

## **Сравнение эффективности и безопасности применения валганцикловира и перорального ганцикловира для профилактики цитомегаловирусной инфекции у реципиентов трансплантатов солидных органов**

**Карлос Пайя,<sup>1</sup> Атул Хумар,<sup>2</sup> Эд Домингес,<sup>3</sup> Кеннет Уошберн,<sup>4</sup> Эмили Блумберг,<sup>5</sup> Барбара Александер,<sup>6</sup> Ричард Фримен,<sup>7</sup> Нигель Хитон,<sup>8</sup> Марк Д. Песковиц,<sup>9</sup> от имени группы участников исследования применения валганцикловира при трансплантации солидных органов**

<sup>1</sup> - клиника Майо, Рочестер, США

<sup>2</sup> - городская больница г. Торонто, Канада

<sup>3</sup> - медицинский центр при университете штата Небраска, Омаха, США

<sup>4</sup> - медицинский центр при университете штата Техас, Сан-Антонио, США

<sup>5</sup> - клиника университета штата Пенсильвания, Филадельфия, США

<sup>6</sup> - медицинский центр при университете им. Дьюка, Дурхэм, США

<sup>7</sup> - центр трансплантационной хирургии Новой Англии, Бостон, США

<sup>8</sup> - клиника Кингз Колледж, Лондон, Великобритания

<sup>9</sup> - отдел хирургии и микробиологии/иммунологии университета штата Индиана, Индианаполис, США

Мы провели сравнение эффективности и безопасности применения валганцикловира и перорального (п/о) ганцикловира для профилактики цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у имеющих высокий риск ЦМВ-серонегативных реципиентов трансплантатов солидных органов (ТСО) от сероположительных доноров (Д+/Р-). В данном рандомизированном проспективном двойном слепом контролируемом исследовании и с двумя типами плацебо 364 больных Д+/Р- получали валганцикловир (900 мг 1 раз в день) или п/о ганцикловир (1000 мг 3 раза в день), начиная не позже, чем через 10 дней после трансплантации, и до дня 100 после трансплантации. Через 6 и 12 месяцев после трансплантации регистрировали частоту ЦМВ-инфекции, ЦМВ-вирусемии, острого отторжения трансплантата и потери трансплантата, а также показатели безопасности. Через 6 месяцев после трансплантации заболеваемость ЦМВ-инфекцией, подтвержденной комитетом по оценке эффекта, при применении валганцикловира и п/о ганцикловира составила соотв. 12,1% и 15,2%, хотя обнаружено различие эффективности этих двух препаратов у реципиентов разных типов трансплантатов (т.е. зависимость эффективности лечения от типа трансплантата). Через 12 месяцев после трансплантации соответствующие цифры достигли 17,2% и 18,4%; частота ЦМВ-инфекции, по поводу которой исследователями назначалось лечение, при применении валганцикловира и п/о ганцикловира тоже была сопоставима (соотв. 30,5% и 28,0%). Частота ЦМВ-вирусемии в период проведения профилактики у больных, получавших валганцикловир, была меньше, чем при применении п/о ганцикловира (соотв. 2,9% и 10,4%;  $p=0,001$ ), но через 12 месяцев после трансплантации этот показатель в двух группах больным был одинаков (соотв. 48,5% и 48,8%). Валганцикловир удлинял срок до развития ЦМВ-инфекции и вирусемии и снижал частоту острого отторжения трансплантата. Показатели безопасности в группах больных, получавших валганцикловир и п/о ганцикловир, были одинаковы, за исключением более высокой частоты нейтропении при применении валганцикловира по сравнению с п/о ганцикловиром (соотв. 8,2% и 3,2%). В целом, пероральный прием валганцикловира 1 раз в день для профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов ТСО из группы высокого риска имеет такую же клиническую эффективность и так же хорошо переносится, как прием п/о ганцикловира 3 раза в день.

\* Автор для переписки: Carlos Paya, e-mail paya@mayo.edu

## **Введение**

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция - самая распространенная вирусная инфекция у реципиентов трансплантатов солидных органов (ТСО) (1), которая является важной причиной заболеваемости и смертности больных. Она может приводить к ЦМВ-пневмонии, гепатиту, энцефалиту и желудочно-кишечным заболеваниям, а также ко многим менее тяжелым, но клинически сложным состояниям, например, лихорадке и нейтропении (2). Кроме того, ЦМВ-инфекция вызывает у реципиентов ТСО целый ряд опосредованных эффектов, в том числе снижение долгосрочной выживаемости больных, повышение риска развития оппортунистических инфекций, нарушения функций трансплантата, острого и хронического отторжения трансплантата, а также увеличение общих затрат на лечение больных (3,4). При отсутствии профилактики большинство случаев ЦМВ-инфекции развиваются в течение 3 месяцев после трансплантации, когда больные получают интенсивную иммуносупрессивную терапию для профилактики отторжения трансплантата (5,6). Наибольший риск развития ЦМВ-инфекции имеют серонегативные реципиенты ТСО от сероположительных доноров (Д+/Р-) (2,7,8) и больные, подвергающиеся интенсивной иммуносупрессии.

Антивирусные препараты эффективны для профилактики ЦМВ-носительства и инфекции у реципиентов ТСО (9). Исходно основным средством профилактики и лечения ЦМВ-инфекции был внутривенный (в/в) ганцикловир (10-12), но позже стали применять пероральную (п/о) форму этого препарата. Хотя последняя эффективна для профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов ТСО, в том числе у имеющих высокий риск больных Д+/Р- (13-15), биодоступность ганцикловира после п/о приема очень низкая (примерно 6-10%), и для достижения хотя бы 40-50% от той концентрации ганцикловира в крови, которая обеспечивается при в/в введении ганцикловира в стандартной дозе 5 мг/кг, требуется прием 12 капсул п/о ганцикловира в день (3 г в 3 приема) (16,17). Эта низкая биодоступность ограничивает достигаемую степень угнетения активности вируса (18) и может способствовать развитию резистентности вируса (19).

Валганцикловир - это препарат-предшественник (валиловый эфир) ганцикловира, который был разработан для преодоления недостатков, присущих п/о ганцикловиру. Пероральный прием валганцикловира в дозе 900 мг 1 раз в день обеспечивает такую же концентрацию ганцикловира в плазме крови, как в/в введение ганцикловира в дозе 5 мг/кг (16). Биодоступность ганцикловира, образующегося из валганцикловира, достигает 60%, что в 10 раз выше, чем для п/о ганцикловира (16). К настоящему времени уже накоплен обширный опыт клинического применения валганцикловира для лечения вновь-диагностированного ЦМВ-ретинита у больных СПИДом, у которых он оказался столь же эффективен, как в/в ганцикловир (20). Поэтому мы провели проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности валганцикловира по сравнению с п/о ганцикловиrom при профилактике ЦМВ-инфекции у реципиентов ТСО из группы высокого риска (Д+/Р-).

## **Материалы и методы**

Исследование было проведено в 57 клиниках (35 - США, 11 - Европа, 6 - Австралия и Новая Зеландия, 5 - Канада) и было одобрено независимыми этическими комитетами /научными советами этих клиник. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека, и от всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось под наблюдением независимого Совета по контролю безопасности препарата.

**Таблица 1.** Коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин)*	Ганцикловир (капсулы 250 мг)	Валганцикловир (таблетки 450 мг)
>70	4 x 3 раза в день	2 x 1 раз в день
60 < 70	2 x 3 раза в день	2 x 1 раз в день
50 < 60	2 x 3 раза в день	1 x 1 раз в день
40 < 50	4 x 1 раз в день	1 x 1 раз в день
25 < 40	4 x 1 раз в день	1 x через день
10 < 25	2 x 1 раз в день	1 x 2 раза в неделю
< 10 или гемодиализ	Лечение прекращают. Применяют в/в ганцикловир (0,625 мг/кг 3 раза в неделю) или открыто пероральный ганцикловир 500 мг 3 раза в неделю после гемодиализа	

\* клиренс креатинина рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта

### **Пациенты**

В исследование включали ЦМВ-серонегативных больных в возрасте  $\geq 13$  лет, которые имели достаточную функцию костного мозга и почек и первый раз получали от ЦМВ-сероположительного донора трансплантат сердца, печени, почки, почки+поджелудочной железы, почки+сердца или почки+печени, либо второй раз - трансплантат почки. Критериями исключения являлись: наличие ЦМВ-носительства или ЦМВ-инфекции, получение антивирусной терапии в последние 30 дней, наличие тяжелой, неконтролируемой диареи или признаков нарушения всасывания.

### **Дизайн исследования**

Это было клиническое исследование с двойным слепым контролем и двумя типами плацебо. Больных в каждой клинике делили на подгруппы в зависимости от типа трансплантата (сердце, печень [включая печень+почка], почка или почка+поджелудочная железа) и случайным образом распределяли в соотношении 2:1 в группы, получавшие валганцикловир (900 мг 1 раз в день) или п/о ганцикловир (1000 мг 3 раза в день). Номера рандомизации сообщались по телефону централизованно из центра рандомизации. В каждом центре больным присваивали последовательные номера в том порядке, в котором больных отбирали для участия в исследовании. Больным, получавшим ганцикловир, выдавали для каждого приема 4 капсулы ганцикловира 250 мг (Цимевен/Цитовен, Ф. Хоффманн-Ля Рош, Базель, Швейцария) или похожие капсулы плацебо. Больным, получавшим валганцикловир, выдавали 2 таблетки валганцикловира 450 мг (Вальцит, Ф. Хоффманн-Ля Рош, Базель, Швейцария) или похожие таблетки плацебо. Лечение начинали не позже, чем через 10 дней после трансплантации (как только больной становился способен принимать лекарства перорально) и продолжали до 100 дней после трансплантации. Больным с нарушением функций почек дозу корректировали в соответствии с расчетным клиренсом креатинина (21) (таблица 1). Также корректировали дозу при подозрении на развитие токсических эффектов исследуемых препаратов (напр., при нарушении гематологических показателей). Иммуносупрессивную терапию проводили по схемам, принятым в конкретных клиниках, и эти схемы в разных клиниках могли быть разными. Однако две группы больных хорошо соответствовали друг другу по спектру схем иммуносупрессии.

### **Обследование**

Обследование больных проводили при скрининге, в первый день применения исследуемых препаратов и затем через 14, 28, 42, 56, 70, 84 и 100 дней, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10 и 12 месяцев после трансплантации. До 12 месяца после трансплантации регистрировали симптомы и признаки развития ЦМВ-инфекции, лечение ЦМВ-инфекции, оппортунистические инфекции, эпизоды острого отторжения и выживаемость трансплантата. Все неблагоприятные явления регистрировали путем опроса больных до 6 месяца, а неблагоприятные явления, связанные с применением исследуемых препаратов - до 12 месяца после трансплантации. Содержание вирусной ДНК в крови измеряли с помощью набора Cobas Amplicor CMV Monitor (Рош Диагностикс, Бранчбург, США) в моменты времени, указанные выше, а также при подозрении на развитие ЦМВ-инфекции. Системную концентрацию ганцикловира измеряли в образцах крови, полученных в дни 28 или 42 и в дни 70 или 84, в зависимости от интенсивности сбора образцов крови в период лечения. В целом, у 242 больных (160 принимавших валганцикловир и 82 - ганцикловир) снято 449 трехточечных кинетик концентрации ганцикловира в плазме крови (в периоды времени 1-3 часа, 5-12 часов и ~24 часа после приема препарата). ЦМВ-вирусемию выявляли локально в каждой клинике и подтверждали централизованно в лабораториях ЛабКорп в Северной Каролине (США) и Мехелене (Бельгия) методами анализа ДНК/РНК, разрешенными Управлением по контролю качества продуктов и лекарств США (FDA) или полностью проверенными, как описано ранее (22,23). Диагноз ЦМВ-инфекции требовал централизованного подтверждения.

### **Эффективность**

Основным показателем эффективности являлась доля больных, у которых в течение 6 месяцев после трансплантации развилась ЦМВ-инфекция (ЦМВ-синдром и/или ЦМВ-поражение органов), подтвержденная независимым (как от спонсора, так и от исследователей) комитетом по оценке эффекта (в него входили эксперты, имеющие опыт выявления ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов). Комитет устанавливал наличие ЦМВ-инфекции (и ее появление) на основе определения ЦМВ-инфекции, данного в протоколе исследования, и на основе анализа имеющихся данных о больном. Также рассчитывали заболеваемость ЦМВ-инфекцией с учетом: 1) всех случаев, попадающих под протокольное определение ЦМВ-инфекции, без их подтверждения комитетом по оценке эффекта (анализ всех случаев, удовлетворяющих признакам, симптомам и лабораторным критериям), и 2) с учетом случаев ЦМВ-инфекции, в связи с которыми исследователем было назначено лечение (анализ лечения исследователем, независимо от протокольного определения). Заболеваемость ЦМВ-инфекцией регистрировали в течение 12 месяцев после трансплантации.

Дополнительные показатели эффективности включали: срок до развития ЦМВ-инфекции, частоту ЦМВ-вирусемии, острого отторжения трансплантата, острого отторжения трансплантата после ЦМВ-инфекции, и также потери трансплантата за 12 месяцев после трансплантации.

### **Определение ЦМВ-инфекции**

ЦМВ-синдром определяли как наличие централизованно подтвержденной ЦМВ-вирусемии, двух и более эпизодов лихорадки  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  с интервалом не менее 24 часов за 7 дней и по крайней мере одного из следующего: появление или усиление плохого самочувствия, лейкопения (определяемая как  $< 3500$  лейкоцитов/мкл или снижение содержания лейкоцитов на 20%, если это содержание до появления клинических симптомов было  $< 4000$ /мкл) при двух последовательных анализах с интервалом не менее 24 часов, атипичный лимфоцитоз ( $\geq 5\%$ ), тромбоцитопения или повышение уровня печеночных трансаминаз в 2 и более раз над верхней границей нормы (у реципиентов иных, чем печень, трансплантатов). ЦМВ-поражение органов определяли как симптомы и признаки нарушения функций органов (включая острое отторжение трансплантата) при наличии признаков локального ЦМВ-носительства в биоптате или других соответствующих образцах.

### **Статистический анализ**

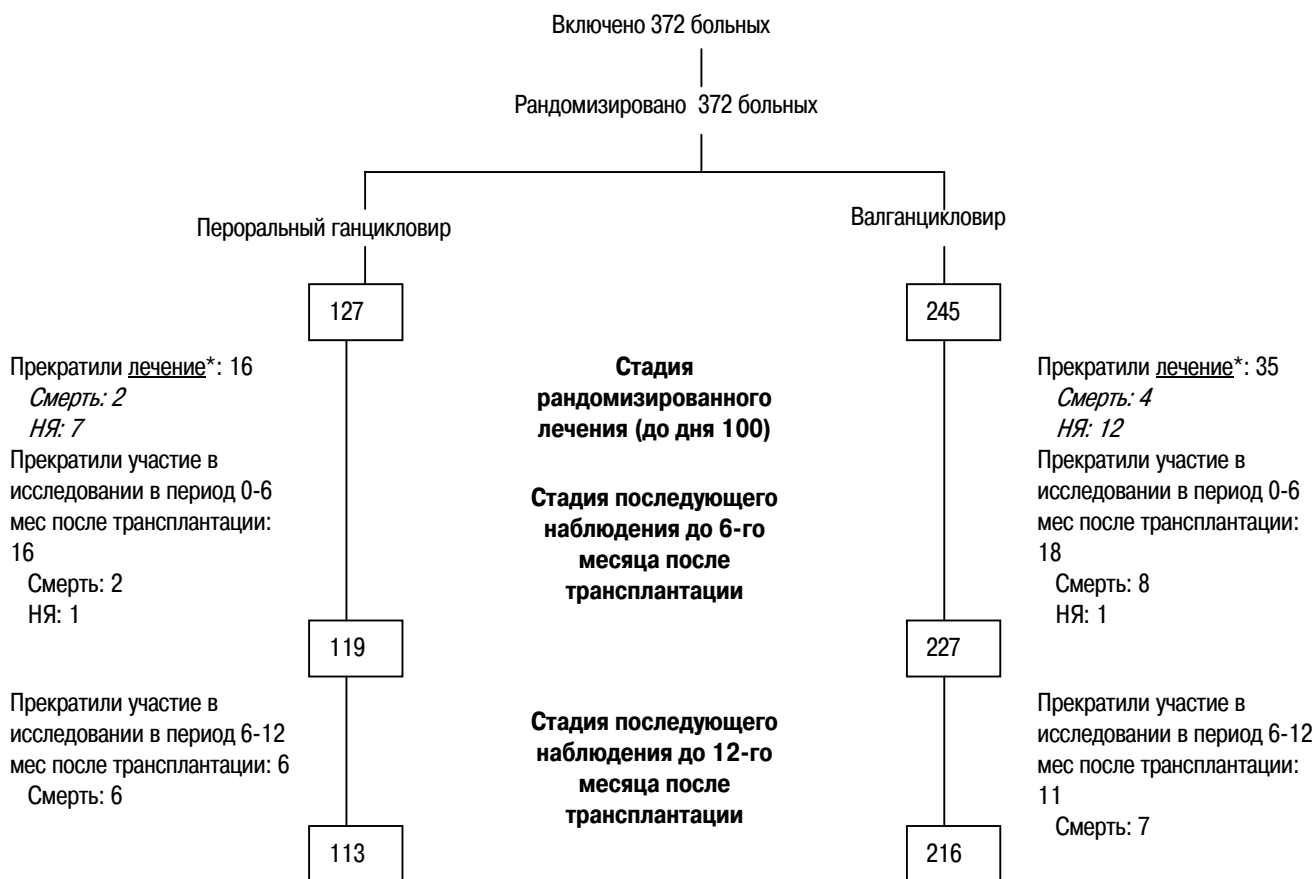
По нашим оценкам, объем выборки 372 больных обеспечит статистическую мощность  $\geq 90\%$  подтверждения того, что доля больных, у которых за 6 месяцев после трансплантации разовьется ЦМВ-инфекция при применении валганцикловира, будет не больше (дельта - 0,05) (24), чем при применении ганцикловира (предполагая, что истинная доля таких больных в популяции ПТ при применении ганцикловира составит 12% [25], а при применении валганцикловира - 5%).

Популяция больных ПТ "намеренных лечиться" - это популяция, в которой проводится анализ основного показателя эффективности, и включает всех больных Д+/Р-, рандомизированных для участия в исследовании. Также была выделена популяция больных РР ("в соответствии с протоколом"), в которую не включали больных, допустивших существенное нарушение протокола исследования. Анализ безопасности проводили с учетом всех больных, рандомизированных для участия в исследовании, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и прошедших хотя бы одну оценку безопасности. Основной анализ и тестирование рабочей гипотезы проводили, используя результаты обследования за 6 месяцев. Анализ результатов, полученных до 12-го месяца после трансплантации, был дополнительным; никакой формальной гипотезы для него не формулировали, хотя рассчитывали доверительные интервалы 95% вероятности (ДИ95%) разности долей больных, имевших ЦМВ-инфекцию после применения валганцикловира и ганцикловира. Срок до наступления события представляли в виде графика Каплан-Мейера.

## **Результаты**

### **Пациенты**

В период с апреля 2000 г. по август 2001 г. в исследование было включено и рандомизировано для получения лечения 372 больных (рисунок 1). Наблюдение за последним больным было завершено 19 августа 2002 г; к этому сроку все больные либо полностью прошли исследование, либо досрочно прекратили участие в исследовании, либо умерли. Популяция ПТ включала 364 больных (в нее не были включены 8 больных, не соответствовавших комбинации Д+/Р-). 239 больных получали валганцикловир (111 реципиентов трансплантатов печени, 81 - почки, 35 - сердца, 5 - почки+поджелудочной железы), а 125 получали ганцикловир (59 реципиентов



\* Больные, прекратившие лечение, не обязательно прекращали участие в исследовании, и за ними могло осуществляться наблюдение до срока в 12 месяцев после трансплантации для сбора данных об эффективности и безопасности

**Рисунок 1.** Распределение больных в ходе исследования

трансплантатов печени, 39 - почки, 21 - сердца, 6 - почки+поджелудочной железы). В анализ безопасности были включены 370 больных (по 1 больному в каждой группе так и не получили ни одной дозы исследуемых препаратов). Популяция РР включала 299 больных (исключены 73, главным образом из-за приема запрещенных протоколом исследования антивирусных препаратов).

Демографические характеристики больных суммированы в таблице 2. Две группы больных имели сходное распределение по полу, расе, возрасту, весу тела, росту, клиренсу креатинина, общей степени гистосовместимости доноров и реципиентов (по HLA-антигенам, группе крови и резус-фактору) и степени иммуносупрессии больных. Всего больным обеих групп было пересажено 185 трансплантатов печени (в том числе 2 "печень+почка"), 120 трансплантатов почек (максимальное количество таких трансплантатов было ограничено заранее), 11 трансплантатов "почка+поджелудочная железа" и 56 трансплантатов сердца. Соотношение количества больных с каждым типом трансплантатов, получавших валганцикловир и ганцикловир, соответствовало исходному соотношению общего количества больных в этих двух группах (2:1). Длительность профилактики ЦМВ-инфекции в двух группах больных была одинакова (медиана 97 дней). Большинство больных (82% получавших валганцикловир и 79% получавших ганцикловир) получали профилактику в течение 91-100 дней. В целом, 12-месячное

**Таблица 2.** Исходные демографические характеристики больных, получавших валганцикловир и пероральный ганцикловир (все больные)

	Валганцикловир (n=245)	Ганцикловир (n=127)
Средний возраст (лет)	45,7	45,3
Пол: мужчины/женщины (кол-во,%)	179/66 (73%/27%)	95/32 (75%/25%)
Раса (кол-во,%)		
европеоидная	218 (89%)	115 (91%)
негроидная	16 (6,5%)	7 (6%)
Другие	11 (4,5%)	5 (4%)
Средний вес (кг)	81,2	84,2
Средний рост (см)	172,5	172,7
Средний клиренс креатинина (кол-во,%)*		
<40 мл/мин	53 (21,6%)	27 (21,3%)
40-70 мл/мин	64 (26,1%)	31 (24,4%)
>70 мл/мин	126 (51,4%)	67 (52,8%)
не измеряли**	2 (0,8%)	2 (1,6%)

\* клиренс креатинина рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта; \*\* не измеряли в течение 5 дней после начала лечения

наблюдение после трансплантации полностью прошли 329 больных (216 получавших валганцикловир и 113 получавших ганцикловир).

### **Эффективность**

За 6 месяцев после трансплантации ЦМВ-инфекция, подтвержденная комитетом по оценке эффекта, развилась у 12,1% больных, получавших валганцикловир, и у 15,2% больных, получавших ганцикловир (таблица 3А). Разность рисков в двух группах больных составила 0,034 (ДИ95% -0,042 - 0,110). Однако наблюдалась статистически достоверная ( $p=0,017$ ) зависимость эффекта лечения от типа трансплантата: при применении валганцикловира и ганцикловира частота ЦМВ-инфекции, подтвержденной комитетом по оценке эффекта, у реципиентов трансплантатов печени составила соотв. 19% и 12%, у реципиентов почек - соотв. 6% и 23%, сердца - соотв. 6% и 10%, почки+поджелудочной железы - соотв. 0% и 17%. В популяции больных РР заболеваемость ЦМВ-инфекцией при применении валганцикловира и ганцикловира составила соотв. 14,9% и 18,1% (разность пропорций между группами 0,039; ДИ95% -0,051 - 0,129). За 12 месяцев после трансплантации заболеваемость ЦМВ-инфекцией среди больных, получавших валганцикловир и ганцикловир, составила соотв. 17,2% и 18,4% (разность между группами 0,015; ДИ95% -0,068 - 0,098). Только у 4 больных (0,8% получавших валганцикловир и 1,6% получавших ганцикловир) ЦМВ-инфекция развилась в период проведения профилактики (рисунок 2А).

Анализ заболеваемости ЦМВ-инфекцией, проведенный с учетом случаев заболевания, в связи с которыми исследователем было назначено лечение, показал, что и через 6, и 12 месяцев после трансплантации доля больных с ЦМВ-инфекцией в двух группах больных была одинакова (6 месяцев: валганцикловир 23,0%, ганцикловир 21,6%; 12 месяцев: валганцикловир 30,5%, ганцикловир 28,0%)(рисунок 2В; таблица 3В). Одинаковая заболеваемость ЦМВ-инфекцией обнаружена и при анализе всех случаев заболевания, удовлетворяющих признакам, симптомам и лабораторным критериям ЦМВ-инфекции (таблица 3В).

### **Вирусология**

В период проведения профилактики частота ЦМВ-вирусемии (>400 копий ДНК вируса/мл) при применении валганцикловира была значительно ниже, чем при применении ганцикловира (соотв. 2,5% и 10,4% среди больных, точно соблюдавших назначенное лечение;  $p=0,001$ ).

**Таблица 3.** (А) Заболеваемость цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией за 6 и 12 месяцев после трансплантации в популяции больных ИТТ, рассчитанная с учетом случаев заболевания, подтвержденных комитетом по оценке эффекта (заболеваемость за 12 месяцев включает заболеваемость за 6 месяцев). (Б) Заболеваемость ЦМВ-инфекцией за 6 и 12 месяцев после трансплантации в популяции больных ИТТ

(А)	% (кол-во) больных			
	валганцикловир (n=239)		ганцикловир (n=125)	
	6 месяцев	12 месяцев	6 месяцев	12 месяцев
ЦМВ-инфекция*	12,1 (29)	17,2 (41)	15,2 (19)	18,4 (23)
ЦМВ-синдром	5,0 (12)	7,9 (19)	10,4 (13)	12,0 (15)
Поражение органов	7,1 (17)	9,2 (22)	4,8 (6)	6,4 (8)
гепатит	6	6	1	2
пневмония	2	3	1	2
ЖКТ	12	17	4	5
другое	1	1	0	0
Обследование невозможно	5,0 (12)	9,2 (22)	5,6 (7)	9,6 (12)

\* ДИ95% различия между группами в 6 месяцев (-0,042 – 0,110), в 12 месяцев (-0,068 – 0,098).

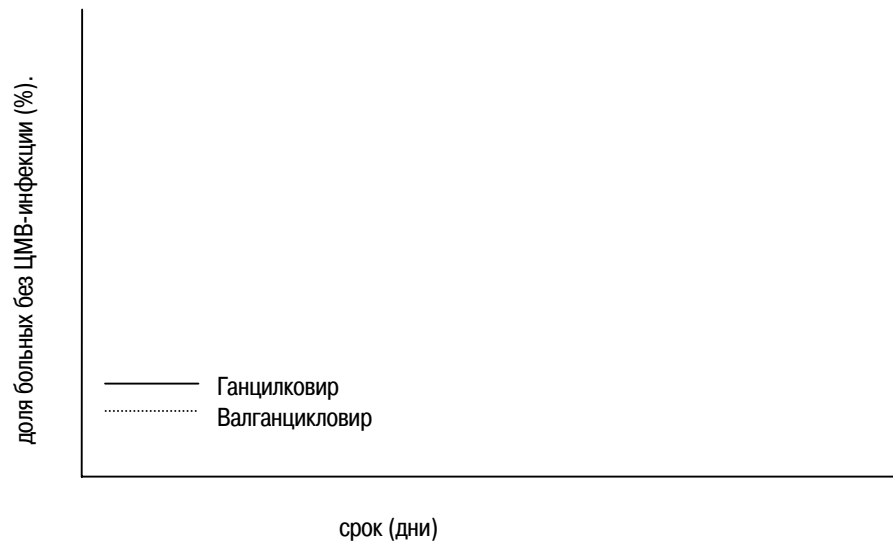
(Б)	ЦМВ-инфекции:	% (кол-во) больных	
		валганцикловир (n=239)	ганцикловир (n=125)
Комитетом по оценке эффекта			
6 мес		12,1 (29)	15,2 (19)
12 мес		17,2 (41)	18,4 (23)
Протоколом			
6 мес		11,3 (27)	12,8 (16)
12 мес		15,1 (36)	15,2 (19)
Исследователем			
6 мес		23,0 (55)	21,6 (27)
12 мес		30,5 (73)	28,0 (35)

Однако позже этот показатель в двух группах больных сравнивался - соотв. 39,7% и 43,2% через 6 месяцев и 48,5% и 48,8% через 12 месяцев после трансплантации (рисунок 3). Медиана срока до появления вирусемии у больных, получавших ганцикловир, была несколько меньше, чем при применении валганцикловира (соотв. 282 и 357 дней). Кроме того, у больных, получавших валганцикловир, по сравнению с ганцикловиром наблюдалась тенденция к меньшей вирусной нагрузке в момент обнаружения ЦМВ-инфекции (таблица 4). Вирусная нагрузка больных с ЦМВ-инфекцией была в целом выше, чем у больных, имевших бессимптомную вирусемию (соотв. 34 000 и 8000 копий ДНК/мл для больных обеих групп); однако разброс содержания вирусов в крови больных двух групп был очень большим и одинаковым (400 - 100 000 копий ДНК/мл).

### **Острое отторжение и потеря трансплантата**

В целом, при применении валганцикловира частота острого отторжения трансплантата была ниже. Доля больных, у которых наблюдался хотя бы один эпизод острого отторжения трансплантата, в двух группах больных была одинакова (таблица 5). Также в двух группах была одинакова доля больных, у которых за 12 месяцев наблюдения произошло более одного эпизода острого отторжения трансплантата (валганцикловир – 11,3%, ганцикловир – 11,2%). За 12 месяцев наблюдения острое отторжение трансплантата после ЦМВ-инфекции произошло только у 7 больных (5 (2,1%) получавших валганцикловир, и 2 (1,6%) получавших ганцикловир), и трансплантат был потерян у 5 больных (3 получавших валганцикловир (2 реципиента

А



Б

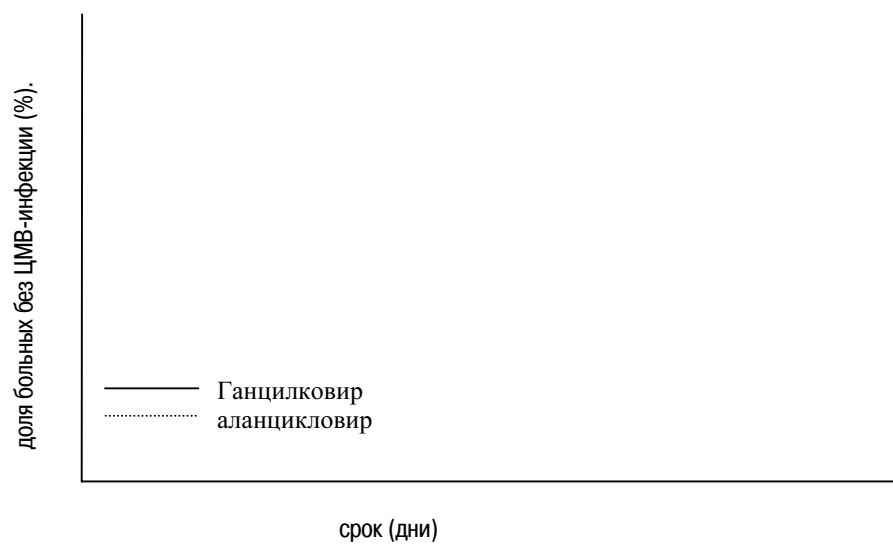


Рисунок 2. Срок до развития цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции (дни), рассчитанный (А) с учетом случаев заболевания, подтвержденных комитетом по оценке эффекта, или (Б) с учетом случаев заболевания, в связи с которыми исследователем было назначено лечение, за 12 месяцев после трансплантации у больных, получавших противовирусную профилактику валганцикловиром (900 мг 1 раз в день) или пероральным ганцикловиром (100 мг 3 раза в день) в течение 100 дней после трансплантации (популяция ITT).

трансплантата печени, 1 – почки) и 2 получавших ганцикловир (оба – реципиенты трансплантата почки).

**Безопасность**

В целом, показатели безопасности валганцикловира были такими же, как у перорального ганцикловира. Наиболее частые неблагоприятные явления, наблюдавшиеся в период лечения и в течение 28 дней после его окончания, суммированы в таблице 6. Большинство побочных эффектов наблюдались в период лечения (92% при применении валганцикловира и 94% при применении ганцикловира) и были слабыми или средней тяжести. В большинстве случаев (92% при применении валганцикловира и 93% при применении ганцикловира) неблагоприятные явления были расценены как не связанные с проводимым лечением. Группы

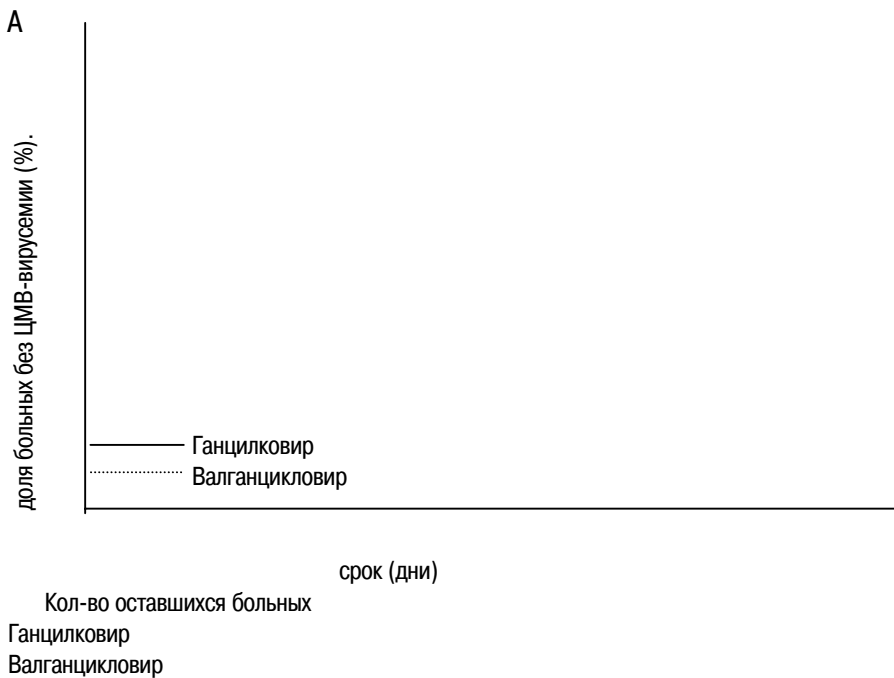


Рисунок 3. Срок до появления ЦМВ-вирусемии (количества вирусов в крови выше порога определения) у больных, получавших антивирусную профилактику валганцикловиром (900 мг 1 раз в день) или пероральным ганцикловиром (100 мг 3 раза в день) в течение 100 дней после трансплантации (популяция ИТТ)

больных, получавших валганцикловир и ганцикловир, не различались по доле пациентов, у которых наблюдались неблагоприятные явления, связанные с применением исследуемых препаратов (соотв. 40,6% и 34,1%) и по доле пациентов, у которых неблагоприятные явления потребовали досрочного прекращения лечения (соотв. 4,9% и 5,6%). Серьезные, связанные с проводимым лечением неблагоприятные явления наблюдались у 7,0% больных, получавших валганцикловир, и у 4,8% больных, получавших ганцикловир. Несмотря на то, что при применении валганцикловира по сравнению с ганцикловиром в период лечения и в течение 28 дней после его окончания наблюдалась тенденция к более частому развитию лейкопении (соотв. 13,5% и 7,1%;  $p=0,0667$ ) и нейтропении (соотв. 8,2% и 3,2%;  $p=0,0631$ ) и более высокая доля больных с абсолютным содержанием нейтрофилов  $<1000$ /мкл (соотв. 12,7% и 7,9%;  $p=0,1661$ ), доля больных, досрочно прекративших лечение из-за развития лейкопении и нейтропении, в двух группах пациентов была одинаковой (соотв. 2,0% и 2,4%). Еще более тяжелая нейтропения ( $<500$  клеток/мкл) наблюдалась только у 4,9% больных, получавших валганцикловир, и у 3,2% больных, получавших ганцикловир, а случаев связанного с нейтропенией сепсиса не отмечено. У больных, получавших ганцикловир, по сравнению с валганцикловиром, несколько чаще наблюдалась тромбоцитопения ( $<100\ 000$  клеток/мкл – соотв. 25,6% и 18,9%;  $p=0,1436$ ) и сниженный уровень гемоглобина ( $<8,0$  г/дл – соотв. 8,7% и 5,7%;  $p=0,2771$ ).

**Таблица 4.** Распределение максимального содержания вирусной ДНК в крови больных в момент выявления ЦМВ-инфекции

Содержание вирусной РНК (копий/мл)	Доля (%) больных	
	валганцикловир (n=87)	ганцикловир (n=42)
<400	49,3 (43)	33,3 (14)
400-5000	14,9 (13)	14,3 (6)
5001-20 000	20,7 (18)	23,8 (10)
20 001 – 50 000	8,0 (7)	21,4 (9)
50 001 – 100 000	3,4 (3)	7,1 (3)
>100 000	2,3 (2)	0 (0)
не установлено	1,1 (1)	0 (0)

**Таблица 5.** Частота острого отторжения трансплантата за 6 и 12 месяцев после трансплантации в зависимости от типа трансплантата (популяция больных ИТТ)

Тип трансплантата	% (кол-во) больных			
	валганциклоvir (n=239)		ганциклоvir (n=125)	
	6 месяцев	12 месяцев	6 месяцев	12 месяцев
Всего	29,7 (71)	32,6 (78)	36,0 (45)	36,0 (45)
печень (n=177)	27,1 (32)	28,8 (34)	35,6 (21)	35,6 (21)
почка (n=120)	21,0 (17)	23,5 (19)	23,1 (9)	23,1 (9)
сердце (n=56)	57,1 (20)	65,7 (23)	71,4 (15)	71,4 (15)
почка + поджелудочная железа	40,0 (2)	40,0 (2)	0 (0)	0 (0)

\* ДИ95% различия между группами в 6 месяцев (-0,042 – 0,110), в 12 месяцев (-0,068 – 0,098).

В период лечения по крайней мере один эпизод оппортунистической инфекции зарегистрирован у 29 (7,8%) больных (в т.ч. у 7,4% больных, получавших валганциклоvir, и у 8,7% больных, получавших ганциклоvir). Смертность больных в период лечения валганциклоvиром и ганциклоvиром была низкой (соотв. 2,0% и 1,6%) и была расценена как не связанная с применением исследуемых препаратов. За 6 месяцев после трансплантации умерли 11 больных: 9 (3,7%) получавших валганциклоvir и 2 (1,7%) получавших ганциклоvir. В двух случаях (смерть больного, получавшего валганциклоvir, от пневмонии и смерть больного, получавшего ганциклоvir, от сепсиса) смерть была расценена как связанная с ЦМВ-инфекцией. За 12 месяцев после трансплантации умерли 23 больных (15 получавших валганциклоvir – 12 реципиентов печени, 2 – сердца, 1 – почки, и 8 получавших ганциклоvir – 7 реципиентов печени и 1 – почки).

### **Фармакокинетика**

Системная концентрация (площадь под кривой “время-концентрация” за сутки – ППК24) для ганциклоvира после приема валганциклоvира была 1,7 раза выше, чем после приема перорального ганциклоvира (соотв.  $46,6 \pm 15,2$  и  $28,0 \pm 10,9$  мкг х мл/час). Системная концентрация ганциклоvира после приема валганциклоvира больными с разными типами трансплантатов была одинакова (печень –  $46,0 \pm 16,1$  мкг х мл/час, сердце –  $40,2 \pm 11,8$  мкг х мл/час, почки –  $48,2 \pm 14,6$  мкг х мл/час). Многофакторный анализ не выявил какого-либо влияния пола, возраста и расы на системную концентрацию ганциклоvира после приема валганциклоvира. Также не обнаружено какой-либо четкой связи между системной концентрацией ганциклоvира и частотой развития лейкопении и нейтропении.

**Таблица 6.** Наиболее частые побочные эффекты, зарегистрированные в период лечения и в течение 28 дней после его окончания (популяция анализа безопасности)

	% (кол-во) больных	
	валганциклоvir (n=244)	ганциклоvir (n=126)
диарея	29,9 (73)	28,6 (36)
тремор	27,9 (68)	25,4 (32)
отторжение трансплантата	24,2 (59)	30,2 (38)
головная боль	21,7 (53)	27,0 (34)
тошнота	22,5 (55)	23,0 (29)
запор	20,1 (49)	19,8 (25)
отек нижних конечностей	20,5 (50)	15,9 (20)
бессонница	20,1 (49)	15,9 (20)
боль в пояснице	20,1 (49)	15,1 (19)
артериальная гипертензия	17,6 (43)	15,1 (19)

## Обсуждение

Валганцикловир – препарат-предшественник (валиновый эфир) ганцикловира обеспечивает значительно более высокую биодоступность ганцикловира, чем пероральный ганцикловир (принятое в настоящее время стандартное средство профилактики ЦМВ-инфекции) и позволяет осуществлять удобное лечение 1 раз в день (16). В данном рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем и двумя типами плацебо обнаружено, что валганцикловир в дозе 900 мг 1 раз в день обладает такой же клинической эффективностью и безопасностью при профилактике ЦМВ-инфекции у реципиентов ТСО из группы высокого риска (Д+/Р-), как пероральный ганцикловир в дозе 1 г 3 раза в день. Хотя при применении валганцикловира по сравнению с п/о ганцикловиром наблюдалась некоторая задержка развития ЦМВ-инфекции, доля больных с ЦМВ-инфекцией в группах больных, получавших валганцикловир и ганцикловир, была сходна как через 6 месяцев после трансплантации (по данным комитета по оценке эффекта – соотв. 12,1 и 15,2%; по данным исследователей – соотв. 23,0 и 21,6%), так и через 12 месяцев после трансплантации (по данным комитета по оценке эффекта – соотв. 17,2 и 18,4%; по данным исследователей – соотв. 30,5 и 28,0%). За 12 месяцев после трансплантации комитет по оценке эффекта не подтвердил диагноз ЦМВ-инфекции у 47 больных (34 получавших валганцикловир и 13 получавших ганцикловир), которым исследователями было назначено лечение по поводу ЦМВ-инфекции. В большинстве случаев у этих больных не выполнялся критерий наличия лихорадки или подтверждения лихорадки с интервалом более 24 часов. В подавляющем большинстве случаев ЦМВ-инфекция развивалась после окончания профилактики. Такое позднее развитие ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов, получающих противовирусную профилактику, сейчас хорошо известно (8).

Хотя общая заболеваемость ЦМВ-инфекцией в двух группах больных была сходна, было обнаружено различие эффективности препаратов у реципиентов разных типов трансплантатов. Тем не менее, общий клинический эффект по показателям выживаемости трансплантатов и больных при применении валганцикловира и ганцикловира у больных с разными типами трансплантатов в нашем исследовании был одинаков и превосходил соответствующие показатели регистра UNOS (26).

Две группы больных не различались по распределению схем иммуносупрессивной терапии и использованию анти-Т-клеточных антител.

Валганцикловир по сравнению с ганцикловиром обладал более высокой противовирусной активностью, что проявлялось более низкой частотой вирусемии в период лечения больных, более длительным сроком до появления вирусемии и меньшим содержанием вирусной ДНК в крови. Эта повышенная степень угнетения вируса, вероятно, связана с более высокой (примерно в 1,7 раза) системной концентрацией ганцикловира, достигаемой при применении валганцикловира по сравнению с ганцикловиром.

Системная концентрация ганцикловира (ППК24 = 46,3 мкг × мл/час) после однократного приема валганцикловира в дозе 900 мг сопоставима с данными, полученными ранее при применении той же дозы валганцикловира, а также в/в ганцикловира в дозе 5 мг/кг, у реципиентов трансплантатов печени (16). Системная концентрация ганцикловира у реципиентов разных типов трансплантатов была одинакова.

Наряду с прямыми клиническими проявлениями, ЦМВ-инфекция сопровождается рядом опосредованных последствий, из которых наиболее важными являются нарушения функций и отторжение трансплантата (4). Мы задались вопросом, насколько улучшение биодоступности и противовирусной активности ганцикловира, достигаемое с помощью валганцикловира, сопровождается ослаблением этих опосредованных эффектов инфекции. Хотя наше исследование не имело достаточной статистической мощности для ответа на этот вопрос,

мы обнаружили тенденцию к более низкой частоте отторжения трансплантатов печени и сердца при применении валганцикловира.

Ранее проведенные исследования позволяют предположить, что при проведении профилактики ганцикловиром у больных Д+/Р- повышен риск формирования резистентных к ганцикловиру штаммов вируса (19). Поскольку развитию резистентности способствует недостаточное подавление размножения вируса, повышенная антивирусная активность валганцикловира может снижать частоту развития резистентных к ганцикловиру штаммов вируса. Полученные в нашем исследовании данные о развитии резистентности вирусов опубликованы в другой статье (27). Кратко, за 1 год после трансплантации у больных, получавших валганцикловир, резистентных к ганцикловиру вирусов не обнаружено, а у больных, получавших ганцикловир, доля резистентных штаммов составила 1,9% в конце периода лечения и 6,1% среди больных с подозрением на ЦМВ-инфекцию (27). Обнаруженная нами частота появления резистентных штаммов вирусов при проведении профилактики ганцикловиром значительно меньше, чем частота, наблюдавшаяся в исследовании, недавно проведенном в одной клинике (19).

Выявленная в данном исследовании повышенная антивирусная активность валганцикловира, по-видимому, не сопровождается уменьшением общей и долгосрочной заболеваемости ЦМВ-инфекцией по сравнению с применением ганцикловира. Однако данное исследование не планировалось и не имело достаточной статистической мощности, чтобы подтвердить превосходство валганцикловира над п/о ганцикловиром. Для этого в исследование нужно было бы включить примерно 1000 больных, что трудно осуществимо в разумные сроки. Можно предположить, что отсутствие различия заболеваемости ЦМВ-инфекцией в двух группах больных, наблюдающееся несмотря на более высокую антивирусную активность валганцикловира, может быть обусловлено какими-то еще не выявленными особенностями данной группы больных, имеющих “отсроченную” ЦМВ-инфекцию (одним из направлений исследований может быть определение состояния иммунитета к ЦМВ у этих “рефрактерных” больных в момент окончания профилактической терапии). Известно, что важными факторами, способствующими отсроченному развитию ЦМВ-инфекции у реципиентов ТСО из групп высокого риска, получавших антивирусную профилактику, являются условия, сопровождающиеся нарушением функций иммунной системы и реактивацией ЦМВ, например, отторжение трансплантата и применение высоких доз метилпреднизолона (8). В этих условиях у таких больных может не сформироваться иммунный ответ, достаточный для подавления усиленного размножения ЦМВ после прекращения профилактической антивирусной терапии (28). Однако вопрос о том, нарушает ли антивирусная профилактика развитие иммунной реакции на ЦМВ, остается спорным. Хотя имеются сведения о том, что профилактика ганцикловиром замедляет развитие Т-клеточных реакций против ЦМВ у реципиентов трансплантатов костного мозга (29), также установлено, что применение ганцикловира во время первичной вирусемии способствует быстрой индукции, поддержанию и стабилизации клеточных иммунных реакций на ЦМВ у реципиентов ТСО (30). Также важно отметить, что концентрация ганцикловира в плазме крови больных, получавших ганцикловир в данном исследовании, была выше той, которая ожидалась на основании предыдущих фармакокинетических исследований с участием реципиентов ТСО (средняя ППК<sub>24</sub> соотв. 28,0 и 20,7 мкг х мл/час)(16), и поэтому разница ППК ганцикловира при применении ганцикловира и валганцикловира была не такой большой, как раньше (16).

Во многочисленных исследованиях показано, что больные лучше соблюдают назначенное лечение, если лекарство нужно принимать 1 раз в день, а не несколько раз в день (31,32). В недавно проведенном перекрестном анализе результатов 76 исследований обнаружено уменьшение степени соблюдения больными назначенного лечения с 79% при приеме лекарств 1 раз в день до 65% при приеме лекарств 3 раза в день (32). Улучшение соблюдения назначенного лечения особенно важно при проведении антивирусной терапии: помимо возможного ухудшения клинических и вирусологических результатов лечения, плохое соблюдение лечения может способствовать развитию резистентности вирусов. Хотя интуитивно можно ожидать, что больные будут

лучше соблюдать прием препаратов 1 раз в день, чем 3 раза в день (в случае ганцикловира это означает 12 капсул в день), к сожалению, схема данного исследования не позволяла оценить фактор удобства лечения для больных и его влияние на соблюдение больными назначенного лечения и на другие клинические и вирусологические результаты лечения.

Принятое в данном исследовании соотношение количества больных в группах 2:1 облегчало сбор данных о безопасности валганцикловира. В целом, показатели безопасности валганцикловира оказались такими же, как у п/о ганцикловира. При применении валганцикловира наблюдалась тенденция к более высокой частоте лейкопении и нейтропении, но эти явления хорошо поддавались лечению, и количество больных, которым из-за них потребовалось досрочное прекращение лечения, в двух группах было одинаково. Две группы больных также существенно не различались по смертности и частоте других серьезных неблагоприятных явлений.

В заключение, в этом первом клиническом исследовании с участием реципиентов трансплантатов валганцикловир был столь же клинически эффективен, как п/о ганцикловир, имел сходные показатели безопасности и не вызывал резистентности к ганцикловиру. Валганцикловир по сравнению с п/о ганцикловиром обеспечивал более высокую системную концентрацию ганцикловира и, следовательно, более выраженное угнетение активности вируса и замедление появления вирусемии. Удобная схема применения валганцикловира 1 раз в день является клинически эффективным и хорошо переносимым способом профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов ТСО.

### **Благодарность**

Исследование финансировалось компанией Ф. Хоффманн-Ля Рош (Базель, Швейцария)

Участники исследования валганцикловира (страны): Австралия, Великобритания, Ирландия, Италия, Канада, Новая Зеландия, США, Франция