

Результаты последовательного применения двух стратегий противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В

Н.М. Нагиева¹, М.К. Мамедов²

¹Центральная больница нефтяников

²Национальный центр онкологии, г. Баку (Азербайджанская Республика)

В статье представлены основные результаты наблюдения за 128 больными хроническим гепатитом В, которые получили противовирусное лечение пегилированным интерфероном в течение 6 мес. У 44,5% пациентов был отмечен устойчивый вирусологический ответ (УВО).

В дальнейшем 55,5% больных, у которых после лечения не был отмечен УВО, получили дополнительное лечение одним из препаратов группы аналогов нуклеозидов в течение 18 мес. В итоге через 6 мес после завершения второго курса лечения УВО был отмечен более, чем у 90% пациентов.

Ключевые слова: противовирусная терапия, хронический гепатит В, лечение.

Обобщение мирового клинического опыта, накопленного за минувшие три десятилетия в ходе противовирусной терапии (ПВТ) больных хроническим гепатитом В (ХГВ), еще несколько лет назад привело к формированию концепции о том, что при лечении этих больных могут применяться две разные «стратегии» такого лечения [1, 2].

Первая «стратегия» лечения основана на применении различных препаратов интерферона человека (ИФН) [3]. Заметим, что первоначально в качестве таковых использовались препараты рекомбинантных ИФН (р-ИФН), а с начала XXI века – препараты пегилированных ИФН (ПЭГИФН) [4, 5]. Конечной целью этой «стратегии» считают эрадикацию вируса гепатита В (ВГВ) и выздоровление больных. Она реализуется посредством регулярного парентерального введения пациентам препаратов ИФН на протяжении длительного, но всегда ограниченного, промежутка времени (чаще всего, в течение 6 мес) [6].

Однако, используя эту «стратегию» ПВТ, следует помнить о том, что возможность применения препаратов ИФН ограничивается наличием у больных цирроза печени (ЦП) и некоторыми другими сопутствующими заболеваниями. Кроме того, применение этих препаратов обычно сопровождается побочными эффектами, порой трудно переносимыми больными, что может стать причиной прекращения ПВТ. Но главный недостаток данной «стратегии» состоит в том, что ее применение позволяет элиминировать ВГВ из организма лишь части больных, в то время как у остальных пациентов ПВТ оказывается недостаточно эффективной [5].

Вторая «стратегия» предполагает назначение больным ХГВ ряда таблетированных противовирусных препаратов, условно объединенных под общим названием «аналоги нуклеозидов/нуклеотидов» (АНН) [7]. Таковыми являются ламивудин (ЛАМ), адефовир, телбивудин (ТЕЛ), энтекавир (ЭНТ) и тенофовир [8]. Основной целью этой «стратегии» считается максимально возможное подавление интенсивности репродукции ВГВ и соответственно снижение выраженности воспалительно-некротических процессов в ткани печени, что в итоге способствует развитию продолжительной клинико-морфологической ремиссии заболевания и замедлению «трансформации» ХГВ в ЦП. Для достижения этой цели применя-

ют неограниченно длительный (порой многолетний) прием одного из названных выше препаратов группы АНН [9, 10].

Надо признать, что важным преимуществом этой «стратегии» является то, что даже длительный прием препаратов группы АНН обычно не сопровождается клинически значимыми побочными эффектами и хорошо переносится пациентами. Кроме того, применение второй «стратегии» лечения не ограничивается наличием у больных ХГВ сопутствующих заболеваний, при которых назначение препаратов ИФН противопоказано – в частности, препараты группы АНН могут применяться при лечении больных ХГВ даже с запущенным ЦП [2, 7].

Еще одно важное достоинство этой «стратегии» состоит в том, что она подходит для лечения тех категорий больных ХГВ, предшествующая ПВТ которых при использовании препаратов ИФН оказалась малоэффективной. Показано, что длительное назначение таким больным препаратов группы АНН не только обеспечивает повышение качества их жизни, но и зачастую позволяет, как минимум, снизить у них показатели летальности за счет снижения скорости патологических процессов в печени, частоты развития прогрессивных форм ХГВ, а также сокращения риска возникновения рака печени у пациентов с непрогрессирующими формами ВГВ-инфекции [11].

Касаясь экономического аспекта применения этих «стратегий» ПВТ, надо отметить, что если первая из них реализуется на протяжении нескольких месяцев и потому требует сравнительно меньших затрат на более доступные по стоимости генерические препараты ИФН, то для проведения «стратегии» длительного лечения необходимы большие финансовые затраты на приобретение довольно дорогих препаратов группы АНН [12].

Рассматривая вопрос об обеспечении противовирусными препаратами больных ХГВ, эксперты ВОЗ считают, что политика стран по финансированию ПВТ своих граждан должна строиться не только исходя из экономических ресурсов каждой страны, но и быть ориентированной на преимущественное применение тех программ ПВТ, которые наиболее доступны для основной части населения страны [13, 14]. Очевидно, что страны с ограниченным бюджетом должны стремиться к первоочередному обеспечению населения лечением, пусть даже не самым эффективным, но наиболее доступным для большинства жителей [15].

С учетом изложенных выше соображений большинство исследователей считают, что «первая» линия противовирусных препаратов для лечения первичных больных ХГВ должна быть представлена препаратами ПЭГ-ИФН или же хотя бы препаратами р-ИФН [1, 11, 14].

Очевидно, что такой подход целесообразен как минимум с экономической точки зрения, поскольку первоначальное использование менее дорогого лечения первичных больных препаратами ИФН может обеспечить излечение по меньшей мере части пациентов, которые в дальнейшем уже не будут нуждаться в какой-либо ПВТ. Соответственно более дорогие

Частота регистрации УВО у больных ХГВ, которые получили лечение одним из препаратов группы АНН в течение 18 мес

| Противовирусный препарат | Число пациентов | Частота регистрации УВО |
|--------------------------|-----------------|-------------------------|
| ламивудин | 35 | 28 (80,0%) |
| телбивудин | 28 | 27 (96,4%) |
| энтекавир | 8 | 8 (100%) |
| Всего | 71 | 63 (88,7%) |

противовирусные препараты группы АНН будут использоваться для лечения меньшего числа больных [12].

Учитывая, что целесообразность применения этого подхода терапевтической точки зрения ранее не была обоснована, мы оценили конечную эффективность ПВТ, проведенной нами группе больных ХГВ, которые сначала получили лечение в соответствии с первой «стратегией» ПВТ, то есть с использованием препаратов ПЭГ-ИФН. Те больные, которые не «ответили» на такую ПВТ, в дальнейшем продолжили лечение по второй «стратегии», то есть путем назначения им одного из препаратов группы АНН.

В частности, мы ретроспективно проанализировали данные о 128 больных ХГВ в возрасте от 25 до 44 лет, у которых выявили HBeAg- позитивный вариант ХГВ и у которых не обнаружили в крови серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита D. Все эти больные оставались под наблюдением на протяжении всего периода, когда они получали ПВТ.

Все 128 больных в течение 24 нед получили ПВТ одним из препаратов ПЭГ-ИФН (пегасисом или пегинтроном) один раз в неделю. Финальную эффективность этого лечения оценили, исходя из частоты регистрации у них «устойчивого вирусологического ответа» (УВО); последний определяли по отсутствию в крови пациентов вирусной ДНК через 6 мес после завершения лечения.

Средняя частота УВО, отмеченного у наблюдаемых нами больных ХГВ, после их лечения препаратом ПЭГ-ИФН в течение 6 мес отражена в форме диаграммы, представленной на рисунке.

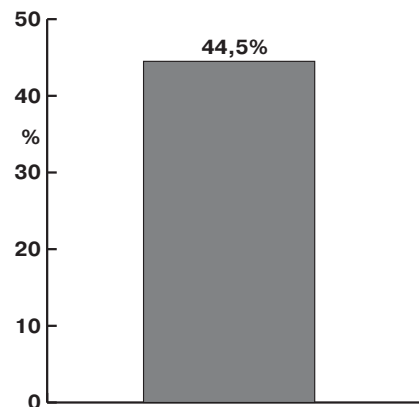
Очевидно, что противовирусное лечение 128 больных ХГВ препаратом ПЭГ-ИФН привело к развитию УВО лишь у 57 (44,5%) больных. В то же время отсутствие терапевтического эффекта такого лечения в форме УВО было отмечено у 71 (55,5%) больного ХГВ.

Именно этим больным ХГВ, нуждающимся в продолжении лечения, в дальнейшем были назначены препараты группы АНН. Так, 35 пациентов получили ЛАМ, 28 – ТЕЛ, 8 – ЭНТ. Такое лечение проводили в течение 18 мес.

Через 6 мес после завершения такой терапии больные были вновь обследованы. Средняя частота регистрации УВО у них представлена в таблице.

Согласно данным таблицы, частота регистрации УВО составила 80,0% у больных, принимавших ЛАМ, 96,4% у пациентов, принимавших ТЕЛ и 100% у больных, принимавших ЭНТ. При этом средняя частота регистрации УВО среди таких больных ХГВ составила 88,7%.

Проведенный итоговый расчет показал, что последовательное применение обеих «стратегий» противовирусного



Средняя частота регистрации УВО у 128 больных ХГВ при ПВТ препаратом ПЭГ-ИФН в течение 24 нед

лечения 128 больных ХГВ в конечном итоге обеспечило получение УВО в общей сложности у 120 (93,7%) больных.

Разумеется, что приведенные выше данные не позволяют сделать какое-либо окончательное заключение, поскольку они отражают результаты лишь одного клинического наблюдения, проведенного на сравнительно небольшой по численности группе больных ХГВ.

Тем не менее, эти данные позволяют сделать предварительный вывод о том, что подход, основанный на последовательном преемственном применении для противовирусного лечения больных ХГВ обеих «стратегий», способен заметно повысить конечную эффективность лечения и в итоге добиться получения УВО у большинства больных.

Более того, исходя из этих же данных мы предполагали, что данный подход, по всей вероятности, может оказаться полезным в ситуациях, когда начатое лечение препаратами ИФН сопровождается тяжелыми побочными эффектами и не может быть завершено. В таких случаях ПВТ может быть продолжена препаратами группы АНН.

ВЫВОДЫ

Приведенные выше результаты позволяют полагать, что проведение ПВТ на основе преемственного использования описанных выше «стратегий» имеет определенные перспективы для дальнейшего применения в клинической практике, по меньшей мере, до появления еще более эффективных средств для лечения больных ХГВ.

Результати послідовного застосування двох стратегій противірусної терапії хворих на хронічний гепатит В
Н.М. Нагієва, М.К. Мамедов

У статті наведено основні результати спостереження за 128 хворими хронічним гепатитом В, які отримували противірусне лікування пегілірованим інтерфероном протягом 6 міс. У 44,5% пацієнтів була відзначена стійка вірусологічна відповідь (УВВ).

Надалі 55,5% хворих, у яких після лікування не відзначена УВВ, отримали додаткове лікування одним із препаратів групи аналогів нуклеозидів протягом 18 міс. У результаті через 6 міс після завершення другого курсу лікування УВВ була відзначена більше, ніж у 90% пацієнтів.

Ключові слова: противірусна терапія, хронічний гепатит В, лікування.

About results of successive application two «strategies» of antiviral therapy of chronic hepatitis B patients
N. Nagiyeva, M. Mamedov

The authors presented main results of their clinical observation for 128 chronic hepatitis B (CHB), which underwent antiviral therapy with pegylated interferon for 6 months. 44,5% of these patients had sustained virological response (SVR).

Then 55,5% patients who after therapy had no SVR were additionally treated with one of nucleosides analog for 18 month. Finally 6 month later after end of second therapy SVR was registered at more than 90% of CHB patients.

Key words: antiviral therapy, chronic hepatitis B, treatment.

Сведения об авторах

Нагиева Нигяр Мамедовна – Центральная больница нефтяников, Азербайджанская Республика, AZ1025, г. Баку, ул. Сафарова Юсифа, 17; тел.: (+99412) 404-28-01

Мамедов Мурад Киясович – Национальный центр онкологии, Азербайджанская Республика, AZ1011, г. Баку, ул. Зардаби Гасанбека, 79; тел.: (+99412) 431-56-78

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакулин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита В: состояние проблемы, алгоритмы лечения // Современные медицинские технологии. – 2010. – № 4. – С. 76–79.
2. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы этиотропной терапии больных хроническим гепатитом В // Современные достижения азербайдж. медицины. – 2012. – № 1. – С. 3–12.
3. Майер К. Гепатит и последствия гепатита / 2-е изд. – М.: Геотар, 2004. – 717 с.
4. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном / Под ред. М.В. Невского. – Ташкент: Юлдыз, 1999. – 100 с.
5. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине / Под ред. Т.А. Семеновко. – М.: Кристалл, 2005. – 288 с.
6. Львов Д.К., Шахильдян И.В. Гепатит В. Руководство по вирусологии / Под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2013. – С. 672–681.
7. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М.: ГЕОТАР Медицина, 2010. – 288 с.
8. Мамедов М.К., Кадырова А.А. О лекарственных препаратах для этиотропного лечения хронического гепатита В и механизмах реализации их терапевтического действия // Биомедицина. – 2016. – № 2. – С. 3–10.
9. Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В // Российский журнал гастроэнтерологии. – 2009. – № 3. – С. 13–20.
10. Мамедов М.К. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: клинко-патогенетический полиморфизм хронического гепатита В, как причина плюрализма стратегии ведения и лечения больных // Биомедицина. – 2012. – № 2. – С. 3–13.
11. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина и Т.Л. Лапиной. – М.: Геотар-Медиа, 2008. – 704 с.
12. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. О перспективах преемственного применения двух стратегий этиотропного лечения больных хроническим гепатитом В // Биомедицина. – 2015. – № 4. – С. 57–58.
13. WHO Hepatitis B treatment workshop. Geneva, 2010. – 36 p.
14. Guidelines for prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. WHO, march 2015. – 134 p.
15. Wiersma S., McMahon B., Pawlotsky J. et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection in resource-constrained settings: expert panel consensus // Liver International, 2011. – V. 31. – P. 755–761.

Статья поступила в редакцию 26.10.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

МИНЗДРАВ ОТМЕНИТ БУМАЖНУЮ ОТЧЕТНОСТЬ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

В 2017 году будет отменена бумажная отчетность для врачей первичного звена.

Как сообщили УНИАН в Минздраве, также будет ускорена процедура лицензирования медицинских практик, они будут гармонизированы в соответствии с европейским законодательством. Заместитель министра здравоохранения Павел Ковтонюк отметил, что ключевая функция семейного врача - поддерживать здоровье своих пациентов.

"Любая другая работа будет минимизирована. В случае, если семейный врач решит начать частную практику, оплата будет поступать на его счет напрямую, минуя посредников. Это позволит создать простую, прозрачную и понятную для всех систему", - сказал Ковтонюк. По его словам, техническим оператором перечисления бюджетных средств станет прозрачная страховое агентство, которое будет осуществлять документооборот с врачами. Ковтонюк также подчеркнул, что введение

новых налогов или страховых взносов не предусматривается.

"Украинцы и так платят налоги. Наша задача - обеспечить их прозрачное и эффективное использование. Каждый гражданин Украины, независимо от места проживания и достатка должен иметь доступ к семейному врачу, а общины не должны отправлять "гонцов" в Киев для вымалывания дополнительных бюджетов. Логика очень простая: вы выбираете врача - мы ему платим", - сказал Ковтонюк.

health.unian.net