед адефовир с последующим переходом на прием тельбивудина оставшиеся 28 нед (группа С). 131 пациент полностью получил 52-недельный курс лечения. Основным критерием сравнения эффективности было снижение уровня ДНК HBV в сыворотке крови на 24-й неделе с повторным сравнением на 52-й неделе. Результаты исследования показали, что на 24-й неделе среднее снижение уровня ДНК HBV было больше в группе А, чем в объединенных группах В и С ($-6,30$ по сравнению с $-4,97 \log_{10}$ копий/мл; различие $-1,33 \log_{10}$ копий/мл (95% доверительный интервал (ДИ): от $-1,99$ до $-0,66 \log_{10}$ копий/мл); $p < 0,001$). Также большее количество пациентов в группе А было ПЦР-негативными (39% по сравнению с 12%; отношение шансов 4,46 (ДИ: 1,86–10,72; $p = 0,001$). На 52-й неделе средний остаточный уровень ДНК HBV был ниже в группах А и С, чем в группе В ($3,01 \log_{10}$ копий/мл в группе А и $3,02 \log_{10}$ копий/мл в группе С по сравнению с $4,00 \log_{10}$ копий/мл в группе В; различие $-0,99 \log_{10}$ копий/мл (ДИ: от $-1,67$ до $-0,32 \log_{10}$ копий/мл) и $-0,98 \log_{10}$ копий/мл (ДИ: от $-1,64$ до $-0,32 \log_{10}$ копий/мл; $p = 0,004$). Побочные явления были сходными во всех группах; наиболее распространенными были симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта, головная боль, боль в спине и диарея. Испытание было открытым и не имело достаточного размера или продолжительности, чтобы сравнить клинические исходы и долгосрочную эффективность. Результаты исследования показали, что тельбивудин демонстрировал большую и более последовательную супрессию ДНК HBV, чем адефовир, после 24 нед лечения. После 52 нед супрессия ДНК HBV была больше у пациентов, получавших непрерывно тельбивудин или начавших лечение тельбивудином после 24 нед, по сравнению с принимавшими непрерывно адефовир.

Результаты исследования профилей резистентности нуклеозидных ингибиторов тельбивудина, ламивудина, энтекавира и нуклеотидных ингибиторов адефовира и тенофовира путем обработки данными препаратами устойчиво трансфицированных HepG2-клеток с гено-

мами «дикого» типа или мутантного HBV, имеющих известные мутации резистентности, свидетельствуют, что тельбивудин не был активен против штаммов HBV с ламивудин-резистентными мутациями L180M/M204V/I, но оставался активным против одинарной мутации M204V *in vitro*, потенциально объясняя различие в профилях резистентности между тельбивудином и ламивудином (Seifer M. et al., 2009). При применении для борьбы с HBV с известными тельбивудин-резистентными мутациями M204I и L80I/M204I отмечали снижение активности тельбивудина, ламивудина и энтекавира в 353–1000 и более раз, тогда как активность адефовира и тенофовира изменилась не более чем в 3–5 раз. И наоборот, против клеточных линий HBV, имеющих мутации резистентности N236T и A181V к адефовиру, или A194T-мутанта, ассоциированного с резистентностью к тенофовиру, тельбивудин оставался активным. Эти результаты *in vitro* указывают, что нуклеозидные и нуклеотидные препараты имеют различные профили перекрестной резистентности. Добавление тельбивудина к продолжающейся терапии адефовиром может обеспечить антивирусную эффективность пациентам с развивающейся резистентностью к адефовиру.

Эффективность и безопасность тельбивудина в дозе 400 или 600 мг/сут отдельно и в комбинации с ламивудином в дозе 100 мг/сут по сравнению с приемом ламивудина в дозе 100 мг/сут у HBeAg-позитивных взрослых пациентов с ХГВ оценивали в мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании (Lai C.L. et al., 2005). 104 участника были распределены случайным образом в соотношении 1:1:1:1 на 5 групп: получающие тельбивудин в дозе 400 или 600 мг/сут, тельбивудин в дозе 400 или 600 мг/сут в комбинации с ламивудином в дозе 100 мг/сут и только ламивудин в дозе 100 мг/сут. Среднее снижение уровня ДНК HBV на 52-й неделе было таким: в группе ламивудина $4,66 \log_{10}$ копий/мл, тельбивудина (400 мг) — $6,43 \log_{10}$ копий/мл, тельбивудина (600 мг) — $6,09 \log_{10}$ копий/мл, в комбинированной группе (тельбивудин в дозе 400 мг/мл) — $6,40 \log_{10}$ копий/мл и $6,05 \log_{10}$ копий/мл (тельбивудин в дозе 600 мг/мл). На 52-й неделе результаты монотерапии тельбивудином в сравнении с монотерапией ламивудином показали значительно большее среднее снижение уровня ДНК HBV ($6,01 \log_{10}$ копий/мл по сравнению с $4,57 \log_{10}$ копий/мл; $p < 0,05$), исчезновение выявляемой методом ПЦР ДНК HBV (61% по сравнению с 32%; $p < 0,05$) и нормализацию уровня АлАТ (86% по сравнению с 63%; $p < 0,05$) с пропорционально большей частотой HBeAg-сероконверсии (31% против 22%) и более низкой частотой вирусного прорыва (4,5% по сравнению с 15,8%) (различия недостоверны в обоих случаях).

Эффективность комбинированного лечения не превышала эффективность монотерапии тельбивудином. Отмечали хорошую переносимость всех видов терапии. Анализ исследований показал, что клиническая эффективность в конце 1-го года связана со снижением уровня ДНК HBV за первые 6 мес лечения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у пациентов с ХГВ, получавших лечение тельбивудином, значительно большие вирусологические и биохимические ответы по сравнению с пациентами, принимавши-

ми ламивудин. Результаты комбинированных режимов терапии были подобны таковым при монотерапии тельбивудином.

Результаты исследования оценки эффективности и безопасности лечения тельбивудином в сравнении с энтекавиром на 12-й и 24-й неделе терапии у 80 разделенных на 2 группы (получающие тельбивудин и энтекавир) HBeAg-позитивных пациентов с ХГВ, уровнем в сыворотке крови ДНК HBV $>6 \log_{10}$ копий/мл и АлАТ >2 раз значений верхней границы нормы (Shi K.Q. et al., 2008) показали, что неопределяемый методом ПЦР уровень ДНК HBV в сыворотке крови в группе тельбивудина на 12-й и 24-й неделе лечения составлял 50 и 80% соответственно и был подобен таковому в группе энтекавира (50 и 70% соответственно). Не выявлено никаких существенных различий в нормализации на 12-й и 24-й неделе уровня АлАТ между этими двумя группами (52,5% по сравнению с 60,0% и 77,5% по сравнению с 75,0% соответственно). Среднее снижение уровня ДНК HBV в сыворотке крови от исходного уровня на 12-й и 24-й неделе было подобным между этими двумя группами ($5,27 \log_{10}$ копий/мл по сравнению с $5,36 \log_{10}$ копий/мл и $6,49 \log_{10}$ копий/мл по сравнению с $6,18 \log_{10}$ копий/мл). В группе тельбивудина HBeAg-сероконверсия на 12-й неделе возникла у большего количества пациентов, нежели в группе энтекавира (20,0% по сравнению с 5,0%, $p=0,043$); однако не отмечено существенного различия между этими двумя группами на 24-й неделе (27,5% по сравнению с 17,5%). Побочные реакции в обеих группах не выявлены.

Таким образом установлено отсутствие существенного различия по уровню неопределяемой ДНК HBV и частоте нормализации АлАТ между этими двумя группами при краткосрочной терапии (24 нед), при этом в группе принимавших тельбивудин по сравнению с группой получавших энтекавир отмечена более высокая частота HBeAg-сероконверсии на 12-й неделе.

Проведенное исследование эффекта воздействия тельбивудина на Т-супрессоры периферической крови (Pan X.C. et al., 2008) у 36 HBeAg-позитивных пациентов с ХГВ, получавших лечение тельбивудином в течение 9 мес, показало, что доля Трег-клеток периферической крови у пациентов с ХГВ была значительно выше, чем у здоровых участников, и снизилась за 6 (9) мес лечения тельбивудином до уровня, сопоставимого со здоровыми. Лечение тельбивудином в течение 3, 6 или 9 мес привело к HBeAg-негативности у 4 (11,1%), у 7 (19,4%) и у 9 пациентов (25,0%) соответственно. У 7 пациентов (19,4%) с возникшей сероконверсией от HBeAg к анти-HBeAg после 3 или 6 мес лечения тельбивудином доля Трег-клеток периферической крови уменьшилась до уровня, сопоставимого с таковым у здоровых участников.

Таким образом установлено, что лечение тельбивудином уменьшает репликацию HBV и долю Трег-клеток в периферической крови. Кроме того, пациенты, у которых доля Трег-клеток в периферической крови снижается быстро на ранней стадии лечения тельбивудином, предрасположены к сероконверсии HBeAg.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У около 400 млн человек в мире выявляют ХГВ. В настоящее время, несмотря на снижение заболевае-

мости среди детей и подростков благодаря внедрению ВОЗ программы массовой иммунизации против HBV, ВГВ продолжает занимать лидирующее место среди причин смерти больных с патологией печени. Прогрессированию заболевания печени у инфицированных HBV способствует активная вирусная репликация, характеризующаяся наличием уровня HBV ДНК в сыворотке крови выше 1000–10 000 МЕ/мл. Эрадикация HBV имеющимися в современном арсенале гепатологии препаратами невозможна вследствие интеграции HBV ДНК в ДНК хозяина, наличия вирусной ссДНК и экстрагепатических резервуаров инфекции.

Таким образом целями терапии на современном этапе являются ранняя и продолжительная вирусная супрессия, ремиссия хронического заболевания печени, снижение частоты возникновения цирроза печени, печеночной недостаточности, а также заболеваемости и смертности. Продолжение репликации вируса на фоне терапии противовирусными препаратами свидетельствует о развитии резистентности, вирусной инвазии и проявляется повышением уровня HBV ДНК в сыворотке крови ≥ 1 Ig.

В настоящее время терапия ХГВ предусматривает применение интерферонов и пероральных противовирусных препаратов — нуклеоз(т)идных аналогов. В США и Европе из группы нуклеоз(т)идных аналогов одобрены к применению 5 препаратов — ламивудин, тельбивудин (СЕБИВО), энтекавир, адефовир и тенофовир.

Оценка результатов проведенного 2-летнего исследования эффективности ламивудина и тельбивудина у пациентов с ХГВ свидетельствует о превосходстве последнего. В исследовании, сравнивавшем антивирусную эффективность адефовира и тельбивудина и эффекты перехода с адефовира на тельбивудин, по результатам супрессии HBV ДНК установлена большая эффективность тельбивудина после 24 нед терапии. После 52 нед терапии лучшие результаты также отмечены у пациентов, получавших непрерывно тельбивудин или перешедших на терапию тельбивудином после 24 нед приема адефовира. Исследование эффективности лечения тельбивудином по сравнению с энтекавиром свидетельствует об отсутствии существенного различия в результатах (неопределяемый уровень HBV ДНК и нормализация АлАТ) на 24-й неделе, при этом в группе пациентов, получавших тельбивудин, отмечена более высокая частота HBeAg-сероконверсии на 12-й неделе.

Согласно указаниям EASL тельбивудин рекомендовано применять у пациентов с хорошими прогностическими показателями (исходный уровень HBV ДНК $<200\ 000$ МЕ/мл) с верификацией супрессии HBV ДНК ниже неопределяемого методом ПЦР уровня на 24-й неделе. В случае возникшей на фоне приема нуклеоз(т)идных аналогов сероконверсии терапию следует продолжить дополнительно от 6 до (предпочтительно) 12 мес. Устойчивый ответ можно ожидать у 80% пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

Жданов К.В. (2008) Новые рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита В: прогнозируем эффективность терапии, следуя «дорожной карте»? Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание; 1(1): 48–49.

Компендиум 2008 — лекарственные препараты (2008) В.Н.Коваленко, А.П.Викторов (ред.) МОРИОН, Киев, с. Л-1253–Л-1254.

Amarapurkar D.N. (2007) Telbivudine: A new treatment for chronic hepatitis B. *World J. Gastroenterol.*, 13(46): 6150–6155.

Bridges E.G., Selden J.R., Luo S. (2008) Nonclinical safety profile of telbivudine, a novel potent antiviral agent for treatment of hepatitis B. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52(7): 2521–2528.

Chan H.L., Heathcote E.J., Marcellin P. (2007) Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 147(11): 745–754.

Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al. (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 295(1):65–73.

Dienstag J.L. (2008) Hepatitis B Virus Infection. *N. Engl. J. Med.*, 359:1486–1500.

European Association for the Study of the Liver (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J. Hepatol.*, 50(2): 227–242.

Fung J., Lai C.L., Yuen M.F. (2008) New paradigms for the treatment of chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 23(8 Pt 1): 1182–1192.

Ganem D., Prince A.M. (2004) Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *N. Engl. J. Med.*, 350: 1118–1129.

Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J. et al. (2007) Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 45(4): 1056–1075.

Iloeje U.H., Yang H.I., Su J. et al. (2006) Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 130(3): 678–686.

Keeffe E.B., Zeuzem S., Koff R.S. et al. (2008a) Итоги международного семинара: рекомендации по лечению больных хроническим гепатитом В, получающих пероральные препараты — «дорожная карта». Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание, 1(1): 50–58.

Keeffe E.B., Dieterich D.T., Han S.B. et al. (2008b) A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 6(12): 1315–1341.

Lai C.L., Leung N., Teo E.K. et al. (2005) A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 129(2): 528–536.

Lai C.L., Lim S.G., Brown N.A. et al. (2004) A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 40(3): 719–726.

Lai C.L., Yuen M.F. (2007) The natural history of chronic hepatitis B. *J. Viral. Hepat.*, 14(Suppl 1): 6–10.

Lai C.L., Yuen M.F. (2008) Chronic hepatitis B — new goals, new treatment. *N. Engl. J. Med.*, 359(23): 2488–2491.

Lavanchy D. (2004) Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral. Hepat.*, 11(2): 97–107.

Lee W.M. (1997) Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 337(24): 1733–1745.

Liaw Y.F. (2006) Hepatitis B virus replication and liver disease progression: the impact of antiviral therapy. *Antivir. Ther.*, 11(6): 669–679.

Liaw Y.F., Gane E., Leung N. et al. (2009) 2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*, 136(2): 486–495.

Lok A.S., McMahon B.J. (2007) Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 45(2): 507–539.

Maddrey W.C. (2001) Hepatitis B: an important public health issue. *Clin. Lab.*, 47(1–2): 51–55.

Pan X.C., Yang F., Chen M. et al. (2008) The effect of telbivudine on peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells and its

significance in patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 16(12): 885–888.

Seetharam A., Lisker-Melman M. (2009) Treatment of chronic hepatitis B: are we ready for combination therapy? *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 11(1): 22–27.

Seifer M., Patty A., Serra I. et al. (2009) Telbivudine, a nucleoside analog inhibitor of HBV polymerase, has a different in vitro cross-resistance profile than the nucleotide analog inhibitors adefovir and tenofovir. *Antiviral. Res.*, 81(2): 147–155.

Shi K.Q., Zhang D.Z., Guo S.H. et al. (2008) Short-term results of telbivudine versus entecavir treatments in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients in China. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 16(9): 641–645.

World Health Organization (2004) International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances. WHO, Geneva, 1671 p.

Zhang X.S., Jin R., Zhang S.B. et al. (2008) Clinical features of adverse reactions associated with telbivudine. *World J. Gastroenterol.*, 14(22): 3549–3553.

Zhou X.J., Fielman B.A., Lloyd D.M. et al. (2006a) Pharmacokinetics of telbivudine in healthy subjects and absence of drug interaction with lamivudine or adefovir dipivoxil. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 50(7): 2309–2315.

Zhou X.J., Lloyd D.M., Chao G.C. et al. (2006b) Absence of food effect on the pharmacokinetics of telbivudine following oral administration in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 46(3):275–281.

Zhou X.J., Swan S., Smith W.B. et al. (2007) Pharmacokinetics of telbivudine in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 51(12):4231–4235.

ТЕЛЬБІВУДИН У СУЧАСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В

А. В. Бабушкіна

Резюме. *Хронічний вірусний гепатит В (ХВГ), що становить небезпеку своїми наслідками й ускладненнями, залишається глобальною проблемою для охорони здоров'я. Тельбівудин (СЕБІВО) — синтетичний аналог нуклеозиду тимідину, є одним з ефективних препаратів, рекомендованих для терапії ХВГ на сучасному етапі.*

Ключові слова: *хронічний вірусний гепатит, нуклеоз(т)идні аналоги, тельбівудин*

TELBIVUDINE IN UP-TO-DATE TREATMENT OF THE CHRONIC HEPATITIS B

A.V. Babushkina

Summary. *The chronic virus hepatitis B infection, representing danger of its consequences and complications, remains a global public health problem. Telbivudine (SEBIVO) — the synthetic analogue of nucleoside thymidine, is one of the effective agents recommended for up-to-date treatment of the chronic hepatitis B.*

Key words: *chronic virus hepatitis, nucleos(t)ide analogues, telbivudine*

Статья подготовлена с использованием материалов, любезно предоставленных представительством компании «Novartis Pharma» в Украине.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Novartis Pharma» в Украине по адресу: 02098, Киев, ул. Березняковская, 29
Тел.: (044) 490-53-38; факс: (044) 490-53-39