

Laboratorinė medicina.
2019, t. 21, Nr. 2(82), p. 65–74.

Lėtinio hepatito B diagnostikos ir gydymo nukleozidų analogais apžvalga: anksčiau lamivudinu gydytų ir negydytų pacientų antivirusinio gydymo efektyvumas

Algis Jaraminas¹
Ligita Jančorienė^{1, 2, 3}

Santrauka

Įvadas. Daugelį metų dėl savo kainos ir prieinamumo lamivudinas Lietuvoje buvo vartojamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas lėtiniam hepatitui B gydyti. Per ilgą laiką, kai buvo prieinamas tik lamivudinas, daugeliui pacientų išsivystė viruso atsparumas lamivudinui. Vėliau, vietoj lamivudino paskyrus entekavirą, pastebėta, kad šiems pacientams vystosi atsparumas ir entekavirui.

Darbo tikslai. Įvertinti 2018 metais VULSK Infekcinių ligų centre stebėtų pacientų, sergančių lėtiniu B hepatitu ir gydytų antivirusiniais vaistais, duomenis. Nustatyti gydymo entekaviru efektyvumą, viruso atsparumo vystymosi dažnį priklausomai nuo ankstesnio gydymo lamivudinu patirties. Rezultatus palyginti su kitų autorių duomenimis.

Metodai. Retrospektyviojo tyrimo metu atrinkti lėtiniu hepatitu B sirgusieji pacientai, 2018 m. stebėti ir gydyti antivirusiniais vaistais VULSK Infekcinių ligų centre. Ne mažiau kaip 12 mėnesių gydyti entekaviru tiriamieji buvo suskirstyti į lamivudinu anksčiau negydytų ir gydytų pacientų grupes. Įvertinti nuasmeninti pacientų klinikiniai ir laboratoriniai duomenys, atlikta aprašomoji statistinė analizė. Literatūros paieška atlikta „PubMed“, „UpToDate“, „MEDLINE“ duomenų bazių paieškos sistemose.

Rezultatai. Iš 122 pacientų, gydytų antivirusiniais vaistais, 35 % (N=43) sudarė moterys, pacientų vidutinis amžius buvo 45,4±14,4 m., entekaviru buvo gydoma 69 % (N=84) pacientų. Pritaikius atrankos kriterijus galutinę imtį sudarė 59 pacientai: anksčiau lamivudinu negydytas 21 pacientas ir anksčiau gydyti 38 pacientai, iš kurių 87 % (N=33) buvo atsparūs lamivudinui. Atsparumas entekavirui išsivystė 24 % (N=9) lamivudinu gydytų pacientų po 38,4±25,2 mėn. gydymo.

Išvados. Pacientai, gydyti lamivudinu, turi didelę atsparumo entekavirui išsivystymo riziką. Todėl lamivudinui atspariems pacientams koreguojant gydymą reikėtų skirti tenofovirą, kuriam nėra būdingas kryžminis atsparumas.

Reikšminiai žodžiai: lėtinis hepatitas B, lamivudinas, entekaviras, tenofoviras, atsparumas.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: aljaraminas@gmail.com

²Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto Klinikinės
medicinos instituto Infekcinių ligų
ir dermatovenerologijos klinika
Clinic of Infectious Diseases and
Dermatovenerology, Institute of
Clinical Medicine, Faculty of Medicine,
Vilnius University, Lithuania

³Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų
Infekcinių ligų centras
Center of Infectious Diseases, Vilnius
University Hospital Santaros Klinikos,
Lithuania

IVADAS

Lėtinė hepatito B viruso (HBV) infekcija yra potencialiai gyvybei pavojinga infekcinė kepenų liga, kuri vis dar išlieka globali visuomenės sveikatos problema. 2015 m. HBV infekcija lėmė 1,34 mln. mirčių visame pasaulyje. Pastaruoju metu mirčių nuo HBV infekcijos daugėja. Dėl susiklosčiusios epidemiologinės situacijos Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) įtraukė HBV infekcijos kontrolę ir eliminavimą į pagrindinių sveikatos politikos prioritetų sąrašą [1].

Etiologija

Infekciją sukelia HBV, priklausantis *Hepadnaviridae* virusų šeimai, *Ohrthohepadnavirus* genčiai. Virusų genomai sudaryti iš dvigubos ir dalies viengubos deoksiribonukleorūgšties grandžių, o jo antigeninės struktūros ypatumas nulėmė paviršinį (viruso apvalkalą sudarantis – HBsAg), šerdinį (gaubiantis viruso nukleokapsidę – HBcAg) ir e (HBeAg) antigenus. HBV atsparus išorinės aplinkos veiksniams ir kambario temperatūroje išlieka gyvybingas iki 7 dienų, virinant užterštus daiktus 100 °C temperatūroje žūva per keletą minučių. HBV dauginasi hepatocituose ir iš jų išsiskiria egzocitozės (rečiau – lizės) būdu, sudarydamas sąlygas virionams patekti į kraują. Kraujyje cirkuliuojantys virionai patenka į įvairius kūno skysčius (seiles, sėklą, makšties išskydas) ir su jais ar kraujo produktais gali būti perduodami neinfekuotiems individams per medicinos įrangą ir instrumentus, procedūrų metu, švirkščiant narkotikus, atliekant hemodializę, perpilant kraują, per pažeistą odą ir gleivines, perinataliniu ar lytiniu keliu. Yra duomenų, jog infekuotų asmenų, kuriems išsivystė hepatoceliulinė karcinoma (HCC), naviko ląstelės ekspresuoja integruotą HBV genomą ir galbūt taip yra aktyvuojami onkogenai, užvedantys onkologinio proceso grandinę, bei inhibuojami onkogenų supresijos genai [2]. Šiuo metu išskiriama 10 HBV genotipų (A–J), kurie yra reikšmingi infekcijos klinikinei eigai, mutacijų ir atsparumo vystymosi dažniui ir gydymo sėkmei [1].

Epidemiologinė situacija

PSO duomenimis, 2015 m. visame pasaulyje užfiksuota apie 257 mln. asmenų (3,5 % populiacijos), turinčių lėtinę HBV infekciją, liga labiausiai paplitusi Afrikos ir Pietryčių Azijos regionuose [1, 2]. Vakcinacijos reikšmė HBV plitimo kontrolei yra neabejotina, nes

imlumas infekcijai yra visuotinis [1, 3–5]. PSO duomenimis, 2015 m. vaikų skiepijimo nuo HBV infekcijos mastai pasaulyje siekė apie 84 % [1]. Rytų Europos regione labiausiai paplitę A ir D hepatito B viruso genotipai, pastarasis sudaro apie 70–80 % visų HBV infekcijos atvejų [5]. Lietuva priklauso vidutinio endemiškumo zonai – manoma, jog iki 50 tūkst. šalies gyventojų gali būti HBV infekcijos nešiotojai. Nuo 1998 m. Lietuvoje hepatito B vakcina pradėti skiepyti visi naujagimiai, o nuo 2002 m. – dvylikamečiai. 2009 m. vaikų vakcinacija šalyje siekė net 94 % [3, 4]. Kūdikių ir vaikų iki 5 metų sergamumas HBV infekcija pasaulyje sumažėjo nuo 4,7 % 2000 metais iki 1,3 % 2015 metais [1]. Pastaruoju metu visuomenėje suaktyvėję judėjimai prieš vakcinaciją lėmė skiepijimo nuo HBV ir kitų užkrečiamųjų ligų mažėjimą tiek Lietuvoje, tiek pasaulio mastu. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro duomenimis, 2018 m. Lietuvoje buvo per 7 tūkst. nuo HBV infekcijos nepaskiepytų vaikų. Šalyje sergamumas ūminiu virusiniu B hepatitu nuo 2001 m. iki 2016 m. sumažėjo nuo 10,9 atvejo 100 000 gyventojų iki 1,1 atvejo 100 000 gyventojų, tačiau jei lygintume su 2015 m. Europos Sąjungos šalių vidurkiu, sergamumas vis dar išlieka beveik dvigubai didesnis (1,1 ir 0,6 atvejo 100 000 gyventojų) [3, 4].

Klinikinė raida

Po ekspozicijos su HBV inkubacinis infekcijos laikotarpis vidutiniškai trunka 70–100 dienų, tačiau kartais – net iki 6 mėn. [1, 2]. Tiek ūminės, tiek lėtinės ligos formų klinikinių požymių spektras gali būti įvairus. Ūminis hepatitas B (ŪHB) gali būti besimptomis arba begeltės formos, kuri būdinga iki 70 % užsikrėtusiųjų. Sergant ūminiu hepatitu gelta pasireiškia apie 30 % atvejų, o žaibinė infekcijos forma yra gana reta – pasitaiko iki 0,5 % atvejų [6, 7]. Didžioji dalis ligonių per 1–2 mėn. pasveiksta savaime, tačiau apie 5 % užsikrėtusiųjų ūmi ligos eiga pereina į lėtinę, šie asmenys lieka HBV nešiotojais arba suseraga lėtiniu hepatitu B (LHB), kuris vėliau gali progresuoti į kepenų cirozę (KC), kepenų nepakankamumą ar pirminį kepenų vėžį – hepatoceliulinę karcinomą (HCC) [2, 6, 7]. ŪHB būdingi gripoidiniai ir astenovegetaciniai nusiskundimai, dispepsija, artralgijos, diskomfortas ar skausmas dešinėje pašonėje, patamsėjęs šlapimas, o lėtinė ligos eiga dažniausiai ilgai yra besimptomė [1, 6–9]. LHB diagnozę apibrėžia bent 6 mėn. kraujyje aptinkamas HBsAg

[9]. Manoma, jog kepenų pažeidimą lemia šeimininko imuninės sistemos atsakas, kuriame pagrindinį vaidmenį atlieka CD8+ ląstelės, ir paties viruso citotoksinis poveikis hepatocitams, tačiau tikslūs pažeidimo mechanizmai išlieka iki galo nesuprasti [10]. Pabrėžtina, jog HCC išsivystymo rizika esant lėtinei ligos eigai padidėja iki 200 kartų, palyginti su sveikais asmenimis [2].

Diagnostikos procesas

Atrankiniai (angl. *screening*) testai įtariant HBV infekciją yra HBsAg, anti-HBc ir anti-HBs. Visuotiniai dėl HBV infekcijos rekomenduojama tirti nėščiasias, prieš skiriant imunosupresinį gydymą, kraujo, audinių ar organų donorus, kalinius, imigrantus iš endeminių teritorijų ir kt. rizikos grupių asmenis [9, 11]. Siekiant išsiaiškinti ankstesnę ekspoziciją rekomenduojama tirti anti-HBc. Aptikus HBsAg, papildomai atliekami HBeAg ir HBV-DNR tyrimai infekcijos aktyvumui įvertinti. Sergant ŪHB kraujyje ne tik padidėja alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas, bet ir aptinkami HBsAg, anti-HBc IgM, taip pat HBeAg ir HBV-DNR žymenys, rodantys didelį viruso replikacijos aktyvumą. Pasveikus po ŪHB kepenų fermentų aktyvumas serume normalizuojasi, įvyksta HBeAg serokonversija į anti-HBe, išnyksta HBsAg, kraujyje atsiranda anti-HBs, rodantys įgytą natūralų imunitetą, bei anti-HBc IgG, bylojantys apie persirgtą infekciją, ir jie išlieka serume visą likusį gyvenimą. Įgytą povakcinacinį imunitetą rodo izoliuotai nustatomas anti-HBs antikūnų titras, kurio reikšmė turėtų būti bent 10 TV/ml [9, 12, 13]. HBV serumo žymenų interpretacijos algoritmas nurodytas 1 lentelėje.

Diagnozuojant HBV infekciją daug reikšmės turi klinikinių simptomų, kepenų uždegimo, nekrozės (kepenų biopato histologinis tyrimas ir histologinio aktyvumo (HAI) laipsnis) ir fibrozės (kepenų biopato histologinis tyrimas ir fibrozės stadija, impulsinės elastografijos rezultatas kPa, fibrotesto rezultatas, sonoskopija) parametrų vertinimas [1, 9].

Gydymo taktika

Nustačius HBV infekciją gali būti skiriama antivirusinė terapija nukleoz(t)idų analogais (NA) arba interferono (IFN) dariniais [9]. Dažniausiai ŪHB atveju taikomas tik palaikomasis, simptominis ir patogenezinis gydymas. Kepenų nepakankamumo dažnis ŪHB atveju yra mažesnis nei 1 %,

1 lentelė. Ūminės ir lėtinės HBV infekcijos diferencinė serumo žymenų diagnostika [13, 14]
Table 1. Serological differential diagnostics of acute and chronic HBV infection [13, 14]

HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV-DNR	ALT	Interpretacija
Ūminė HBV infekcija								
+	+	+				+++		Ankstyva fazė
		+				+		Lango periodas
			+	+	+	±		Sveikimas
Lėtinė HBV infekcija (HBsAg aptinkamas bent 6 mėn.)								
+	+		+		–	>10 ⁶ TV/ml	/	HBeAg (+) lėtinė HBV infekcija
+	+		+		–	>20 000 TV/ml	Nuolat	HBeAg (+) LHB
+	–		+		+	>2000 TV/ml		HBeAg (–) LHB
+	–		+		+	0–2000 TV/ml	/	HBeAg (–) lėtinė HBV infekcija (nešiotojas)
–	–		±	±	±	Serume (–); kepenyse (+)		Latentinis HBV

„ – norma, „ – padidėjimas, „ – stiprus padidėjimas, „+“ – teigiamas, „–“ – neigiamas, „±“ – teigiamas arba neigiamas
“ – normal value, “ – elevation, “ – significant elevation, “+” – positive, “–” – negative, “±” – positive or negative

infekcijos perėjimas į lėtinę eigą būdingas apie 5 % suaugusių pacientų. Dėl pagrįstumo įrodymų trūkumo antivirusinio gydymo indikacijos ŪHB atveju nėra nustatytos, antivirusinis gydymas gali būti skiriamas esant sunkiai žaibinei ligos formai, gresiant kepenų funkcijos nepakankamumui, esant ryškiai koagulopatijai, ryškiems ir užsitęsusiems simptomams. Taip pat yra nuomonių, jog vertėtų apsvarstyti gydymą pacientų, sergančių ūminiu kepenų funkcijos nepakankamumu, siekiant išvengti transplantato reinfekcijos. Minėtuojų atveju rekomenduojama entekaviro arba tenofoviro monoterapija [14].

LHB rekomenduojama gydyti dėl didelės kepenų cirozės ir kepenų vėžio vystymosi rizikos. Indikacijos skirti antivirusinį LHB gydymą priklauso nuo serumo ALT aktyvumo ir HBV-DNR koncentracijos. Nukleoz(t)idų analogams, skirtiems gydyti LHB, priklauso entekaviras (ETV), tenofoviro dizoproksilio fumaratas (TDF) ir tenofoviro alafenamidas (TAF), lamivudinas (LAM), adefoviras (ADV) ir telbivudinas (TBV), interferono dariniais – pegiliuotas interferonas alfa-2 arba alfa-2b (Peg-IFN). Daugumai anksčiau negydytų pacientų rekomenduojamas pirmojo pasirinkimo gydymas tenofoviu arba entekaviru dėl mažos atsparumo vaistams išsivystymo rizikos, tačiau galutinio klinikinio sprendimo priėmimas priklauso nuo gretutinių ligų ir būklių, KC buvimo [9, 14]. Dauguma LHB gydymo kainos efektyvumo studijų buvo atlikta dar iki entekaviro ir tenofoviro registracijos, tačiau vienos Honkongo sąnaudų efektyvumo analizės autoriai teigia, jog HBeAg (+) pacientams labiausiai sąnaudas atperkantis būtų gydymas pegiliuotu interferonu, o HBeAg (–) pacientams – entekaviru [15].

HBV infekcijos komplikacijos

Susirgus ŪHB pavojingiausia galima komplikacija yra žaibinis hepatitas ir kepenų nepakankamumas, kuris pasireiškia apie 0,1–0,5 % ligonių. Dažnesnė ŪHB komplikacija yra dispepsija ir nuovargis, pasireiškiantys praėjus ūmiam ligos periodui. Užsikrėtus naujagimystės laikotarpiu neskiepytiems vaikams lėtinė infekcija išsivysto 90 % atvejų, 1–5 metų amžiuje – 30–50 %, o užsikrėtus vyresniems vaikams ir suaugusiems – tik apie 5 % atvejų [6, 7, 16]. Grėsmingiausios negydomos lėtinės HBV infekcijos komplikacijos yra KC ir HCC. Penkerių metų kumuliacinis KC išsivystymo dažnis svyruoja nuo 8 % iki 20 % pacientams, sergantiems negydomu LHB, o metinė HCC išsivystymo rizika pacientams, sergantiems HBV infekcijos sukelta KC, siekia apie 2–5 % [14]. KC ir HCC neretai tampa kepenų transplantacijos priežastimi, o 2015 m. jos atitinkamai lėmė 720 tūkst. ir 470 tūkst. mirčių visame pasaulyje. PSO duomenimis, 45 % visų pirminių kepenų vėžio atvejų buvo sukelta HBV infekcijos [1].

Profilaktika ir prevencija

Apima bendrąsias (nespecifines) ir specifines profilaktikos, taip pat sveikatos politikos reguliavimo priemones. Nespecifinės profilaktikos priemonės susijusios su asmeninės higienos igūdžiais ir jų lavinimu – nesiimti svetimais peiliukais, skustuvais, manikiūro reikmenimis, dantų šepetėliais, esant galimam kontaktui su kūno skysčiais naudoti pirštines, chalata, akių ir burnos apsauga, dengti pažeistą odą, nenaudoti nesterilių adatų, medicininių instrumentų, lytiniais santykiams naudoti

barjerinę kontracepciją. Efektyviausia specifinės profilaktikos priemonė yra skiepai. Vakcinacijai nuo HBV naudojama negyva rekombinantinė DNR vakcina, kuri švirkščiamą į deltinį raumenį ar anterolateralinį blauzdos paviršių. PSO rekomenduoja pirmąją vakcinos dozę sušvirkšti naujagimiams per 24 val. nuo gimimo, antrąją – po 1 mėn. nuo pirmosios, o trečiąją – po 6 mėn. nuo gimimo. Antroji ir trečioji vakcinos gali būti monovalentinės ar sudėtinės ir rekomenduojama jas įskiepyti kartu su difterijos, kokliušo, stabligės vakcina. Užbaigus trijų vakcinos dozių kursą imunitetas susidaro 95 % pasiskiepijusių, ir manoma, jog normalios imuninės sistemos funkcijos individams jis trunka bent 10 metų, o kartais ir visą gyvenimą. Abejojant, jog asmuo įgijo imunitetą, ar esant nežinomam vakcinacijos statusui bei visiems medicinos darbuotojams, nepriklausomai nuo imunizacijos būklės, rekomenduojama atlikti anti-HBs tyrimą ir įvertinti antikūnų titrą (įtariant buvusią HBV infekciją papildomai tiriamas anti-HBe žymuo). Aiškaus buvusios vakcinacijos nuo HBV statuso asmenims (įskiepijus tris vakcinos dozes), antikūnų titrui nukritus žemiau kaip 10 mTV/ml, rekomenduojama viena stiprinamoji vakcinos dozė, kitiems – pakartotinis trijų vakcinų kursas. Poekspozicinė profilaktika gali būti taikoma vakcinuojant neskiepytus ar imuniteto neįgijusius asmenis (kontrolei rekomenduojama anti-HBs titrą kartoti po vakcinacijos praėjus 1–2 mėn.), taip pat pasyvios imunizacijos būdu naudojant specifinį hepatito B imunoglobuliną. Pastarasis taikomas po ekspozicijos (re)vakcinuotiems asmenims, kuriems nesudaro imunitetas, arba HBV užsikrėtusių motinų naujagi-

miams ir ligoniams, kuriems dėl HBV infekcijos sukėlto kepenų pažeidimo atlikta kepenų transplantacija. Dėl buitinio kontakto rizikos rekomenduojama kartu su HBV užsikrėtusiais gyvenančius asmenis ištirti ir paskiepyti, jeigu jie neturi įgyto imuniteto požymių [1, 3, 4, 11].

PSO reaguodama į esamą epidemiologinę situaciją pasitelkia sveikatos politikos priemones, kurių tikslas yra užkirsti kelią HBV infekcijos plitimui ir eliminuoti infekciją kaip pavojų visuomenės sveikatai iki 2030 metų. Taip pat siekiama užtikrinti saugias injekcijas, infuzijas, transfuzijas, nušalinti infekuotus asmenis, juos stebėti ir gydyti aukštą atsparumo slenkstį turinčiais nukleoz(t)idų analogais (ETV, TDF ir TAF), taip stabdant atsparių viruso padermių plitimą visuomenėje, skatinti rizikos grupių imunizaciją ir pasauliniu mastu padidinti vakcinaciją hepatito B vakcina iki 90 % [1].

LĖTINĖS HBV INFEKCIJOS GYDymo INDIKACIJOS, TIKSLAI IR UŽDAVINIAI

Gydymo tikslai ir uždaviniai

Šiuo metu vadovaujamasi naujausiomis 2017 m. EASL (angl. *European Association for the Study of the Liver*) ir 2018 m. AASLD (angl. *American Association for the Study of Liver Diseases*) HBV infekcijos stebėjimo, diagnostikos ir gydymo gairėmis. Pagrindinis rekomendacijų siekis yra pacientų, sergančių lėtine HBV infekcija, gyvenimo trukmės ir kokybės pagerinimas užkertant kelią ligos progresavimui, komplikacijų ir sisteminių išraiškų vystymuisi, HBV perdavimo perinataliniu keliu ir hepatito reaktyvacijos prevencija. Pagrindinis antivirusinio gydymo tikslas yra ilgalaikė HBV-DNR supresija, o optimalus terapijos rezultatas galėtų būti HBsAg išnykimas. Kaip pagrindinius gydymo uždavinius EASL ir AASLD įvardija ilgalaikę HBV-DNR supresiją, HBeAg praradimo (serokonversijos į anti-HBe) indukciją, biocheminių atsakų ir kepenų uždegimo sumažėjimą (suvokiamas kaip ALT žymens normalizavimasis), HBsAg išnykimą (su serokonversija ar be jos). HBV replikacijos aktyvumas yra patikimiausias žymuo, rodantis infekcijos progresavimą ir ilgalaikės baigtis. Konkreti HBV-DNR vertė supresijai įvertinti neįvardijama, bet teigiama, jog kuo ji mažesnė, tuo prognozė palankesnė.

Gydymo indikacijos

Numatytos atsižvelgiant į serumo HBV-DNR koncentraciją ir ALT aktyvumą, kepenų nekrozės, uždegimo ir fibrozės požymius. Išskiriamos penkios grupės pacientų, kuriems indikuojamas antivirusinis LHB gydymas:

- pacientai, sergantys HBeAg (+) ir HBeAg (–) LHB, kai HBV-DNR >2000 TV/ml, ALT viršija normos ribą ir (ar) yra bent vidutinės raiškos uždegimo, nekrozės ir fibrozės procesai;
- visi pacientai, sergantys kompensuota ar dekompenasuota KC, gydomi nepriklausomai nuo HBV-DNR ir ALT verčių;
- pacientai, kurių serume HBV-DNR >20 000 TV/ml ir ALT vertė dvigubai viršija normą, gydomi nepriklausomai nuo fibrozės stadijos;
- suaugę pacientai, sergantys HBeAg (+) LHB ir turintys normalią ALT, bet didelę HBV-DNR koncentraciją, gydomi nepriklausomai nuo kepenų fibrozės stadijos;
- gydymo indikacijų neatitinkantys pacientai, kurie turėtų būti gydomi tuomet, kai yra šeiminė KC arba HCC ir ekstrahepatinių simptomų anamnezė.

Negydomų pacientų stebėsena

Pacientai, neatitinkantys gydymo indikacijų dėl dinamiškos ligos eigos, turėtų būti periodiškai stebimi dėl plazmos HBV-DNR koncentracijos, ALT aktyvumo bei fibrozės pokyčių, vertinamų neinvaziniais metodais. EASL išskiria tris pagrindines negydomų pacientų stebėjimo strategijas:

- jaunesni nei 30 metų pacientai, turintys HBeAg (+) lėtinę HBV infekciją ir HBV-DNR reikšmę <2000 TV/ml bei neatitinkantys gydymo indikacijų, turėtų būti stebimi dėl ALT pokyčių kas 3 mėn., HBV-DNR – kas 6–12 mėn., kepenų fibrozės pokyčiai turėtų būti vertinami kas 12 mėn.;
- pacientai, turintys HBeAg (–) lėtinę HBV infekciją ir neatitinkantys gydymo indikacijų, turėtų būti stebimi dėl ALT pokyčių kas 6 mėn., o HBV-DNR koncentracija ir kepenų fibrozė jiems turėtų būti vertinama kas 2–3 metai;
- pacientai, turintys HBeAg (–) lėtinę HBV infekciją ir serumo HBV-DNR reikšmę 2000 TV/ml bei neatitinkantys gydymo indikacijų, dėl ALT pakitimų pirmus metus turėtų būti stebimi kas 3 mėn., vėliau – kas 6 mėn., o jų HBV-DNR koncentracija

ir kepenų fibrozė turėtų būti vertinama kasmet bent 3 metus.

AASLD papildomai rekomenduoja atsižvelgti į atvejus, kai turėtų būti įvertinami ir kiti negydomų asmenų parametrai:

- asmenys, kurių HBV-DNR reikšmė <2000 TV/ml ir padidėjęs ALT aktyvumas, turėtų būti tikrinami dėl kitų kepenų ligų (hepatito C viruso (HCV) infekcijos, hepatito D viruso (HDV) infekcijos, alkoholinės, nealkoholinės ar autoimuninės kepenų ligos, toksinio vaistų poveikio);
- asmenys, sergantys neaktyvia lėtine HBV infekcija, kasmet turėtų būti tikrinami dėl galimo HBsAg išnykimo;
- HBsAg (–) asmenys dėl HBV-DNR koncentracijos ir ALT aktyvumo nebestebimi, išskyrus atvejus, kai nustatyta KC, HCC, šeiminė HCC anamnezė arba infekcijos trukmė >40 metų vyrams ir >50 metų moterims.

LĖTINIO HEPATITO B GYDymo TAKTIKOS PASIRINKIMAS

Tiek EASL, tiek AASLD rekomenduoja NA arba IFN darinius kaip pirmojo pasirinkimo gydymą. NA pagal HBV atsparumo vaistui barjerą skirstomi į žemo (LAM, ADV, TBV) ir aukšto (ETV, TDF, TAF) atsparumo barjero preparatus. Pagrindinis aukšto atsparumo barjero NA privalumas prieš kitus NA ir IFN yra gydymo saugumas ir ilgalaikė HBV DNR supresija iki neapimtinkamo lygmens daugumai gydymo besilaikančių pacientų. Gydymas NA yra vienintelis pasirinkimas pacientams, kurie turi dekompenсуotą kepenų ligą, kepenų transplantatą, imunosupresiją, ekstrahepatines išraiškas, sunkų ŪHB, LHB paūmėjimą ar didelę infekcijos perdavimo riziką, kai jie neatitinka įprastų kriterijų. Standartinį 48 sav. trukmės gydymą Peg-IFN galima skirti lengvos ar vidutinės eigos LHB pacientams ir pasiekti imuninę lėtinės HBV infekcijos kontrolę, tačiau dėl prastesnio pacientų atsako į gydymą, nepalankaus saugumo profilio bei kontraindikacijų dauguma pacientų nėra tinkami kandidatai arba nesutinka gydytis interferono preparatais. Esminiai šiuolaikinio antivirusinio gydymo principai yra ilgalaikis aukštą barjerą atsparumui turinčių NA skyrimas nepriklausomai nuo kepenų pažeidimo sunkumo, teikiant pirmenybę ETV, TDF bei TAF monoterapijai. Tačiau gydymas LAM, ADV ir TBV neberekomenduojamas dėl didelio vaistų sukeliama HBV mutacijų, lemiančių atsparumą, dažnio.

Pacientams, anksčiau gydytiems NA, rekomenduojama skirti TDF arba TAF (teikiant pirmenybę TAF). Gydymas TDF Lietuvoje šiuo metu nekompensuojamas, o TAF dar yra neregistruotas.

Gydymo atsakas

Vertinamas priklausomai nuo gydymo tipo ir trukmės pagal virusologinius, serologinius, biocheminius ir histologinius kriterijus, vertinimas atliekamas gydymo metu ir jį nutraukus. Gydant NA virusologinis atsakas apibrėžiamas kaip neaptinkama HBV DNR jautriai polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu (kai jautrumo slenkstis 10 TV/ml), dalinis atsakas – serumo HBV DNR koncentracijos sumažėjimas $>1 \log_{10}$ TV/ml, tačiau ne iki neaptinkamo lygio gydant 12 mėn., gydymas neefektyvus, jei HBV DNR koncentracija sumažėja $<1 \log_{10}$ po 3 mėn. gydymo, o virusologinė nesėkmė – HBV DNR koncentracijos padidėjimas $>1 \log_{10}$ lyginant su pirmine bet kuriuo gydymo metu. Gydant IFN teigiamas atsakas vertinamas kaip HBV DNR koncentracijos sumažėjimas <2000 TV/ml, kuris įprastai vertinamas po 6 mėn. ir gydymo pabaigoje.

Serologinis atsakas (serokonversija) vertinamas kaip antikūnų atsiradimas ir antigeno išnykimas – gali būti vertinama tiek HBeAg, tiek HBsAg. Serokonversija labiau būdinga Peg-IFN nei NA. Biocheminį atsaką apibrėžia ALT aktyvumo grįžimas į normos ribas, o histologinį – nekrozės, uždegimo ir fibrozinių pokyčių regresija, palyginti su rezultatais prieš gydymą.

Gydymo trukmė

Gydymo NA trukmė yra neapibrėžta, kai standartinis Peg-IFN kursas trunka 48 savaites. Kartais gydant NA, pasiekus HBsAg arba HBeAg serokonversiją, galima bandyti gydymą nutraukti pacientams, kuriems neaptinkama HBV DNR koncentracija ir nėra KC. Nutraukus gydymą reikėtų pacientus atidžiai stebėti iki 12 mėn. dėl atkryčio rizikos.

Gydymui atsparūs pacientai

Dažniausiai turi aukštą pradinę HBV DNR koncentraciją, kuri dėl nepakankamai veiksmingo gydymo NA mažėja vangiai. Atsparumas turėtų būti nustatomas stebint HBV DNR koncentraciją, idealiu atveju – identifikuojamas ir atsparumo dėsningumas dėl galimo kryžminio atsparumo vais-

tams, kurį lemia viruso genų mutacijos. Tokiems pacientams rekomenduojama pradėti išsigelbėjimo terapiją (angl. *rescue therapy*) ETV ir TDF deriniu. Klinikinių tyrimų duomenimis, šis gydymas yra saugus ir veiksmingas.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Tyrimo aktualumas

Iki 2016 m. Lietuvoje buvo kompensuojamas LHB gydymas Peg-IFN ir LAM, kuris pasižymi žemu atsparumo vystymosi slenksčiu. EASL duomenimis, per 5 metus apie 70 % LAM gydomų pacientų HBV igrėja atsparumą šiam vaistui. Nesant galimybės koreguoti antivirusinio gydymo taktikos, iki 2016 m. daugumai LAM gydytų pacientų, išsivysčius atsparumui, gydymas šiuo vaistu tęstas, kol atsirastų galimybė gydymo taktiką koreguoti skiriant didesnę barjerą atsparumui turintį NA, pavyzdžiui, ETV ar TDF. 2016 metų kovo mėn. Lietuvoje įtraukus ETV į kompensuojamųjų vaistų sąrašą, daugumai pacientų antivirusinis LHB gydymas buvo koreguotas vietoj LAM paskiriant ETV. Nuo 2019 m. LAM skyrimas toliau kompensuojamas tik testiniam gydymui. Pastebėta, jog dalis ekspoziciją LAM patyrusių pacientų po kurio laiko įgavo atsparumą ir ETV, o anksčiau LAM negydytų pacientų grupėje HBV atsparumas ETV išsivysto itin retai. Šiuo metu Lietuvoje ETV atsparūs pacientai yra priversti toliau tęsti neefektyvų gydymą arba įsigyti TDF savo lėšomis.

Tyrimo tikslas

Išsiaiškinti 2018 m. VUL Santaros klinikų Infekcinių ligų centre (VULSK ILC) nuo LHB gydomų pacientų antivirusinio gydymo taktiką, vidutinį HBsAg nustatymo laiką, vidutinį pacientų amžių. Nustatyti, kokia dalis pacientų buvo anksčiau gydyta ar tęsia gydymą LAM bei įgijo atsparumą šiam vaistui. Pagal virusologinius gydymo atsako vertinimo kriterijus įvertinti ETV efektyvumą, atsparumo išsivystymo dažnį, palyginti anksčiau LAM gydytų ir negydytų pacientų grupių rezultatus.

Tiriamieji ir metodai

2018 m. VULSK ILC dėl lėtinės HBV infekcijos iš viso buvo stebimi 204 pacientai, kuriems teko 716 apsilanky-

mų. 82 pacientai stebimi dėl lėtinio HBV nešiojimo, likę 122 dėl išsivysčiusio LHB gydomi antivirusiniais vaistais. Buvo įvertinta visų antivirusinių gydymą gaunančių pacientų lytis, amžius, HBV infekcijos nustatymo metai, HBeAg antigeno ir anti-HBe antikūnų buvimas prieš gydymą, HBeAg serokonversijos į anti-HBe gydymo metu dažnis, HBV DNR koncentracija (TV/ml) prieš gydymą, ekspozicija LAM, jos trukmė, gydymo LAM trukmė iki atsparumo išsivystymo, histologinis kepenų fibrozės laipsnis pagal METAVIR.

Įvertinus minėtas analites sudaryta galutinė 59 pacientų, kurie bent 12 mėn. gydomi arba anksčiau gydyti ETV, imtis. Galutinė imtis priklausomai nuo to, ar buvo ekspozicija LAM, padalinta į LAM negydytų ir LAM gydytų pacientų grupes. Be bendrai visų antivirusinį gydymą gaunančių pacientų charakteristikų, papildomai buvo įvertinta abiejų grupių gydymo ETV trukmė, pradinės HBV DNR koncentracijos prieš gydymą ETV, gydymo efektyvumas (vertintas kaip HBV DNR koncentracijos pokyčiai nuo pradinės koncentracijos po 3, 6, 9, 12 mėn., vėliau – antraisiais, trečiaisiais ir ketvirtaisiais gydymo metais). Atsparumas ETV suvokiamas kaip HBV DNR koncentracijos padidėjimas bent $1 \log_{10}$, palyginant su pradine koncentracija, bet kuriuo gydymo metu. Fiksuota gydymo ETV trukmė iki atsparumo pasireiškimo. Išsiaiškinta, kiek gydymui ETV atsparių pacientų toliau gydosi TDF už savo lėšas.

Surinktų grupių duomenų aprašomoji statistinė analizė pagal minėtas analites atlikta naudojant *Microsoft Office Excel* programą.

REZULTATAI

Iš visų dėl lėtinės HBV infekcijos stebimų pacientų ($N=204$) 59,8 % ($N=122$) gydomi antivirusine terapija Peg-IFN arba NA, o 40,2 % ($N=82$) yra lėtiniai HBV nešiotojai, kurie nuolat stebimi ir profilaktiškai gydomi tik hepatoprotektoriais. Pagrindinės visų antivirusiniais vaistais gydomų pacientų laboratorinės ir klinikinės ypatybės pateikiamos 2 lentelėje.

Siekiant įvertinti, kokia dalis pacientų patyrė ekspoziciją LAM, išsiaiškintos visų antivirusinį gydymą gaunančių pacientų gydymo schemos, naudotos praeityje arba naudojamos šiuo metu, bei suminė dalis pacientų, gavusių atitinkamą antivirusinį preparatą. Duomenys pateikiami 3 lentelėje.

2 lentelė. Visų antivirusiniais vaistais gydomų pacientų laboratorinės ir klininės ypatybės

Table 2. Laboratory and clinical characteristics of all patients currently on antiviral treatment

Analitė	
Moteriškoji lytis	35 % (N=43)
Vidutinis amžius	45,4±14,4 m.
Vidutinis laikotarpis nuo HBsAg aptikimo	11,5±8,7 m.
HBeAg (+) prieš gydymą	37 % (N=45)
Anti-HBe (+) prieš gydymą	47 % (N=57)
Gydymo metu įvyko HBeAg serokonversija į anti-HBe	10 % (N=12)
HBV DNR koncentracija prieš antivirusinį gydymą:	
<2000 TV/ml	16 % (N=20)
2000–20 000 TV/ml	15,5 % (N=19)
>20 000 TV/ml	67 % (N=82)
Vidutinė (TV/ml)	341 754 878 ± 2 904 183 470
Histologinė kepenų fibrozės stadija (pagal METAVIR) prieš antivirusinį gydymą:	
I stadija	8 % (N=10)
II stadija	47 % (N=57)
III stadija	16 % (N=19)
IV stadija	16 % (N=19)
Nebuvo nustatyta	14 % (N=17)

3 lentelė. Antivirusinį gydymą gaunančių pacientų gydymosi atitinkamais preparatais patirtis

Table 3. Treated patients' experience with respective antiviral agents

Antivirusinis preparatas	Skirtas praeityje	Skiriamas šiuo metu	Suminė dalis pacientų, patyrusių ekspoziciją
Peg-IFN	30 % (N=36)	6 % (n=7)	36 % (N=43)
LAM (iš viso):	41 % (N=50):	17 % (N=21):	58 % (N=71)
monoterapija	28 % (N=34)	14 % (N=17)	42 % (N=51)
kartu su kitais NA	13 % (N=16)	3 % (N=4)	16 % (N=20)
ETV	69 % (N=84)	62 % (N=75)	69 % (N=84)
TDF	0	7 % (N=9)	7 % (N=9)

Gydymas LAM 17 % (N=21) pacientų tęsiamas ir dabar, šie asmenys neturi atsparumo LAM požymių. Atsparumas LAM dokumentuotas 65 % (N=46) jį vartojusių pacientų ir jis užfiksuotas vidutiniškai po

37,5±29,1 gydymo mėn. (mediana – 28, moda – 28).

Siekiant palyginti ETV veiksmingumą, LAM negydytiems ir anksčiau gydytiems pacientams pritaikyti atrankos kriterijai ir į galutinę imtį įtraukti 59 juos atitinkantys pacientai. Pagrindinės abiejų lyginamųjų grupių klinikinės ir laboratorinės charakteristikos prieš gydymą ETV, gydymo ETV trukmė bei atsparumo atvejų skaičiai nurodyti 4 lentelėje.

Gydymo ETV veiksmingumas buvo vertintas periodiškai nustatant HBV DNR koncentraciją plazmoje, abiejų grupių vidutinės HBV DNR koncentracijos atitinkamu gydymo metu pateikiamos 1 paveiksle.

Nors vidutinė HBV DNR koncentracija prieš gydymą ETV buvo didesnė LAM negydytų pacientų, tačiau gydymo metu ji mažėjo sparčiau, jos reikšmės, palyginti su LAM gydytais pacientais, išliko mažesnės per visą gydymą bei nebuvo užfiksuota virusologinių proveržių.

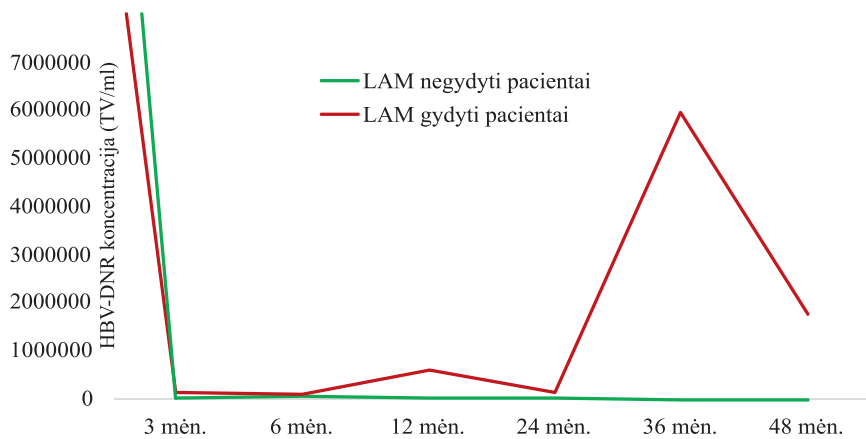
REZULTATŲ APITARIMAS

Statistinių duomenų analizė parodė, jog pacientams, kurie prieš tai buvo ilgai gydyti LAM, gydymas ETV buvo mažiau veiksmingas negu pacientams, neturėjusiems ekspozicijos LAM, pastarojoje grupėje HBV DNR koncentracija išliko mažesnė per visą gydymą, jos svyravimai buvo mažesni, nepasitaikė virusologinio proveržio bei atsparumo atvejų. Taip pat pažymėtina, jog visi ETV atsparūs pacien-

4 lentelė. Pagrindinės LAM negydytų ir gydytų pacientų grupių charakteristikos

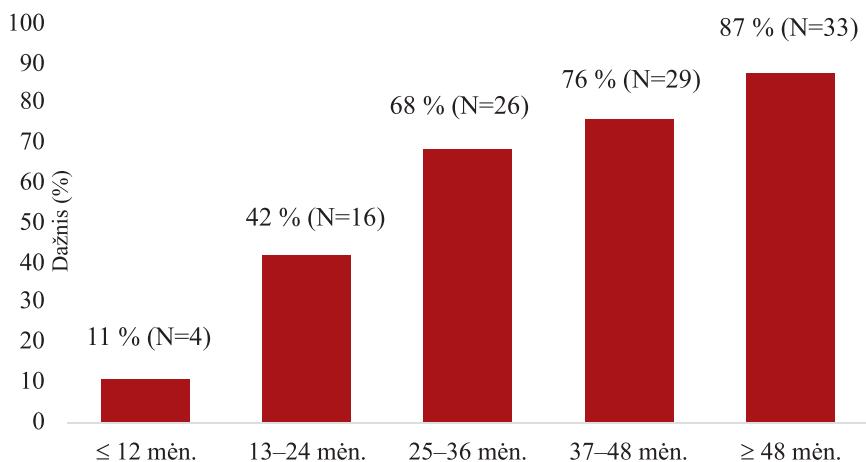
Table 4. Primary characteristics of LAM-naïve and exposed patients groups

Analitė	LAM negydyti pacientai (N=21)	LAM gydyti pacientai (N=38)
Moteriškoji lytis	33 % (N=7)	32 % (N=12)
Vidutinis amžius	41±16 m.	46±14 m.
Vidutinis laikotarpis nuo HBsAg aptikimo	10,1±8,6 m.	14,8±8 m.
HBeAg (+) prieš gydymą ETV	52 % (N=11)	42 % (N=16)
Anti-HBe (+) prieš gydymą	43 % (N=9)	45 % (N=17)
HBV DNR koncentracija prieš gydymą ETV:		
<2000 TV/ml	5 % (N=1)	5 % (N=2)
2000–20 000 TV/ml	10 % (N=2)	18 % (N=7)
>20 000 TV/ml	86 % (N=18)	76 % (N=29)
Vidutinė (TV/ml)	163 222 079±385 633 759	46 839 695±98 851 593
Kepenų fibrozės laipsnis (pagal METAVIR) prieš gydymą ETV:		
I stadija	0	11 % (N=4)
II stadija	62 % (N=13)	50 % (N=19)
III stadija	10 % (N=2)	16 % (N=6)
IV stadija	14 % (N=3)	13 % (N=5)
Nebuvo nustatyta	14 % (N=3)	11 % (N=4)
Atsparumo LAM atvejai	0	87 % (N=33)
Įvyko serokonversija iš HBeAg į anti-HBe gydant ETV	14 % (N=3)	10,5 % (N=4)
Vidutinė gydymo ETV trukmė	34,4±27,7 mėn.	42,8±35,2 mėn.
Atsparumo ETV atvejai	0	24 % (N=9)



1 pav. LAM negydytų ir anksčiau gydytų pacientų vidutinių HBV DNR koncentracijų dinamika gydant ETV

Fig. 1. Mean HBV DNA value dynamic among LAM-naïve and exposed patients groups during treatment with ETV

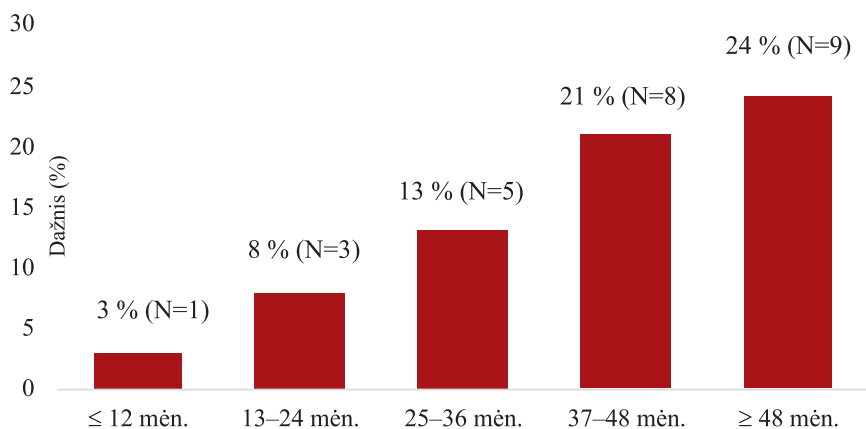


2 pav. Kumuliacinis HBV atsparumo LAM išsivystymo dažnis LAM gydytų pacientų grupėje

Vidutinė gydymo trukmė iki atsparumo išsivystymo buvo $28,8 \pm 13,9$ mėn., moda ir mediana – 28 mėn.

Fig. 2. Cumulative frequency of HBV resistance to LAM among LAM-exposed patients group

Mean treatment duration to development of resistance was $28,8 \pm 13,9$ months, mode and median – 28 months.



3 pav. Kumuliacinis HBV atsparumo ETV išsivystymo dažnis LAM atsparių pacientų grupėje

Vidutinė gydymo trukmė iki atsparumo išsivystymo buvo $38,4 \pm 25,2$ mėn., moda ir mediana – 36 mėn. Visi ETV atsparūs pacientai turėjo anksčiau įgytą atsparumą LAM.

Fig. 3. Cumulative frequency of HBV resistance development to ETV among LAM-resistant patients group

Mean treatment duration to development of resistance was $38,4 \pm 25,2$ months, mode and median – 36 months. All ETV resistant patients had prior acquired resistance to LAM.

tai taip pat turėjo įgytą atsparumą LAM.

Iki 2016 m. Lietuvoje LHB gydymui ETV buvo nekompensuojamas, tai lėmė ilgą pacientų gydymo LAM trukmę netgi nepaisant to, ar preparatas buvo efektyvus. 1998 m. FDA (angl. *Food & Drug Administration*, JAV) patvirtino LAM tinkamumą LHB gydyti. LAM ilgą laiką buvo laikomas saugiu ir pigiu preparatu LHB gydyti, tačiau pastaruoju metu dėl didelės atsparumo išsivystymo rizikos jo reikšmė klinikinėje praktikoje yra sumenkusi. Šiuolaikiniai tyrimai ir klinikinės praktikos gairės nurodo, jog ETV, TDF bei TAF pasižymi aukštu atsparumo slenksčiu ir anksčiau negydytiems pacientams HBV atsparumas minėtiems preparatams vystosi retai. Literatūros duomenimis, atsparumo ETV atvejai anksčiau LAM negydytų pacientų grupėse siekia tik apie 1,2 %, o atsparumas TDF ar TAF aštuonerius metus trukusiame efektyvumo tyrime nebuvo užfiksuotas visai [9, 14, 17].

ETV yra ciklopentilguanazino analogas, peroralinis NA, kuris yra stiprus ir selektyvus HBV replikacijos inhibitorius, 2005 m. FDA patvirtintas LHB gydyti. Šis preparatas blokuoja viruso replikaciją slopindamas HBV polimerazę, DNR grandinę per atvirkštinės transkripcijos pailginimą ir pačią nuo DNR priklausomą papildomos DNR grandinės sintezę. Pagrindinis gydymo ETV tikslas yra HBsAg išnykimas, tačiau gydant NA tai įvyksta palyginti labai retai, taigi gydymas tęsiamas galbūt visą likusią gyvenimą. ETV vartojimo pagrįstumą įrodė trys klinikiniai tyrimai, į kuriuos buvo įtraukti 1633 LHB sergantys pacientai, vyresni nei 16 metų amžiaus. ETV gydomi pacientai turėtų būti periodiškai stebimi vertinant gydymo efektyvumą pagal ALT aktyvumo ir HBV DNR koncentracijos serume rodiklius. LAM negydytiems pacientams ETV gali būti skiriama po 0,5 mg vieną kartą per dieną, o LAM atspariems pacientams rekomenduojama ETV dozė yra 1,0 mg vieną kartą per dieną. Kartais ilgai besitęsiant virusologinei remisijai, kai HBV DNR yra neaptinkama, galima bandyti gydymą ETV nutraukti, tačiau tuomet išlieka didelė virusologinio recidyvo ir LHB paūmėjimo tikimybė [17–19].

Du daugiacentriai dvigubai akli atsitiktinių imčių tyrimai vertino ETV privalumus prieš LAM gydant HBeAg (+) LHB (imtis – 715 pacientų) ir HBeAg (–) LHB (imtis – 648 pacientai) sergančius pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti NA. Pacientai buvo gydomi ETV po 0,5 mg/d arba LAM po

5 lentelė. HBeAg (+) ir HBeAg (–) pacientų gydymo baigtys gydant LAM arba ETV
Table 5. Treatment outcomes of HBeAg (+) and HBeAg (–) patients when treating with LAM or ETV

Analitė	HBeAg (+) pacientai		HBeAg (–) pacientai	
	LAM grupė	ETV grupė	LAM grupė	ETV grupė
Preparato dozė	100 mg/d.	0,5 mg/d.	100 mg/d.	0,5 mg/d.
Tyrimo trukmė	48 sav.		52 sav.	
HBeAg serokonversijos ir anti-HBe dažnis	16–18 %	21 %	100 %	99 %
HBsAg išnykimo dažnis	0–1 %	2 %	0 %	0 %
HBV DNR <60–80 TV/ml	36–44 %	67 %	72–73 %	90 %
ALT normalizacija	41–72 %	68 %	71–79 %	78 %

100 mg/d. Abiejų tyrimų rezultatai įrodė, jog ETV ir LAM saugumo profiliai yra panašūs, tačiau gydant ETV buvo pasiekti geresni virusologinio, biocheminio bei histologinio atsako rezultatai, taip pat tyrimo metu neužfiksuota atsparumo ETV atvejų [20, 21]. Abiejų tyrimų rezultatų santrauka pateikiama 5 lentelėje.

Kadangi ETV pranašumas prieš LAM buvo įrodytas patikimais klinikiniais tyrimais, EASL ir AASLD lėtinės HBV infekcijos gydymo gairės neberekomenduoja LAM gydyti LHB. Šiuo metu kaip pirmojo pasirinkimo preparatai LHB gydyti rekomenduojami aukštą barjerą atsparumui turintys NA, teikiant pirmenybę ETV, TDF arba TAF monoterapijai. Rekomenduojamas ilgalaikis, tikėtina visą gyvenimą trunkantis gydymas [9, 14, 17, 18, 20, 21].

GYDymo ETV SAUGUMAS IR EFEKTYVUMAS

Gydymo saugumą apibūdina nepageidaujamų vaisto poveikių pasireiškimo dažnis. Dažniausiai gydant ETV pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, kosulys, galvos bei pilvo skausmai. Tyrimų duomenimis, per visą gydymo laikotarpį nepageidaujami poveikiai pasireiškė 7 % LAM negydytų ir 10 % LAM gydytų pacientų. Dauguma nepageidaujamų poveikių yra lengvo arba vidutinio sunkumo, dėl jų gydymą ETV nutraukia apie 1 % pacientų (LAM gydytų pacientų grupėje gydymo nutraukimo dažnis siekia 4 %). Reikšmingi veiksniai parenkant terapinę ETV dozę yra atsparumas LAM, kepenų funkcijos ir inkstų funkcijos sutrikimai. Įprasta ETV dozė yra 0,5 mg vieną kartą per dieną, LAM atspariems pacientams rekomenduojama vartoti po 1,0 mg ETV vieną kartą per dieną. Dekompensavus kepenų funkcijai dėl kepenų ligos (KC, HCC),

ETV taip pat skiriama po 1,0 mg vieną kartą per dieną, o glomerulų filtracijos greičiui (GFG) sumažėjus žemiau 50 ml/min., ETV vartojimas koreguojamas mažinant vaisto dozę ir retinant vartojimo intervalus tarp jų [20–22].

Gydymo ETV efektyvumas vertinamas pagal virusologinius, biocheminius, serologinius bei histologinius kriterijus. Šiame darbe buvo vertinamas ir lyginamas virusologinis gydymo atsakas. AASLD vertina virusologinį atsaką kaip teigiamą, jeigu po 96 savaičių trukmės gydymo jautriausio tyrimo metodais (kai jautrumo slenkstis 10 TV/ml) serume neaptinkama HBV DNR, tačiau kartais teigiamas virusologinis atsakas gali būti pasiekiamas tik po trejų metų [9]. Vieno tyrimo, įtraukusio 161 pacientą, sergantį LHB, rezultatai parodė, jog LAM atsparūs pacientai, gydomi ETV, turėjo mažesnę tikimybę pasiekti virusologinį atsaką nei pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti LAM [23].

Retrospektyviosios išilginės kohortinės studijos, ištyrusios 500 LHB sergančių pacientų, gydomų ETV, duomenimis, LAM atspariems pacientams virusologinio proveržio santykinė rizika lygi 14,4, o LAM gydytiems, atsparumo neįėjusiems pacientams – 5. Šio tyrimo autoriai padarė išvadą, kad atsparumas ETV dažniau išsivysto ekspoziciją LAM turėjusiems asmenims, net jeigu jiems nebuvo dokumentuotas atsparumas LAM, negu pacientams, anksčiau negydytiems NA, todėl autoriai rekomenduoja pacientus, anksčiau gydytus LAM, atidžiai stebėti dėl galimo atsparumo ETV vystymosi rizikos [23].

Metaanalizės būdu buvo palygintas ETV ir TDF efektyvumas anksčiau NA gydytiems ir negydytiems pacientams. Vertintų vaistų efektyvumo tyrimų trukmė buvo 48 savaitės. Tyrimo rezultatai parodė, kad iš anksčiau NA gydytų pacientų po 48 sav. visiškai

HBV DNR supresiją pasiekė 73,3 % ETV grupės pacientų ir 78,7 % TDF grupės pacientų. Anksčiau NA negydyti pacientai po 48 sav. trukmės gydymo ETV pasiekė HBV DNR koncentraciją <400 kopijų/ml 50 % atvejų, o taikant gydymą TDF – 69,8 % atvejų. Kartu lyginant anksčiau NA gydytų ir negydytų pacientų rezultatus pastebėta, kad TDF buvo efektyvesnis už ETV slopinant HBV replikaciją. Vertinant abiejų preparatų efektyvumą pagal biocheminius, serologinius kriterijus, taip pat lyginant jų saugumo profilius, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp NA gydytų ir negydytų pacientų tiek ETV, tiek TDF grupėse nepastebėta [19].

Įvairių tyrimų duomenimis, anksčiau NA (ypač LAM) gydytiems pacientams, keičiant gydymo taktiką, ETV skirti nerekomenduojami. Šiems pacientams netgi skiriant dvigubai didesnę nei įprastinę – 1,0 mg dozę išlieka nemaža atsparumo ETV vystymosi rizika, palyginti su pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti NA. Tokiems pacientams rekomenduojama iš karto skirti TDF ar TAF ir taip išvengti atsparumo atvejų, sudėtinės stiprių, aukštą barjerą atsparumui turinčių NA terapijos poreikio ateityje [9, 14, 23].

ATSPARUMO VYSTYMOSI MECHANIZMAI, VALDYMO TAKTIKA

NA selektyviai veikia HBV polimerazę. Vaistams atsparus HBV turi mutaciją polimerazės geno atvirkštinės transkriptazės domenuose. Atsparumą lemiančios mutacijos sutrikdo sąveiką tarp HBV polimerazės ir vaisto, o šis reiškinys lemia viruso polimerazės slopinamojo efekto praradimą. Įvykus pirminėms mutacijoms, gali įvykti ir papildomos kompensacinės mutacijos, kurios atkuria HBV replikacijos pajėgumą, taip pat toliau įvykstančioms mutacijoms besikauptiant tame pačiame viruso genome, atsparumas vaistui didėja. Mutacijos viruso populiacijoje išlaikomos net nutraukus gydymą atitinkamu preparatu ir lemia kryžminį atsparumą kitiems NA ateityje [17]. Pavyzdžiui, atsparumo ETV rizika po 5 metų trukmės gydymo siekia 51 % pacientams, kurie jau turi įgytą atsparumą LAM, o NA negydytų pacientų populiacijoje ši rizika neperkopia 1,2 %. Taip pat pastebėta, jog LAM atspariems pacientams po 12 mėn. gydymo ETV monoterapija HBV DNR supresija buvo suboptimali [25]. Kelių klinikinių tyrimų

autoriai teigia, jog TDF monoterapija yra efektyvi pacientams, įgijusiems atsparumą LAM, ETV ar ADV [9, 14, 25].

In vitro tyrimai parodė, jog HBV jautrumas ETV sumažėja nuo 10 iki 250 kartų, kai įvyksta mutacija viename iš asocijuotų su atsparumu ETV genų (rtT84, rtS202, rtM250) kartu su rtM204V/I. Virusų jautrumas ETV sumažėja >500 kartų, kai mutacijų yra dvi ir daugiau. Šių tyrimų autoriai taip pat teigia, jog ETV atsparūs mutantai yra jautrūs TDF, nes minėtos mutacijos nesukelia kryžminio atsparumo TDF [25, 26]. Ši teiginį patvirtina Pietų Korėjoje atlikta daugiacentrė atsitiktinės atrankos studija, kurioje ETV atsparūs pacientai, sergantys LHB ir turintys HBV DNR koncentraciją serume didesnę nei 60 TV/ml, buvo suskirstyti į dvi grupes: viena (N=45) gavo TDF (po 300 mg vieną kartą per dieną), o kita (N=45) – TDF (po 300 mg vieną kartą per dieną) ir ETV (po 1,0 mg vieną kartą per dieną) derinį. Po 48 savaičių gydymo pacientų, pasiekusių HBV DNR koncentraciją <15 TV/ml, skaičius abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė (71 % – 1 grupėje, 78 % – 2 grupėje, p=0,81). Pacientų, pasiekusių HBV DNR koncentraciją <60 TV/ml, skaičius statistiškai reikšmingai taip pat nesiskyrė (82 % – 1 grupėje, 89 % – 2 grupėje, p=0,55). Įvertinus HBV DNR koncentracijos pokyčius, palyginti su pradine koncentracija prieš gydymą, rezultatai taip pat nesiskyrė statistiškai reikšmingai – 1 grupėje ji sumažėjo per 3,65 log10, o antroje – per 3,77 log10 (p=0,69). Atsparumas TDF tyrimo metu neužfiksuotas [17]. Tyrimo rezultatai pateikiami 4 paveiksle.

EASL nerekomenduoja skirti sudėtinę ETV ir TDF terapiją ETV at-

6 lentelė. HBV kryžminis atsparumas vaistams, priklausomai nuo HBV padermės [17]

Table 6. HBV cross-resistance to antiviral agents in relation to specific HBV strain [17]

HBV štamai	LAM	ETV	TDF/TAF
Wild tipas	Jautrus	Jautrus	Jautrus
M204V	Atsparus	Jautrus / atsparus	Jautrus
M204I	Atsparus	Jautrus / atsparus	Jautrus
L180M + M204V	Atsparus	Jautrus / atsparus	Jautrus
A181T/V	Jautrus / atsparus	Jautrus	Atsparus
N236T	Jautrus	Jautrus	Atsparus
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	Atsparus	Atsparus	Jautrus
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	Atsparus	Atsparus	Jautrus

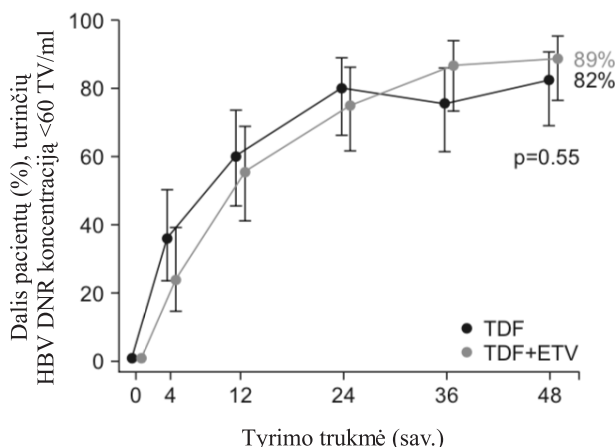
spariems pacientams. Siūloma šią gydymo schemą rezervuoti dauginio atsparumo atvejais – kaip išsigelbėjimo terapiją pacientams, sergantiems sunkiai valdomu LHB. Siekiant išvengti HBV atsparumo NA vystymosi EASL rekomenduoja neskirti LHB gydymui LAM kaip pirmojo pasirinkimo preparato ir rinktis aukštą barjerą atsparumui turinčius NA, atsiradus atsparumo požymių skubiai koreguoti gydymą. Išsivysčius atsparumui LAM ar ETV, rekomenduojama tolesniam gydymui skirti TAF ar TDF. Virusologinės gydymo nesėkmės atvejais rekomenduojama remtis HBV kryžminio atsparumo vaistams duomenimis (pateikiami 6 lentelėje) pagal viruso padermės bei koreguoti gydymą remiantis šiais duomenimis.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Nebeskirti lamivudino kaip pirmojo pasirinkimo vaisto lėtiniam hepatitui B gydyti. Vietoje lamivudino skirti aukštą barjerą atsparu-

mui turinčius nukleozidų analogus (entekavirą, tenofovirą).

2. Dėl aukšto atsparumo vystymosi barjero, saugumo ir efektyvumo anksčiau nukleozidų analogais negydytiems pacientams rekomenduojama skirti entekavirą.
3. Pastebėjus hepatito B viruso atsparumą nukleozidų analogams – gydymą keisti nedelsiant, vartoti aukštą barjerą atsparumui turinčius nukleozidų analogus, remtis hepatito B viruso kryžminio atsparumo vaistams duomenimis.
4. Pacientams, kuriems išsivystė atsparumas lamivudinui, kaip pirmojo pasirinkimo vaistą skirti tenofovirą dėl pasiekiamos optimalios HBV DNR supresijos, mažos kryžminio atsparumo rizikos gydant šiuo preparatu. Nesant galimybės gydyti tenofoviru – skirti entekavirą, tačiau pacientus reikėtų atidžiai stebėti dėl didelės atsparumo entekavirui vystymosi rizikos.
5. Pastebėjus atsparumą entekavirui, nedelsiant keisti gydymą į tenofovirą, o esant dauginiam atsparumui vaistams (nukleozidų analogams) – sudėtinį gydymą entekaviru ir tenofoviru.
6. Optimali hepatito B viruso replikacijos supresija (ypač pacientams, kurie turi įgytą atsparumą) tinkamais aukštą atsparumo nukleozidų analogams barjerą turinčiais vaistais stabdo atsparių hepatito B viruso padermių plitimą visuomenėje, mažina rezervinio (sudėtinio) gydymo poreikį, gerina pacientų gyvenimo kokybę, mažina komplikacijų (kepenų cirozės, hepatoceliulinės karcinomos) vystymosi riziką ir su jomis susijusias sveikatos priežiūros išlaidas. ♦



4 pav. ETV atsparių pacientų, gydytų TDF arba TDF ir ETV deriniu, virusologinis atsakas tyrimo metu

Fig. 4. Virological response of ETV resistant patients treated with TDF and ETV combination therapy either TDF alone during the study

Gauta: 2019 05 08
Priimta spaudai: 2019 06 28

Summary

REVIEW OF CHRONIC HEPATITIS B DIAGNOSTICS AND TREATMENT WITH NUCLEOSIDE ANALOGUES: EFFICACY OF ANTIVIRALS IN LAMIVUDINE-NAÏVE AND LAMIVUDIN-EXPERIENCED PATIENTS

Algis Jaraminas, Ligita Jančorienė

Introduction. Lamivudine was widely used to treat chronic hepatitis B due to its low price and availability in the past. Due to fast evolving of resistance, lamivudine is not recommended as first treatment choice anymore; however it was noticed that patients, who previously developed resistance to lamivudine, also develop resistance to entecavir.

Aim of the Study. To assess data of chronic hepatitis B patients, treated with any kind of antiviral therapy. To as-

sess efficacy of entecavir, rates of developing drug resistance between Lamivudine-naïve and experienced patients.

Methods. A retrospective research included patients currently on treatment, who were followed-up in VUHSK Centre of Infectious diseases and treated with entecavir for at least 12 months. Patients were divided into two groups: 1 – lamivudine-naïve, 2 – lamivudine-experienced. Anonymous patients' data were evaluated performing descriptive statistical analysis. Literature was collected using PubMed, UpToDate and MEDLINE search systems.

Results. Of all 122 patients currently receiving antiviral treatment 35% (N=43) were female, mean age was 45.4±14.4 years. 69% (N=84) of the patients were treated with entecavir monotherapy. The final sample consisted of 59 patients: 21 lamivudine-naïve and 38 lamivudine-experienced. In aforementioned group 87% (N=33) had previously developed resistance to lamivudine. Resistance to entecavir was observed only in lamivudine resistant patients after 38.4±25.2 months of therapy and reached 24% (N=9).

Conclusions. Lamivudine exposed patients had a greater risk in developing resistance to entecavir, therefore aforementioned patients should receive tenofovir therapy, for which cross-resistance is not characteristic.

Keywords: chronic hepatitis B, lamivudine, entecavir, tenofovir, resistance.

LITERATŪRA

- World Health Organization. Global Hepatitis Programme. Global hepatitis report, 2017. Internetinė prieiga: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> [žiūrėta 2019 m. kovo 21 d.].
- Bauman RW, Primm TP, Siegesmund AM, Cosby CD, Montgomery JE. Microbiology: with diseases by body system. 5th ed. Hoboken: Pearson Education, Inc, 2018.
- Čaplinskienė I, Davidavičienė E, Liausėdienė R, Korabliviene J, Razmuvienė D, Spiečius A, ir kt. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2017 m. apžvalga. Vilnius: Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras, 2018.
- Čaplinskienė I. Virusinis hepatitas B – gali apsaugoti skiepai. Slauga mokslas ir praktika 2018; 7–8: 259–60.
- Zampino R. Hepatitis B virus burden in developing countries. World J Gastroenterol 2015; 21(42): 11941.
- Liaw Y. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. Am J Gastroenterol 1998; 93(3): 354–9.
- Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Donegan E, Ferrell L, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. Lancet 1992; 339(8799): 952–5.
- Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. Ann Intern Med 1981; 94(6): 744–8.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018; 67(4): 1560–99.
- Zhang Y-Y, Hu K-Q. Rethinking the pathogenesis of hepatitis B virus (HBV) infection: rethinking HBV pathogenesis. J Med Virol 2015; 87(12): 1989–99.
- Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep 2008; 57(RR-8): 1–20.
- Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. Hepatology 1991; 13: 627.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B information for health professionals: interpretation of hepatitis B serologic test results. Internetinė prieiga: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/serologicchartv8.pdf>
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67(2): 370–98.
- Lo AO-S, Wong VW-S, Wong GL-H, Chan HL-Y, Dan Y-Y. Cost effectiveness of response-guided therapy with peginterferon in the treatment of chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13(2): 377–85.e5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis Surveillance United States, 2014 (revised: 9/26/16). Internetinė prieiga: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2014surveillance/pdfs/2014hepsurveillancerept.pdf> [žiūrėta 2017 m. birželio 12 d.].
- Lim Y-S. Management of antiviral resistance in chronic hepatitis B. Gut and Liver 2017; 11(2): 189–95.
- Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology 2009; 49: 1503.
- Zuo S-R, Zuo X-C, Wang C-J, Ma Y-T, Zhang H-Y, Li Z-J, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of entecavir and tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B infection. J Clin Pharmacol 2015; 55(3): 288–97.
- Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354: 1001.
- Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354: 1011.
- Manns MP, Akarca US, Chang TT, Sievert W, Yoon SK, Tsai N, et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. Expert Opin Drug Saf 2012; 11: 361.
- Reijnders JGP, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: Influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. J Hepatol 2010; 52(4): 493–500.
- Lee J-H, Cho Y, Lee DH, Lee M, Yoo J, Choi W, et al. Prior exposure to Lamivudine increases Entecavir resistance risk in chronic hepatitis B patients without detectable Lamivudine resistance. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(3): 1730–7.
- Cho J-Y, Sohn W, Sinn D-H, Gwak G-Y, Paik Y-H, Choi MS, et al. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: baseline hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response. Korean J Intern Med 2017; 32(4): 636–46.
- Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3498–507.