

Д-р Димитър Страшимиров,¹ г-р Емил Георгиев²

¹СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София

²МБАЛ „Св. Николай Чудотворец“ ЕАД, Лом

Нови терапевтични възможности В лечението на вирусен хепатит В

Резюме

Съвременните знания за патогенезата на вирусен хепатит В показват нейния комплексен характер и нови моменти в репликацията на вируса. Навременното лечение на острата инфекция е абсолютно необходимо с оглед забавяне прогресията на състоянието към чернодробна недостатъчност, която макар и рядко наблюдаваща се, е с много висок леталитет (50%). Това неминуемо води до търсенето на противовирусни средства в лечението на HBV инфекцията. Данните в литературата са противоречиви. Несъмнено изясняването на тази нова стратегия на лечение ще доведе до революционен подход в терапевтичното поведение при тази инфекция.

Ключови думи: остра HBV инфекция, чернодробна недостатъчност, HBVDNA, мутации, Entecavir.

New approaches in hepatitis B treatment

Dimitar Strashimirov¹, Emil Georgiev²

¹SHIPD „Prof. Ivan Kirov“, Sofia

²MHAT „St. Nikolay Chudotvoretz“, Lom

Abstract

Contemporary knowledge for the pathogenesis of viral hepatitis B revealed its complex character and new moments in the replication of the virus. On time treatment of acute infection is absolutely necessary as far as slowing of the disease progression towards acute hepatic failure, which, although rare, in 50% of cases has lethal outcome. This inevitably lead to seek antiviral drugs in the treatment of HBV infection. Data in literatue are controvertial. Inevitably this new strategy should lead to a revolutionary approach in the therapeutic approach of this infection.

Key words: acute HBV infection, livr failure, HBVDNA, mutations, Entecavir.

На сегашния етап лечението на острия вирусен хепатит включва главно базисна хепатопротективна терапия – вливания на глюкозо-солеви разтвори, симптоматични средства, хепатопротектори. В случаите на чернодробна недостатъчност се смята, че единственият рационален лечебен метод е само чернодробната трансплантация. При все, че тя се смята за „златния стандарт“ в тези случаи, много пациенти не достигат до там да бъдат трансплантирани.^{3, 10} Причина за това могат да са подлежащите им състояния, други пациенти може да екзистират преди операцията. Съществува и проблемът с липсата на подходящи донори. Следователно медикаментозно лечение, което може съществено да подобри клиничния изход и прогнозата, ще е фундаментално.^{1, 2, 3}

В литературата, с оглед на съвременните знания за патогенезата на острата HBV инфекция, се посочват несъмнените факторите от страна на вируса (т.е. репликацията) и все по-широко се дискутира доколко използването на противовирусни средства, включени на подходящ етап, са подходящо средство на избор. Данните са противоречиви. Теоретично препаратите Lamivudine и Telbivudine биха били средство на избор според някои автори с оглед бързината им на действие

при остра инфекция. Има и данни, които посочват обаче резистентността на HBV спрямо Lamivudine и тази резистентност прогресивно нараства.¹¹ Tenofovir и Adefovir са други съвременни препарати от групата на нуклеотидните аналози, инхибитори на обратната транскриптаза, но се смята, че не са напълно подходящ избор при острите вирусни хепатити поради потенциалната им нефротоксичност. Така че, при решение за приложение на противовирусни средства несъмнено биха били лекарствени препарати от ново поколение, които при клинични проучвания (проведени основно при хронична инфекция с много високи нива на репликация) са показали много ниска резистентност. Такъв препарат е нуклеотидният аналог – инхибитор на обратната транскриптаза на HBV Entecavir (Baraclude).¹³ Нека разгледаме по-подробно основните моменти, касаещи използването на този препарат.

Удълженото лечение с нуклеозидния аналог entecavir (Baraclude) за период от 5 години при хронична HBV инфекция води до зазържане или увеличаване процента на супресия на вирусния товар на HBV и нормализиране на ALT, които се наблюдават след една първоначална по-краткотрайна терапия при пациенти с HBeAg (+) HBV инфекция, според един

доклад, публикуван на 4 януари 2010 в advance online edition of *Hepatology*. Допълнително лекуваните пациенти са постигнали загуба на HBeAg и сероконверсия, entecavir пак се е толерира по-добре и само 1 лице е развило резистентност.⁶

Entecavir е препарат с мощно противовирусно действие. Най-известното засега проучване е при пациенти с HBeAg (+) хроничен хепатит, където препаратът е показал благоприятни резултати през първоначалния период на лечение от 48 седмици. Но след прекратяване на терапията пациентите може да рецидивират, което навежда на мисълта, че по-голямата продължителност на лечението може да се окаже благоприятна. Обаче, продължителното лечение може да увеличи риска от резистентност, което именно се оказва пречка за дългосрочното лечение с lamivudine.^{5, 6, 8, 9, 12}

В това изследване Ting-Tsung Chang от Националния университет Cheng Kung в Тайван и международен екип от негови колеги са направили оценка на удълженото с до 5 години лечение с ентекавир.

Анализът обхваща участници от изследването ETV-022, при които преди това е доказано при едно 48-седмичното лечение, че 0.5 mg entecavir дневно превъзхожда ламивудин за супресия на HBV ДНК при HBeAg позитивни пациенти с хроничен хепатит В, нелекувани преди това. Една подгрупа от 183 участници, лекувани с ентекавир (entecavir), са изразили желание да се запишат за участие в едно отворено изследване на удължено лечение ETV-901.

Кохортата от участници за дългосрочно лечение с ентекавир се е състояла от 146 пациенти, които получавали 0.5 mg дневно entecavir в продължение на поне една година в ETV-022, а след това – след една пауза от не повече от 35 дни – приемали 0.1 mg дневно entecavir в ETV-901 в продължение на до 240 седмици. При някои пациенти е имало период на комбинирана терапия с entecavir плюс lamivudine. Повечето хора, които вече са били постигнали HBeAg сероконверсия, не са се записали в удълженото изследване, така че тази кохорта е включвала по-висок процент от серологично неотговорили.

След 5 години приложение на entecavir, 94% от участниците в дългосрочната кохорта са имали HBV ДНК <300 копия/mL, като 80% са постигнали нормални нива на аланинаминотрансфераза (ALT). В допълнение към пациентите, постигнали серологичен отговор по време на ETV-022, 23% са постигнали HBeAg сероконверсия, а 1.4% са претърпели загуба на повърхностния антиген (HBsAg) на хепатит В hepatitis B по време на ETV-901. През тези 5 години резистентност към entecavir е имало само при 1 пациент. Профилът на безопасност на entecavir е бил съвместим с резултатите на 48 седмица, като няма неочаквани нежелани реакции. Така удължената с 5 години терапия с entecavir е поддържала или увеличила процентите на супресия на HBV ДНК и нормализиране на ALT. Допълнителни пациенти са постигнали също негативизиране на HBeAg и сероконверсия. Следователно Entecavir осигуря-

ва трайна вирусна супресия с минимална резистентност по време на дългосрочна терапия на HBeAg позитивни пациенти с хроничен хепатит В.⁸

Тези проучвания показват, че препаратът Entecavir е с много добра поносимост, отличен профил на действие, ниска резистентност. Ниската резистентност е главната причина да се смята, че препаратът сам по себе си за момента генерира в относително ниска степен мутантни варианти HBV с „патологичен модел на репликация“. Това би било чудесен вариант като специфично лечение към базисната терапия, която се използва засега.^{12, 13, 14}

В Италия Luigi De Socio и сътр. лекуват 62-годишен тежко болен пациент със субакутна дистрофия вследствие остра HBV инфекция. Те наблюдават драстично подобрение на всички симптоми на състоянието: бързо изчезване на проявите на енцефалопатия, спад на трансaminaзите в рамките на 15 дни след изписването до под 250 U/l (за ALT), нормализиране на протеинсинтезиращата функция на черния дроб: подобрение на коагулационния статус, изчезване на оточност-асцитния синдром в рамките на 3 седмици след дехоспитализацията, изчезване на HBV DNA от серума на пациента 6 седмици след дехоспитализацията. Първоначалната терапия е в дозировка 1 mg/day за 5 седмици, след което тя е била редуцирана до 5 mg/дневно. Терапията е била продължена до 17 седмици след негативизиране на HBsAg.¹³

Jochim и Gieseler при лечение на 6 пациенти с ОЧН вследствие ОВХ В от самото начало на поява на симптомите, характерни за стадий „предвестници на комата“, получават отличен резултат с драстично подобрение и негативизиране на HBV DNA в рамките на 3 месеца след изписването.⁵

Засега няма еднотипно становище за срока на приложение на противовирусните средства. Редица автори посочват, че те трябва да се прилагат до постигане на нормализиране на трансaminaзите, негативизиране на HBsAg, изчезване на HBV DNA, поява на anti-HBs и да бъдат спряни.^{11, 12}

Заклучение

Приложението на антивирусни средства при самоограничаваща се HBV инфекция е безсмислено, тъй като по правило тя завършва с оздравяване, а освен това противовирусните средства могат да „маскират“ естествения имунен отговор и продукцията на неутрализиращи антитела (anti-HBs). С оглед високия леталитет при фулминантната HBV инфекция и съвременните знания относно патогенезата, които несъмнено изтъкват ролята на вирусния фактор под формата на патологично активиран репликативен процес, насочват към приложението на антивирусни средства с доказана ефективност и ниска резистентност. Оптималното време на включването и срокът на приложението им обаче все още остава въпрос на дебати.

Литература

1. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26:62–68.
2. Chang T., CL Lai, S Kew Yoon, and others. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* (Abstract). January 4, 2010 (Epub ahead of print).
3. Curry MP, Chopra S. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Churchill Livingstone. Principles and practice of Infectious Diseases seventh edition*. 2010; 1577–1592.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. European Association For The Study Of The Liver. *J Hepatol* 2009; 50:227–42.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.