

Метаболические эффекты и риск сердечно-сосудистых заболеваний при противовирусном лечении у пациентов с хроническим гепатитом В

Хёндже Шин^{1,2} | Гён Сон Лим¹ | Джэ Ун Юн¹ | Юнми Ко¹ |
Ёнсу Парк¹ | Джеён Пак¹ | Мун Ханг Хур¹ | Мин Гён Пак¹ |
Юн Чо² | Юн Бин Ли¹ | Ын Джу Чо¹ | Бо Хён Ким² | Чон-Хун Ли¹
Су Чжон Ю | Юн-Хван Юн¹ | Юн Джун Ким¹

¹ Кафедра внутренних болезней и печени
Научно-исследовательский институт Сеульского национального университета
Медицинский колледж Сеул, Южная Корея
² Центр рака печени и панкреатобилиарной системы,
Национальный онкологический центр, Коян, Южная Корея

Переписка
Юн Джун Ким, Департамент внутренних дел
Медицина, Больница Сеульского национального университета,
101 Тэхаро, Чонногу, Сеул 03080,
Южная Корея.
Электронная почта: yoonjun@snu.ac.kr

Абстрактный

Известно, что различные противовирусные методы лечения хронического гепатита В (ХГВ) имеют различные метаболические эффекты. Целью данного исследования было выяснить, являются ли значимыми дислипидемия, вызванная тенофовиром алафенамидом (ТАФ), и связанные с ней последствия.

В этом исследовании использовалась 15-летняя историческая когорта, включающая пациентов с ХГВ в Корею, состоящая из двух частей: когорты с одним противовирусным препаратом и когорты с переключаемым противовирусным препаратом. В когорте, получавшей один противовирусный препарат, пациенты были разделены на четыре группы (только энтекавир [ETV], только тенофовир дизопроксилфумарат [TDF], только ТАФ и непротивовирусные препараты). Сопоставление показателей склонности (PSM) и модель линейной регрессии были последовательно применены к сравнению метаболических профилей и оцененные риски атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АСССЗ) в продольном направлении. В когорте с переключаемым противовирусным лечением были проведены парные анализы проводили у пациентов, перешедших с НА на ТАФ или с ТАФ. В одном противовирусном когорте, масштабы использования статинов показали значительные различия между группами до PSM, но хорошо сбалансированы после PSM. Изменения общего холестерина значительно различались между группами (-2,57 мг/дл/год в группе, принимавшей только TDF, и +2,88 мг/дл/год в группе, принимавшей только ТАФ; $p = 0,002$ и $p = 0,02$ соответственно). В группе, принимавшей только тенофовир, уровень холестерина ЛПВП также снизился (-0,55 мг/дл/год; $p < 0,001$).

В группе, принимавшей только ТАФ, наблюдалось наибольшее увеличение риска АССССЗ, за ней следовала группа, принимавшая только TDF. Группа непротивовирусная группа. В когорте пациентов, перешедших с TDF на ТАФ, после перехода наблюдался более высокий уровень общего холестерина (+9,4 мг/дл/год), чем до перехода (-1,0 мг/дл/год; $p = 0,047$). Анализ чувствительности данных с периодом наблюдения, установленный максимум на 3 года для лечения НА, показал стабильные результаты по общему холестерину (-2,96 мг/дл/год в группе, принимавшей только TDF, и +3,09 мг/дл/год в группе, принимавшей только ТАФ; $p = 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно).

Сокращения : АССССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ХГВ – хронический гепатит В; ЭТВ, энтекавир; FRS – фреймингемский показатель риска; HBeAg – оболочечный антиген вируса гепатита В; HBsAg, поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV, вирус гепатита В; ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома; Х-липид, холестерин ЛПВП; холестерин липопротеинов высокой плотности; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; IQR, межквартильный размах; Х-липид, холестерин ЛПНП; холестерин липопротеинов низкой плотности; NA – аналог нуклеоз(т)идов РСЕ, уравнение объединенной когорты; PS, показатель склонности; PSM, сопоставление показателей склонности; PBX, липиды ВИЧ; SMD, стандартизированная средняя разница; ТАФ, тенофовир алафенамид; TDF, тенофовир дизопроксилфумарат.

Эта статья в открытом доступе в соответствии с условиями Creative Commons с указанием авторства – некоммерческое использование. Лицензия, которая разрешает использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что оригинальная работа правильно цитируется и не используется в коммерческих целях. © 2024 Автор(ы). Журнал медицинской вирусологии, издаваемый Wiley Periodicals LLC.

Другой анализ чувствительности, проведенный у пациентов, получавших статины, не выявил существенных изменений уровня холестерина и риска сердечно-сосудистых заболеваний. TAF был связан с увеличением общего холестерина, тогда как TDF был связан с снижением общего холестерина и холестерина ЛПВП.

И TAF, и TDF были связаны с повышенным риском АСССЗ, а использование статинов может минимизировать эти риски.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

азотемия, дислипидемия, холестерин ЛПНП, метаболический профиль, тенофовир алафенамид

1 | ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с хроническим гепатитом В (ХГВ) получают преимущества от противовирусной терапии. Лечение для профилактики цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).^{1,2} Тенофовир алафенамид (TAF) недавно стал важным средством лечения аналога нуклеоз(т)идов (NA).^{3,4} TAF, первоначально использовавшийся для лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) инфекция, имеет широко применялся у пациентов с ХГВ после того, как его эффективность стала широко известна. TAF постепенно заменил тенофовир диданоксифумарат (TDF) во всем мире из-за его хорошо зарекомендовавшей себя эффективности в ингибировании подавления вируса гепатита В (HBV).^{3,6}

Было выявлено несколько побочных эффектов лечения. У пациентов с ХГВ.6–8 Длительное применение тенофовира также было связано с азотемией, с синдромом Фанкони, гипопаратиремией и потерей минеральной плотности костной ткани.^{9,10} Аналогично людям, живущим с ВИЧ (PWH), сообщалось о нескольких побочных эффектах NA. Предполагается, что TAF имеет потенциально вредные метаболические эффекты, такие как увеличение

общего холестерина в сыворотке, что приводит к увеличению предполагаемого риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АСССЗ).^{11–13} Аналогичным образом, есть серьезные подозрения, что TAF вызывает гиперлипидемию пациентов с ХГВ, тогда как TDF снижает общий уровень холестерина в сыворотке.^{14–18} В предыдущих исследованиях различные мешающие переменные, влияющие на метаболические профили, не учитывались.¹⁹

В последние годы, поскольку средний возраст пациентов с ХГВ увеличился, среди пациентов с ХГВ увеличился распространенность таких сопутствующих заболеваний, как гипертония, дислипидемия и хроническая болезнь почек. Кроме того, благодаря противовирусному лечению высокой эффективностью снижается смертность от заболеваний печени и увеличивается выживаемость, поэтому может потребоваться точный контроль сопутствующих заболеваний. Учитывая, что метаболические заболевания, такие как сахарный диабет и дислипидемия, могут влиять на развитие цирроза печени или ГЦК у пациентов с хроническими заболеваниями печени, поэтому выявление различных метаболических эффектов TAF по сравнению с другими NA может быть важной темой исследования.²⁰ Чтобы определить влияние

длительного лечения TAF на метаболические процессы, профили, мы провели комплексное исследование в одном высшем центре при университете. Судя по их базовым характеристикам, в зависимости от характеристик пациентов, получавших лечение с использованием NA или без него, сравнивали по шкале склонности и анализировали в продольном направлении. Кроме того, пациентов, перешедших на NA, попарно сравнивали до и после переключения.

2 | МЕТОДЫ

2.1 | Пациенты

Мы сформировали ретроспективную когорту всех пациентов с диагнозом ХГВ в период с января 2008 г. по декабрь 2022 г. (рис. 1). Пациенты были зачислены на момент первого посещения центра. Пациенты наблюдались либо до даты последнего наблюдения, смерти, либо до даты смены NA. В исследование также были включены пациенты, перешедшие с TAF на другие NA или с других NA на TAF. Пациенты были исключены те, кто соответствовал одному из следующих критериев: (i) получавшие ламивудин, адефовир или клевудин; (ii) в возрасте менее 20 лет; (iii) прием стероидов, пероральных контрацептивов, амидарона или тиазолидиндиона; (iv) трансплантация печени в анамнезе или инфекция другими гепатотропными препаратами, вирусами; и (v) наблюдалось менее 12 месяцев наблюдения. Пациент демографические и исходные характеристики были выбраны по редством всестороннего анализа медицинских записей и данных о рецептах. (Подтверждающая информация: Таблица 1).

Мы провели исследование в двух когортах: когорте с одним противовирусным препаратом и когорте с переключаемым противовирусным препаратом. В группу с одним противовирусным препаратом были включены пациенты, получавшие энтекавир (ETV, n = 7591), TDF (n = 4105) или TAF (n = 670), а также контрольную группу больных ХГВ, не получавших NA (n = 16 396). Исключатель в противовирусную группу были включены пациенты, перешедшие на TAF с TDF. (n = 33) или ETV (n = 17), перешли на TDF с TAF (n = 11) и были наблюдение в течение как минимум 3 месяцев до и после смены NA. Все пациенты в когорте с переключаемым противовирусным лечением наблюдались в течение как минимум 3 месяцев на каждое противовирусное лечение.

Институциональный обзорный совет Сеульского национального университета одобрил это исследование, и ввиду его ретроспективного характера требование информированного согласия было отменено.

2.2 | Результаты и оценка

В этой когорте, получавшей один противовирусный препарат, результаты определялись как изменения с течением времени лабораторных показателей (общий холестерин в сыворотке, ЛПНП, уровень холестерина, холестерина ЛПВП, триглицеридов, уровня глюкозы натощак и креатинина) и демографические переменные (вес тела и прием статинов), связанные с метаболическими заболеваниями. Мы посчитали годовые изменения лабораторных показателей как разницу в уровнях липидов

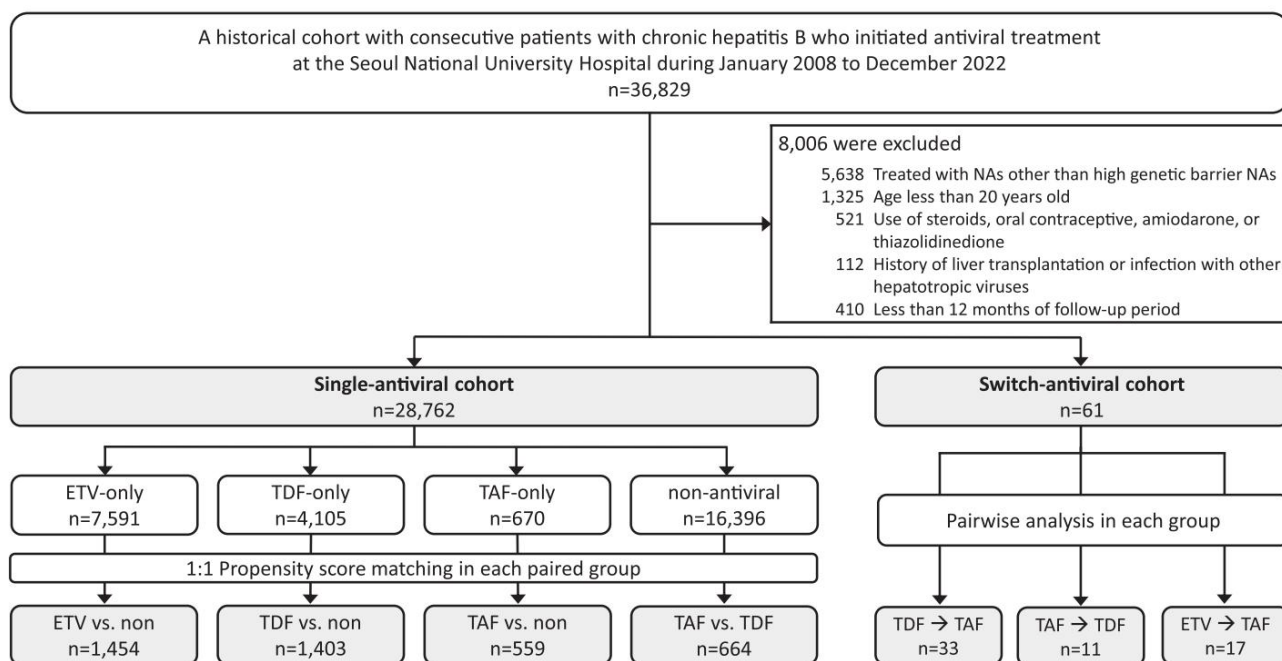


РИСУНОК 1. Схема потока пациентов. ЭТВ, энтекавир; NA – аналог нуклеоз(т)ида; TAF, тенофовира алафенамид; TDF, тенофовира диспрокс ила фумарат.

между их с одной датой и последней датой наблюдения. Кроме того, 10-летние оценки рисков AC C3 были рассчитаны на основе объединенных когортных уравнений (PCE) Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации.21 Отсутствующие данные были заменены значениями, основанными на местных демографических данных, для расчета риска AC C3 с использованием PCE. Кроме того, в качестве анализа чувствительности был рассчитан Framingham Risk Score (FRS) для оценки 10-летнего риска AC C3.22 Модель линейной регрессии использовалась для корректировки влияния основных исходных переменных.

В исследовании с комбинированной противовирусной терапией общий холестерин и уровни креатинина были выбраны в качестве основных результатов и попарно сравнивались до и после перехода на противовирусный препарат. Из-за недостаточности данных и исследования, подгруппа общего холестерина и рисков АССЗ не оценивались, и пациенты, перешедшие с TAF на ETV, не были включены в исследование.

2.3 | статистический анализ

Непараметрические непрерывные переменные представлены как медианы с межквартильными размахами (IQR), если не указано иное. Категориальные переменные были представлены как абсолютное количество случаев и/или проценты. χ^2 тест и критерий Фишера использовались для сравнения категориальных переменных, а критерий Стьюдента или критерий знаковых рангов Уилкоксона использовались для сравнения непрерывных переменных на основе результатов тестов. Сопоставление показателей склонности (PSM) использовалось для балансировки подгрупп с использованием следующих ключевых исходных переменных: возраст, пол, количество тромбоцитов, общий холестерин в сыворотке, альбумин, протромбиновое время, масса тела и прием статинов. Стандартизированные средние различия (SMD) рассчитывались для оценки качества баланса до и после PSM.

После PSM применялась модель линейной регрессии для коррективы влияния изменяющихся во времени переменных в течение периода наблюдения, которые включали изменения массы тела, использование статинов и скорость изменения уровней холестерина, глюкозы и креатинина. Анализ проводился с использованием SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute Inc.) и R 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing). Все статистические тесты были двусторонними, значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

3 | ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 | Одна противовирусная когорта

В группу, получавшую юдин противовирусный препарат, вошли 28 762 пациента с ХГВ, посетивших больницу Сеульского национального университета. По сравнению с TAF-группами, получавшими только TDF и только ETV, наблюдалась более высокая частота первоначального применения статинов была ниже, чем в группах, получавших только ETV и только TDF (таблица 1). PSM с методом ближайшего соседа 1:1 использовался в четырех парных группах: только ETV против непротивовирусных, только TDF против непротивовирусных, только TAF против непротивовирусных и только TAF против только TDF. После PSM, их одинаковый уровень характеристик каждой парной группы хорошо сбалансированы при каждом SMD (табл. 2). Базовые уровни HCC и LC не могли быть сбалансированы из-за ограничений критерия выбора для каждого препарата, но они могут быть хорошо сбалансированы в группе, принимавшей только TAF, и в группе, принимавшей только TDF.

Средняя продолжительность наблюдения в группах, получавших НА, колебалась от 2,2 до 5,0 лет. До поправки на ключевые факторы (таблиц а2) в группе, принимавшей только TAF, уровень общего опсестерина в сыворотке был выше [медиана 1,08 (IQR, от -8,95 до 9,44) мг / дл / г од], чем в группе, не принимавшей противовирусные препараты.

ТАБЛИЦА
(Продолжение)

	Осцил BS2	перемещение с нап BS6	длина BS31	температура NT05	Т. флюида BT0
BS002BS-HIVE					
PCE	BS0080	BS0035	BS0089	BS0056	BS0085
QPC	BS0083	BS0078	BS0083	BS0083	BS0087
BS0000BS-HIVE	BS0053	BS0088	BS0080	BS0085	BS0086
BS0000BS-HIVE	BS0088	BS0096	BS0082	BS0089	BS0088

RECID ~~XXXXXXXXXX~~

ĐỀ THI

группа [медиана, -0,60 (IQR, от -6,47 до 2,52) мг /дл/г о/д р = 0,002]. Напротив, в группе, принимавшей только тенофовир, наблюдался более низкий уровень общих олестерина [медиана, -2,74 (IQR, от -9,53 до 2,43) мг /дл/г о/д], чем в группе, не получавшей противовирусные препараты [медиана, -0,35 (IQR, от -4,75 до 2,80) мг /дл/г о/д р < 0,001]. Единственным заметным изменением в подгруппах олестерина было статистически значимое снижение уровня олестерина ЛПВП в группе, принимавшей только тенофовир, по сравнению с группой, не получавшей противовирусные препараты [медиана, -0,57 (МКИ, от -2,54 до 0,63) мг /дл/г о/д по сравнению с -0,16 (IQR: от -1,12 до 0,81) мг /дл/г о/д р < 0,001]. Изменение массы тела также было статистически значимым в группе, принимавшей только TAF, по сравнению с группой, принимавшей только тенофовир [медиана, 0,14 (IQR, от -0,74 до 1,20) кг /г о/д против -0,21 (IQR, от -1,33 до 0,30) кг /г о/д р < 0,001]. Анализ модели линейной регрессии был проведен для оценки влияния переменных

интерес путем поправки на потенциальные мешающие переменные (таблиц а3).

Изменения массы тела ($p < 0,001$) и использования стигинов ($p = 0,001$) оказали значительное влияние на уровни общего холестерина в группах, соответствующих PS, принимавшим только TAF и только TDF. Затем был применен линейный регрессионный анализ для корректировки влияния этих основных переменных (изменения массы тела и использования стигинов). После корректировки в группе, принимавшей только TAF, наблюдались более высокие уровни общего холестерина, чем в группе, получавшей противовирусные препараты [медиана, 2,88 (IQR, 0,52–5,23) мг/дл/год; $p = 0,02$] и в группе только TDF [медиана 4,80 (IQR, 2,21–7,39) мг/дл/год; $p < 0,001$]. Кроме того, в группе, принимавшей только тенофовир, наблюдались более низкие уровни общего холестерина [медиана, -2,57 (IQR, от -4,22 до -0,92) мг/дл/год; $p = 0,002$] и уровни холестерина ЛПВП [медиана, -0,55 (IQR, от -0,79 до -0,31) мг/дл/год; $p < 0,001$; Рис унок 2], чем в группе без противовирусных препаратов. Уровни холестерина ЛПВП в группах, принимавших только тенофовир, и в группе, получавшей противовирусные препараты, статистически не различались [медиана, -0,46 (IQR, -1,15–0,22) мг/дл/год; $p = 0,18$].

Изменение расчетного 10-летнего риска АСССЗ в зависимости от РСЕ было больше в группе, принимавшей только TAF, чем в группе, принимавшей только тонофовир [медиана, 0,59 (IQR, 0,24 – 0,94) %/год; $p = 0,001$]. Как и группы, принимавшие только TAF, так и группы, принимавшие только TDF, имели больший риск развития АСССЗ, чем группы, принимавшие непротивовирусные препараты.

Различия в изменениях креатинина сыворотки между группами, принимавшими только тенофовир и не противовирусными препаратами, не были статистически значимыми [медиана +0,02 (IQR, от -0,01 до 0,05) мг/дл/г; $p = 0,24$]. Группы, принимавшие только ETV и только TAF, статистически не отличались от группы, не получавшей противовирусные препараты ($p = 0,61$ и $p = 0,44$ соответственно).

3.2 | Сменить противовирусную орту

В группу переключения противовирусных препаратов был включен 61 пациент, перешедший с TDF в TAF (n = 33), ETV в TAF (n = 17) и TAF в TDF (n = 11).

ис-х одные х-а-р-а-к-т-е-р-и-с-т-и-к-и у-ч-а-с-т-н-и-к-о-в ис-с-л-е-д-о-в-а-н-и-я о-п-и-с-а-н-ы в с-п-о-м-о-г-а-т-е-л-ь-н-о-й и-н-ф-о-р-м-а-ц-и-и: т-а-б-л-и-ц-а 2. П-о-п-ы-р-ы-й а-н-а-л-и-з у-р-о-в-н-е-й х-о-л-е-с-т-е-р-и-н-а и к-р-е-а-т-и-н-и-н-а в с-ы-в-о-р-о-т-к-е к-р-о-в-и д-о и п-о-с-л-е п-е-р-е-х-о-д-а н-а N-а-в-ы-я в-и-л и-з-м-е-н-е-н-и-я л-и-п-и-д-н-о-г-о п-р-о-ф-и-л-я с-т-е-н-д-е-н-ц-и-я-м-и, с-п-о-с-т-а-в-и-м-ы-м-и с-т-е-м-и, к-о-г-о-р-ы-е н-а-б-л-ю-д-а-л-и-с-ь в к-о-г-о-р-т-е, п-о-л-у-ч-а-в-ш-е-й о-д-и-н п-р-о-т-и-в-о-и-в-и-р-у-с-н-ы-й п-р-е-п-а-р-а-т. П-е-р-е-х-о-д с T-д-р-а-ф-а н-а T-а-р-а-ф-а б-ы-л с-в-я-з-а-н с у-в-е-л-и-ч-е-н-и-е-м о-б-щ-е-х х-о-л-е-с-т-е-р-и-н-а [м-е-д-и-а-н-а +9,4 (IQR: от +0,0 д-о 47,4),

мг /дл/г од) по сравнению с периодом до пересода [медиана, -1,0 (IQR, от -4,0 до 3,3) мг /дл/г од; $p = 0,047$; Рисунок 3]. Однако у пациентов, перешедших с TAF на TDF, статистических изменений не наблюдалось.

значительное изменение общего холестерина после перехода [медиана-7,2

10666071, 2024). Загружено <https://online.libraryoftheology.com/blogs/11002/focus-29780>. Copyright by сайт «Фарфур», Интернет-библикация Мисс [30.05.2024]. Прямое цитирование с URL-адресом не требуется (<https://online.libraryoftheology.com/terms-and-conditions/>) онлайн-библикация Мисс. На сайте отразено один из вариантов перевода текста Библии на русский язык. Все права защищены. Святой Святых.

Второй вариант — это использование «сервиса» для хранения данных. В этом случае клиент не хранит данные локально, а использует сервис для хранения данных. Это позволяет избежать проблем с безопасностью и масштабируемостью. Однако этот вариант требует наличия надежного сервиса для хранения данных.

В-третьих, анализ чувствительности был проведен с началом приема статинов.

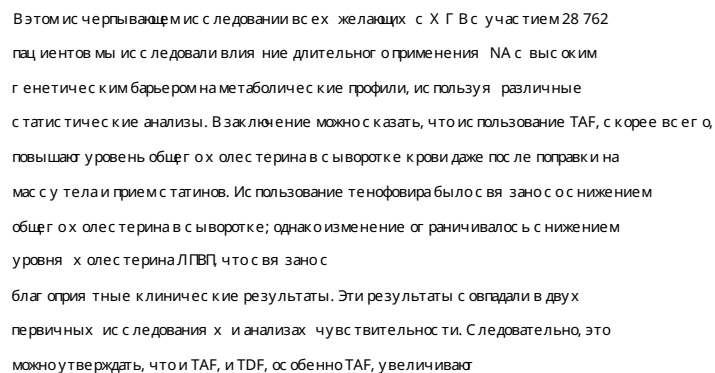


рис к АС СЗ из-за изменения липидного профиля, а использование статинов может снизить этот риск.

Наше исследование является первым, в котором были включены все пациенты с ХГ В в определенный ис с л е до в а н и е . Ис с л е до в а т е л ь с к о е ц е н т р е и было е с с т о р о н н е проведено путем включения PSM с поправками на ключевые факторы, ис ка жа ю щ и е метаболические профили, а также продольного парного анализа и различных анализов чувствительности, а также дополнительного изучения риска АС СЗ в результате метаболических изменений.

PSM был принят в качестве основного метода в этой когорте с одним противовирусным препаратом, чтобы с м я г ч и т ь потенциальную ошибку отбора, вызванную дизайном исследования. Кроме того, в группе, получавшей противовирусный препарат, был проведен продольный попарный анализ, чтобы исключить любую возможную систематическую ошибку при отборе пациентов, которые ис пользовали только один аналог нуклеозида на протяжении всего периода наблюдения. Недавние метаанализы и крупномасштабные исследования с участием пациентов с ХГ В, получавших TAF, подтвердили ранее известные эффекты повышения уровня липидов при лечении TAF в [ЛЖВ11,17,18,23,24](#) Кроме того, в недавнем проспективном исследовании с ообщилось об увеличении массы тела и метаболические нарушения после перехода с TDF на TAF.25 Однако также некоторые ограничения из-за отсутствия ключевых факторов, мешающих лечению и контрольных групп. Чтобы преодолеть эти ограничения, мы провели анализ чувствительности только с пациентами, принимавшими статины в больнице, или с теми, кто не принимал статины, чтобы минимизировать гиполлипидемический эффект статинов. Кроме того, был проведен анализ чувствительности, чтобы минимизировать эффекты быстрого снижения синтеза холестерина у пациентов с заболеваниями печени путем исключения пациентов с желчными заболеваниями печени, такими как цирроз печени или ГЦК. Эти соотвечствует первичным анализам.

Предыдущие исследования тщательно задокументировали влияние схем на основе тенофовира на липидные профили [ЛЖВ.11,12,16,26](#) Однако между исследованиями с участием ЛЖВ и другими исследованиями с участием пациентов с [ХГВ](#) были некоторые различия .18,24,27 Недавнее многоцентровое швейцарское исследование ЛЖВ показало, что переход с TDF на TAF был связан с увеличением веса и улучшением уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП. Однако,

В этом исс ледовании продолжае тся применение тенофовира было с в я зано с увеличением веса, что противоре чило результатам, полученным у пац иентов с Х Г В. Возможным обья снением может быть с в я зь между с аркопенией и х роническим заболеванием печени.19,28–30 Напротив, исс ледования , прове денные на пац иентах с Х Г В, дали противоре чивые результаты относ ительно влия ния TDF и TAF.15,17,18 Однако эти исс ледования были ог раничены тот факт, что в контрольную гру ппу не вошли пац иенты с Х Г В, и они не учиты вали важные факторы, такие как изменение веса и ис пользование статинов. Повышенный риск с ердечно-с оудистых заболеваний (ССЗ) с реди ЛЖВ, которые пере шли с тенофовира на тенофовир, был зас луживающим внимания , как и в нашем исс ледовании . может **потребоваться** эффе ктивное лечение с татинами.23,32,34–36 Недавнее исс ледование ЛЖВ также показало, что липидные профили с ох раня ются у пац иентов, которые уже лечились с татинами.37 Учиты вая , что ге реклюение в противоположном направлении с TAF на TDF, у ЛЖВ, с скорее все го, во с тавоится после увеличения веса и их удше ния липидног о профиля ,13 у некото рых пац иентов может быть предпочтительнее ис пользоваться друг ие NA вме сто TAF.

ключевых метаболических особенностей.38,39

Хотя схемы лечения на основе тенофовира широко используются у ЛЖВ, вероятные механизмы, лежащие в основе противоречивых результатов между TDF и TAF, остаются плохо изученными. Поскольку подобные эффекты наблюдались также у ЛЖВ, можно предположить, что инфекция ВГВ статус не влиял на липидный профиль. Недавнее японское исследование пролило свет на один из возможных механизмов, а именно взаимодействие между тенофовиром и передачей сигналов, опосредованной PPAR- α . В этом исследовании наблюдались дозозависимые эффекты тенофовира на общий холестерин в сыворотке и его подгруппы. Учитывая, что TAF должен приводить к снижению уровня тенофовира по сравнению с тенофовиром, это взаимодействие может объяснить различия в эффектах липидного профиля [40,41]. Наше

исследование имело несколько ограничений. Во-первых, поскольку это было одностороннее наблюдательное исследование, наши результаты были подвержены систематическим ошибкам и смешанным факторам. Среди них — несоблюдение принципов статистики, которое могло быть основным фактором, мешающим нашему исследованию. Кроме того, может иметь место систематическая ошибка при выборе противовирусного препарата для первоначального лечения. Поэтому мы использовали строгие статистические методы, включая PSM и продольный парный анализ, а также провели различные анализы чувствительности. Несмотря на отсутствие при рутинных измерениях массы тела мы включили их в одну из переменных тела как показатель склонности и использовали изменение массы тела в качестве ключевой переменной для корректировки, чтобы уменьшить влияние массы тела на липидный профиль. Мы также включили всех пациентов с ХГВ в центр для оценки реального влияния НА на метаболические профили.

еэ. У нас, например, нам удалось включить относительно большое количество пациентов ХГВ, находящихся под наблюдением в течение длительного периода. Во-вторых, в нашем исследовании не хватало данных по диагностике дислипидемии, важных переменных для оценки предполагаемого риска АСССЗ, таких как статус курения и измерения артериального давления, а также других липидных метаболитов. Поэтому мы провели анализ чувствительности и изучили другие переменные, влияющие на методы оценки риска АСССЗ, используя две хорошо проверенные оценки риска АСССЗ, PCE и FRS, обе из которых предложили последовательные результаты. Клинические, как правило, начинаются лечение статинами, когда их липидный профиль ухудшается до постановки диагноза дислипидемии, и трудно оценить долгосрочные осложнения дислипидемии, вызванной тенофовиrom, с помощью превентивных мер.

вмешательства. Поэтому долгосрочное исследование комбината метаболеские эффекты TAF гарантированы.

В заключение наш всесторонний анализ, включавший в себя множество пациентов с ХГВ показали, что длительное применение TAF было связано с повышением общего холестерина, увеличением веса и применением статинов. Кроме того, длительное применение тенофовира было связано с снижением уровня общего холестерина, однако его эффект ограничивался ЛПВП холестерина, тем самым увеличивая риск АСССЗ. Дальнейшие исследования оправдано оценить клинические результаты терапии, вызванной тенофовиром, дислипидемия.

АВТОРСКИЕ ВЗНОСЫ

Х ё ндхэ Шин: Конц еттуализац ия ; методдрог ия ; прог раммное обес печение ;
формальный анализ; курирование данных ; рас с ледование; письмо – подг отовка
ориг инального очерновика; напис ание — прос мотри и редак тирование; визуализац ия .
Г ё н Сон Лим: курирование данных ; рас с ледование. Джэ Ун Юн: курирование данных ; рас с ледование.
Юми Ко: Курирование данных ; рас с ледование. Ёнс У Пак: курирование данных ;

рас с л е д о в а н и е . Д ж е ё н П а к : к у р и р о в а н и е д а н н ы х ; р а с с л е д о в а н и е . М у н Х Э н г
Х у р : к у р и р о в а н и е д а н н ы х ; р а с с л е д о в а н и е . Ю ф и й Ч о : Р е с у р с ы . Ю н Б и н Л и :
Р е с у р с ы . Ы н Д ж у Ч а : Р е с у р с ы . Б о х ё н К и м : Р е с у р с ы . Ч о н - Х у н Л и :
Р е с у р с ы . С у Ч х о н Ю Р е с у р с ы . Ю н г - Х в а н Ю н : Р е с у р с ы . Ю н Д ж у н К и м :
К о н ц е п т у а л и з а ц и я ; м е т о д о л о г и я ; П р о в е р к а : Р е с у р с ы ; н а п и с а н и е —
п р о с м о т р и р е д а к т и р о в а н и е ; н а д з о р ; а д м и н и с т р и р о в а н и е п р о е к т а . В с е а в т о р ы
о д о б р и л и о к о н ч а т е л ь н у ю с т а т ь ю

ЗАЯВЛЕНИЕ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ

С соответствующий автор Юн Джун Ким имел полный доступ к имеющимся данным исследования и берет на себя ответственность за целостность данных и точность анализа данных.

ОРЦИД

Ли Чон-Х ун <https://orcid.org/0000-0002-0315-2080> Юн Джун Ким <http://orcid.org/0000-0001-9141-7773>

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- рас следование. ДЖЕ Ё н Пак: ку рирование дан ных ; рас следование. Мун Х энг Х ур: ку рирование дан ных ; рас следование. Кфий Чо: Рес ур с ы. Юн Бин Ли: Рес ур с ы. Ын Джу Чо: Рес ур с ы. Бо х ё н Ким: Рес ур с ы. Чон Х ун Ли: Рес ур с ы. Су Чжон Ю: Рес ур с ы. Юнг -Х ван Юн: Рес ур с ы. Юн Джун Ким: Кон ц еп ту а ли за ц и я ; ме то до ло г и я ; Про вер ка: Рес ур с ы; на пис а н и е — про с мо тр и ре да к ти ро ва н и е; на д зор; ад ми нис т ри ро ва н и е про ек та. Все ав то ры од бо ри ли ок он ча те ль ную ста тью
- ЗАЯВЛЕ НИЕ О НА ЛИ Ч ИИ ДАН НЫ Х
- Со от вет ст вующ ий ав тор Юн Джун Ким име л пол ный дос туп ко вс ем дан ным ис следо ва н и я и берет на се бя от вет ст вен ность за ц елос т ность дан ных и то ч ность ана ли за дан ных .
- ОР Ц ИД
- Ли Чон Х ун <https://orcid.org/0000-0002-0315-2080> Юн Джун Ким <http://orcid.org/0000-0001-9141-7773>
- ИСПОЛЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА
1. Лин С.М., Шин И.С., Чие н Р.Н., Чу С.М. Лио Ю.Ф. Дол го о ро ч ный по ло жи те ль ный эф фек т те ра пии ин тер фе ро ну му у па ци ен тов с х ро ни че с кой ин фек ц ией ви ру са ге па тита В. Ге па то ло г и я . 1999;29(3):971-975.
 2. Раф фет ти Э., Фат то вич Г., До на то Ф. За бо ле ва емость ге па то ц ел л ю л я р ной кар ц и но м ой у не ле чен ных па ци ен тов с х ро ни че с ким ге па ти том В: ис те ма ти че с кий об зор и ме та ана лиз. Печ ь ен ь Ме жд. 2016;36(9):1239-1251.
 3. Ар а вал К., Бру не т то М, Се то В.К. и др. 96-не де л ь ное ле че ние те но фо ви ра ала фе на ми дом по с ра ве ни е ни ю те но фо ви ра ди зо про кс ил фу ма ра та при ин фек ц ии ви ру са ге па тита В. Дж Ге па то л. 2018;68(4):672-681.
 4. Ина да К., Ка не ко С., Ку ро са ки М и др. Те но фо в ир ала фе на мид для про фи ла к ти ки и ле че ния ре ак тив ац ии ви ру са ге па тита В и ге па тита de novo. JGH От к ры ть. 2021;5(9):1085-1091.
 5. Ха ме рс Р.Л., За й ер Х .Л., Уол лис К.Л. и др. Ко ин фек ц ия В ИСН-ВГ В в Юж ной Аф ри ке и эф фек т ла ми ву ди на по с ра ве ни е ни ю те но фо ви ром с од ер жа щие КАРТ, на ис х оды ВГ В. J При об ре тен ный им му но де фи ц ит ный с ин дром. 2013;64(2):174-182.
 6. Бу ти М, Ге й н Э., Се то В.К. и др. Те но фо в ир ала фе на мид в с ра ве ни е ни ю с те но фо ви ра ди зо про кс ила фу ма ра та для ле че ния па ци ен тов с НВе Аг-не ак тив ной х ро ни че с кой ин фек ц ией, вы зван ной ви ру сом ге па тита В: ра н до ми зи ро ван ное ду бл юе ис сле до ва н и е 3 фа зы, не ус ту па ю щее по эф фек тив ности. Лан ц ет Га с т ро эн те ро л Ге па то л. 2016;1(3):196-206.
 7. Виг а но М, Брок кь ери А, С пинет ти А и др. Син дром Фан ко ни, ин ду ц иро ван ный те но фо ви ром, у па ци ен тов с мо но ин фек ц ией х ро ни че с ко го ге па тита В, у ко то рых на б лю д а л с я ре ц и ди в по сле от ме ны те но фо ви ра. Дж Кли н Ви ро л. 2014;61(4): 600-603.
 8. Ли Дж Х у С., Чен Ю и др. Крат ко ср оч ная и дол го ср оч ная бе зо пас ность и эф фек тив ность те но фо ви ра ала фе на ми да, те но фо ви ра ди зо про кс ила фу ма ра та и эн те ка ви ра при ле че нии о с т рой и х ро ни че с кой пе че но ч ной не дос та то ч ности, с вя зан ной с ге па тит В. BMC Infect Dis. 2021;21(1):567.
 9. Хан Ю Цзэн А, Ля о Х., Лю Ю Чен Ю Дин Х . С ра ве ние эф фек тив ности и бе зо пас ности те но фо ви ра и эн те ка ви ра при ле че нии х ро ни че с ко го ге па тита В и ц ир ро за ле че ния, с вя зан но го с ВГ В: ис те ма ти че с кий об зор и ме та ана лиз. Ин тер Им му но фар ма кол. 2017;42:168-175.
 10. Ли Д., Юн Б.С., Со К.И. и др. Фа к то ры ри с ка с вя зан ные с ги по фос фе те мией у па ци ен тов с х ро ни че с ким ге па ти том В, по лу ча ю щих те но фо в ир ди зо про кс ил фу ма ра та. Ле кар с тво. 2019;98(50):e18351.
 11. Кауп пинен К.Дж., Кив еля П., Су тинен Дж. Пе ре х од с те но фо ви ра ди зо про кс ила фу ма ра та на те но фо ви ра ала фе на мид зна чи те ль но ух у д ш а ет ли п и д н ы й про ф и л ь в ре а ль ных у с л о в и я х . У х од за бо ль ными С ПИД ом. 2019;33(12):500-506.
 12. Х ун Г .Д., Шам блоу ДД., Ба рил Дж Г. и др. Аге ро ск ле ро ти че с кие се рдеч но о с у д и т ь е за бо ле ва ния Про ф и л ь ри с ка раз ви тия за бо ле ва ний при при ме не нии те но фо ви ра ала фе на ми да по с ра ве ни е ни ю те но фо ви ра ди зо про кс ил фу ма ра та. От к ры ть фо ру м Infect Dis. 2019;7(1):ofz472.
 13. Кауп пинен К.Дж., Ах о И., Су тинен Дж. Пе ре х од с те но фо ви ра ала фе на ми да на ли п и д н ы й ди зо про кс ил фу ма ра та улу ч ш а ет ли п и д н ы й про ф и л ь и за щ и щ а ет от уве ли че ния ве са. С ПИД. 2022;36(10):1337-1344.
 14. Шх и н АА, Аль Ма т ту к М, Яз дан фар С и др. Те но фо ви ра ди зо про кс ила фу ма ра та зна чи те ль но с ни жа ет у ро вни ли по про те и но в в с ы во ро т ке кро ви по с ра ве ни е ни ю с те ра п и е й ана ло г ами нук ле о с (т) и до в эн те ка ви ра у но си те лей х ро ни че с ко го ге па тита В. Али ме нт Фар ма кол Тер. 2017;46(6):599-604.
 15. Ова Э., На ка му та М, Ко я на ги Т. и др. Пе ре х од на те но фо в ир ала фе на ми ду па ци ен тов с х ро ни че с ким ге па ти том В, ра не е при ни ма в ших ана ло г и нук ле о с (т) и до в: ре зуль та ты 144-й не де ли ре а ль но го ом но го о ц ен трово го о ко го орт но го ис сле до ва ния . Али ме нт Фар ма кол Тер. 2022;56(4):713-722.
 16. Мэл лон П.У.Г., Бр ю не Л., Фу с ко Дж.С. и др. Ли п и д н ы е из ме не ния по сле пе ре х од а с TDF на TAF в ко го р те О ПЕ РА: х о ле с те рин ЛПНП и три г ли ц е ри ды. От к ры ть фо ру м Infect Dis. 2022;9(1):ofab621.
 17. Лим Дж., Чой В.М., Шин Дж.Х. и др. Эф фек тив ность и бе зо пас ность те но фо ви ра ала фе на ми да по с ра ве ни е ни ю те но фо ви ра ди зо про кс ила фу ма ра та при ра не е не по лу ча в шем ле че нии х ро ни че с ко м ге па ти те В. Liver Int. 2022;42(7):1517-1527.
 18. Чон Дж, Шин Дж.В., Юнг С.В., Пак Э.Дж., Пак Н.Х. Ле че ние те но фо ви ром ала фе на ми дом не мо жет ух у д ш и ть ли п и д н ы й про ф и л ь па ци ен тов с х ро ни че с ким ге па ти том В: ана лиз с о по с та в л е ния по ка за те лей с клон ности. Кли н Мол Ге па то л. 2022;28(2):254-264.
 19. Су ри ал Б., Маг г лин С., Кап ми А и др. Из ме не ния ве са и ме та бо лиз ма по сле пе ре х од а с те но фо ви ра ди зо про кс ила фу ма ра та на те но фо ви ра ала фе на мид у лю де й, жи ву щих с ВИЧ: ко го орт но е ис сле до ва ние. Энн, ин терн, мед. 2021;174(6):758-767.
 20. Шин Х .С., Джун Б.Г., И Св. Влия ние ди абе та, ок ир е ния и дис ли п и де мии на ри с ка раз ви тия ге па то ц ел л ю л я р ной кар ц и но м ы у па ци ен тов с х ро ни че с кими за бо ле ва ния ми пе че ни. Кли н Мол Ге па то л. 2022;28(4):773-789.
 21. Гоф ф Д.К., Ллойд Джонс Д.М., Беннетт Г. и др. Ре ко ме н да ц ии ACC/ANA 2013 г . по оц ен ке се рдеч но о с у д и т ь то го ри с ка. Ти раж. 2014;129(25_при ло же ние 2):549-573.
 22. Уил сон П.В., Даг о с ти но Р.Б., Ле ви Д., Бе лан д жер А.М., Зи ль бе р ш ат Х., Кан нел В.Б. Про г но зи ро ва ние и ше ми че с кой бо ле з ни се рд ца с ис поль зо ва ние м ка те го р ий фа к то ров ри с ка. Ти раж. 1998;97(18):1837-1847.
 23. Бр ю не Л., Мэл лон П., Фу с ко Дж.С. и др. Пе ре х од с те но фо ви ра ди зо про кс ила фу ма ра та на те но фо ви ра ала фе на мид у лю де й, жи ву щих с ВИЧ: из ме не ния ли п и д ов и не дос та то ч ное ис поль зо ва ние с та ти но в. Кли н Др э К Инвес т. 2021;41(11): 955-965.
 24. Ха эн Э.Г., Чон Э.А., Ю Дж.Дж., Ким С.Г., Ким Й.С. Ри с к дис ли п и де мии у па ци ен тов с х ро ни че с ким ге па ти том В, при ни ма ю щих те но фо в ир ала фе на мид с ис те ма ти че с кий об зор и ме та ана лиз. Ге па то л Ме ж ду нар. 2023;17(4):860-869.
 25. Ченг П.Н., Фэн И.С., Чен Дж.Дж. и др. Уве ли че ние ма с сы те ла и ме та бо л и че с кие на ру ше ния по сле пе ре во да те но фо ви ра ди зо про кс ила фу ма ра та на те но фо в ир ала фе на мид у бо ль ных х ро ни че с ким ге па ти том В. Aliment Pharmacol Ther. 2024;59(2):230-238.
 26. Сквил лане Н., Ри ччи Э., Мен заг и Б. и др. Влия ние пе ре х од а с те но фо ви ра ди зо про кс ила фу ма ра та (TDF) на те но фо ви ра ала фе на мид (TAF) на фер ме нты пе че ни, г л ю ко зу и ли п и д н ы й про ф и л ь. Пре па рат Дес Де вел Тер. 2020;14:5515-5520.
 27. Чжан Ц, Ля н Дж, Инь Дж и др. Ре а ль ное влия ние те но фо ви ра ди зо про кс ила фу ма ра та и те ра пии эн те ка ви ром на ли п и д н ы й про ф и л ь, у ро вень г л ю ко з ы и мо че во й ки с ло ты у па ци ен тов с х ро ни че с ким ге па ти том В. Дж е й Мед Ви ро л. 2022;94(11): 5

32. Ким К., Чой С., Пак С.-М. Ассоциация высокого уровня риска гепатогенной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вируса гепатита В: корейское популяционное когортное исследование. *ДЖАМА Онкол.* 2018;4(5):737-739.
 33. Гальярдини Р., Фаббиани М, Колафигли М и др. Гиполипидемический эффект и изменения оценки сердечно-сосудистого риска после перехода на суемолочный диализ у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2017;29(5):299-307.
 34. Гомирдж, Сингх Д.Х., Ким С. и др. Применение статинов и риск развития гепатогенной карциномы у больных хроническим гепатитом В. *Гепатология*. 2020; 71(6):2023-2032.
 35. Чо Ю Чо Э Дж., Ю Дж Дж. и др. Связь между липидными профилями и заболеваемостью гепатогенной карциномой: общенациональное популяционное исследование. *Рак*. 2021;13(7):1599.
 36. Иноуэ М, Нода М, Курахаши Н. и др. Влияние метаболических факторов на последующий риск развития рака: результаты крупномасштабного популяционного когортного исследования в Японии. *Eur J Рак Пред*. 2009;18(3):240-247.
 37. Лейс А, Савинелли С., Барко Е.А. и др. Исследование влияния перехода на антиретровирусной терапии на тенофовир алафенамид на липидный профиль у людей, живущих с ВИЧ. *СПИД*. 2020;34(8):1161-1170.
 38. Со Дж В., Ким К., Джун К И и др. Восстановление нефрогенности, вызванной тенофовиром, после перехода с тенофовира дигидрохлорида на тенофовир алафенамид у пациентов с вирусом иммунодефицита человека. *Заразить Химотер.* 2020;52(3):381-388.
 39. Лян Н.Л.И., Ип Т.-С.Ф., Лай Дж.-Т. и др. Тенофовир алафенамид связан с улучшением аланинаминотрансферазой и безопасностью для почек по сравнению с тенофовира дигидрохлоридом. *Джей Мед Вирол.* 2022;94(9): 4440-4448.
 40. Сузуки К., Судзуки Г., Ямамото Ю и др. Тенофовир-дигидрохлорид модулирует липидный обмен посредством активации CD36/PPAR-альфа в печени при инфекции вирусом гепатита В. *Дж Гастроэнтерол.* 2021;56(2):168-180.
 41. Агравал К., Фунг С.К., Нгуен Т.Т. и др. Двухнедельная безопасная и эффективная терапия тенофовиром и фармакокинетика тенофовира алафенамида для лечения хронической инфекции гепатита В. *Дж Гастрол.* 2015;52(3):533-540.
- ВСЕ ПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**
- Дополнительную вспомогательную информацию можно найти в Интернете в разделе «Вспомогательная информация» в конце этой статьи.
- Как цитировать эту статью Шин Х., Лим Г.С., Юн Дж.В. и др.

Метаболические эффекты и риск сердечно-сосудистых заболеваний противовирусных препаратов

лечение пациентов с хроническим гепатитом В. *J Med Virol.* 2024;96:e29760.

[doi:10.1002/jmv.29760](https://doi.org/10.1002/jmv.29760)

ВС ПОМОГ АТЕ ЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительную и вспомогательную информацию можно найти в Интернете в разделе «Вспомогательная информация» в конце этой статьи.

Как цитировать эту статью Шин Х., Лим Г.С., Юн Дж.В. и др.

Метаболические эффекты и риск сердечно-сосудистых заболеваний противовирусных препаратов
лечение пациентов с хроническим гепатитом В. J Med Virol. 2024;96:e29760.

doi:10.1002/jmv.29760