

КОНСЕНСУС ОТНОСНО ДИАГНОЗАТА, ЛЕЧЕНИЕТО И ПРОСЛЕДЯВАНЕТО НА БОЛНИ С ХРОНИЧНИ ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ 2012

Този консенсус си поставя за цел да синхронизира със световните стандарти съществуващите диагностични критерии, както и да посочи осъществима в българските условия терапевтична стратегия за проследяване и лечение на пациентите с хронични вирусни хепатити. Той отразява моментното състояние на знанията ни за тази сложна и бързо развиваща се област и затова се осъвременява периодично съобразно последните данни от клиничните проучвания.

Днес се приема, че около 350 милиона хора по света са инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и около 180 милиона - с вируса на хепатит С (HCV). Данните за България сочат до 5% честота на HBV и около 1,5% честота на HCV сред населението.

Около 20% от болните с хроничен вирусен хепатит развиват чернодробна цироза с трайна загуба на трудоспособност и с нисък процент на преживяемост. Честотата на първичния рак на черния дроб при тези болни е висока (4-5% годишно). Отнесена към цялото население тя е 8 заболели на 100 000 души.

Така представената статистика показва, че вирусните хепатити и усложненията им, представляват сериозен социален и икономически товар за обществото.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕПАТИТ В

Диагноза хроничен вирусен хепатит В

Диагнозата хроничен вирусен хепатит В се поставя при установяване на носителство на HBsAg повече от 6 месеца с биохимични и/или хистологични данни за чернодробно увреждане.

Допълнителни стъпки за доуточняване на диагнозата

- Допълнителни вирусната маркери, уточняващи вида на HBV инфекцията: HBeAg/ anti-HBe. HBeAg-положителен хроничен хепатит В се причинява от от така наречения „див тип” HBV, характерен за ранната фаза на хроничната HBV инфекция. HBeAg-негативен хроничен хепатит В се получава в резултат на доминираща репликация на естествено срещащи се HBV варианти с нуклеотидни замествания в *preS* и *core* зоната на HBV генома. Той представлява късната фаза на хроничната HBV инфекция.
- Лабораторни изследвания, отразяващи състоянието на черния дроб и на системите, пряко свързани с него: СУЕ, ПКК, АСАТ, АЛАТ, ГГТП, АФ, Общ белтък, Албумин, Протромбиново време, Билирубин, Креатинин, Кръвна захар, Холестерол, 3-глицериди.
- Оценка на вирусната репликация чрез определяне на серумната концентрация на HBV ДНК посредством количествен *real-time* PCR.
- Чернодробна биопсия (задължителна при пациенти, подлежащи на антивирусно лечение). Чернодробна биопсия не се извършва при наличието на контраиндикации, технически неуспешен опит (документиран с хистологичен резултат показващ, недостатъчно количество чернодробна

тъкан за адекватна хистологична преценка) или при доказана хистологично в миналото чернодробна цироза.

- Ко-инфекции с други хепатотропни вируси – изследване на anti-HDV и anti-HCV антитела.
- Уточняване на придружаващи заболявания и състояния, имащи отношение към избора на лечение, като нерво-психиатрични разстройства, заболявания на щитовидната жлеза, затлъстяване, употреба на алкохол, зависимост от наркотици или наличие на заместващо лечение с метадон, таласемия, хронична бъбречна недостатъчност, диабет.

Индикации за лечение на болните с хронична HBV инфекция.

Индикациите за лечение са едни и същи за пациентите с HBeAg (+) и HBeAg (-) хроничен вирусен хепатит В.

1.Биохимична активност: повишен АЛАТ > 2 пъти над горната референтна граница при поне 2 определяния в рамките на 6 месеца.

2. Вирусна репликация: HBV ДНК > 10 000 copies/ ml (> 2 000 IU/ml)

3.Хистологична активност: белези на средно или изразено чернодробно възпаление, както и фиброза, оценена описателно и чрез индекси (поне A2 или F2 по METAVIR).

При пациенти със серумни нива на HBV ДНК под 10 000 copies/ ml (> 2 000 IU/ml) се провежда антивирусна терапия при наличие на хистологична активност над A2 и/или фиброза над F2 по METAVIR независимо от аминотрансферазната активност.

В случаите на компенсирана чернодробна цироза антивирусното лечение се провежда с нуклеозидни/ нуклеотидни аналози при липса на ензимна активност и доловима HBV ДНК под 10 000 copies/ ml (< 2 000 IU/ml).

На антивирусно лечение с нуклеозидни/ нуклеотидни аналози (Lamivudine) подлежат болните с декомпенсирана чернодробна цироза независимо от серумните нива на HBV ДНК.

На антивирусно лечение подлежат и болните, неотговорили на предходеща терапия или са с рецидив на болестта при последвалото проследяване от поне 6 месеца. Показанията за лечение при тези болни са същите, както при нелекуваните болни – вiremия, биохимична и хистологична активност. Хистологичната оценка важи до 3 години от извършването на чернодробна биопсия. При първоначално доказана хистологично чернодробна цироза не е необходимо повторно хистологично изследване.

Не подлежат на антивирусно лечение болни, злоупотребяващи системно с алкохол; наркомани на метадонова програма повече от 12 месеца, както и такива, без чист интоксикация период, не по-малък от 6 месеца.

Лечение на хроничната HBV инфекция

Пациентите с хронична HBV инфекция се лекуват с интерферон-алфа и нуклеозидни/ нуклеотидни аналози.

Интерференово лечение на хроничната HBV инфекция

На лечение с интерферон алфа (Peg IFN α 2a; IFN- α) подлежат предимно пациентите с HBeAg (+) пол. хроничен хепатит В с висока биохимична и хистологична активност. Най-добри резултати с интерфероново лечение се поучават при млади, HBeAg(+) пол. или HBeAg(-) нег. пациенти с HBV ДНК < 50 000 000 copies/ml (< 10 000 000 IU/ml), при липса на контраиндикации.

Схеми за лечение с интерферон-алфа

Peg-interferon alfa 2a 180 μ g s.c. веднъж седмично в продължение на 48 седмици.

При установяване на **инфекция с HBV и HDV** се прилага **Интерферон-алфа (Roferon, Intron A) 6 ME s.c.** три пъти седмично, в продължение на 48 седмици. Определянето на HDV RNA да се извършва с PCR методики

Проследяване и оценка на лечението с интерферон-алфа.

В края на 3-я месец от началото на интерфероновото лечение се извършва оценка на **ранния терапевтичен отговор**, посредством контролно определяне на серумната концентрация на HBV ДНК чрез количествен PCR. При наличие на ранен отговор, дефиниран с **намаление на серумното ниво на HBV ДНК > 1 log 10** в сравнение с изходното, лечението се продължава до завършване на пълен терапевтичен курс от 48 седмици.

При липса на ранен отговор терапията се прекратява.

Вирусологичният отговор се дефинира като наличие на **HBV ДНК < 10 000 copies/ml (2 000 IU/ml) в края на терапевтичния курс и 6 месеца след спирането на лечението.**

Допълнителен критерий при HBeAg (+) пациенти е постигане на HBeAg сероконверсия. В част от случаите се очаква и HBsAg сероконверсия в периода след спиране на интерфероновото лечение.

Болните с хроничната HBV инфекция на лечение с IFN- α или PEG IFN- α се проследяват по схемата:

Изследвания	Период на лечение												Проследяване*	
	Изм.	2с.	1м.	2м.	3м.	4м.	5м.	6*м.	7м.	8м.	9м.	12м.	+3м.	+6м.
Хематологични														
Хемоглобин	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Еритроцити	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Левкоцити	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тромбоцити	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Биохимични														
АСАТ	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
АЛАТ	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ГГТП	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
АФ	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Общ белтък	X							X				X		

Албумин	X							X				X		
Билирубин	X							X				X		
Креатенин	X							X				X		
Кр. Захар	X							X				X		
TSH	X							X				X		
Пик. К-на	X							X				X		
Вирусологични														
HBeAg/anti-HBe	X											X		X
HBV ДНК	X				X							X		X
HBsAg/anti-HBs	X													X

* След шестия месец от спирането на лечението през 6 месеца до 3 години се контролират аминотрансферазите и HBV ДНК.

Във връзка с новите данни за значението на серумните нива на HBsAg за оценяване на ефекта от прилаганото лечение с Peg-interferon alfa 2a се въвежда като опция количествено измерване на HBsAg на следните етапи от терапията: изходно; 12 седмица; 24 седмица; 48 седмица; 72 седмица.

Контра индикации за интерфероново лечение:

- декомпенсирана чернодробна цироза
- тежки придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата и дихателната системи
- неконтролиран хипер- и хипотиреоидизъм
- системни заболявания на съединителната тъкан
- хронични активни бактериални инфекции
- неутропения (<750) и тромбоцитопения (<50 000)
- психични заболявания
- усложнен захарен диабет
- ХБН без диализа
- болни с трансплантирани органи
- бременни жени и кърмачки
- съпътстваща HIV инфекция при патологичен брой на CD4 (<200).

Лечение с нуклеозидни/ нуклеотидни аналози на хроничната HBV инфекция

Entecavir (Baraclude) и Tenofovir (Viriad) са нуклеозидни/ нуклеотидни аналози за първа линия на лечение с мощно инхибиращо действие върху вирусната репликация и с висока генетична бариера.

Lamivudin (Zeffix) е мощен вирусен инхибитор, евтин, но с ниска генетична бариера, предизвикваща висока вирусна резистентност по време на лечение.

Telbivudine (Sebivo) е мощен вирусен инхибитор, скъп, с ниска генетична бариера.

Индикации за лечение с нуклеотидни/нуклеозидни аналози

Подходящи за лечение с нуклеотидни/ нуклеозидни аналози (Entecavir, Tenofovir, Lamivudine, Telbivudine) са пациенти с:

- HBV ДНК > 10 000 copies/ ml (> 2 000 IU/ml)
- чернодробна цироза (компенсирана и декомпенсирана) независимо от нивата на HBV ДНК
- пациенти на имуносупресивна терапия, както и болни преди и след органна трансплантация независимо от нивата на HBV ДНК
- бременни с висока степен на вирусемия (HBV ДНК > 100 000 000 copies/ml; 20 000 000 IU/ml) в третия триместър на бременността за превенция на трансмисията на HBV инфекцията – Lamivudine, Telbivudine
- При всички пациенти с бъбречна трансплантация при необходимост от лечение с NUC да се използва Lamivudine или Entecavir

Схеми на лечение с нуклеозидни/нуклеотидни аналози

Entecavir 0,5 mg/дн ежедневно; 1,0 mg/дн при предишно лечение с Lamivudine или при резистентност към Lamivudine.

Tenofovir 300 mg/дн ежедневно

Lamivudin 100 mg p.o. ежедневно

Telbivudine 600 mg/дн ежедневно

Продължителността на лечението с нуклеозидни аналози е до 5 години, с възможност за продължение след одобрение от експертен съвет.

При всички нуклеозидни/нуклеотидни аналози е налице риск от изостряне на хепатита при поява на терапевтичната резистентност, както и след спирането на лечението. Това е свързано с опасност от декомпенсация на чернодробната болест.

Проследяване на болните, подложени на антивирусно лечение с нуклеозидни/нуклеотидни аналози

При всички пациенти изходно и на 3 месец се извършва количествено определяне на серумното ниво на HBV ДНК чрез количествен PCR.

В края на 3-тия месец от началото на лечението се извършва оценка на **ранния отговор**, дефиниран с **намаление на HBV ДНК > 1 log 10** в сравнение с изходната стойност. При наличие на ранен отговор лечението продължава до 48 седмици.

При липса на ранен отговор лечението се спира и се преминава към друг нуклеозиден/ нуклеотиден аналог, към който не е доказано наличие на вирусна резистентност.

Вирусологичен отговор се определя като **недоловима HBV ДНК** с „real time” PCR при изследване **на 48 седмица** от началото на терапията. При наличието на вирусологичен отговор лечението продължава за още 4 години. По време на лечението се следи за появата на вирусологичен пробив чрез определяне на HBV ДНК на 3 месеца.

Вирусологичен пробив – дефинира се с повишение на **HBV ДНК > 1 log 10** в сравнение с най-ниската установена стойност на HBV ДНК по време на лечението. Вирусологичният пробив предшества увеличението на аминотрансферазите. Той налага изследване за вирусна резистентност към прилагания нуклеозиден/нуклеотиден аналог.

При наличие на вирусологичен пробив е налице опасност от последващо изостряне на хепатита и лечението се обсъжда от експертен съвет. При вирусологичен пробив задължително се проверява дали пациента е приемал редовно терпията. При редовен прием се потвърждава наличието на вирусологичен пробив чрез повторно изследване на HBV ДНК. Бъдещата терапевтична стратегия следва да се базира на тежестта на подлежащата чернодробна болест и доказаната резистентност към съответния медикамент, както и на данните за кръстосана резистентност към други антивирусни средства. При вирусологичен пробив в хода на lamivudine се добавя tenofovir или entecavir 1 mg/d. При вирусологичен пробив в хода на entecavir се започва tenofovir. При вирусологичен пробив в хода на tenofovir към лечението се прибавя lamivudine.

Болните с хроничната HBV инфекция на лечение с нуклеозидни/нуклеотидни аналози се проследяват по схемата:

Изследвания	Период на лечение 240 месеца						
	Изх.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	+през 3 мес.	240 месец
Хематологични							
Хемоглобин	X	X	X	X	X	X	X
Еритроцити	X	X	X	X	X	X	X
Левкоцити	X	X	X	X	X	X	X
Тромбоцити	X	X	X	X	X	X	X
Биохимични							
АСАТ	X	X	X	X	X	X	X
АЛАТ	X	X	X	X	X	X	X
ГГТП	X	X	X	X	X	X	X
АФ	X	X	X	X	X	X	X
СРК	X	X	X	X	X	X	X
Общ белтък	X	X	X	X	X	X	X
Албумин	X	X	X	X	X	X	X
Билирубин	X	X	X	X	X	X	X
Креатенин и креатининов клирънс	X	X	X	X	X	X	X
Кр. Захар	X	X	X	X	X	X	X
Амилаза	X	X	X	X	X	X	X

Вирусологични							
HBeAg/anti-HBe	X				X*		X
HBV ДНК	X	X	X	X	X**	X	X
HBsAg/anti-HBs	X						X

* На всеки 6 месеца се изследва HBeAg/anti-Hbe; ** На всеки 3 месеца се изследва HBV ДНК

Болните с хроничната HBV инфекция на лечение с Telbivudine (Sebivo) се следят допълнително за нервно-мускулни оплаквания, а тези с Tenofovir (Viriad) – за бъбречна недостатъчност (креатенинов клирънс, креатенин).

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕПАТИТ С

Диагноза хроничен вирусен хепатит тип С.

Диагноза за хроничен вирусен хепатит тип С се поставя при наличие на anti-HCV антитела и HCV РНК за повече от 6 месеца, установяване на биохимични и хистологични данни за чернодробно увреждане.

При носителство на anti-HCV антитела и наличие на серумни нива на АСАТ и АЛАТ в референтни стойности, само доказването на HCV РНК чрез PCR потвърждава наличието на съществуваща инфекция с HCV.

Допълнителни стъпки необходими за доуточняване на диагнозата хроничен вирусен хепатит тип С.

- Лабораторни изследвания, отразяващи състоянието на черния дроб и на системите, пряко свързани с него: СУЕ, ПКК, АСАТ, АЛ АТ, АФ, ГГТП, Общ белтък, Албумин, Протромбиново време, Билирубин, Креатинин, Кр. захар, Холестерол, 3-глицериди, TSH (само при предстоящо лечение с интерферон-алфа).
- HCV Генотип чрез генотипизиране.
- HCV RNA чрез количествен PCR.
- IL-28B генотип (опция)
- Ехографско изследване на черния дроб.
- Чернодробна биопсия: не се извършва при наличието на контраиндикации, технически неуспешен опит, при доказана хистологично в миналото чернодробна цироза.
- Уточняване на придружаващи заболявания и състояния, имащи отношение към лечението, като нерво-психиатрични разстройства, заболявания на щитовидната жлеза, алкохолна зависимост, зависимост от наркотици в миналото или на активна метадонова терапия, таласемия, хронична бъбречна недостатъчност.

Болни, подлежащи на антивирусно лечение.

- Пациенти с доказана HCV виремия
- Хистологичното изследване трябва да показва белези на фиброза, оценена описателно и чрез индекси (METAVIR – препоръчително, Knodell/ Ischak,). При липса на фиброза, но при наличие на биохимични и хистологични

данни за активност се приема, че болните също са подходящи за антивирусно лечение. Валидността на чернодробната биопсия е 3 години.

- В случаите на компенсирана чернодробна цироза.
- На антивирусно лечение подлежат и болните, неотговорили на предхождащо антивирусно лечение или са с рецидив на болестта при последвалото проследяване от 6 месеца.

Болни, неподлежащи на антивирусно лечение.

Не могат да се подлагат на антивирусно лечение болни, злоупотребяващи системно с алкохол; наркомани, продължаващи употребата на наркотици и на метадоново лечение повече от 12 месеца, както и такива, без чист от интоксикация период, не по-малък от 12 месеца; болни с декомпенсирана чернодробна цироза и с тежки придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата и дихателната системи; системни заболявания на съединителната тъкан, усложнен захарен диабет (ретинопатия), ХБН без диализа, бременни жени и кърмачки, психични заболявания, неутропения, тромбоцитопения, нелекуван хипо- и хипертиреоидизъм. Забременяването на жени от мъже, които се лекуват с противовирусни средства (Ribavirin) крие опасност за плода. Болни със съпътстваща HIV инфекция не подлежат на антивирусно лечение при патологичен брой на CD4 (<200).

Абсолютни противопоказания за лечение с интерферон-алфа и Ribairin.

Интерферон-алфа не се прилага при автоимунни и психични заболявания; хипертиреоидизъм, хиперспленизъм и декомпенсирана чернодробна цироза, лица със системни увреждания, свързани с напреднала възраст.

Ribavirin не се прилага при анемия (хемоглобин < 100 g/l), тежки хемоглобинопатии, бъбречна недостатъчност без диализа и лица под 10 годишна възраст.

Оптимални схеми за лечение с интерферон-алфа и Ribairin.

Оптималната схема за лечение на хроничната HCV инфекция е комбинирано приложение на **PEG-Интерферон алфа** (PEGASYS 180 µg; PEG-INTRON 1,5 µg/kg) s.c. един път седмично заедно с **Ribavirin** (под 65kg т. маса – 800mg; между 65kg и 85kg – 1000mg; и над 85kg – 1200 mg) всеки ден.

Продължителността на двойната комбинирана терапия зависи от HCV генотипа:

а) **6 месеца** при болни инфектирани с **HCV генотип 2 и 3**. Възможно е удължаване с 6 месеца до обща продължителност от 12 месеца на лечението на HCV инфекция с генотип 3, ако HCV RNA е доловима в края на 12 седмица от началото на лечението.

б) **12 месеца** при болни инфектирани с **HCV генотип 1, 4, 5 и 6**.

в) при наличие на HCV инфекция с повече от един генотип (например 1+3, 3+5; 1+5 генотипове) болните се лекуват по схемата съответна за генотипа с най-неблагоприятен терапевтичен отговор (в примерите - 1; 5; 1 генотип).

Видът на използвания PEG-Интерферон алфа се определя от лекуващият екип.

Биохимични															
АСАТ	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
АЛАТ	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ГГТП	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
АФ	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Общ белтък	X							X				X			
Албумин	X							X				X			
Билирубин	X							X				X			
Креатенин	X							X				X			
Кр. Захар	X							X				X			
TSH	X				X			X				X			
Пик. К-на	X							X				X			
Вирусологични															
anti-HCV	X														
HCV РНК	X		X		X			X				X			X
HCV генотип	X														

****Проследяване на HCV РНК 2 години след края на лечението**

В хода на лечението с противовирусни медикаменти, наред с контролните изследвания се извършва пълен клиничен преглед и насочено клинично търсене на известните странични ефекти на терапията. Функционално изследване на щитовидната жлеза се провежда преди започването на лечението, на 3 и 6 месец след неговото начало. При развитие на усложнения, пациентите се проследяват по-често за преценка за намаляване на дозата или спиране на лечението. При болни с цироза (Child A) периодично се извършва контролно ехографско проследяване с оглед потенциално набиране на малко количество асцит, недоловимо с физикалния преглед.

Странични ефекти при лечение с интерферон-алфа и Ribavirin.

Лечението с интерферон-алфа и Ribavirin е свързано с множество странични ефекти като грипозно състояние в началото, световъртеж, депресия, тироидни нарушения. Възникват и редки, но животозастрашаващи състояния като конвулсии, гърчове, ритъмни нарушения, суицидни нагласи. Наблюдават се сериозни отклонения в кръвните показатели като левкопения, неутропения, тромбоцитопения, лимфопения и анемия в резултат на миелосупресия.

Копиране на страничните действия на лечението с интерферон алфа и Ribavirin

Дозата на пегелираният интерферон алфа трябва да се редуцира ако абсолютният брой на неутрофилите спадне под $750/\text{мм}^3$, или ако броят на тромбоцитите падне под $50\,000/\text{мм}^3$. Ако е използван PEG-IFN- α 2a (Pegasys) дозата се намалява от 180 на 135 $\mu\text{g}/\text{седмично}$, а след това ако се налага и на 90 $\mu\text{g}/\text{седмично}$. При използване на PEG-IFN- α 2b (Pegintron) дозата може да се редуцира от 1,5 на 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{седмично}$ и при необходимост – на 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{седмично}$. Интерфероновата терапия се спира ако броят на неутрофилите са под $500/\text{мм}^3$ или ако тромбоцитите спаднат под $25\,000/\text{мм}^3$.

При неутропения под 0,750 – 0,500 G/l може да се прилага Neupogen 500 000 UI/kg s.c. седмично до покачване на неутрофилите до 1,0 G/l. Тези пациенти се проследяват стриктно на интервал от 1 седмица.

Анемия с ниво на хемоглобина $< 100\text{ g/l}$ изисква намаляване дозата на Ribavirin с по 200 mg до минимална дневна доза за Copegus от 600 mg, разделена на два приема. Хемоглобин $< 85\text{ g/l}$ налага спиране приема на Ribavirin.

При анемия с хемоглобин под 100 g/l може да се прилага Erythropoetin до достигане ниво на хемоглобина 100 – 120 g/l. Еритропоетините препарати биват бързо и бавнодействащи. Към бързодействащите спадат Eprex и Neoregomon, които се прилагат 2 или 3 пъти седмично. Към бавнодействащите спадат Mircera и Aranesp, които се поставят s.c. 1 път месечно или на 2 седмици според теглото на болния (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Тройна комбинирана терапия за лечение на хронична HCV инфекция с генотип 1.

Медикаментите **Воспревир** и **Telaprevir** са първите два и за сега единствените протеазни инхибитори, одобрени от американската Food and Drug Administration (FDA) и европейската European Medicines Agency (EMA) за лечение на пациенти инфектирани с генотип 1 на хепатитния С вирус (HCV). Добавянето на който да е от тези протеазни инхибитори към стандартното лечение с PEG-IFN и Ribavirin увеличи честотата на трайния вирусологичен отговор (SVR) от 40-45% до 70-80% (13, 14, 15). Протеазните инхибитори Воспревир и Telaprevir са ефективни и при пациенти без траен вирусологичен отговор (SVR) от предишно лечение с PEG-IFN и Ribavirin (16, 17). Наличието на тези два медикамента революционизира лечението на хроничната HCV инфекция.

Терапевтичната схема, препоръчана от FDA за **Telaprevir**, включва 12 седмично лечение с PEG-IFN, Ribavirin и Telaprevir (по 750 mg през 8 часа всеки ден), последвано от 24 или 48 седмично лечение с PEG-IFN и Ribavirin в зависимост от отговора на лечението (18, 19). Пациентите, които не са лекувани или са с реактивирана HCV инфекция след първоначално успешно лечение с PEG-IFN и Ribavirin, могат да се лекуват само за 24 седмици, ако HCV RNA е недоловима и остава такава на 4 и 12 седмица от началото на лечението. Трайният вирусологичен отговор (SVR) при тези пациенти достига 90%. Наличието на доловима HCV RNA, но с ниво под 1 000 IU/ml на 4 и 12 седмица и недоловима HCV RNA на 24 седмица определя 48 седмици продължителност на лечението. Трайният вирусологичен отговор (SVR) в тази случаи е около 64%. При пациенти с чернодробна цироза се препоръчва 48 седмично лечение. Терапията с PEG-IFN, Ribavirin и Telaprevir се спира ако HCV RNA е по-висока от 1 000 IU/ml на 4 и 12 седмица или е доловима на 24 седмица.

Най-честите странични реакции при пациентите, които получават тройна терапия с PEG-IFN, Ribavirin и Telaprevir включват анемия, гадене, диария, ано-ректален дискомфорт, раш и сърбеж. Средната редукция на хемоглобина при тази тройна терапия е около 10 g/l и се среща при 40% от лекуваните. Повече от половината пациенти развиват раш и един път появил се той е с постоянна тенденция за влошаване. Генерализиран раш с временно спиране на Telaprevir се наблюдава при 7% от лекуваните.

Терапевтичната схема, препоръчана от FDA за **Воceprevir**, включва първоначална 4 седмична терапия с PEG-IFN и Ribavirin (lead-in терапия). След нея се започва лечение с PEG-IFN, Ribavirin и Воceprevir (по 800 mg през 8 часа всеки ден). Пациентите, които са с недоловима HCV RNA на 8, 12 и 24 седмица могат да бъдат лекувани общо 28 седмици. Трайният вирусологичен отговор (SVR) при тях е над 90%. Пациентите, които са с доловима HCV RNA на 8 седмица, под 100 IU/ml на 12 седмица и недоловима HCV RNA на 24 седмица трябва да се лекуват 48 седмици (от които 32 седмици с PEG-IFN, Ribavirin и Воceprevir). Трайният вирусологичен отговор (SVR) при тази група е около 70%. Лечението се спира ако нивото на HCV RNA е по-високо от 100 IU/ml на 12 седмица или HCV RNA е доловима на 24 седмица.

Най-честите странични реакции при пациентите, които получават тройна терапия с PEG-IFN, Ribavirin и Воceprevir включват анемия и промени във вкуса. Средната редукция на хемоглобина при тази тройна терапия е с около 10 g/l по-висока при тази, наблюдавана при лечение с PEG-IFN и Ribavirin. При почти половината от лекуваните с PEG-IFN, Ribavirin и Воceprevir хемоглобинът спада под 100 g/l.

Измерването на HCV RNA след 4 седмично лечение с PEG-IFN и Ribavirin позволява да се оцени отговора към интерферона, вероятността да се постигне траен вирусологичен отговор (SVR) и появата на резистентност. Пациентите с недоловима HCV RNA на 4 седмица имат идентичен траен вирусологичен отговор (SVR), независимо дали са лекувани с двойната терапия PEG-IFN и Ribavirin или с тройната - PEG-IFN, Ribavirin и протеазен инхибитор (13, 14). Само терапевтичната схема с първоначална 4 седмична терапия с PEG-IFN и Ribavirin (lead-in терапия) осигурява възможност да се избегнат допълнителните странични реакции от приложението на скъпоструващите протеазни инхибитори при лечение на пациенти, имащи голяма вероятност да постигнат бърз вирусологичен отговор (RVR).

Решението кой протеазен инхибитор да се използва се базира на анализ на няколко фактора, като терапевтична схема, продължителност на лечението, профил на страничните реакции, цена и вероятност за постигане на бърз вирусологичен отговор (RVR). Последното е силно зависимо от интерфероната чувствителност и генотипа на IL28B.

Диагностиката, лечението и проследяването на болните с хронични вирусни хепатити ще се провежда както следва:

Окончателната диагноза "Хроничен вирусен хепатит" може да бъде поставена от специалист по гастроентерология, разполагащ с възможности за лабораторно, вирусологично и патоморфологично изследване на пациентите.

1. Всеки лекар, установил повишени АСАТ и АЛАТ задължително изследва пациентите за HBsAg и anti-HCV.

2. При доказване на HBsAg или anti-HCV както личният лекар, така и гастроентерологът насочват пациента към специализираните клиники или отделения по гастроентерология за диагностично уточняване и лечение.
3. При пациенти с хроничен хепатит С се препоръчва извършване на ваксинация срещу хепатит В преди започване на лечението.
4. Решението за противовирусно лечение се взема в специализираните гастроентерологични клиники/отделения в страната, които имат възможности за диагностика и лечение на хроничните вирусни хепатити - лабораторна, патологоанатомична и друга база, както и одобрена от НЗОК комисия за предписване на противовирусно лечение.
5. Противовирусното лечение се започва след обсъждане с пациента на лечението, алтернативите, нежеланите лекарствени реакции, ползата и риска на терапията и след получаването на неговото съгласие да проведе противовирусното лечение.
6. Проследяването на вече започнатото лечение се осъществява чрез контрол от горепосочените специализирани клиники и отделения.
7. Лекарят поставил диагнозата хроничен вирусен хепатит и/или започнал противовирусно лечение трябва да уведоми за това личния лекар на пациента, чрез медицинско направление или епикриза.

Приетият консенсус за диагнозата, лечението и проследяването на болните с хронични вирусни хепатити се отнася само за болни навършили 18 години.

ЛИТЕРАТУРА

1. Консенсусен документ, Международна консенсус конференция на EASL върху хепатит С, Париж, 26-28 февруари 1999, Българска хепатогastroентерология, 1999, 2, 38-43.
2. Rizzetto, M. Interferon therapy for chronic hepatitis B and D: an overview. *Therapy in liver diseases*, Mason FA, Barcelona, 1997.
3. Lok A. Treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis. *Viral hepatitis* Ed. M. Buti, R. Esteban and J. Guardia; Accion Medica, SA; 2000: 47 - 56.
4. Poynard T. Guidelines for standard treatment of HCV. *Viral hepatitis* Ed. M. Buti, R. Esteban and J. Guardia; Accion Medica, SA; 2000: 157 - 168.
5. Management of Hepatitis C: 2002, Consensus Development Conference Statement, National Institutes of Health USA; June 10-12, 2002.
6. Treatment of hepatitis C, Consensus Conference, Maison de la Chimie, Paris, France; February 2002.
7. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol.2, no.2. February 2004.
8. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus Ribavirin in patients with chronic genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2005 Nov 7 (in press).
9. Buti M, Valdes A, Sanches-Avila F, Esteban R, Lurie Y. Extending combination therapy with peginterferon alfa-2b plus Ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C late responders. *Hepatology* 2003; 37: 1226-1227.

10. Wagner M, Huber M, Berg T et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and Ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522 – 527.
11. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. *J Hepatol* 50 (2009) 227-242.
12. Ghany M, Straber D, Thomas D and Seeff L. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009 vol. 49, No. 4: 1335-1374.
13. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
14. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
15. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virologic response: final results of phase 3 Illuminate study. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl.): 401A
16. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
17. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
18. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, et al. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 69-75.
19. Berg T. Tailored treatment for hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 507-28.