

Хронический вирусный гепатит В: проблемы и решения

27 июня 2008 г. в Киеве состоялось заседание экспертной комиссии по проблемам хронического вирусного гепатита В в Украине под эгидой «Новартис». Ведущие специалисты нашей страны собрались для того, чтобы обсудить важные вопросы диагностики и лечения этой патологии. Большое внимание было уделено применению в практике препарата СЕБИВО (телбивудин), производства «Новартис». Его появление подарил надежду пациентам с хроническим вирусным гепатитом В, а также новые возможности лечащим врачам. 30 апреля 2007 г. в ЕС одобрено применение СЕБИВО (телбивудина) как препарата первого ряда для лечения этой патологии у взрослых с компенсированными формами заболевания печени, что обосновано результатами исследования GLOBE. Уже накоплен первый опыт практического применения лекарственного средства и в Украине, что также стало предметом обсуждения экспертной комиссии.



Возглавили заседание экспертной комиссии **Вадим Шипулин**, заслуженный врач Украины, доцент кафедры терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, и **Игорь Зайцев**, профессор, доктор медицинских наук.

Вопросы, которые обсуждались экспертами: 1. Хронический вирусный гепатит В. Эпидемиология.

2. Хронический вирусный гепатит В. Состояние проблемы в инфектологии и гастроэнтерологии.

3. Современные подходы к лечению хронического вирусного гепатита В в мире.

4. Применение СЕБИВО в лечении хронического вирусного гепатита В.

5. Отбор больных. Проблемы с выявлением.

6. Скрининг. Принципы количественного исследования.

7. Обсуждение рекомендаций экспертной группы по улучшению диагностики и совершенствованию терапии хронического вирусного гепатита В. Дискуссия.

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В, (HBV-инфекция) клинически проявляется острым гепатитом, который у большинства больных протекает в безжелтушной форме и поэтому не диагностируется, а также хронической HBV-инфекцией, протекающей в виде хронического гепатита (активного, прогрессирующего заболевания печени) либо носительства вируса (относительно доброкачественного, медленно- или вообще не прогрессирующего процесса). При естественном течении (отсутствие лечения или его неэффективность) гепатит может прогрессировать в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному — состояния, сокращающие продолжительность жизни больных.

Опасность HBV-инфекции состоит в чрезвычайно широком ее распространении и высокой смертности как от фульминантного гепатита (особо тяжелая форма гепатита, характеризующаяся массивным некрозом гепатоцитов и развитием печеночной комы в течение 1–2 нед после первых клинических признаков заболевания), так и декомпенсации HBV-ассоциированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

По данным ВОЗ, 2 млрд из живущих ныне на Земле людей инфицированы вирусом гепатита В, из них у 360 млн заболевание перешло в хроническую форму; 520 тыс. человек ежегодно умирают от HBV-инфекции (52 тыс. — от острого гепатита В и 470 тыс. — от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы). Согласно статистике ВОЗ, в 2000 г. было зарегистрировано 5,2 млн новых случаев HBV-инфекции.

Распространенность HBV-инфекции и пути ее передачи варьируют в значительной степени. Украина, в числе других восточноевропейских, а также большинства средиземноморских государств и Индии, относится к странам с промежуточной частотой распространения хронического вирусного гепатита В.

Хронический вирусный гепатит В представляет также серьезную экономическую проблему. Например, в Италии ежегодные затраты на госпитализацию пациентов с хроническими формами HBV-инфекции составляют около 60 млн евро. В США средняя стоимость госпитализации в пересчете на 1 случай хронического вирусного гепатита В в 1999 г. составила 8464 дол., а на 1 случай цирроза печени — 14 063 дол. Чрезвычайно высокой остается стоимость трансплантации печени — 89 076 дол.

В лечении хронического вирусного гепатита В различают 2 основные группы препаратов — интерфероны, классифицируемые как иммуномодуляторы, и нуклеозидные/нуклеотидные аналоги.

Первым лекарственным средством, одобренным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) в 1992 г., стала рекомбинантная форма интерферона- $\alpha 2\beta$ (Intron A, «Schering-Plough»). Эффективность интерферона при хроническом вирусном гепатите В связана с его иммуномодулирующим и противовирусным действием. Преимуществами интерферона являются строго очерченная продолжительность лечения, отсутствие резистентности к нему, высокая частота устойчивого ответа на лечение, сохраняющаяся после отмены препарата. К существенным недостаткам относятся высокая стоимость лечения, необходимость парентерального введения, высокая частота, в том числе жизненно опасных, побочных эффектов. Интерферон противопоказан реципиентам донорских органов, у которых проводится иммуносупрессивная терапия, больным суб- и декомпенсированным циррозом печени. Препарат не одобрен для терапии хронического вирусного гепатита В у детей. Если лечение интерфероном оказалось неэффективным, повторные курсы терапии этим препаратом не проводятся.

Первым нуклеозидным аналогом для лечения хронического вирусного гепатита В стал препарат ламивудин (EpiVig-HBV, «GlaxoSmithKline», 1998). Со временем был разработан другой нуклеозидный аналог — адефовир дипивоксил (Hepsea, «Gilead»), а также энтекавир (Baraclude, «Bristol-Myers Squibb»).

Нуклеотидные/нуклеозидные аналоги ингибируют ДНК-полимеразу HBV, что приводит к супрессии вирусной репликации. Узконаправленный противовирусный механизм действия нуклеозидных аналогов способствует минимальному количеству побочных эффектов при лечении такими препаратами. Поскольку нуклеозидные/нуклеотидные аналоги не стимулируют иммуноопосредованный цитотоксический эффект инфицированных гепатоцитов, они могут применяться для лечения декомпенсированного цирроза печени, а также хронического вирусного гепатита В у пациентов, у которых иммуномодулирующий эффект интерферонов нежелателен (например, после трансплантации костного мозга, почки и т.д.).

Главным фактором, определяющим эффективность лечения нуклеозидными/нуклеотидными аналогами, является продолжительное влияние терапии. Чем длительнее лечение, тем лучше его отдаленные результаты. Сейчас появился специальный термин — эффект, поддерживаемый терапией. Речь идет о долговременной ремиссии хронического вирусного гепатита В, которая достигается непрерывной поддерживающей терапией нуклеозидными/нуклеотидными аналогами. Такого типа лечение интерферонами невозможно.

Ответ на применение нуклеозидных/нуклеотидных аналогов развивается гораздо быстрее и значительно более выражен, чем при лечении

интерфероном. Однако прекращение терапии у большинства пациентов вызывает рецидив заболевания, в то время как интерферон приводит к устойчивому ответу на лечение не менее чем у трети пациентов. Вероятность устойчивого ответа на прием нуклеозидных/нуклеотидных аналогов зависит от продолжительности лечения, однако препятствием для многолетней терапии является развивающаяся устойчивость вируса к ним.

Продолжительное применение ламивудина сопровождается высоким риском вирусной резистентности. Это происходит вследствие мутации фермента полимеразы. С увеличением продолжительности терапии ламивудином повышается и риск развития резистентности к нему — с 15–25% пациентов после 1 года лечения до 70% после 4 лет. Эта причина, а также цель достичь более выраженной супрессии вирусной репликации послужили основанием для разработки новых, более эффективных препаратов, которые проявляли бы свою активность против ламивудинрезистентных штаммов HBV.

Таким лекарственным средством стало СЕБИВО, которое блокирует активность фермента ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Включение активной формы телбивудина в структуру вирусной ДНК вызывает обрыв ее цепи и подавление репликации вируса гепатита В.

Если сравнивать применение интерферона и нуклеотидных/нуклеозидных аналогов, то стоит отметить, что хотя первый из них и индуцирует устойчивый ответ на терапию приблизительно у трети пациентов, его эффективность в процессе лечения не превышает 40%, то есть больше чем у половины больных вообще не получают ответ на лечение интерфероном. В то время как на терапию нуклеозидными/нуклеотидными аналогами ответ получают у около 80% пациентов. Резистентность к новым препаратам (в частности телбивудину) развивается медленно, что позволяет рассчитывать на возможность многолетней супрессии вируса, пусть даже поддерживаемой непрерывной терапией.

Кроме того, лечение интерферонами сопряжено с развитием большого количества побочных эффектов и противопоказано у целого ряда больных.

Накопец интерфероны крайне дорогостоящи. Курс противовирусной терапии пегилированным интерфероном в течение 52 нед стоит около 100 тыс. грн. Этой суммы достаточно для проведения непрерывной терапии ламивудином в течение 800 нед или 15 лет! И это при условии отсутствия серьезных побочных эффектов при лечении ламивудином, а также фактических противопоказаний к лечению этим препаратом. Телбивудин, хотя и дороже ламивудина, однако лучшее соотношение эффективности/цена делает его прием экономически более выгодным, нежели ламивудина.

В рамках заседания экспертного совета был представлен доклад В. Шипулина «Современные подходы к лечению хронического гепатита В с точки зрения AASLD (The American Association for the Study of Liver Diseases — Американская ассоциация исследований заболеваний печени) practice guidelines», который позволил глубже рассмотреть вопросы терапии хронического вирусного гепатита В. Затронуты важные для практикующих специалистов вопросы диагностических критериев различных форм вирусного гепатита В, HBS-носительства; факторы риска развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы; рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита В у детей.

Также в контексте обсуждения представленных на украинском рынке препаратов для лечения хронического вирусного гепатита В были подробно рассмотрены вопросы выбора и замены лекарственных средств в случае развития устойчивости к каждому из них.

Доклад «Место телбивудина в лечении хронического вирусного гепатита В» подготовил И. Зайцев. Докладчик представил данные международного клинического рандомизированного исследования GLOBE.



В него было включено 1367 пациентов (921 HBeAg-позитивных и 446 HBeAg-негативных), рандомизированных в соотношении 1:1 и получавших телбивудин в дозе 600 мг в сутки (n=680) и ламивудин по 100 мг в сутки (n=687) в течение 2 лет. Спустя год был проведен предварительный анализ эффективности лечения, а еще через 1 — окончательный.

К концу 2-го года лечения эффективность телбивудина по таким важнейшим параметрам, как нормализация аланинтрансферазы (АЛТ), исчезновение и сероконверсия HBeAg, была на 5–8% выше, чем ламивудина, а по терапевтической эффективности (сочетание снижения ДНК по сравнению с исходной более 5 log₁₀ и нормальной АЛТ) на 16%. У 31 из 38 больных (80%), прекративших терапию по истечению 2 лет, отмечалась устойчивая сероконверсия.

Немаловажным обстоятельством является и то, что к концу 2-го года лечения резистентность к телбивудину отмечалась почти в 2 раза реже, чем к ламивудину (17,8% и 30,1% соответственно). Это является результатом ранней и выраженной супрессии вируса при приеме телбивудина, что минимизирует риск развития мутаций и, таким образом, повышает эффективность терапии: только у 4% пациентов с вирусологическим ответом на телбивудин к концу 24-й недели лечения развилась резистентность к препарату спустя 2 года терапии.

У пациентов с HBeAg-негативным гепатитом, традиционно хуже поддающемуся противовирусной терапии, результаты лечения телбивудином выглядят обнадеживающе: нормализация аланинтрансферазы отмечается у 78% больных, вирусная супрессия (в среднем на 5 Log₁₀ по сравнению с исходной) — у 82%. У всех пациентов с нормализовавшейся аланинтрансферазой исчезал вирус (терапевтический ответ развивался у 78% больных и был на 12% выше, чем у получавших ламивудин).

Важным показателем, характеризующим эффективность препаратов, используемых для поддерживающей терапии, в том числе и телбивудина, является способность предупреждать развитие заболевания. При лечении телбивудином гепатит не прогрессирует у большинства больных (80% HBeAg-позитивных и 82% HBeAg-негативных). Причем у значительной части таких пациентов (соответственно 41% и 48%) происходит обратное развитие фиброза.

Телбивудин достаточно хорошо переносится. Частота диагностирования основных побочных эффектов не превышает 1%, то есть сопоставима с ламивудином — эталонным препаратом среди нуклеозидных аналогов в плане безопасности лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом В. СЕБИВО может считаться лекарственным средством, практически не вызывающим серьезных побочных эффектов.

Следует отдать должное докладчику, который, кроме представления материалов международных исследований, воспользовался весьма необычным способом представления доклада — теоретическое обсуждение вопроса перевел в практическое русло, что стимулировало врачей к более живому обсуждению. Это было осуществлено посредством рассмотрения ряда вопросов, по поводу которых ведется полемика на форуме сайта www.hepatitu.net, где пациенты с вирусным гепатитом В делятся друг с другом опытом выживания с этой патологией, а также применения разных препаратов.

Во время дискуссии экспертов было также обговорено много других проблемных вопросов. Так, обеспокоенность практикующих врачей вызывает отсутствие в Украине референсной лаборатории по определению количества ДНК вируса гепатита В в крови пациента, что необходимо для адекватного и правильного назначения ему лечения, а также контроля эффективности проведенной терапии. Были озвучены результаты несовпадения данных анализов нескольких лабораторий, что могло привести как к диагностической ошибке, так и дискредитировать эффективность терапии препаратами при отсутствии правильного лабораторного контроля. Такие проблемы требуют решения, иначе терапия пациентов с хроническим вирусным гепатитом В будет лишь эмпирической, что не способствует ни эффективности лечения, ни снижению затрат на него. □

Олег Терновенко,
фото Любови Столяр