

Рекомендации по диагностике и лечению хронического гепатита В (часть 2)*

 И.Г. Никитин

Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета РГМУ

Противовирусная терапия хронического гепатита В

Интерферон-α

Интерферон-α обладает прямым противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным эффектами при **хроническом гепатите В (ХГВ)**. Интерферон-α демонстрирует эффективную супрессию репликации вируса гепатита В (HBV), хотя его эффективность неодинакова в различных клинических группах пациентов с ХГВ. Стандартная схема терапии ХГВ интерфероном-α — 5–6 млн. МЕ ежедневно на протяжении 6–12 мес.

НВеAg-позитивный ХГВ

Пациенты с интермиттирующим повышением уровня АлАТ составляют наибольшую группу среди пациентов с ХГВ. Метаанализ показывает, что вирусологический ответ, ассоциированный с применением интерферона-α, значительно выше, чем в контрольной группе нелеченых пациентов. Наилучший ответ достигается у пациентов с исходно невысокой вирусной нагрузкой и А-генотипом вируса.

Пациенты с нормальным уровнем АлАТ — это пациенты, инфицированные в детском или юношеском возрасте. НВеAg-сероконверсия при терапии интерфероном-α в этой группе встречается не более чем в 10% случаев.

У детей эффективность интерферона-α сопоставима с таковой у взрослых, однако

многие дети получили HBV перинатально, тогда частота НВеAg-сероконверсии у них не превышает 10%.

НВеAg-негативный ХГВ

Метаанализ многих клинических исследований показывает, что частота подавления репликации HBV ДНК в конце курса терапии может составлять 40–90% по сравнению с 0–37% у нелеченых пациентов, однако практически у половины из пролеченных интерфероном-α пациентов впоследствии возникает рецидив. Более продолжительная терапия (24 мес) ассоциирована с меньшей частотой рецидивов по сравнению со стандартными схемами (6–12 мес). Повторные курсы интерферона-α у пациентов с предшествовавшим рецидивом после такой терапии могут привести к стойкому подавлению репликации HBV ДНК.

Декомпенсированный цирроз печени

Около 20–40% пациентов с хроническим НВеAg-негативным ХГВ имеют признаки развивающегося **цирроза печени (ЦП)**. При наличии признаков декомпенсации ЦП терапия интерфероном-α сопряжена с рядом серьезных нежелательных эффектов (усугубление декомпенсации, бактериальный перитонит и т.д.) даже при использовании небольших доз препарата. Однако имеются и данные об эффективности интерферона-α у пациентов на ранних стадиях ЦП: частота декомпенсации у таких пациентов в последующем значительно ниже по сравнению с нелечеными пациентами.

* Часть 1 см. Лечебное дело. 2008. № 2. С. 32–38.

Пегилированный интерферон-α

Пегилированный (ПЭГ) интерферон-α обладает теми же эффектами, что и обычный интерферон-α, но в силу особенностей своей фармакокинетики и фармадинамики способен сильнее подавлять вирусную репликацию. В США для лечения ХГВ разрешен к применению только ПЭГ-интерферон-α_{2a}.

Частота сероконверсии по HBeAg у позитивных пациентов может достигать 38%. Среди HBeAg-негативных пациентов комбинированный ответ на лечение (неопределяемый уровень HBV ДНК и нормальный уровень АлАТ) может наблюдаться у 20%. Терапия ПЭГ-интерфероном-α_{2a} значительно эффективнее у пациентов с генотипами А и В, чем с генотипами С и D.

К **нежелательным эффектам** интерферона-α относятся нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, кожный зуд, у части пациентов усугубляется цитоллиз.

Ламивудин

Монотерапия ламивудином эффективно подавляет репликацию HBV. Частота HBeAg-сероконверсии после года терапии ламивудином сопоставима с 16-недельным курсом терапии стандартным интерфероном-α, но ниже, чем после годичного курса терапии ПЭГ-интерфероном-α.

HBeAg-позитивный ХГВ

Как показано в крупномасштабных клинических исследованиях (n = 731), у **пациентов с персистирующим повышением уровня АлАТ**, ранее не получавших терапии, после лечения ламивудином в течение 1 года сероконверсия по HBeAg произошла в 16–18% случаев по сравнению с 4% среди нелеченых пациентов. Гистологическое улучшение (редукция воспаления в печени более чем на 2 пункта) встречалось в среднем у 56% пациентов по сравнению с 23% в группе контроля. В дальнейшем было показано, что частота сероконверсии прямо

пропорциональна длительности использования ламивудина.

У **пациентов с нормальным уровнем АлАТ** частота HBeAg-сероконверсии значительно меньше, чем в предыдущей группе, составляя около 17–19% после 3 лет терапии.

У **детей**, по данным 52-недельного рандомизированного контролируемого исследования, частота HBeAg-сероконверсии составляет в среднем 22% по сравнению с группой плацебо (p = 0,06). Частота сероконверсии у детей повышается до 34% после 2 лет терапии, однако частота развития резистентности к ламивудину составила 19, 49 и 64% после 1, 2 и 3 лет терапии.

HBeAg-негативный ХГВ

Многочисленные исследования показывают, что использование ламивудина в этой популяции с 65–70% частотой приводит к подавлению репликации HBV ДНК в конце первого года терапии, однако почти у 90% пациентов после отмены лечения происходит возврат репликации вируса. Попытки увеличить продолжительность лечения не влияли на частоту рецидивов после его отмены.

Резистентность к интерферону-α

Многоцентровые исследования продемонстрировали, что у пациентов, резистентных к лечению “коротким” интерфероном-α, частота HBeAg-сероконверсии при использовании ламивудина (в монотерапии – 18%, в комбинации с “коротким” интерфероном-α – 13%) не отличалась от группы плацебо (12%).

Компенсированный ЦП

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ламивудин получал 651 пациент азиатской популяции. Группа была HBeAg-позитивной и имела вирусную нагрузку >10⁵ копий/мл, а также проявления мостовидного фиброза или цирроза с компенсированной функцией печени. Ухудшение

градации по Чайлду–Пью произошло у 7,8% по сравнению с 17,7% в группе плацебо ($p = 0,001$), а **гепатоцеллюлярная карцинома** (ГЦК) развилась у 3,9 и 7,4% ($p = 0,047$). У 51% пациентов сохранялось стойкое подавление репликации HBV ДНК после отмены терапии. Таким образом, назначение ламивудина в обозначенной HBeAg-позитивной популяции пациентов с продвинутой морфологической стадией заболевания кажется оправданным.

Декомпенсированный ЦП

Ламивудин у этой группы пациентов характеризуется хорошей переносимостью и может стабилизировать прогрессирующее ухудшение функции печени (например, ожидающих трансплантацию печени). Однако уменьшения частоты развития ГЦК в этой группе пациентов даже при улучшении функции печени на фоне терапии не выявлено.

Длительность ответа на лечение

В среднем назначение ламивудина у пациентов, достигших сероконверсии по HBeAg, в 77% случаев характеризуется комбинированным ответом со средней продолжительностью 37 мес (5–46 мес). В азиатской популяции этот показатель несколько ниже (хотя это может быть связано с меньшей продолжительностью лечения в этих исследованиях). В целом длительность ответа на лечение ламивудином прямо пропорциональна частоте достижения HBeAg-сероконверсии.

Среди HBeAg-негативных пациентов частота сопоставимого по длительности комбинированного ответа после 1 года лечения ламивудином не превышает 10%.

Резистентность к ламивудину

Наиболее специфичной и распространенной мутацией, ассоциированной с назначением ламивудина, является YMDD-мутация гена ДНК-полимеразы HBV. Генотипическая резистентность вы-

является у 14–32% пациентов после 1 года лечения ламивудином и у 50–70% — после 5 лет терапии. С развитием мутации ассоциированы длительность терапии, высокий исходный уровень HBV ДНК и отсутствие быстрого снижения вирусемии в начале проводимого лечения. Развитие резистентности приводит к вирусологическому прорыву на фоне терапии, сопровождающемуся биохимическим и морфологическим ухудшением.

Режим дозирования

Обычно ламивудин назначается в дозе 100 мг ежедневно, доза может быть снижена в зависимости от уровня клубочковой фильтрации. Конечная цель лечения HBeAg-позитивного ХГВ — сероконверсия в anti-HBe. Обычно после появления антител и исчезновения HBeAg терапию продолжают еще в среднем 6–8 мес (консолидирующая терапия). Более длительное (но, к сожалению, неопределенно долгое) лечение может быть рекомендовано пациентам, у которых не происходит сероконверсии, однако при этом необходимо помнить о риске селекции мутантных штаммов.

Адефовир

Адефовира дипивоксил (пролекарство адефовира) — пероральный препарат, который является нуклеозидным аналогом адеозинмонофосфата. Адефовир обладает способностью ингибировать как обратную транскриптазу, так и HBV-полимеразу. В исследованиях *in vitro* препарат показал свою эффективность в отношении как “дикого”, так и ламивудинрезистентного варианта HBV.

HBeAg-позитивный ХГВ

В рандомизированных исследованиях продолжительностью 48 нед ($n = 515$) гистологическое улучшение было отмечено у 53 и 59% пациентов, получавших адефовир в дозе 10 или 30 мг, тогда как в группе пла-

цебо — у 25% ($p < 0,001$). Частота HBeAg-сероконверсии составила 12, 14 и 6% соответственно, снижение уровня HBV ДНК — 3,5; 4,8 и 0,6 lg (копий/мл), а уровень АлАТ нормализовался у 48, 55 и 16% ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). При этом было установлено, что наиболее приемлемым профилем безопасности обладает доза адефовира 10 мг.

HBeAg-негативный ХГВ

У 184 пациентов оценивалась эффективность годичной терапии адефовиром (10 мг/сут) в сравнении с плацебо. Гистологическое улучшение наблюдалось у 64 против 33%, нормализация концентрации АлАТ — у 72 против 29%, неопределяемый уровень HBV ДНК — у 51 против 0% ($p < 0,001$). Большая продолжительность приема адефовира увеличивает долю пациентов с неопределяемым уровнем HBV ДНК до 70%.

Декомпенсированный ЦП

Адефовир не может рассматриваться как препарат первой линии у пациентов с декомпенсированным ЦП. Однако препарат перспективен у пациентов с трансплантированной печенью или ожидающих трансплантацию. У 128 пациентов с декомпенсированным ЦП и 196 пациентов с возвратным гепатитом В после трансплантации назначение адефовира ассоциировалось со снижением уровня HBV ДНК на 3–4 lg. После 48 нед лечения в этих группах неопределяемый уровень HBV ДНК и нормальная концентрация АлАТ были достигнуты у 81% пациентов до трансплантации и у 34% пациентов в посттрансплантационном периоде. Градация по шкале Чайлда–Пью уменьшилась у 90% пациентов в течение 1 года лечения до трансплантации, а увеличение предстоящей продолжительности жизни на 1 год отмечено у 84% пациентов в претрансплантационном периоде и у 93% пациентов в посттрансплантационном периоде.

Компенсированный ЦП

Добавление адефовира к терапии ламивудином не обладало существенными преимуществами по сравнению с монотерапией адефовиром в этой группе пациентов. У ламивудинрезистентных пациентов добавление к лечению адефовира ассоциировалось с достоверно большей частотой развития специфической резистентности к адефовиру.

Коинфекция ВИЧ и HBV

Добавление адефовира способствует достоверному и выраженному снижению уровня HBV ДНК, в том числе и у пациентов, получающих ламивудин в дозе 150 мг в составе высокоактивной антиретровирусной терапии.

Длительность ответа на лечение

Длительность периода достижения HBeAg-сероконверсии при назначении адефовира составляет в среднем 80 нед (30–193), стойкость достигнутых результатов продолжает изучаться. Частота комбинированного ответа после отмены адефовира, применявшегося в течение 1 года, составляет около 8%. Исчезновение HBsAg отмечено у 5% пациентов, принимавших адефовир в течение 4–5 лет, что не отличалось от популяционной выборки пациентов, не получавших терапии. В то же время длительная терапия адефовиром ассоциировалась с достоверным улучшением гистологических параметров воспаления и фиброза.

Резистентность к адефовиру

Резистентность к адефовиру развивается значительно медленнее и с меньшей частотой, чем к ламивудину. Специфическая мутация при назначении адефовира связана с заменой аспарагина на треонин N236T и аланина на валин или треонин A81V/T. По обобщенным данным 5 исследований к 192-й неделе лечения мутации к адефовиру развиваются в 19% случаев. У HBeAg-нега-

тивных пациентов генотипическая резистентность к адефовиру через 1, 2, 3, 4 и 5 лет формируется в 0, 3, 11, 18 и 29% случаев. Исследования с использованием высокочувствительных и высокоспецифичных методов секвенирования показывают возможность развития генотипической резистентности к адефовиру у 20% пациентов уже через 1 год его использования, преимущественно среди лиц с имеющейся резистентностью к ламивудину.

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза адефовира для взрослого пациента с нормальной функцией почек составляет 10 мг. Адефовир (как и ламивудин) следует применять еще в течение 6 мес после достижения сероконверсии у HBeAg-позитивных пациентов. Около 30% пациентов, не получавших ранее нуклеозидные аналоги, не отвечают на адефовир, что выражается в отсутствии снижения уровня HBV ДНК более чем на 2 lg после 6 мес лечения. Препаратами эффективности лечения адефовиром являются генотип HBV и исходная концентрация HBV ДНК. Основным побочным эффектом адефовира — потенциальная нефротоксичность, что требует тщательного динамического исследования функции почек, особенно у пациентов с ЦП.

Энтекавир

Энтекавир — карбоциклический аналог 2'-деоксигуанозина, ингибирует синтез HBV ДНК через три различных пути: прайминг ДНК-полимеразы, обратную транскрипцию негативной цепи ДНК от прегеномной РНК и синтез позитивной цепи ДНК. Исследования *in vitro* показали существенное превосходство противовирусного действия энтекавира по сравнению с ламивудином и адефовиром в отношении как “дикого” штамма HBV, так и ламивудинрезистентного.

HBeAg-позитивный ХГВ

Клинические рекомендации базируются на результатах клинических исследований у более чем 720 пациентов с компенсированной функцией печени, которые получали энтекавир 0,5 мг/сут или ламивудин 100 мг/сут. Через 48 нед терапии выявилось превосходство энтекавира: гистологическое улучшение — 72 против 62%, биохимическое — 68 против 60%, вирусологическое — неопределяемый уровень HBV ДНК — 67 против 32%. Однако частота сероконверсии по HBeAg в группах была сходной (21 и 18%). У пациентов с сохраняющимся HBeAg к концу 1 года лечения продолжение терапии энтекавиром еще на 1 год привело к увеличению частоты сероконверсии на 11%. Неопределяемый уровень HBV ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) через 2 года лечения был достигнут у 81 и 39% пациентов, а нормализация уровня АлАТ — у 79 и 68%.

HBeAg-негативный ХГВ

Клинические рекомендации базируются на данных исследования у 684 пациентов с компенсированной функцией печени, которые получали те же дозы энтекавира и ламивудина. К 48-й неделе лечения энтекавир демонстрировал существенно более высокие результаты в отношении гистологического (70 против 61%), вирусологического (90 против 72%) и биохимического (78 против 70%) ответа.

Декомпенсированный ЦП

Исследования, оценивающие профиль клинической безопасности и переносимость препарата у пациентов с декомпенсированным ЦП и возвратным гепатитом В после трансплантации, еще продолжаются.

Ламивудинрезистентный гепатит В

Показано, что наиболее эффективная доза энтекавира в отношении ламивудинрезистентного штамма HBV — 1,0 мг/сут. В данной группе пациентов энтекавир обла-

дал более высокой эффективностью по сравнению с продолжением приема ламивудина в отношении гистологического (55 против 28%), вирусологического (21 против 1%) и биохимического (75 против 23%) ответа.

Адефовиррезистентный ХГВ

Эффективность энтекавира в отношении адефовиррезистентных штаммов HBV продемонстрирована в основном *in vitro*. Широкомасштабных клинических исследований, касающихся оценки эффективности энтекавира у адефовиррезистентных пациентов с ХГВ, к настоящему времени не проводилось.

Длительность ответа на терапию

Пациенты, у которых HBeAg-сероконверсия произошла в течение первого года лечения энтекавиром, после отмены лечения более чем в 70% случаев оставались HBeAg-негативными (консолидирующая терапия в этих исследованиях не использовалась). Длительность ответа среди HBeAg-негативных пациентов была ниже, но всё же выше, чем у пациентов, получавших ламивудин.

Резистентность к энтекавиру

Вирусологический прорыв при приеме энтекавира был отмечен не более чем у 3% пациентов к 96-й неделе непрерывного лечения. Среди ламивудинрезистентных пациентов резистентность к энтекавиру развивалась у 1%, а вирусологический прорыв был отмечен у 7% к 48-й неделе лечения.

In vitro было показано, что мутации в позициях 169, 184, 202 и 250 не ассоциированы со значительным снижением чувствительности к энтекавиру, но если эти мутации сочетаются со специфической мутацией к ламивудину, тогда чувствительность вируса к энтекавиру падает более чем в 200 раз. Ламивудин должен быть отменен, если в связи с развившейся мутацией к лечению добавляется энтекавир, поскольку совместное использование этих нуклео-

зидных аналогов существенно повышает риск развития специфической мутации к энтекавиру. В небольших исследованиях (в основном *in vitro*) была обнаружена возможность преодолеть резистентность к энтекавиру путем назначения адефовира, однако эти данные нуждаются в клиническом подтверждении.

Режим дозирования

Стандартная дозировка энтекавира у пациентов, ранее не получавших аналоги нуклеозидов, составляет 0,5 мг/сут. У пациентов с резистентностью к ламивудину доза энтекавира должна быть увеличена до 1,0 мг/сут.

Предикторы ответа на лечение

Предикторами ответа на лечение энтекавиром являются исходная вирусная нагрузка и уровень АлАТ в крови. Различные генотипы HBV обладают сходной высокой чувствительностью к препарату. Препарат имеет высокий профиль безопасности при длительном использовании (хотя он продолжает изучаться).

Телбивудин

Телбивудин (L-дезокситимидин) — нуклеозидный аналог с потенциальной противовирусной активностью в отношении HBV. Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали, что телбивудин по своему противовирусному действию значительно превосходит ламивудин. Однако, как и для многих других нуклеозидных аналогов, терапия телбивудином может приводить к развитию специфической мутации, которая может быть перекрестной с мутацией к ламивудину. Вот почему монотерапия телбивудином имеет ограниченное значение в терапии ХГВ.

HBeAg-позитивный ХГВ

При сравнении эффективности телбивудина и ламивудина (n = 921) неопределяемый методом ПЦР уровень HBV ДНК от-

мечался у 60 и 40% пациентов к концу первого года лечения, через 2 года — у 54 и 38%. Однако достоверной разницы по частоте потери HBeAg в группах выявлено не было: 26 и 23% к концу первого года терапии, 34 и 29% к концу второго года.

HBeAg-негативный ХГВ

В клиническом исследовании (446 пациентов) было показано превосходство телбивудина перед ламивудином по вирусологическому ответу: неопределяемый методом ПЦР уровень HBV ДНК достигнут у 88 и 71% пациентов к концу первого года лечения, к концу второго года лечения — у 79 и 53%. Различия по частоте нормализации уровня АЛАТ были достоверны лишь к концу второго года лечения: 75 и 67%.

Резистентность к телбивудину

Специфическая мутация, ассоциированная с резистентностью к телбивудину, встречается среди HBeAg-позитивных пациентов у 4,4 и 21,6% к концу первого и второго года лечения, а среди HBeAg-негативных пациентов — у 2,7 и 8,6%. Телбивудин может вызывать и мутацию, схожую с таковой при назначении ламивудина, — YMDD.

Режим дозирования

Одобренная к применению при лечении ХГВ доза телбивудина составляет 600 мг/сут, ее следует уменьшить при выявлении признаков почечной недостаточности.

Предикторы ответа на терапию

Предиктором эффективности телбивудина (равно как и предиктором возможного развития мутации) служит ответ на терапию к 24-й неделе лечения.

Другие препараты для терапии ХГВ

Эмтрицитабин

Эмтрицитабин подавляет репликацию ВИЧ и HBV. Поскольку структурно эмтри-

цитабин весьма схож с ламивудином, лечение эмтрицитабином может вести к селекции похожих мутантных штаммов HBV. В одном из исследований (n = 248) назначение эмтрицитабина в дозе 200 мг/сут привело через 48 нед к значительному улучшению гистологических показателей (62 против 25% в группе плацебо), вирусологическому (неопределяемый методом ПЦР уровень HBV ДНК у 54 и 2%) и биохимическому (65 против 25%) ответу. При этом частота сероконверсии по HBeAg не различалась между группами, составив в среднем 12%. Резистентные мутации по типу YMDD развились у 13% пациентов.

Тенофовир

В структурном отношении тенофовир очень похож на адефовир, и в исследованиях *in vitro* показано практически идентичное противовирусное действие этих препаратов. Поскольку тенофовир обладает меньшей потенциальной нефротоксичностью, он может быть использован в более высокой дозе — 300 мг/сут (по сравнению с 10 мг/сут у адефовира), что отчасти может объяснять более высокую противовирусную активность тенофовира.

Ретроспективный анализ клинических исследований тенофовира у пациентов с ВИЧ-инфекцией, включая пациентов с коинфекцией HBV, демонстрирует значительную супрессию репликации HBV ДНК. В проспективном рандомизированном исследовании тенофовира у 52 пациентов с коинфекцией ВИЧ/HBV показано более выраженное подавление репликации HBV ДНК по сравнению с адефовиром. У пациентов с ХГВ описаны случаи вирусологического прорыва при замене по той или иной причине тенофовира адефовиром и, наоборот, стойкое подавление репликации HBV ДНК при замене адефовира тенофовиром. Тенофовир хорошо переносится, хотя при его использовании был отмечен случай развития синдрома Фанкони и различные варианты почечной дисфункции.

Клевудин

Клевудин — пиримидиновый нуклеозидный аналог, эффективно ингибирующий репликацию HBV ДНК *in vitro*. Клинические исследования показывают, что ежедневное использование клевудина в дозе 30 мг на протяжении 24 нед характеризуется хорошей переносимостью. К концу лечения уровень HBV ДНК становился неопределяемым методом ПЦР в 59% случаев среди HBeAg-положительных пациентов и в 92% — среди HBeAg-негативных пациентов; данный эффект сохранялся в течение 24 нед после отмены терапии. Однако в сравнении с плацебо клевудин не обнаружил преимуществ по частоте HBeAg-сероконверсии. Клевудин может приводить к развитию YMDD-мутаций.

Тимозин

Тимические пептиды могут стимулировать функцию Т-лимфоцитов. Клинические исследования показывают удовлетворительную переносимость тимозина, однако данные о его эффективности чрезвычайно противоречивы.

Комбинированное лечение

Принципы комбинированной терапии при инфекции ВИЧ или вирусом гепатита С в настоящее время уже не вызывают никаких сомнений. С другой стороны, стремясь повысить эффективность лечения при использовании комбинации нескольких лекарственных средств, необходимо помнить о потенциальном усилении токсичности и увеличении стоимости лечения, а также о возможных нежелательных взаимодействиях между препаратами.

В настоящее время имеются следующие данные:

- комбинация ламивудина со стандартным или ПЭГ-интерфероном- α не продемонстрировала преимуществ перед монотерапией стандартным или ПЭГ-интерфероном- α ;

- при использовании комбинации ламивудина и адефовира не получено убедительных данных в пользу усиления противовирусной активности или уменьшения риска селекции ламивудинрезистентных мутаций;
- для комбинации ламивудина и телбивудина пока доступны данные только одного исследования, показавшего ее достоверные преимущества перед монотерапией телбивудином по всем параметрам — гистологической динамике, степени супрессии репликации HBV ДНК и нормализации уровня АлАТ.

Показания к лечению при ХГВ и используемые лекарственные препараты

HBeAg-положительный ХГВ

Уровень АлАТ повышен более чем в 2 раза по сравнению с нормой ($>2N$), биопсия демонстрирует картину умеренного или выраженного гепатита, уровень HBV ДНК $>20\,000$ МЕ/мл:

- данная категория пациентов подлежит лечению;
- лечение может быть отложено на 3–6 мес у пациентов с компенсированным заболеванием ввиду возможности спонтанной сероконверсии в anti-HBe;
- пациенты с признаками желтухи и персистирующим повышением АлАТ должны быть включены в терапию;
- лечение должно начинаться с разрешенных к использованию лекарственных препаратов, предпочтительнее — с ПЭГ-интерферона- α , адефовира или энтекавира.

Уровень АлАТ в норме или незначительно повышен ($<2N$):

- эти пациенты должны наблюдаться;
- пункционную биопсию печени желательно выполнить пациентам с флуктуирующими или минимально повышенными уровнями АлАТ, особенно если речь идет о пациенте старше 40 лет;

- лечение можно начинать, только если биопсия обнаруживает выраженное воспаление и фиброз ($>A2$; $>F2$).

Дети с повышением уровня АлАТ $>2N$:

- данная категория пациентов подлежит лечению, если биохимические сдвиги сохраняются дольше 6 мес;
- лечение может быть инициировано “коротким” интерфероном- α или ламивудином.

HBsAg-негативный вариант ХГВ

Уровень HBV ДНК $>20\,000$ МЕ/мл и повышение уровня АлАТ $>2N$:

- данная категория пациентов подлежит лечению;
- выполнение пункционной биопсии печени оправдано у пациентов с более низкими значениями HBV ДНК ($2000\text{--}20\,000$ МЕ/мл) и пограничными или минимально повышенными уровнями АлАТ;
- лечение может быть начато, если морфологическое исследование биоптата демонстрирует выраженное воспаление и фиброз ($>A2$; $>F2$);
- лечение должно начинаться с разрешенных к использованию лекарственных препаратов, но предпочтительнее — с ПЭГ-интерферона- α , адефовира или энтекавира (поскольку предполагается длительный курс терапии, необходимо выбрать наиболее подходящий из препаратов).

Особые категории пациентов

Пациенты с отсутствием ответа на интерферон- α :

- могут быть пролечены нуклеозидными аналогами, если пациент отвечает представленным выше критериям.

Пациенты, не достигшие ответа через 6 мес лечения нуклеозидными аналогами (снижение уровня HBV ДНК <2 lg):

- лечение должно быть приостановлено до появления альтернативных методов терапии.

Пациенты с вирусологическим прорывом на фоне терапии нуклеозидными аналогами:

- необходимо тщательно оценить комплайнс;
- необходимо выполнить тесты для выявления специфических мутаций или перекрестной резистентности (особенно если использовалось более одного нуклеозидного аналога);
- необходимо подобрать приемлемое лечение;
- если к назначению такой терапии изначально не было показаний и функция печени компенсирована, лечение может быть приостановлено для динамического наблюдения; к лечению можно приступить в случае, если будут прогрессировать воспаление и фиброз по данным биопсии печени.

Пациенты с развившейся резистентностью к ламивудину:

- если начато использование адефовира, то дальнейшее использование на его фоне уже применявшегося ламивудина (или телбивудина) остается целесообразным ввиду снижения риска реактивации вирусной репликации, печеночного воспаления и декомпенсации;
- если начато использование энтекавира, то дальнейшее использование ламивудина (или телбивудина) для предотвращения возможной резистентности к энтекавиру нецелесообразно.

Пациенты с развившейся резистентностью к адефовиру:

- если ранее не использовались другие нуклеозидные аналоги, возможно добавление ламивудина или энтекавира;
- если адефовир был назначен пациенту в связи с развившейся резистентностью к ламивудину, можно возобновить терапию ламивудином, но продолжительность такой тактики плохо прогнозируе-

ма из-за риска селекции ламивудинрезистентного штамма.

Пациенты с развившейся резистентностью к энтекавиру:

- возможно альтернативное использование адефовира.

Пациенты с компенсированным ЦП:

- лечение должно осуществляться у пациентов с повышенным уровнем АлАТ, а у пациентов с нормальными значениями АлАТ для старта терапии виремия должна составлять не менее 2000 МЕ/мл;
- предпочтительнее назначать нуклеозидные аналоги, поскольку первоначальное назначение интерферона- α или его отмена в последующем могут приводить к обострению гепатита;
- учитывая необходимость длительного лечения, предпочтительнее использовать адефовир или энтекавир.

Пациенты с декомпенсированным ЦП:

- интерферон- α и ПЭГ-интерферон- α не должны использоваться;
- лечение должно начинаться с нуклеозидных аналогов (в расчете на быстрое подавление репликации HBV ДНК и снижение риска развития резистентности);
- ламивудин и адефовир могут быть использованы в комбинации для снижения риска развития резистентности и достижения быстрой супрессии репликации HBV ДНК (теоретически ламивудин может быть заменен на телбивудин, но клинических данных для оценки эффективности такого лечения пока недостаточно);
- энтекавир может рассматриваться как предпочтительное лечение, однако данных для оценки его безопасности и эффективности у данной категории пациентов недостаточно;
- лечение должно осуществляться в кооперации с центром трансплантации.

Пациенты с “неактивным носительством” HBsAg:

- данная категория пациентов не подлежит специфическому противовирусному лечению, но пациентов следует активно наблюдать.

Режимы дозирования противовирусных препаратов

Интерферон- α и ПЭГ-интерферон- α_{2a} назначаются подкожно, нуклеозидные аналоги — перорально.

Интерферон- α и ПЭГ-интерферон- α_{2a} :

- интерферон- α назначается в дозе 5 млн. МЕ ежедневно или 10 млн. МЕ через день (у детей рекомендуемая доза — 6 млн. МЕ/м² через день, максимальная — 10 МЕ/м²);
- ПЭГ-интерферон- α_{2a} назначается в дозе 180 мкг 1 раз в неделю; для использования у детей в настоящее время пока не рекомендован;
- рекомендуемая продолжительность лечения HBeAg-позитивного ХГВ — 16–24 нед, при использовании ПЭГ-интерферона- α_{2a} — 48 нед;
- лечение хронического HBeAg-негативного ХГВ осуществляется в течение 48 нед (для обеих форм интерферона- α).

Ламивудин:

- рекомендуемая стандартная доза у взрослых с нормальной функцией почек — 100 мг/сут;
- при снижении клубочковой фильтрации <50 мл/мин рекомендовано уменьшить дозу препарата;
- рекомендуемая доза у детей — 3 мг/кг/сут (максимальная — 100 мг/сут);
- при ВИЧ/HBV-коинфекции доза должна составлять 300 мг/сут в составе высокоактивной антиретровирусной терапии.

Адефовир:

- рекомендуемая доза у взрослых с нормальной функцией почек — 10 мг/сут, до-

зу уменьшают при снижении клубочковой фильтрации <50 мл/мин.

Энтекавир:

- рекомендуемая доза у взрослых с нормальной функцией почек, не получавших ранее ламивудин, составляет 0,5 мг/сут;
- у пациентов с резистентностью к ламивудину доза составляет 1,0 мг/сут;
- при снижении клубочковой фильтрации <50 мл/мин дозу препарата уменьшают.

Телбивудин:

- рекомендуемая доза у взрослых с нормальной функцией почек — 600 мг/сут, ее уменьшают при снижении клубочковой фильтрации <50 мл/мин.

Продолжительность лечения нуклеозидными аналогами

HBsAg-позитивный ХГВ:

- лечение должно осуществляться до достижения сероконверсии, затем лечение продолжают еще в течение 6 мес после появления anti-HBe;
- необходим тщательный мониторинг состояния после прекращения терапии для максимально раннего выявления возможного обострения.

HBsAg-негативный ХГВ:

- теоретически лечение необходимо проводить до исчезновения HBsAg, однако на практике этой рекомендации не придерживаются, и пока точных критериев для определения длительности терапии не разработано.

Компенсированный ЦП:

- пациенты должны получать длительную противовирусную терапию, однако у HBsAg-позитивных пациентов лечение может быть приостановлено через 6 мес после сероконверсии, а у HBsAg-негативных пациентов — после исчезновения HBsAg (теоретически).

Декомпенсированный ЦП и возвратный гепатит В после трансплантации:

- противовирусная терапия должна проводиться пожизненно в тесном взаимодействии с центром трансплантации.

Пациенты с HBsAg, получающие иммуносупрессивную терапию:

- перед началом планируемой иммуносупрессивной терапии обязательно назначение противовирусной терапии для профилактики реактивации гепатита независимо от исходного уровня HBV ДНК;
- в качестве начального лечения может обсуждаться ламивудин, назначаемый за 2–4 нед перед планируемой химиотерапией, затем на весь период химиотерапии и в течение 6 мес после ее окончания;
- необходим тщательный мониторинг уровней АлАТ и HBV ДНК.

Публикация подготовлена по материалам практического руководства по лечению хронического гепатита В:

Lok A., McMahon B. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B // Hepatology. 2007. V. 45. P. 507–539.



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.