

# Хронический гепатит В: прогностические факторы и современная стратегия лечения. Фокус на телбивудин

А.В. Бабушкина

Редакция журнала «Український медичний часопис»

## Актуальность проблемы

Вирусный гепатит В (ВГВ), занимая одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека, относится к наиболее актуальным проблемам здравоохранения всех стран мира. Медико-социальное значение ВГВ определяется повсеместным распространением, прогрессирующим ростом заболеваемости, разнообразием клинических проявлений, нередко тяжелым течением, высокой вероятностью формирования хронических заболеваний печени и внепеченочных поражений, огромными социально-экономическими убытками (Марієвський В.Ф., 2005; Сергеева Т.А., 2008).

Существует значительная разница между уровнями распространенности, приводящимися в официальных документах, и соответствующими показателями, полученными в результате целевых обследований населения или его отдельных групп (Гасанов А.А., Коваленко О.М., 2007). Действительная частота новых случаев инфекции вирусом гепатита В (HBV — *Hepatitis B virus*) оценивается приблизительно в 10 раз выше, чем официально сообщаемая заболеваемость острым ВГВ, после поправки на занижение сведений и бессимптомные случаи (Weinbaum С.М. et al., 2008). Безжелтушные, субклинические формы острого и хронического ВГВ (ХГВ), хроническое вирусоносительство, также как и цирроз, рак печени, внепеченочные проявления, обусловленные ВГВ, преимущественно остаются нераспознанными и не регистрируются как инфекционные болезни (Марієвський В.Ф., 2005; Сергеева Т.А., 2008). Исследование результатов тестирования на HBs-антиген (HBsAg) жителей США, рожденных в странах Азии, показало, что приблизительно 1/2 инфицированных не знают о своем состоянии (Weinbaum С.М. et al., 2008). А в результате проведенных в Украине серозидемиологических исследований установлено, что суммарная частота выявления HBsAg и анти-НВс среди пациентов лечебных учреждений разного профиля в основном составляет 28,6%, среди доноров крови — 15,3%, а среди медработников — 32,2% (цит. по: Гасанов А.А., Коваленко О.М., 2007).

Ежегодно от заболеваний печени, связанных с ВГВ, умирают 1,5–2 млн чело-

век (Марієвський В.Ф., 2005), то есть ВГВ отнимает жизнь каждые 30 с (Elgouhari H.M. et al., 2008). Хроническая HBV-инфекция ответственна за большинство случаев ассоциированной с ВГВ заболеваемости и смертности: приблизительно 25% пациентов, инфицированных в детстве, и 15% — в более старшем возрасте, умирают от цирроза или рака печени (Weinbaum С.М. et al., 2008). В Азиатско-Тихоокеанском регионе, где хроническая HBV-инфекция распространена, от заболеваний печени (цирроз с/без гепатоцеллюлярной карциномы — ГЦК) умирают около 25–40% хронических носителей HBV (Shi Y.H., Shi C.H., 2009). Уровень 5-летнего прогрессирования ХГВ в цирроз составляет 12–20% (Bárcepa Marugán R., García Garzón S., 2009), а прогрессирование компенсированного цирроза к декомпенсации функций печени происходит с ежегодной частотой около 5% (Elgouhari H.M. et al., 2008).

## Необходимость скринингового обследования

Хроническая HBV-инфекция развивается у <5% иммунокомпетентных взрослых, но у 80–90% детей, инфицированных в грудном возрасте, и у 20–50% при инфицировании в возрасте 1 год–5 лет (Elgouhari H.M. et al., 2008). Инфицированные лица, неосведомленные о своем состоянии, могут представлять опасность заражения для окружающих, поскольку хроническая HBV-инфекция может протекать бессимптомно в течение многих лет, до возникновения цирроза или конечной стадии заболевания печени. Кроме того, хронически инфицированные пациенты выигрывают годы жизни, если оценка состояния и/или лечение начато рано, до манифестации симптомов (Weinbaum С.М. et al., 2008).

ХГВ обычно выявляется при тестировании функций печени или скрининге пациентов группы риска инфицирования HBV (Elgouhari H.M. et al., 2008). Согласно рекомендациям AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases — Американской ассоциации по изучению заболеваний печени) скрининговому обследованию на HBV-инфекцию подлежат:

- Лица, рожденные в районах с высокой и средней эндемичностью по ВГВ.
- Лица, ведущие общий быт или имеющие сексуальные контакты с HBsAg-позитивными лицами (HBsAg(+)). Так, 3–20% лиц, проживающих с хронически инфицированными HBV, также имеют свидетельства хронической HBV-инфекции (Weinbaum С.М. et al., 2008).
- Лица, употребляющие либо употреблявшие инъекционные наркотики.
- Мужчины, имеющие гомосексуальные контакты.
- Лица с многочисленными половыми партнерами или имеющие в анамнезе заболевания, передающиеся половым путем.
- Лица, находящиеся в местах лишения свободы.
- Пациенты, инфицированные вирусом гепатита С (HCV — *Hepatitis C virus*) или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).
- Пациенты с устойчиво повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) неизвестной этиологии.
- Пациенты, находящиеся на гемодиализе.
- Беременные.
- Пациенты с онкологическими заболеваниями, получающие химиотерапию.
- Пациенты, принимающие иммуносупрессивные препараты (у HBsAg(+)-лиц данной группы профилактическая анти-вирусная терапия должна предотвратить реактивацию инфекции) (Lok A.S., McMahon B.J., 2007; 2009; Weinbaum С.М. et al., 2008).

Все пациенты с хронической HBV-инфекцией, даже при нормальном уровне аминотрансфераз, должны подлежать пожизненному мониторингу с целью оценки прогрессирования заболевания печени, развития ГЦК, необходимости лечения и ответа на лечение (Weinbaum С.М. et al., 2008). Рандомизированное клиническое испытание с участием 18 816 пациентов с ХГВ показало снижение на 37% смертности при применении скрининга рака печени (проведение ультразвукового исследования и определение альфа-фетопротеина 2 раза в год) (Zhang B.H. et al., 2004).

## Факторы риска возникновения ГЦК и цирроза печени

На прогрессирование в цирроз и ГЦК оказывают факторы со стороны вируса и хозяина (Keeffe E.B. et al., 2008a).

### Факторы риска развития цирроза печени у пациентов с HBV-инфекцией

(Elgouhari H.M. et al., 2008)

- Длительное течение инфекции.
- Мужской пол.
- Высокий уровень HBV ДНК.
- HBV генотип С.
- Привычное употребление алкоголя.
- Ко-инфекция HCV или вирусом гепатита D (HDV — *Hepatitis D virus*), ВИЧ.
- Ожирение.
- Сахарный диабет 2-го типа.

Заболеемость циррозом в 2 раза выше при HBe антиген-негативном (HBeAg(-)) ХГВ по сравнению с HBe антиген-позитивным (HBeAg(+)) ХГВ: так, ежегодная частота возникновения цирроза у не получавших лечения пациентов составляет 2–6% у HBeAg(+) и 8–10% — у HBeAg(-) пациентов с ХГВ (Fattovich G. et al., 2008a; Lin C.L., Kao J.H., 2008). Вероятным объяснением является то, что HBeAg(-) ХГВ, как правило, отображает позднюю стадию заболевания и пациенты в этой фазе обычно старше и имеют более выраженное заболевание печени (Elgouhari H.M. et al., 2008).

Заболеемость ГЦК во всем мире растет, в основном за счет ВГВ и вирусного гепатита С (ВГС) (European Association for the Study of the Liver, 2009). У пациентов с хронической HBV- и HCV-инфекцией в 20–200 раз выше риск развития ГЦК (наиболее распространенной формы первичного рака печени) по сравнению с неинфицированными (Robert M.C. et al., 2008). Однако, несмотря на растущее в Европе, Северной Америке и Японии число случаев ГЦК, ассоциированной с ХГС, основной причиной возникновения ГЦК остается ХГВ — с ним ассоциированы приблизительно 80% случаев ГЦК (Chen C.J., Chen D.S., 2002; Liu S. et al., 2009).

Развитие ГЦК у пациентов с ХГВ является многостадийным, многофакторным процессом, включающим взаимодействие между организмом хозяина и факторами окружающей среды (Lin C.L., Kao J.H., 2008).

### Факторы риска возникновения ГЦК у пациентов с HBV-инфекцией

- Высокий уровень HBV ДНК.
- Длительное течение инфекции.
- Мужской пол (соотношение женщин и мужчин составляет <1–2 — 4–6,4).
- Наличие в семейном анамнезе случаев ГЦК.
- Наличие цирроза.
- Монголоидная и негроидная раса.
- HBV генотип С.
- Мутации HBV (core promoter).
- Реверсия от HBe-антител к HBeAg.
- Ко-инфицирование HCV.
- Злоупотребление алкоголем.
- Курение.
- Ожирение.
- Сахарный диабет 2-го типа.

- Старение.
- Воздействие афлатоксинов (Elgouhari H.M. et al., 2008; Lin C.L., Kao J.H., 2008; Schuppan D., Afdhal N.H., 2008; Shi Y.H., Shi C.H., 2009).

Подтвержденными факторами риска ГЦК, связанными с окружающей средой, является снижение потребления антиоксидантов, витаминов и селена, повышенное потребление железа или поступление с пищей неорганических соединений мышьяка в течение длительного периода, воздействие торотраста и вина хлорида (Chen C.J., Chen D.S., 2002).

У пациентов с гистологическими признаками ХГВ отмечают более высокий риск возникновения ГЦК (Weinbaum C.M. et al., 2008). У пациентов с циррозом печени 5-летний кумулятивный риск развития ГЦК составляет 17% в Восточной Азии и 10% — в Западной Европе и США (Fattovich G. et al., 2008a). Однако, хотя цирроз печени и является сильным фактором риска ГЦК, 30–50% ассоциированной с ВГВ ГЦК возникают без цирроза — ежегодная заболеемость ГЦК составляет 2–3% у пациентов с циррозом и <1% — у носителей HBV без цирроза (Lok A.S., McMahon B.J., 2007; Lin C.L., Kao J.H., 2008).

### Роль генотипов в возникновении цирроза печени и ГЦК

На прогрессирование заболевания и риск развития ГЦК может оказать влияние генотип HBV. Так, V. Thakur и соавторы (2002) в проспективном исследовании 130 индийских пациентов с ХГВ определили, что у пациентов с ГЦК в возрасте младше 40 лет чаще выявляется HBV с генотипом D. В свою очередь, в проспективном исследовании 258 испанских пациентов с ХГВ J.M. Sanchez-Tapias и соавторами (2002) установлено, что частота устойчивой ремиссии выше у пациентов, инфицированных HBV генотипа А, по сравнению с D; а смертность от причин, связанных с заболеваниями печени, выше при инфицировании HBV генотипа F, нежели А или D. В недавнем исследовании 1536 коренных жителей Аляски также установлено, что у пациентов с HBV генотипа С и F чаще наблюдается реверсия HBeAg и выше риск развития ГЦК (Livingston S.E. et al., 2007). Кроме того, частота хронизации острой инфекции, вызванной генотипами А или D, выше по сравнению с В или С (Lin C.L., Kao J.H., 2008).

Более высокая способность к репликации у HBV генотипа С может объяснять, почему генотип С ассоциирован с более тяжелым гистологическим поражением печени по сравнению с другими генотипами (Lin C.L., Kao J.H., 2008). Так, в проспективном исследовании, проводившемся в течение 14 лет в Тайване с участием 4841 мужчин — носителей HBV, M.W. Yu и соавторы (2005) установили, что риск развития ГЦК приблизительно в 5 раз выше у мужчин, инфицированных HBV генотипа С, по сравнению с HBV генотипа В. Метаанализ, проведенный S. Liu и соавторами (2009), показал, что инфицирование HBV генотипа С, включающего субгенотипы С1 и С2, ассоциировано с повышенным риском развития цирроза и ГЦК в старшем

возрасте, тогда как инфицирование HBV субгенотипа В2 ассоциировано с повышенным риском возникновения или рецидива ГЦК у пациентов молодого возраста, главным образом не имеющих цирроза. Инфицирование HBV генотипа С также ассоциировано с более поздней HBeAg-сероконверсией и множественными эпизодами обострений болезни при отсутствии HBeAg сероконверсии. Отсроченная HBeAg сероконверсия может продлить воспалительный процесс и в последующем привести к более тяжелому поражению печени (Shi Y.H., Shi C.H., 2009).

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что каждый из 8 генотипов HBV имеет различия в географическом и этническом распределении. Генотипы В и С преобладают в высокоэндемичных областях (например страны Азии), где перинатальная или вертикальная трансмиссия играет важную роль в распространении вируса, тогда как генотипы А, D, E, F и G (с преобладанием А и D) чаще выявляют в областях, где основным способом передачи является горизонтальный (Livingston S.E. et al., 2007; Lin C.L., Kao J.H., 2008; Bárcena Marugán R., García Garzón S., 2009).

### Роль мутаций в возникновении цирроза печени и ГЦК

Различные мутантные штаммы HBV ассоциированы с прогрессированием болезни печени, включая цирроз и ГЦК (Lin C.L., Kao J.H., 2008). Как показал результат метаанализа 43 исследований, проведенный S. Liu и соавторами (2009), с риском возникновения ГЦК ассоциированы мутации pre-S, С1653Т, Т1753В и двойная мутация А1762Т/Г1764А. Причем отмечается сильная ассоциация pre-S-мутации с повышенным риском ГЦК у пациентов, инфицированных HBV генотипа С, по сравнению с инфицированными HBV генотипа В. Кроме того, мутации С1653Т, Т1753В и А1762Т/Г1764А более сильно ассоциированы с повышенным риском возникновения ГЦК у HBeAg(+) пациентов.

### Роль коинфицирования в прогрессировании заболевания

HBV, HCV, HDV и ВИЧ имеют одинаковый путь передачи, что повышает вероятность коинфицирования. Как правило, коинфицирование этими вирусами обычно приводит к более тяжелому течению заболевания (Liaw Y.F. et al., 2008).

Коинфекция HCV определяется у 10–15% пациентов с ХГВ и наиболее часто присуща инъекционным наркоманам. У пациентов с ВГВ и ВГС отмечают более высокую частоту развития цирроза печени и ГЦК (Lok A.S., McMahon B.J., 2007).

У 6–13% пациентов с ВИЧ также наблюдается хроническая HBV-инфекция. У них отмечается тенденция к более высокому уровню HBV ДНК, низкая частота спонтанной HBeAg сероконверсии и повышенный уровень смертности вследствие заболеваний печени (Lok A.S., McMahon B.J., 2007).

### HBsAg как фактор риска

Одним из наиболее важных факторов риска ГЦК является HBsAg-позитивность

(Lin C.L., Kao J.H., 2008) — в гиперэндемических областях с ней ассоциировано >60% случаев ГЦК. Риск развития ГЦК в течение жизни для HBsAg(+) лиц составляет около 40% (Chen C.J., Chen D.S., 2002). Неактивные HBsAg-носители часто минуют развитие цирроза печени, но остаются в группе риска развития ГЦК в случае повышения уровня вирусной нагрузки (Carey W.D., 2009). В проспективном исследовании U.H. Iloeje и соавторов (2007) с участием 23 820 пациентов в возрасте 30–65 лет у HBsAg(+) участников отношение рисков составило 1,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,5–1,9) для общей смертности, 22,4 — для смертности от рака печени (95% ДИ 15,2–32,9), 5,4 — для хронических заболеваний печени и цирроза (95% ДИ 3,5–8,4). У HBV-инфицированных пациентов с уровнем HBV ДНК <10<sup>4</sup> копий/мл риск смертности вследствие ГЦК составил 4,4 (95% ДИ 2,4–8,2), в сравнении с HBsAg(-) лицами. Однако риск возникновения ГЦК повышен даже у пациентов с occultной HBV-инфекцией (HBsAg(-), HBeAg(-) пациенты с уровнем HBV ДНК <20 000 МЕ/мл, уровень АлАТ повышен редко) (Shi Y.H., Shi C.H., 2009).

#### Роль вирусной нагрузки

HBV является сильным канцерогеном, риск возникновения ГЦК в 100 раз выше у HBV-инфицированных по сравнению с неинфицированными (Elgouhary H.M. et al., 2008). Активная пролиферация HBV может индуцировать злокачественную трансформацию вследствие повышения вероятности интеграции вирусной ДНК в протоонкогены клеточной ДНК, гены супрессии опухоли или их регуляторные элементы. Интеграция вирусной ДНК повышает продукцию белка HbX, который, в свою очередь, связывается с геном-супрессором опухоли (ген, контролирующей синтез белка p53) и нарушает его активность. Кроме того, хронический воспалительный процесс в гепатоцитах, непрерывная гибель клеток с последующей их пролиферацией может увеличить количество генетических повреждений, в то же время повышая восприимчивость клеточной ДНК к повреждающим факторам внешней среды, увеличивая риск малигнизации (Chen C.J., Chen D.S., 2002; Shi Y.H., Shi C.H., 2009).

Высокий уровень HBV ДНК на всех этапах является сильным предиктором прогрессирования в цирроз у пациентов с хронической HBV-инфекцией (Elgouhary H.M. et al., 2008). В проведенном в Тайване популяционном проспективном когортном исследовании REVEAL (Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Safer-HBV) длительностью 11 лет с участием 3582 пациентов в возрасте 30–65 лет с ХГВ, ранее не леченных, установлено, что кумулятивная заболеваемость циррозом печени возрастала с уровнем HBV ДНК в сыворотке крови и составляла от 4,5% у пациентов с уровнем HBV ДНК <300 копий/мл до 36,2% — у пациентов с уровнем HBV ДНК ≥10<sup>6</sup> копий/мл (p<0,001). Относительный риск начинал повышаться с уровнем HBV ДНК, составив 2,5 (95% ДИ 1,6–3,8) при

уровне HBV ДНК 10<sup>4</sup> копий/мл. У пациентов с уровнем HBV ДНК ≥10<sup>6</sup> копий/мл относительный риск повысился до 6,5 (95% ДИ 4,1–10,2, p<0,001). Более того, риск развития цирроза был независим от HBeAg статуса и уровня АлАТ (Iloeje U.H. et al., 2006). В этой же проспективной когорте у 3653 HBsAg(+) пациентов наблюдалось существенное возрастание риска возникновения ГЦК при повышении уровня HBV ДНК в сыворотке крови от 300 до ≥10<sup>6</sup> копий/мл (кумулятивная заболеваемость ГЦК составила 1,3 и 14,9% соответственно). Многофакторный анализ показал, что скорректированное отношение рисков возрастало с 1,1 при уровне HBV ДНК <10<sup>4</sup> копий/мл до 2,3 при ≥10<sup>4</sup>–<10<sup>5</sup> копий/мл и 6,1 при уровне HBV ДНК >10<sup>6</sup> копий/мл. Зависимость «доза — эффект» была более заметна у HBeAg(-) пациентов с нормальным уровнем АлАТ без цирроза печени. У пациентов со стабильно повышенным уровнем HBV ДНК на протяжении наблюдения отмечался повышенный риск развития ГЦК (Chen C.J. et al., 2006).

В свою очередь, F.C. Tsai и соавторами (2007) в исследовании типа случай — контроль с участием 183 пациентов с ГЦК, ассоциированной с ВГВ, установлено, что у пациентов с ГЦК в возрасте младше 40 лет количество HBV ДНК в сыворотке крови отмечалось на более низких уровнях по сравнению с пациентами более старшего возраста (log<sub>10</sub> HBV ДНК составил 4,2 и 4,8 соответственно; p=0,0456).

Таким образом, содержание HBV ДНК в сыворотке крови на уровне 10<sup>4</sup> копий/мл служит значимым фактором риска прогрессирования заболевания и развития ГЦК независимо от уровней HBsAg и АлАТ в сыворотке крови (Keeffe E.B. et al., 2008b).

#### НBeAg-позитивность как фактор риска

В исследовании H.I. Yap и соавторов (2002) скорректированный риск возникновения ГЦК составил 9,6 для HBsAg(+) пациентов и 60,2 — для HBsAg(+) и HBeAg(+). Однако G. Fattovich и соавторы (2008b), исследовав 70 пациентов европеоидной расы с HBeAg(+) ХГВ, показали, что риск смертности вследствие заболеваний печени тесно связан с поддерживающейся активностью болезни и продолжающейся репликацией вируса независимо от HBeAg-статуса. ГЦК может развиваться у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени даже после HBeAg-сероконверсии (Murata K. et al., 2005). Ранняя HBeAg сероконверсия обычно связана с благоприятным исходом, тогда как поздняя сероконверсия или ее отсутствие после множественных обострений течения гепатита может усиливать прогрессирование ХГВ в цирроз (Lin C.L., Kao J.H., 2008). У бессимптомных HBeAg(-) пациентов с уровнем HBV ДНК >2000 МЕ/мл могут также отмечаться обострения гепатита и прогрессирование заболевания. Ежегодная частота возникновения рецидивов гепатита составляет 2,2–3,3%, причем чаще у пациентов мужского пола, инфицированных HBV генотипа С, и с HBeAg сероконверсией, произо-

шедшей в возрасте >40 лет (Liaw Y.F. et al., 2008). Y.S. Hsu и соавторы (2002), исследовав 283 пациента с хронической HBV-инфекцией ≥1 года после спонтанной HBeAg-сероконверсии, установили, что у 7,8% пациентов возник цирроз со значимо более высоким кумулятивным риском для пациентов с развившимся активным гепатитом по сравнению с пациентами в стабильной ремиссии (p<0,05). ГЦК развилась у 2,2%, кумулятивная заболеваемость ГЦК также была значимо выше у пациентов с активным гепатитом после HBeAg-сероконверсии (p<0,005). У анти-HBe(+) пациентов низкий уровень тромбоцитов, альбумина, повышенный уровень АсАТ и выявляемая HBV ДНК являются предикторами развития ГЦК (Murata K. et al., 2005).

#### Уровень АлАТ как фактор риска

Более высокий уровень АлАТ обычно отражает более сильный иммунологический ответ на HBV и более обширное поражение гепатоцитов. Недавнее исследование В.К. Park и соавторов (2007) (188 пациентов, из них 52 HBeAg(-), средняя продолжительность наблюдения — 120 мес) показало, что возраст и стабильно повышенный уровень АлАТ являются независимыми факторами развития цирроза печени, декомпенсации функций печени и ГЦК. Тем не менее, даже незначительно повышенный уровень АлАТ в сыворотке крови, в пределах верхних значений нормы, существенно ассоциируется с риском смерти вследствие заболеваний печени (Liaw Y.F. et al., 2008; Lin C.L., Kao J.H., 2008; European Association for the Study of the Liver, 2009). В проведенном в Китае исследовании с участием 3233 пациентов с ХГВ (Yuen M.F. et al., 2005) установлен статистически значимый повышенный риск осложнений у больных с уровнем АлАТ в 0,5–2 раза выше значений верхней границы нормы по сравнению с пациентами, у которых уровень АлАТ составил <0,5 раза значений верхней границы нормы. C.L. Lin и соавторы (2007), исследовав 414 HBeAg(-) носителей со стабильно нормальным уровнем АлАТ, установили, что пациенты с уровнем АлАТ на уровне верхних значений нормы чаще имели уровень HBV ДНК >10<sup>4</sup> копий/мл. Многофакторный анализ показал, что факторы, ассоциированные с уровнем АлАТ в верхних значениях нормы, включают мужской пол (отношение шансов (ОШ) 1,82, 95% ДИ 1,1–3,01; p=0,019), возраст (в возрасте 30–39 лет — ОШ 2,43, 95% ДИ 1,18–5,03; p=0,016; в 40–49 лет — ОШ 4,22, 95% ДИ 1,99–8,93; p<0,001) и уровень HBV ДНК в сыворотке крови >10<sup>4</sup> копий/мл (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,07–3,13; p=0,027).

В исследовании с участием 192 пациентов с ХГВ M. Lai и соавторы (2007) выявили у >37% лиц с постоянно нормальным уровнем АлАТ значительные явления фиброза и воспаления. M. Kumar и соавторы (2008), обследовав 73 HBeAg(+) и 116 HBeAg(-) пациента с постоянно нормальным уровнем АлАТ, выявили у 60,3 и 35,3% соответственно уровень HBV ДНК >10<sup>5</sup> копий/мл, у 40,2 и 13,8% соответственно — стадию фиброза ≥F2. У приблизительно

но 21% HBeAg(-) пациентов с постоянно нормальным уровнем АлАТ и HBV ДНК <10<sup>5</sup> копий/мл наблюдали индекс гистологической активности (HAI — histologic activity index) ≥3 и/или стадию фиброза ≥F2.

### Аспекты современной стратегии лечения

Основная цель лечения ХГВ заключается в снижении риска развития цирроза печени, печеночной недостаточности, ГЦК, а также необходимости в трансплантации печени. Поскольку активная репликация HBV является основным механизмом, ведущим к повреждению печени и прогрессированию болезни, элиминация HBV или, по меньшей мере, постоянная супрессия HBV, является ключом к прекращению или профилактике прогрессирования заболевания. Степень подавления активности вируса служит ведущим показателем эффективности проводимой терапии. Длительная супрессивная терапия может снизить содержание ковалентно замкнутой кольцевой ДНК, главной транскрипционной матрицы для репликации HBV и возможным источнике повторного появления HBV ДНК после преждевременного прекращения терапии (Lai C.L., Yuen M.F., 2007; Keeffe E.B. et al., 2008b; Liaw Y.F. et al., 2008).

Аналоги нуклеоз(т)идов имеют преимущества в лечении ХГВ, поскольку, как пероральные препараты, они могут длительно и непрерывно применяться, имеют хороший профиль безопасности и высокую приверженность пациентов к лечению (Ильченко Л.Ю., 2007). Длительное лечение пероральными нуклеоз(т)идными ингибиторами ДНК-полимеразы пациентов с ВГВ может не только замедлить или обратит развитие цирроза печени, но также предотвратить развитие осложнений в терминальной стадии заболевания печени (Schuppan D., Afdhal N.H., 2008).

В настоящее время в Украине на фармацевтическом рынке представлены 2 пре-

парата группы пероральных нуклеозидных ингибиторов ДНК-полимеразы — L-нуклеозиды ламивудин и телбивудин (СЕБИВО производства «Novartis Pharma», Швейцария: подробная характеристика препарата и основные результаты клинических испытаний представлены в нашей предыдущей статье — Бабушкина А.В., 2009).

Результаты масштабного мультицентрового рандомизированного исследования GLOBE по сравнению эффективности и безопасности терапии ламивудином и телбивудином убедительно показали неоспоримое преимущество телбивудина в терапии пациентов с ХГВ (таблица).

Исследование GLOBE послужило основой концепции алгоритма терапии ВГВ, основанного на вирусологическом динамическом ответе на лечение, так называемой дорожной карте (HBV Roadmap Concept) (Keeffe E.B. et al., 2008b). Так, на основании результатов исследования, сделан вывод о целесообразности выделения больных с неопределяемой методом полимеразной цепной реакции HBV ДНК (ПЦР-негативных) на 24-й неделе (примерно 80% HBeAg(-) пациентов) и продолжении их лечения до 2 лет с наиболее высокой вероятностью достижения положительного эффекта. При этом риск развития резистентности у данной когорты оказался минимальным (Жданов К.В., 2008).

Следует отметить, что, несмотря на высокую стоимость лечения по сравнению с ламивудином, терапия телбивудином обеспечивает 20,7 лет QALY\*, тогда как ламивудин — 17,9 (данные Telbivudine VALUE DOSIER, 2006, представлены компанией «Novartis Pharma»). Проведенное W. Chen и J.L. Hou (2009) в 2 крупных городах Китая (Пекине и Гуанчжоу) исследование также убедительно подтвердило большую экономическую эффективность применения телбивудина в терапии HBeAg(+) и HBeAg(-) ХГВ по сравнению с ламивудином.

Нуклеоз(т)идные ингибиторы являются важным шагом вперед в терапии ВГВ.

Кроме доказанной антивирусной эффективности, эти препараты способны существенно улучшать состояние печени при фибротических изменениях. Так, H. Momtaz-Majidi и соавторы (2003) показали, что существует статистически значимая устойчивая корреляция между снижением уровня HBV ДНК и регрессией явлений воспаления и фиброза. В проведенном M. Bougrière и соавторами (2009) исследовании установлено, что терапия в течение 1 года обусловила улучшение состояния при фиброзе печени у 35–61% HBeAg(+) пациентов, получавших лечение ламивудином, и у 68% пациентов, принимавших телбивудин. Среди HBeAg(-) пациентов такое улучшение отмечалось у 36–46 и 56% соответственно.

По классификации FDA (U.S. Food and Drug Administration — Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США), основанной на риске тератогенности в доклинических испытаниях, нуклеоз(т)идные аналоги, применяемые в терапии ХГВ, относятся к категории C (наличие тератогенности в испытаниях на животных, отсутствуют результаты контролируемых исследований у людей) за исключением телбивудина и тенофовира, относящихся к категории B (отсутствует риск в испытаниях на животных, однако нет результатов контролируемых исследований у людей) (Liaw Y.F. et al., 2008; European Association for the Study of the Liver, 2009; Tran T.T., 2009). Не существует строгих рекомендаций в отношении использования нуклеоз(т)идных аналогов для предотвращения внутриутробной передачи HBV вследствие недостаточности данных и противоречивых результатов в отношении эффективности и побочных

\*Quality-adjusted life year — показатель продолжительности жизни, соотношенный с ее качеством, отражающий изменения продолжительности жизни и ее качества (Гилларевский С.Р., 2001).

**Таблица** Результаты III фазы исследования GLOBE: сравнение терапии телбивудином 600 мг/сут и ламивудином 100 мг/сут у HBeAg(-) и HBeAg(+) пациентов, не получавших прежде лечение нуклеозидами (Osborn M.K., 2009)

	1-й год			2-й год		
	Телбивудин	Ламивудин	p	Телбивудин	Ламивудин	p
<b>HBeAg(+) пациенты</b>						
Количество участников	458	463		458	463	
Ответ на терапию*, %	75,3	67,0	0,005	63,3	48,2	<0,001
Гистологический ответ, %	64,7	56,3	0,01			
Среднее изменение уровня HBV ДНК, log копий/мл	-6,45	-5,34	<0,001			
Неопределяемый уровень HBV ДНК, %	60	40,4	<0,001	55,6	38,5	<0,01
Нормализация уровня АлАТ, %	77,2	74,9	0,42	69,5	61,7	<0,05
Исчезновение HBeAg, %	25,7	23,3	0,40	35,2	29,2	0,056
HBeAg сероконверсия, %	22,5	21,5	0,73	29,6	24,7	0,095
Вирусологический ответ, %	25,7	22,8	0,32			
Вирусологический прорыв, %	5,9	15,9	<0,001	28,8	46,9	<0,001
Вирусологическая резистентность, %	5,0	11,0	<0,001	25,1	39,5	<0,001
Первичная неудача в лечении, %	4,7	13,4	<0,001	1,3	1,3	0,993
<b>HBeAg(-) пациенты</b>						
Количество участников	222	224		222	224	
Ответ на терапию, %	75,2	77,2	0,62	77,5	66,1	0,007
Гистологический ответ, %	66,6	66,0	0,90			
Среднее изменение уровня HBV ДНК, log копий/мл	-5,23	-4,40	<0,001			
Неопределяемый уровень HBV ДНК, %	88,3	79,3	<0,001	82,0	56,7	<0,001
Нормализация уровня АлАТ, %	74,4	79,3	0,24	77,8	70,1	0,073
Вирусологический прорыв, %	2,3	12,5	<0,001	12,2	31,7	<0,001
Вирусологическая резистентность, %	2,2	10,7	<0,001	10,8	25,9	<0,001
Первичная неудача в лечении, %	0,4	2,7	<0,06	0,5	0,9	0,567

\*Критериями ответа на терапию считались супрессия HBV ДНК <5 log копий/мл и утрата HBeAg или нормализация АлАТ.

эффектов. Пациентки с ХГВ, получающие терапию противовирусными препаратами, в случае наступления беременности должны продолжать лечение препаратами категории В (Liw Y.F. et al., 2008). Данные о влиянии телбивудина на риск передачи HBV от матери ребенку отсутствуют в инструкции к препарату (Компендиум 2009 — лекарственные препараты, 2009). Однако проведенное в Китае L.J. Zhang и L. Wang (2009) исследование 31 пациентки с ХГВ на поздних сроках беременности показало, что телбивудин способен предотвращать внутриутробное инфицирование. Уровень ДНК у пациенток, получавших терапию телбивудином 600 мг/сут, существенно снизился ( $t=19,09$ ;  $p<0,01$ ). Уровень инфицированности новорожденных HBV составил 0% в группе телбивудина по сравнению с 13,33% группы контроля.

## Выводы

ВГВ, занимая одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека, относится к наиболее актуальным проблемам здравоохранения всех стран мира. Хроническая HBV-инфекция ответственна за большинство случаев ассоциированной с ВГВ заболеваемости и смертности: приблизительно 25% пациентов, инфицированных в детстве и 15% — в более старшем возрасте, умирают от цирроза или рака печени.

Хронически инфицированные пациенты выигрывают годы жизни, если оценка состояния и/или лечение начато рано, до манифестации симптомов. Основная цель лечения ХГВ заключается в снижении риска развития цирроза печени, печеночной недостаточности, ГЦК, а также необходимости в трансплантации печени. Поскольку активная репликация HBV является ключевым механизмом, ведущим к повреждению печени и прогрессированию болезни, элиминация HBV или, по меньшей мере, постоянная супрессия HBV является ключом к прекращению или профилактике прогрессирования заболевания.

Преимущества в лечении ХГВ имеют аналоги нуклеоз(т)идов, поскольку, как пероральные препараты, они могут длительно и непрерывно применяться, имеют хороший профиль безопасности и высокую приверженность пациентов к лечению. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлены 2 препарата группы L-нуклеозидов — ламивудин и телбивудин (СЕБИВО производства «Novartis Pharma», Швейцария). Результаты масштабного мультицентрового рандомизированного исследования GLOBE по сравнению эффективности и безопасности терапии ламивудином и телбивудином убедительно показали неоспоримое преимущество телбивудина в терапии пациентов с ХГВ. Кроме того, продемонстрированы фармакоэкономические преимущества применения телбивудина по сравнению с ламивудином в терапии HBeAg(+) и HBeAg(-) ХГВ.

В заключение следует отметить, что, кроме доказанной противовирусной эффективности, нуклеоз(т)идные ингибиторы

способны существенно улучшать состояние печени при фибротических изменениях. Также в единичных исследованиях показана способность телбивудина снижать риск передачи HBV от матери ребенку — то есть предотвращать внутриутробное инфицирование. Очевидно, в ближайшее время можно ожидать появления новых результатов исследований препарата в этих и других областях его потенциального терапевтического применения.

## Литература:

- Бабушкина А.В.** (2009) Телбивудин в современной терапии хронического гепатита В. Укр. мед. часопис, 1(69): 31–39 (<http://www.umj.com.ua/archive/69/1381.html>; [http://www.umj.com.ua/archive/69/pdf/1381\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/69/pdf/1381_rus.pdf)).
- Гасанов А.А., Коваленко О.М.** (2007) Захворюваність та поширеність хронічного гепатиту серед постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Укр. мед. часопис, 3(59): 98–101 (<http://www.umj.com.ua/ukr/archive/59/125.html>; [http://www.umj.com.ua/archive/59/pdf/125\\_ukr.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/59/pdf/125_ukr.pdf)).
- Гилярєвський С.Р.** (2001) Современные принципы анализа экономической эффективности медицинских вмешательств. Экономика здравоохранения, 9: 19–22 (<http://med1.ru/doc/8210905.htm>).
- Ильченко Л.Ю.** (2007) Проблемы резистентности терапии хронического гепатита В. Мир вирусных гепатитов, 2: 2–9.
- 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 2009 — лекарственные препараты** (2009) В.Н. Коваленко, А.П. Виктор (ред.) МОРИОН, Киев, с. Л-1242–Л-1243.
- Марієвський В.Ф.** (2005) Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних гепатитів В і С та стратегія їх профілактики в сучасних умовах. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.02, АМН України; Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, Київ, 332 с.
- Сергєєва Т.А.** (2008) Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в Україні в сучасних умовах і система епідеміологічного нагляду. Дис. ... д-ра наук: 14.02.02, АМН України; Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, Київ, 331 с.
- Barcena Marugán R., García Garzón S.** (2009) DNA-guided hepatitis B treatment, viral load is essential, but not sufficient. World J. Gastroenterol., 15(4): 423–430.
- Bouillière M., Kahloun A., Gascou-Tessonier G.** (2009) Analogs and fibrosis regression in hepatitis B. Gastroenterol. Clin. Biol., 33(10–11): 923–929.
- Carey W.D.** (2009) The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. Cleve. Clin. J. Med., 76(Suppl. 3): S2–S5.
- Chen C.J., Chen D.S.** (2002) Interaction of hepatitis B virus, chemical carcinogen, and genetic susceptibility: multistage hepatocarcinogenesis with multifactorial etiology. Hepatology, 36(5): 1046–1049.
- Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al.; REVEAL-HBV Study Group** (2006) Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA, 295(1): 65–73.
- Chen W., Hou J.L.** (2009) Pharmacoeconomic evaluation of telbivudine vs. lamivudine in treating the patients with HBeAg-positive and negative chronic hepatitis B. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 17(8): 569–573.
- Eigouhari H.M., Abu-Rajab Tamimi T.I., Carey W.D.** (2008) Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Cleve. Clin. J. Med., 75(12): 881–889.
- European Association for the Study of the Liver (EASL)** (2009) EASL Clinical Practice Guide-

lines: Management of chronic hepatitis B. J. Hepatol., 50(2): 227–242.

**Fattovich G., Bortolotti F., Donato F.** (2008a) Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J. Hepatol., 48(2): 335–352.

**Fattovich G., Olivari N., Pasino M. et al.** (2008b) Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. Gut., 57(1): 84–90.

**Hsu Y.S., Chien R.N., Yeh C.T. et al.** (2002) Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology, 35(6): 1522–1527.

**Iloeje U.H., Yang H.I., Jen C.L. et al.; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus Study Group** (2007) Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 5(8): 921–931.

**Iloeje U.H., Yang H.I., Su J. et al. Risk evaluation of viral load elevation and associated liver disease/cancer in HBV (The REVEAL-HBV Study Group)** (2006) Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology, 130(3): 678–686.

**Keeffe E.B., Dieterich D.T., Han S.H. et al.** (2008a) 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.

**Keeffe E.B., Zeuzem S., Koff R.S. et al.** (2008b) 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.

**Kumar M., Sarin S.K., Hissar S. et al.** (2008) Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. Gastroenterology, 134(5): 1376–1384.

**Lai M., Hyatt B.J., Nasser I. et al.** (2007) The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. J. Hepatol., 47(6): 760–767.

**Lai C.L., Yuen M.F.** (2007) The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. Ann. Intern. Med., 147(1): 58–61.

**Liw Y.F., Leung N., Kao J.H. et al.** (2008) Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol. Int., 2(3): 263–283.

**Lin C.L., Kao J.H.** (2008) Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. J. Biomed. Sci., 15(2): 137–145.

**Lin C.L., Liao L.Y., Liu C.J. et al.** (2007) Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. Hepatology, 45(5): 1193–1198.

**Liu S., Zhang H., Gu C. et al.** (2009) Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. J. Natl. Cancer Inst., 101(15): 1066–1082.

**Livingston S.E., Simonetti J.P., Bulkow L.R. et al.** (2007) Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. Gastroenterology, 133(5): 1452–1457.

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

**Lok A.S., McMahon B.J.** (2009) Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology, 50(3): 661–662.

**Mommeja-Marin H., Mondou E., Blum M.R., Rousseau F.** (2003) Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. Hepatology, 37(6): 1309–1319.

**Murata K., Sugimoto K., Shiraki K., Nakano T.** (2005) Relative predictive factors for hepatocellular carcinoma after HBeAg seroconversion in HBV infection. World J. Gastroenterol., 11(43): 6848–6852.

- Osborn M.K.** (2009) Safety and efficacy of telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 5: 789–798.
- Park B.K., Park Y.N., Ahn S.H. et al.** (2007) Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 22(3): 383–388.
- Robotin M.C., George J., Supramaniam R. et al.** (2008) Preventing primary liver cancer: how well are we faring towards a national hepatitis B strategy? *Med. J. Aust.*, 188(6): 363–365.
- Sanchez-Tapias J.M., Costa J., Mas A. et al.** (2002) Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*, 123(6): 1848–1856.
- Schuppan D., Afdhal N.H.** (2008) Цирроз печені. Український медичний вісник. *Therapia*, 6(27): 8–22.
- Shi Y.H., Shi C.H.** (2009) Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 15(25): 3099–3105.
- Thakur V., Gupta R.C., Kazim S.N. et al.** (2002) Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 17(2): 165–170.
- Tran T.T.** (2009) Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve. Clin. J. Med.*, 76(Suppl. 3): S25–S29.
- Tsai F.C., Liu C.J., Chen C.L. et al.** (2007) Lower serum viral loads in young patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J. Viral. Hepat.*, 14(3): 153–160.
- Weinbaum C.M., Williams I., Mast E.E. et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** (2008) Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm. Rep.*, 57(RR-8): 1–20 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm>).
- Yang H.I., Lu S.N., Liaw Y.F. et al.; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group** (2002) Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 347(3): 168–174.
- Yu M.W., Yeh S.H., Chen P.J. et al.** (2005) Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97(4): 265–272.
- Yuan H.J., Yuen M.F., Wong D.K. et al.** (2005) The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B. *J. Viral. Hepat.*, 12(4): 373–379.
- Yuen M.F., Yuan H.J., Wong D.K. et al.** (2005) Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*, 54: 1610–1614.
- Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y.** (2004) Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 130(7): 417–422.
- Zhang L.J., Wang L.** (2009) Blocking intrauterine infection by telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 17(8): 561–563.

## Реферативна інформація

### Антидепрессанты повышают риск падений у людей пожилого возраста

По материалам [archinte.ama-assn.org](http://archinte.ama-assn.org); [www.publicaffairs.ubc.ca](http://www.publicaffairs.ubc.ca)

Результаты метаанализа, опубликованные 23 ноября 2009 г. в журнале «Archives of Internal Medicine», содержат последние данные о воздействии некоторых классов лекарственных средств на количество случаев падения среди людей пожилого возраста. Падения и связанные с ними осложнения (например переломы бедра) являются пятой по значимости причиной смерти в развитых странах мира.

Антидепрессанты продемонстрировали самую высокую статистически достоверную связь с увеличением количества падений; возможно, это объясняется тем, что препараты первых поколений имеют выраженные седативные свойства. Кроме того, с повышением риска падения связано применение антипсихотических средств и нейролептиков, которые назначают при шизофрении и психозах, а также бензодиазепинов.

В исследовании, проведенном учеными из Университета Британской Колумбии (University of British Columbia — UBC), были проанализированы последствия приема девяти классов препаратов. Эта работа обновила, расширила и проанализировала данные 22 международных исследований, проводившихся в период с 1996 по 2007 г. и изучавших случаи падения среди людей в возрасте старше 60 лет. Анализ включал данные о более 79 тыс. пациентов, а также случаи назначения рецептурных и безрецептурных средств.

Другие классы препаратов, изучавшиеся в исследовании, были представлены антигипертензивными препаратами, диуретиками, блокаторами β-адренорецепторов, применявшимися для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также нестероидными противовоспалительными препаратами, такими как ибупрофен и ацетилсалициловая кислота. Интересно, что наркотические анальгетики, также включенные в исследование, не показали статистически достоверной связи с увеличением количества случаев падения среди исследованной группы пациентов.

Назначение лекарственных средств людям пожилого возраста значительно увеличилось за последнее десятилетие, говорится в исследовании. Так, данные, опубликованные исследователями UBC, свидетельствуют о том, что в 2006 г. одному человеку из семи в возрасте старше 80 лет был назначен как минимум один антидепрессант. Кроме того, определение классов лекарств, которые могут влиять на увеличение случаев

падения, остается проблематичным, поскольку люди пожилого возраста зачастую принимают несколько препаратов против разных заболеваний одновременно. Также затруднения обусловлены стремительным увеличением количества лекарственных средств на рынке.

### Crestor™ снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

По материалам [www.astrazeneca-us.com](http://www.astrazeneca-us.com); [news.morningstar.com](http://news.morningstar.com)

Новый анализ данных 6800 женщин в возрасте старше 60 лет, участвующих в исследовании JUPITER, показал, что антигиперлипидемический препарат Crestor™/Крестор (розувастатин, «AstraZeneca») снижал риск сердечно-сосудистых событий на 46% по сравнению с плацебо у пациенток группы риска без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний. Об этом компания «AstraZeneca» сообщила 17 ноября 2009 г.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование JUPITER всего были вовлечены 17 800 пациентов с близким к норме уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности, однако находящихся в группе риска сердечно-сосудистых заболеваний в связи с возрастом и повышенным уровнем С-реактивного белка. Как подчеркивают исследователи, сокращение риска для женщин отмечали по всем компонентам первичной конечной точки, которая включала сердечный приступ, инсульт, смерть и артериальную реваскуляризацию. Результаты были представлены на встрече Американской ассоциации сердца (American Heart Association).

Кроме того, новый анализ свидетельствует о 42% снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин при применении Crestor по сравнению с плацебо. В 2008 г. полные результаты исследования JUPITER показали, что применение Crestor на 44% снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у всех групп пациентов в сравнении с плацебо.

«AstraZeneca» предоставила данные исследования JUPITER в Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) с целью включения полученных результатов в маркировку продукта. Консультативный комитет FDA планирует в декабре рассмотреть вопрос об одобрении применения препарата у расширенной популяции пациентов. В настоящее время Crestor не одобрен в США для снижения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.