

Нуклеозидные аналоги в лечении хронического гепатита В: достоинства и недостатки

 Д.Т. Абдурахманов

Кафедра терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова

Несмотря на достигнутый прогресс в профилактике и лечении **хронического гепатита В** (ХГ-В), у значительной части из примерно 400 млн. людей в мире, хронически инфицированных **вирусом гепатита В** (HBV), развиваются тяжелые поражения печени (цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома), которые ежегодно приводят к гибели более 1 млн. человек [1].

До недавнего времени единственным препаратом для лечения ХГ-В оставался интерферон- α , который обладает выраженным иммуномодулирующим и в меньшей степени прямым противовирусным действием. Однако его недостаточная эффективность, высокая стоимость, выраженные нежелательные эффекты и плохая переносимость, а также ограничения в применении у целого ряда больных стимулировали поиск новых препаратов с другим механизмом действия.

На рубеже XX и XXI веков в клиническую практику стал широко внедряться новый класс противовирусных препаратов — синтетические **нуклеозидные/нуклеотидные аналоги** (ННА). Механизм действия ННА основан на их структурном сходстве с естественными нуклеозидами/нуклеотидами, вместо которых ННА встраиваются в синтезируемую вирусом при своем размножении цепь РНК или ДНК, нарушая тем самым ее дальнейший синтез и построение вириона.

Впервые ННА стали успешно применяться при лечении ВИЧ-инфекции. Однако первый опыт применения ННА фиазуридина (фторированное производное

пиридиновых нуклеозидов) при ХГ-В окончился трагически: у некоторых больных развилось тяжелое токсическое поражение с летальным исходом [2]. Токсическое действие фиазуридина клинически проявлялось рвотой, вялостью, гипогликемией, почечной и печеночной недостаточностью с развитием лактат-ацидоза и комы. Механизм токсического действия фиазуридина, вероятно, связан с его встраиванием вместо тимидина в геном митохондрий и подавлением деятельности ферментов дыхательной цепи.

В начале 1990-х годов в лечении ХГ-В применялся другой синтетический пуриновый нуклеозид — аденин-арабинозид-5-монофосфат, который подавлял репликацию HBV у значительной части больных. Однако почти во всех случаях наблюдался рецидив после отмены препарата, кроме того, его применение ограничивала выраженная нейротоксичность (миалгии, периферическая нейропатия) [3].

Для лечения ХГ-В использовался нуклеозидный аналог гуанозина — **фамцикловир**, который широко применяется в лечении герпетических инфекций. Фамцикловир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, где путем гидролиза превращается в пенцикловир и после фосфорилирования — в пенцикловира трифосфат, подавляющий синтез ДНК HBV [4]. Однако в дальнейшем в ряде исследований была показана относительно низкая эффективность фамцикловира по сравнению с новым ННА ламивудином. Так, в крупном плацебоконтролируемом рандомизирован-

ном исследовании с участием 417 больных ХГ-В, позитивным по е-антигену (НВ_eAg), сероконверсия е-антигена в антитела к нему (anti-НВ_e) на фоне лечения фамцикловиrom была достигнута лишь у 9% больных [5]. Фамцикловир подавляет репликацию НВV более медленно и в меньшей степени, чем ламивудин, чем и обусловлено более редкое наступление сероконверсии НВ_eAg. Развитие резистентности к фамцикловиру обусловлено мутациями в Р-гене НВV, которые приводят к изменению аминокислотной последовательности ДНК-полимеразы вируса. Наблюдается перекрестная устойчивость НВV к ламивудину и фамцикловиру, поэтому применение фамцикловира неэффективно в случаях развившейся резистентности к ламивудину, и наоборот [6]. В настоящее время фамцикловир при ХГ-В не применяется.

Ламивудин

Первым нуклеозидным аналогом, зарегистрированным для лечения ХГ-В, стал ламивудин (Зеффикс) — 2,3-дидезокси-3-тиацитидин, который, конкурируя с цитидином, встраивается в синтезируемую цепь ДНК и блокирует ДНК-полимеразу вируса. Для реализации противовирусного эффекта требуется внутриклеточное фосфорилирование неактивной формы ламивудина в трифосфат.

Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (максимальная сывороточная концентрация достигается через 0,5–1,5 ч) и обладает высокой биодоступностью (более 80%). В клинических исследованиях показано, что разовая доза 100 мг в сутки достаточна для поддержания сывороточной ингибирующей концентрации. Более 70% препарата выводится в неизменном виде с мочой в течение суток после приема внутрь, поэтому больным с нарушением функции почек необходима коррекция дозы.

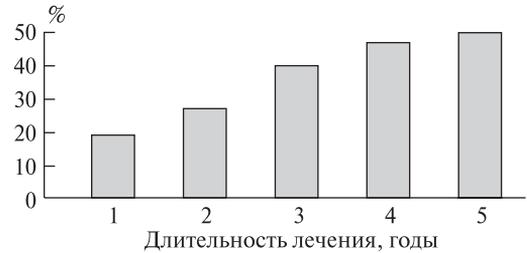


Рис. 1. Частота сероконверсии НВ_eAg в зависимости от длительности лечения ламивудином.

Достоинствами ламивудина являются меньшая стоимость годового курса лечения по сравнению с интерфероном-α, удобство применения и отсутствие серьезных нежелательных эффектов.

При лечении ламивудином больных НВ_eAg-позитивным ХГ-В в течение 12 мес сероконверсия НВ_eAg наблюдалась в 17–21% случаев, с увеличением длительности лечения частота сероконверсии повышается (рис. 1) [7, 8].

Исследований по применению ламивудина у детей мало. В недавнем крупном рандомизированном исследовании эффективности ламивудина (в дозе 3 мг/кг/сут, максимально — 100 мг/сут), включавшем 286 больных ХГ-В в возрасте от 2 до 17 лет, клиренс НВ_eAg наблюдался в 23% случаев по сравнению с 13% в группе плацебо [9].

Одним из основных прогностически благоприятных факторов ответа на лечение ламивудином, как и в случае с интерфероном-α, является исходный уровень аланин-аминотрансферазы (АлАТ). Если уровень АлАТ превышает верхнюю границу нормы менее чем в 2 раза, то частота сероконверсии НВ_eAg составляет 5%, при повышении в 2–5 раз — 26%, при большем повышении — 64% [10]. Частота рецидивов у больных после сероконверсии НВ_eAg составляет не более 4–12%, при этом риск рецидива значительно уменьшается, если лечение ламивудином продолжается еще в течение 6 мес после наступления сероконверсии НВ_eAg

[11]. Прекращение приема ламивудина до наступления сероконверсии HB_eAg , как правило, приводит к реактивации вирусной инфекции и рецидиву активности гепатита. Если сероконверсия HB_eAg не происходит, но при этом сохраняется низкий уровень вирусемии и нормальные показатели аминотрансфераз, то лечение продолжается неопределенно долго до появления YMDD-мутантного штамма вируса (см. ниже) [12].

В крупном рандомизированном исследовании, включавшем 108 больных HB_eAg -негативным ХГ-В, через 12 мес лечения ламивудином нормализация уровня АлАТ и клиренс ДНК HBV из сыворотки крови наблюдались в 63% случаев, однако через 6 мес после прекращения лечения ответ сохранился только у 11% больных [13]. Аналогичные результаты отмечены и в других работах, показавших, что первоначальный ответ к концу лечения (у 75–79% пациентов) сменялся рецидивом после отмены препарата. Продолжение лечения более года позволяет поддерживать нормальный уровень аминотрансфераз и клиренс ДНК HBV у значительной части больных, но в дальнейшем этот эффект постепенно утрачивается. Так, частота полного ответа (вирусологического и биохимического) снижалась с 81% после 1 года лечения ламивудином до 69 и 40% через 2 и 3 года терапии [14]. Прогностические факторы эффективности лечения ламивудином при HB_eAg -негативном ХГ-В не установлены.

Безусловным достоинством ламивудина, наряду с удобством приема (1 таблетка в сутки) и отличным профилем безопасности (побочные эффекты не отличаются от таковых при приеме плацебо), является возможность его применения в целом ряде клинических ситуаций, когда использование интерферона- α неэффективно или противопоказано (декомпенсированный цирроз печени, тяжелые аутоиммунные внепеченочные поражения, реактивация

HBV -инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии).

Применение ламивудина сопровождается улучшением клинических и биохимических показателей функции печени у больных **декомпенсированным циррозом печени** (класс В и С по классификации Чайлда–Пью), в том числе находящихся в листе ожидания трансплантации печени. Так, 35 пациентов с декомпенсированным циррозом печени (10 больных – класс В, 25 – класс С по Чайлду–Пью) и активной HBV -инфекцией получали 100 мг ламивудина ежедневно [15]. В течение 6 мес 5 больных умерло, а 7 была проведена трансплантация печени. У оставшихся 23 больных, получавших ламивудин более 6 мес, отмечено медленное, но значительное улучшение функциональных показателей печени. У 6 (43%) из 13 HB_eAg -позитивных пациентов произошла сероконверсия е-антигена, а у одного из них отмечен клиренс HB_s -антигена. Аналогичные результаты получены в трех крупных многоцентровых исследованиях с участием 133 больных декомпенсированным циррозом печени, получавших ламивудин [16]. У пациентов, выживших в течение первых 6 мес лечения, отмечено улучшение прогноза: 2-летняя выживаемость составила около 86%. В исследовании [17] выживаемость 23 больных декомпенсированным циррозом печени (класс С по Чайлду–Пью), получавших ламивудин, оказалась значительно выше по сравнению с ретроспективными данными о выживаемости сопоставимой группы пациентов, не получавших противовирусную терапию. У больных, получавших ламивудин, индекс Чайлда–Пью снизился в среднем на 3 балла (в контрольной группе увеличился на 1 балл), а необходимость в проведении трансплантации печени возникла у 35% (в контрольной группе – у 74%). Стабилизация и улучшение клинической картины декомпенсированного цирроза печени отмечаются через 6–9 мес от начала терапии ла-

мивудином. Наибольший эффект лечения достигается у больных с остро развившейся декомпенсацией процесса, особенно на фоне обострения или реактивации HBV-инфекции [16].

При декомпенсированном циррозе печени, когда прогнозируемая выживаемость больных не превышает 1 года, терапия ламивудином может рассматриваться как **этап подготовки к трансплантации печени**. Риск HBV-инфицирования донорского органа с последующим развитием активного гепатита и цирроза печени (и, следовательно, выживаемость трансплантата) зависит, главным образом, от исходной активности вируса (уровня виремии) перед проведением трансплантации. Поэтому в настоящее время терапия ламивудином рассматривается как альтернатива или дополнение к специфической иммунопрофилактике анти-HBV иммуноглобулином у больных с хронической HBV-инфекцией в пред- и посттрансплантационном периоде [18].

Ламивудин с успехом применяется для профилактики и лечения **реактивации HBV-инфекции на фоне химиотерапии**. У получавших ламивудин больных не наблюдалось реактивации HBV-инфекции на фоне химиотерапии, в то время как среди не получавших ламивудин пациентов реактивация HBV-инфекции развилась у 9 из 29 человек (31%), у 6 из них – с летальным исходом [19].

Развитие устойчивости к ламивудину в ходе лечения, обусловленное появлением мутантных штаммов HBV – “ахиллесова пята” препарата [20]. Лечение ламивудином приводит к мутациям в Р-гене HBV, что изменяет последовательность аминокислотных остатков в одном из участков (последовательность YMDD – тирозин[Y]-метионин[M]-аспартат[D]-аспартат[D]) молекулы ДНК-полимеразы вируса, которая является продуктом трансляции Р-гена. Этот участок является ключевым для фермента и отвечает за захват нуклеозидов. Встречаются два типа YMDD-мутаций: за-

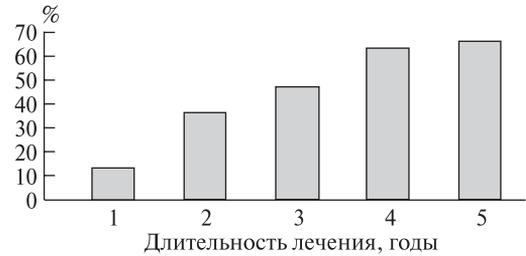


Рис. 2. Частота развития YMDD-мутаций при лечении ламивудином HB_eAg-позитивного ХГ-В.

мена метионина на валин или изолейцин в позиции 204 (M204V/I) и лейцина на метионин в позиции 180 (L180M). Мутация M204V/I вызывает только частичную резистентность к ламивудину, и лишь в сочетании с мутацией L180M развивается полная устойчивость к терапии [21]. Впервые эти мутации были описаны у пациентов с рецидивом HBV-инфекции в посттрансплантационном периоде на фоне приема ламивудина.

Устойчивость к терапии ламивудином и реактивация инфекции при HB_eAg-позитивном гепатите В обычно появляются после 7–8 мес лечения, причем с увеличением длительности лечения частота развития YMDD-мутаций повышается (рис. 2) [22]. При HB_eAg-негативном гепатите В частота развития YMDD-мутаций варьирует от 19–27% после 1 года лечения ламивудином до 44 и 60% после 2 и 4 лет терапии [13, 14].

Клинически резистентность к ламивудину проявляется повторным появлением или увеличением уровня виремии и активности аминотрансфераз в ходе лечения. Появление YMDD-мутантных штаммов, как правило, на 3–6 мес предшествует повышению активности аминотрансфераз. Факторы риска появления YMDD-мутантных штаммов изучены недостаточно, однако такими факторами могут быть высокая виремия до начала лечения, мужской пол и повышенный индекс массы тела [23]. Риск появления YMDD-мутантных штаммов

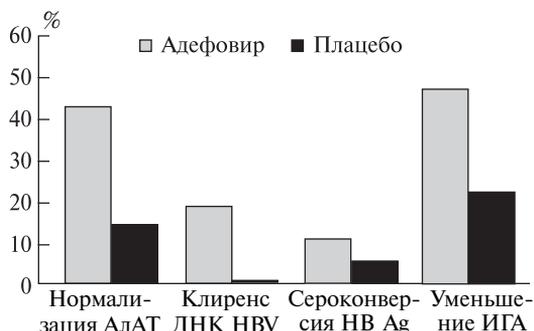


Рис. 3. Эффективность адефовира при лечении HB_eAg-положительного ХГ-В в течение 12 мес. ИГА – индекс гистологической активности.

также повышен при некоторых генотипах HBV, исходно высокой активности АлАТ и сохранении уровня вирусемии более 1000 копий/мл через 6 мес лечения.

По некоторым данным, репликативная и патогенная активность YVDD/YIDD-штаммов HBV ниже, чем исходного “дикого” типа вируса. Поэтому некоторые специалисты предлагают продолжать терапию ламивудином, несмотря на развитие устойчивости, чтобы предотвратить рецидив активности гепатита вследствие неизбежного возврата исходного “дикого” штамма (при HB_eAg-положительном гепатите) или “pre-core/core-mutant” штамма (при HB_eAg-негативном гепатите) при отмене ламивудина [24]. Кроме того, в ряде работ показано, что реактивация инфекции на фоне появления YMDD-мутантных штаммов HBV может завершиться сероконверсией e-антигена и ремиссией процесса. Однако на фоне появления YMDD-мутантных штаммов HBV описаны случаи тяжелого обострения гепатита, в том числе с декомпенсацией функции печени, что диктует необходимость изменения схемы лечения (замена ламивудина на другой ННА или добавление другого ННА) [25]. В ходе терапии ламивудином (особенно через 9 мес после ее начала) и в течение года после отмены препарата необходим динамический (1 раз в 2–3 мес) мо-

ниторинг уровня вирусемии для ранней диагностики появления YMDD-мутантного штамма и реактивации вируса.

Появление новых ННА значительно расширило возможности лечения ХГ-В, в том числе у больных, резистентных к ламивудину.

Адефовир

Адефовир дипивоксил (Гепсера) – нуклеотидный аналог аденина – обладает широким спектром противовирусной активности и представляет собой пролекарство, которое в процессе метаболизма в организме превращается в активную форму – адефовир дифосфат. Адефовир является конкурентом аденина при построении цепи вирусной ДНК и таким образом блокирует действие ДНК-полимеразы HBV и репликацию вируса. Как и ламивудин, адефовир с успехом применяется при лечении ВИЧ-инфекции. Адефовир (в дозе 10 мг/сут) был зарегистрирован для лечения ХГ-В Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) США в 2002 г.

Первые крупные рандомизированные исследования показали эффективность адефовира при лечении ХГ-В. У больных HB_eAg-положительным ХГ-В частота сероконверсии e-антигена при лечении в течение года составила 12%, а при продолжении лечения до 1,5 лет – 23% [26]. Кроме того, на фоне лечения значительно чаще по сравнению с плацебо наблюдались клиренс ДНК HBV, нормализация уровней аминотрансфераз и улучшение гистологической картины биопсии (рис. 3). С увеличением длительности лечения адефовиром до 2 и 3 лет частота сероконверсии HB_eAg возросла до 33 и 46%. Данных о том, сохраняется ли полученный ответ после отмены лечения, пока нет, так как согласно протоколу исследования больные продолжают получать адефовир. В случае прекращения лечения до наступления сероконверсии e-антигена, как правило, наступает рецидив (повтор-

ное повышение уровней аминотрансфераз и вирусемии).

При **HB_eAg-негативном ХГ-В** к концу 12-месячного курса лечения адефовиром полный (вирусологический и биохимический) ответ наблюдался почти у половины больных, а у 2/3 больных отмечалось улучшение гистологической картины (рис. 4) [27]. Сохраняется ли достигнутый ответ после окончания лечения, пока неясно (больные продолжают терапию), однако на фоне приема адефовира в течение почти 5 лет у значительной части больных сохраняется ремиссия воспалительного процесса и уменьшение фиброза печени.

В настоящее время адефовир является препаратом выбора при **реактивации гепатита В на фоне развития YMDD-мутантных штаммов HBV**, устойчивых к ламивудину [28].

Несомненным преимуществом адефовира перед ламивудином является меньшая частота развития устойчивости к препарату. Частота возникновения **мутантных штаммов N236T** (замена аспарагина[N] на треонин[T] в позиции 236 D-участка ДНК-полимеразы вируса) или **A181V** (замена аденина[A] на валин[V] в позиции 181 В-участка ДНК-полимеразы вируса) составляет 29% при 5-летнем приеме препарата (рис. 5) [27]. При этом адефовир-индуцированные мутантные штаммы HBV чувствительны к ламивудину [29].

Адефовир, как и ламивудин, отличается хорошим профилем **безопасности** (переносимость и побочные эффекты не отличаются от таковых при приеме плацебо). Ухудшение функции почек (незначительный подъем уровня креатинина в сыворотке крови) у ряда больных отмечалось при приеме больших доз препарата (30 мг/сут), а при использовании терапевтической дозы (10 мг/сут) таких изменений не наблюдалось.

Энтекавир

Энтекавир (Бараклуд) – нуклеозидный аналог гуанозина, зарегистрирован FDA США для лечения ХГ-В в марте 2005 г. Препарат выпускается в виде таблеток (0,5 и 1 мг) и сиропа для приема внутрь (1 мл содержит 0,05 мг энтекавира). Энтекавир применяется в дозе 0,5 мг/сут и 1 мг/сут (у больных с исходной резистентностью к ламивудину). У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

Как показали первые исследования, энтекавир превосходит адефовир и ламивудин по противовирусной активности и профилю резистентности.

У больных **HB_eAg-позитивным ХГ-В** при лечении в течение года продемонстрировано, что энтекавир обладает более выраженной противовирусной активностью в сравнении с ламивудином: уровень ДНК HBV

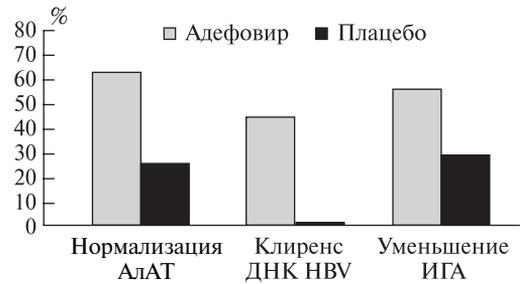


Рис. 4. Эффективность адефовира при лечении HB_eAg-негативного ХГ-В в течение 12 мес.

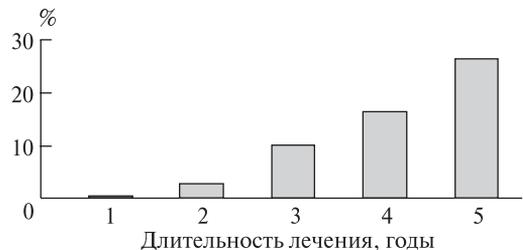


Рис. 5. Частота развития мутантных штаммов HBV при лечении адефовиром.

(\log_{10} числа копий в 1 мл) снизился на 6,9 и 5,4; клиренс ДНК HBV (<300 копий/мл) достигнут в 67 и 36% случаев, а сероконверсия HB_eAg – в 21 и 18%. С увеличением длительности лечения до 2 лет частота сероконверсии HB_eAg увеличивалась до 31% [30].

Более высокая эффективность энтекавира в сравнении с ламивудином (при лечении в течение года) отмечена и у больных с **HB_eAg-негативным гепатитом ХГ-В**: частота клиренса ДНК HBV (<300 копий/мл) составила 90 и 72%, степень снижения уровня виремии (\log_{10}) – 5,0 и 4,5; нормализация уровней АлАТ произошла у 78 и 71% пациентов [31].

Предварительные результаты показывают более высокую противовирусную активность энтекавира и в сравнении с адефовиром: степень снижения виремии (\log_{10}) за 24 нед лечения у больных HB_eAg-положительным гепатитом В составила 6,97 и 4,84 [32].

Несомненным преимуществом энтекавира наряду с более высокой противовирусной активностью является отличный **профиль резистентности**: в течение 2 лет применения препарата у не леченных ранее больных не отмечено появления мутантных устойчивых штаммов HBV. Развитие резистентности к энтекавиру отмечено только при лечении больных с исходной резистентностью к ламивудину: 7 и 9% при лечении в течение 1 и 2 лет [33].

Телбивудин

Телбивудин (Тизека) – нуклеозидный аналог тимидина (L-деокситимидин) – зарегистрирован FDA США для лечения ХГ-В в октябре 2006 г. Препарат применяется в дозе 600 мг/сут внутрь.

Как показало крупное рандомизированное многоцентровое исследование GLOBE, телбивудин обладает более выраженной противовирусной активностью и реже вызывает появление YMDD-мутантных штаммов HBV, чем ламивудин [34].

При лечении в течение 2 лет больных **HB_eAg-положительным ХГ-В** показано преимущество телбивудина перед ламивудином в отношении клиренса ДНК HBV (56 против 39%, $p < 0,05$), степени снижения виремии (\log_{10} 5,7 против 4,4; $p < 0,05$) и сероконверсии HB_eAg (30 против 25%). Аналогичные данные были получены и при лечении **HB_eAg-негативных** больных: частота клиренса ДНК HBV и степень снижения виремии (\log_{10}) составили 82 против 57% и 5,0 против 4,2. Кроме того, телбивудин обладает лучшим профилем резистентности, чем ламивудин: частота развития устойчивых штаммов HBV при терапии в течение 2 лет составила 8,6 и 21,6% у больных HB_eAg-негативным и HB_eAg-положительным ХГ-В соответственно.

В проспективном рандомизированном исследовании у больных HB_eAg-положительным гепатитом В показано преимущество телбивудина перед адефовиром: частота клиренса HB_eAg и ДНК HBV (<300 копий/мл) составила 31 против 20% и 58 против 39% соответственно [35].

Таким образом, для лечения хронического гепатита В во многих странах мира зарегистрировано 4 препарата ННА (ламивудин, адефовир, энтекавир и телбивудин). Анализ большинства исследований позволяет говорить о том, что наибольшей противовирусной активностью обладают телбивудин и энтекавир, а наилучшим профилем резистентности – энтекавир. У больных с исходной резистентностью к ламивудину наиболее оправдано применение адефовира.

В настоящее время проходит исследование целый ряд перспективных нуклеозидных/нуклеотидных аналогов (в частности, прадефовир, тенофовир, эмтрицитабин и клевудин), которые, вероятно, расширят возможности лечения ХГ-В.

Список литературы

1. Blumberg B.S. Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. V. 94. P. 7121–7124.
2. McKenzie R., Fried M.W., Sallie R. et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU) an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. P. 1099–1103.
3. Marcellin P., Pouteau M., Lorient M.A. et al. Adenine arabinoside 5-monophosphate in patients with chronic hepatitis B: comparison of the efficacy in patients with high and low viral replication // Gut. 1995. V. 36. P. 422–426.
4. Korba B.E., Milman G. A cell culture assay for compounds which inhibit hepatitis B virus replication // Antiviral Res. 1991. V. 15. P. 217–228.
5. de Man R.A., Marcellin P., Habal F. et al. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of 12-month famciclovir treatment in patients with chronic hepatitis B e antigen-positive hepatitis B // Hepatology. 2000. V. 32. P. 413–417.
6. Wolters L.M., Honkoop P., Niesters H.G. et al. Efficacy of famciclovir treatment in chronic hepatitis B patients with different mutations at position 552 of DNA polymerase gene // J. Hepatology. 1998. V. 28. P. 909–910.
7. Lai C.L., Chen R.W., Leung N.W. et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. 1998. V. 339. P. 61–68.
8. Guan R., Lai C.L., Liaw Y.F. et al. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B // J. Gastroenterol. Hepatol. 2001. V. 16. Suppl. 1. P. 60–61.
9. Jonas M.M., Kelly D.A., Mizerski J. et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. 2002. V. 346. P. 1706–1708.
10. Chien R.N., Liaw Y.F., Atkins M. et al. Pretherapy alanine aminotransferase level as a determinant for HBeAg seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B // Hepatology. 1999. V. 30. P. 770–774.
11. Ryu S.H., Chung Y.H., Choi M.N. et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study // J. Hepatol. 2003. V. 39. P. 614–619.
12. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update of recommendations // Hepatology. 2004. V. 39. P. 857–861.
13. Tassopoulos N.C., Volpes R., Pastore G. et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (pre-core mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine precore mutant study group // Hepatology. 1999. V. 29. P. 889–896.
14. Buti M., Cotrina M., Jardi R. et al. Two years of lamivudine therapy in anti-HBe-positive patients with chronic hepatitis B // J. Viral Hepat. 2001. V. 8. P. 270–273.
15. Villeneuve J.P., Condreay L.D., Heathcote E.J. et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B // Hepatology. 2000. V. 31. P. 207–210.
16. Fontana J., Perillo R., Hann H. et al. Determinants of survival in 133 patients with decompensated chronic hepatitis B treated with lamivudine (abstract) // Hepatology. 2000. V. 32. P. 221.
17. Yao F.Y., Terrault N.A., Freise C. et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B virus infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort // Hepatology. 2001. V. 34. P. 411–417.
18. Perrillo R.P., Wright T., Rakela J. et al. A multicenter United States–Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B // Hepatology. 2001. V. 33. P. 424–432.
19. Marcello P., Fedele D.M., Giovanni D.R. et al. Efficacy of lamivudine to prevent hepatitis reactivation in hepatitis B virus infected patients treated for non-Hodgkin lymphoma // Blood. 2002. V. 99. P. 724–725.
20. Chayama K., Suzuki Y., Kobayashi M. et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy // Hepatology. 1998. V. 27. P. 1711–1716.
21. Allen M.I., Deslauriers M., Andrews C.W. et al. Identification and characterization of mutations

- in hepatitis B virus resistant to lamivudine // *Hepatology*. 1998. V. 27. P. 1670–1677.
22. Atkins M., Hunt C.M., Brown N. et al. Clinical significance of YMDD mutant hepatitis B virus (HBV) in a large cohort of lamivudine-treated hepatitis B patients // *Hepatology*. 1998. V. 28. P. 319.
 23. Perrillo R.P., Lai C.L., Liaw Y.F. et al. Predictors of HbeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B // *Hepatology*. 2002. V. 36. P. 186–190.
 24. Honkoop P., de Man R.A., Heijtkink R.A. et al. Hepatitis B reactivation after lamivudine // *Lancet*. 1995. V. 346. P. 1156–1157.
 25. Liaw Y.F. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002. V. 17. Suppl. 1. P. 333–337.
 26. Marcellin P., Chang T., Lim S. et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HbeAg+ chronic hepatitis B patients // *J. Hepatol.* 2005. V. 42. P. 31.
 27. Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Chang T.T. et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy // *Hepatology*. 2005. V. 42. P. 754.
 28. Peters M.G., Hann H.W., Martin P. et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B // *Gastroenterology*. 2004. V. 126. P. 91–101.
 29. Yang H., Westland C.E., Delaney W.E. et al. Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil for up to 60 weeks // *Hepatology*. 2002. V. 36. P. 464–473.
 30. Gish R., Chang T., de Man R.A. et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 week treatment in HBeAg+ chronic hepatitis B patients // *Hepatology*. 2005. V. 42. P. 267.
 31. Lai C.L., Shouval D., Lok A.S. et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* 2006. V. 354. P. 1011–1026.
 32. Leung N., Peng C.-Y., Sollano J. et al. Entecavir results in greater HBV DNA reduction vs adefovir in chronically infected HBeAg (+) antiviral-naive adults: 24 week results (E.A.R.L.Y. study) // Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27–31, 2006. Boston, 2006. Abstr. 982.
 33. Colonna R.J., Rose R., Levine S. et al. Entecavir two years resistance update: no resistance observed in nucleoside naive patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients // *Hepatology*. 2005. V. 42. P. 573–574.
 34. Lai C., Gane E., Hsu C. et al. Two-year results from GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LdT) vs lamivudine // Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27–31, 2006; Boston. Abstr. 91.
 35. Bzowej H., Chan H., Lai C. et al. A randomized trial of telbivudine (LdT) vs adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: final week 52 results // Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27–31, 2006; Boston. Abstr. 1005.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” — 60 руб., на один номер — 30 руб.
Подписной индекс 20832.