

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АЗИАТСКО-ТИХООКЕАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ПЕЧЕНИ (APASL) ОТНОСИТЕЛЬНО ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)

2008 год
Юнь Фаньяу

Научно-исследовательское отделение по изучению печени, Мемориальный госпиталь г. Чанг Гунг, и университет г. Чанг Гунг (Тайбэй, Тайвань)

После того как в июне 2005 года вышла в свет третья редакция Азиатско-Тихоокеанского соглашения по методам лечения гепатита В, пегилированный интерферон- α 2а, энтекавир и телбивудин получили разрешение к применению по всему миру и был опубликован ряд дополненных рекомендаций по лечению хронического гепатита В. Более того, в распоряжении специалистов появился большой объем новых сведений о естественном протекании и лечении хронического гепатита В, в том числе результаты долговременных когортных исследований крупных когорт людей, объединенных по территориальному признаку, или асимптоматических (бессимптомных) носителей хронического вирусного гепатита В (HBV), последующего исследования роли генотипа HBV/его мутационных разновидностей, появляющихся естественным путем, а также способы снижения устойчивости к лекарственным препаратам и новые методы лечения. Начиная с этого момента, мы осуществляли наблюдение за течением этих процессов и в целях проведения анализа и оценки новой существенной информации провели двухдневную конференцию для высококвалифицированных специалистов. Предметом их обсуждения и дискуссии была значимость результатов исследований. В соответствии с этим была переработана предыдущая редакция «Официального отчета о соглашении по методам лечения хронического гепатита В» (*Liver Int.* — 2005. — Vol. 25. — P. 472–489), подготовленного ассоциацией APASL. Кроме того, были определены ключевые термины, используемые в данном отчете. Новые рекомендации APASL заключаются в следующем:

Рекомендация 1	Перед принятием решения о назначении какого-либо курса лекарственной терапии необходимо провести всестороннюю оценку и консультацию (II).
Рекомендация 2	Не следует осуществлять лечение пациентов с вирусной репликацией, у которых неизменно наблюдается нормальный или минимально повышенный уровень аланинтрансферазы (ALT), за исключением тех случаев, когда у этих пациентов имеет место последняя стадия фиброза или цирроза печени. Они нуждаются в надлежащем врачебном наблюдении и проведении проверки на предмет развития гепатоцеллюлярной карциномы каждые 3–6 месяцев (I).
Рекомендация 3	Для пациентов с репликацией вируса гепатита В и повышенным уровнем ALT, а также для тех больных, у которых наблюдается высокий нормальный уровень аланинтрансферазы (верхняя граница нормы) и возраст которых составляет более 40 лет, до начала лечения рекомендуется провести биопсию печени (II).
Рекомендация 4	Курс лечения следует назначать для пациентов с хроническим гепатитом В при ALT > 2x ULN (верхняя граница нормы), а также ДНК-НВВ > 2,0 · 10 ⁴ МЕ/мл (105 копий/мл) при положительном е-антигене вируса гепатита В (HBeAg) или ДНК-НВВ > 2,0 · 10 ³ МЕ/мл (104 копий/мл) при отрицательном HBeAg (I). При угрозе возникновения или в случае явного развития печеночной недостаточности, лечение необходимо начать как можно ранее (II). При иных условиях рекомендуется наблюдение пациента в течение 3–6 месяцев (II).
Рекомендация 5	Курс лечения пациентов может состоять из следующих назначений: обычный интерферон в дозе 5–10 млн — 3 раза в неделю или пегилированный интерферон-α2а в дозе 90–180 мг — 1 раз в неделю (I), энтекавир в дозе 0,5 мг — ежедневно (I), адефовир в дозе 10 мг — ежедневно (I), телбивудин в дозе 600 мг — ежедневно (I) или ламивудин в дозе 100 мг — ежедневно (I). Кроме того, может использоваться тимозин-α в дозе 1,6 мг — 2 раза в неделю (I). Назначение ламивудина рекомендуется в том случае, если существует опасность возникновения печеночной недостаточности или наблюдается ее явное развитие (II). При этих обстоятельствах также возможно использование энтекавира и телбивудина (IV).
Рекомендация 6	Во время лечения следует контролировать ALT HBeAg и/или ДНК-НВВ не реже 1 раза в 3 месяца (I). В случае использования адефовира необходимо осуществлять контроль за деятельностью почек (I). При назначении интерферона обязательным требованием является контроль за отрицательными действиями данного лекарственного препарата (I).
Рекомендация 7	По окончании курса лечения в целях выявления раннего рецидива на протяжении первых 3-х месяцев следует ежемесячно осуществлять контроль за уровнями аланинтрансферазы и ДНК-НВВ, а затем — 1 раз в 3 месяца (для пациентов с циррозом и для тех больных, которые остаются HBeAg/ДНК-НВВ-положительными) до полугода (для восприимчивых пациентов) (II). Для пациентов, невосприимчивых к проведенному курсу лечения, необходимо проводить дальнейшее наблюдение за НВВ-маркерами в целях распознавания реакции замедленного типа, а также планирования повторного курса лечения при наличии соответствующих показаний (II).
Рекомендация 8	В отношении обычного интерферона рекомендуемая в настоящее время продолжительность курса лечения составляет 4–6 месяцев для HBeAg-положительных пациентов (II) и не менее 1 года — для HBeAg-отрицательных пациентов (I). Для пегилированного интерферона рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет не менее 6 месяцев для HBeAg-положительных пациентов (II) и 12 месяцев — для HBeAg-отрицательных пациентов (I). Касательно тимозина α1 рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет 6 месяцев как для HBeAg-положительных (II), так и для HBeAg-отрицательных пациентов (I).



<p>Рекомендация 9</p>	<p>Для пероральных противовирусных средств: в отношении HBeAg-положительных пациентов — лечение может быть прекращено в том случае, если была зарегистрирована сероконверсия e-антигена вируса гепатита В с необнаруживаемой ДНК-HBV в двух отдельных случаях, временной интервал между которыми составляет не менее 6 месяцев (II). Для HBeAg-отрицательных пациентов не представляется возможным четко определить продолжительность курса лечения, однако решение о прекращении лечения может принято в том случае, если был зафиксирован факт отсутствия обнаруживаемой ДНК-HBV в трех отдельных случаях, временной интервал между которыми составляет не менее 6 месяцев. (II).</p>
<p>Рекомендация 10</p>	<p>Для пациентов женского пола детородного возраста предпочтительно назначение курса лечения на основе интерферона для небеременных женщин; при этом следует избегать зачатия на протяжении всего курса лечения интерфероном. Женщины, забеременевшие во время приема пероральных (-ого) противовирусных (-ого) лекарственных (-ого) средств (а), могут продолжить лечение посредством перехода на препарат (ы) категории В (VI).</p>
<p>Рекомендация 11</p>	<p>В том случае, если ВИЧ-инфекция пациента не требует какого-либо лечения, предпочтительно использование адефовира, телбивудина или интерферона (при CD4 > 500). В том случае, если ВИЧ-инфекция пациента требует назначения какого-либо лечения, в состав активной антиретровирусной терапии следует включить тенофовир или комплекс ламивудина с тенофовиром (II).</p>
<p>Рекомендация 12</p>	<p>В отношении пациентов с параллельно протекающим вирусным гепатитом С (HCV) или D (HDV) следует установить, какая вирусная инфекция является доминирующей, и в соответствии с этим назначить надлежащий курс лечения (III).</p>
<p>Рекомендация 13</p>	<p>Ламивудин является предпочтительным средством для лечения не подвергавшихся какой-либо терапии пациентов с печеночной недостаточностью или повышенным риском ее развития (II). Также возможно использование энтекавира и телбивудина (III).</p>
<p>Рекомендация 14</p>	<p>Перед началом курса иммуносупрессии или химиотерапии пациентов следует обследовать на предмет наличия поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) (III). В том случае, если HBsAg положительный, до начала иммуносупрессии или химиотерапии и в течение по меньшей мере 12 недель после их окончания рекомендуется проведение профилактической терапии посредством какого-либо противовирусного средства прямого действия (I).</p>
<p>Рекомендация 15</p>	<p>Для тех пациентов, у которых во время приема ламивудина развивается устойчивость к действию данного лекарственного препарата, следует назначить дополнительный курс лечения на основе адефовира (I); при этом альтернативным вариантом может быть переход на энтекавир (1 мг/день) (I). Для пациентов, не подвергавшихся лечению посредством приема ламивудина, у которых во время терапии на основе адефовира развивается устойчивость к действию данного лекарственного препарата, следует назначить дополнительный курс лечения на основе ламивудина, телбивудина или энтекавира либо переход на эти противовирусные средства (III). Для тех пациентов, у которых во время приема телбивудина развивается устойчивость к действию данного лекарственного препарата, следует назначить дополнительный курс лечения на основе адефовира (VI). Альтернативным вариантом может быть переход на курс лечения на основе интерферона (III).</p>
<p>Рекомендация 16–1.</p>	<p>Для всех пациентов с печеночной недостаточностью, которые внесены в очередь на трансплантацию и у которых выявлена обнаруживаемая ДНК-HBV, лечение следует начинать с аналога (-ов) нуклеозидов. Назначение ламивудина плюс небольшой дозы иммуноглобулина для серотерапии гепатита В (HBIG) (400–800 U, в/м ежедневно в течение 1-й недели, затем 400–800 U ежемесячно на протяжении длительного периода времени) обеспечивает безопасную и эффективную профилактику против повторной инфекции вируса гепатита В аллогенного трансплантата (II). В качестве альтернативы может использоваться профилактический курс на основе ламивудина + адефовира (II).</p>

Рекомендация 16-2	Поздняя замена иммуноглобулина для серотерапии гепатита В (не ранее чем через 12 месяцев после трансплантации) на адефовир обеспечивает безопасную и экономичную профилактику (II). Для пациентов с «низким уровнем риска» возможно осуществление поздней замены на монотерапию на основе ламивудина (I).
Рекомендация 16-3	Пациентам, не зараженным вирусом гепатита В и подвергшимся пересадке печени от донора с антителами к антигену вируса гепатита В (+), следует пройти длительный профилактический курс на основе ламивудина или иммуноглобулина для серотерапии гепатита В (III).

