

УДК [616,36-002.2:578.891]-085.281.8

Противовирусная терапия хронического гепатита В: анализ эффективности затрат

А.В. Рудакова¹, Ю.В. Лобзин¹, П.Ф. Хвещук²

¹Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

²Главное военно-медицинское управление Министерства обороны РФ, Москва, Россия

Проанализированы потенциальный экономический и клинический эффекты терапии хронического гепатита В ламивудином и α -интерфероном в системе здравоохранения Министерства обороны РФ с использованием компьютерного моделирования. Задачей данного анализа было получение информации, необходимой для наиболее эффективного расходования ограниченных ресурсов здравоохранения при лечении хронического гепатита В. Терапия ламивудином

представляется предпочтительной, поскольку в большей степени увеличивает ожидаемую продолжительность жизни пациентов с хроническим гепатитом В и снижает риск развития как компенсированного, так и декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, чем при лечении α -интерфероном.

Ключевые слова: хронический гепатит В, ламивудин, интерферон, фармакоэкономика, дерево решений, марковская модель.

Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B: Cost-Effectiveness Analysis

A.V. Rudakova¹, Yu.V. Lobzin¹, P.F. Chveshuk²

¹Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

²Central Agency of Military Medicine of Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow, Russia

The objective of this study was to estimate the potential economic and clinical effects of treatment of chronic hepatitis B with lamivudine and α -interferon in the Russian military healthcare system based on computer-generated decision analysis model. The main outcome of this analysis was to provide the rationale for more effective use of limited healthcare resources. The analysis showed that the use of lamivudine for treatment of chronic

hepatitis B was more advantageous than α -interferon in increase of the life expectancy and reduction of life-time risk of development of both compensated and non-compensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Key words: chronic hepatitis B, lamivudine, interferon, cost-effectiveness, decision tree, Markov model.

Контактный адрес:

А.В. Рудакова

Центр фармацевтической информации ВМедА

Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6

Тел./факс: (812) 541-86-74

Эл. почта: rudakova_a@mail.ru

В настоящее время все большее внимание уделяется проблемам фармакоэкономического анализа в различных областях медицины. Часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда фармакоэкономические расчеты основываются на весьма ненадежных данных по клинической эффективности различных стратегий лечения, а полученные результаты навязываются в качестве аргумента при принятии решения.

В связи с этим необходимо иметь в виду, что любое фармакоэкономическое исследование невозможно без прочной базы в виде результатов рандомизированных клинических исследований, позволяющих достоверно судить о полученных результатах. В противном случае анализ чувствительности (влияние изменения параметров на конечный результат), являющийся неотъемлемым элементом фармакоэкономического анализа, покажет возможность получения практически любых результатов.

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) В – серьезная проблема здравоохранения. Эта инфекция выявлена сегодня примерно у 350 млн человек, что составляет около 5% населения планеты. Ежегодно от различных клинических форм этой инфекции умирают свыше 1 млн больных [1, 2].

До последнего времени основным противовирусным препаратом, используемым в лечении ХВГ В, являлся *α-интерферон* (ИФ). Однако данный препарат весьма дорог и требует парентерального введения 3 раза в неделю в течение 3–6 мес, при этом элиминация HBeAg отмечается, по разным данным, у 20–40% пациентов [3]. Кроме того, часто от терапии приходится отказываться из-за нежелательных реакций и противопоказаний, к которым относятся декомпенсированные заболевания печени, заболевания центральной нервной системы и др.

Недавно в распоряжении клиницистов появился еще один препарат – *ламивудин* (ЛАМ). Это нуклеозидный аналог, при назначении которого в дозе 100 мг 1 раз в сутки снижается вирусная нагрузка и улучшается гистологическая картина печени. Эффективность ламивудина, оцениваемая по способности вызывать сероконверсию (потерю HBeAg и приобретение HBeAb), сравнима с таковой ИФ [5, 6], но чаще (включая пациентов без сероконверсии) отмечается менее выраженный фиброз, чем при терапии ИФ (17 vs 30%) [4]. Кроме того, при лечении ламивудином реже, чем при терапии ИФ, наблюдается развитие *цирроза печени* (ЦП): 1,8 vs 9,5% [6].

Ламивудин значительно лучше переносится, чем ИФ (профиль нежелательных явлений сравним с плацебо) [7–10] и не противопоказан пациентам с декомпенсацией функции печени и иммуносупрессией. Вследствие этого он может исполь-

зоваться у большего количества пациентов, чем ИФ.

Не до конца выясненным остается вопрос об оптимальной продолжительности терапии ламивудином. Имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что у 75–90% пациентов с сероконверсией отмечается устойчивый ответ при отмене терапии после 1 года лечения [11, 12]. Увеличение продолжительности лечения ламивудином до 3 лет приводит к дальнейшему снижению вирусной нагрузки и уровня активности АлАТ, причем сероконверсия отмечается в 2-й и 3-й годы [13–15].

Одна из наиболее серьезных проблем при использовании ламивудина – селекция резистентных мутантов *вируса гепатита В* (HBV) [8, 16–20]. Мутантные штаммы HBV появляются, как правило, через 9–14 мес после начала лечения. Частота обнаружения ламивудинорезистентных мутантов HBV увеличивается с 14% в первый год до 66% на 4-й год терапии [12]. Клиническая значимость их появления до конца не выяснена. Есть основания говорить о более низкой вирулентности мутантов HBV и их сниженной способности к репликации [21].

Весьма важен тот факт, что обнаружение мутантных форм HBV отнюдь не означает невозможность обеспечения сероконверсии, в связи с чем целесообразно продолжать терапию ламивудином [18, 22]. Однако решение проблемы мутантных штаммов HBV все-таки, по-видимому, является важным, поскольку возможная перекрестная резистентность с другими противовирусными агентами может снизить шанс на последующее излечение [20, 23].

Имеются данные, позволяющие судить о достаточно высокой фармакоэкономической эффективности при использовании ламивудина за рубежом [24]. Однако, поскольку особенностью фармакоэкономического анализа является абсолютная невозможность перенесения результатов, полученных в других странах, на российскую почву, нами изучена фармакоэкономическая эффективность при различных подходах к терапии ХВГ В в медицинской службе Министерства обороны РФ.

При анализе осуществляли двухступенчатое моделирование. За основу использовали модель, разработанную S.J. Crowley и соавт. [24]. Данная модель базируется на результатах рандомизированных исследований эффективности ламивудина и ИФ при терапии ХВГ В, проведенных в Азии, Австралии, Новой Зеландии, США, Канаде и странах Западной Европы [4, 6, 8–10]. К сожалению, отечественные данные по этому вопросу пока отсутствуют.

Следует отметить, что результаты, полученные в разных исследованиях, весьма близки, и это позво-

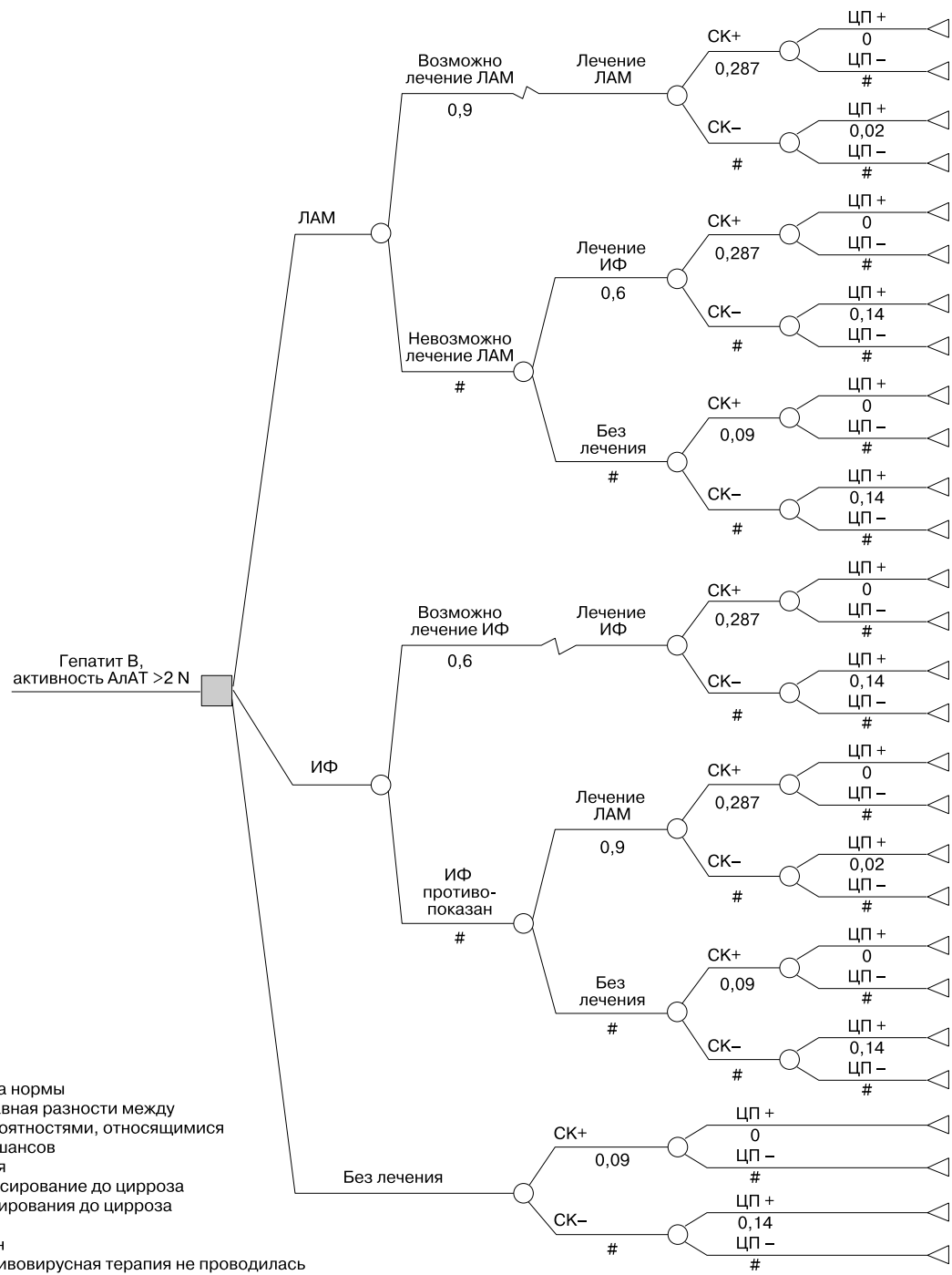


Рис. 1. Модель ведения пациента с хроническим вирусным гепатитом В в течение 1-го года терапии

ляет говорить о стандартном ответе на терапию и возможности использования полученных результатов для моделирования данной клинической ситуации в других странах.

При разработке модели учитывали процент се-

роконверсии только у пациентов с уровнем активности АлАТ в 2 и более раза превышающем верхнюю границу нормы, поскольку как ламивудин, так и ИФ наиболее эффективны у пациентов с высокой активностью АлАТ до лечения, что свидетельствует

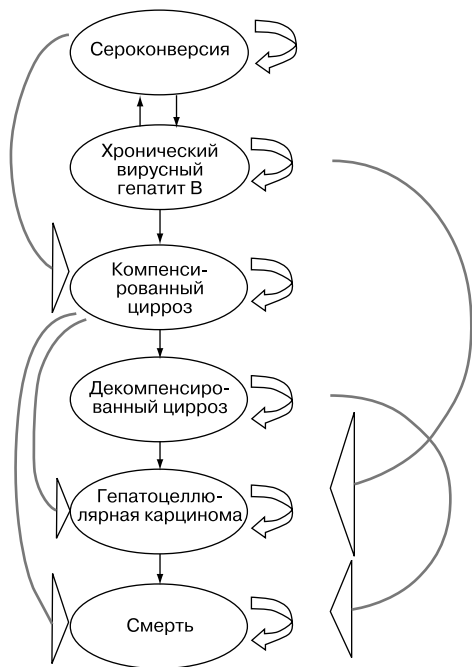


Рис. 2. Канонический вид марковской модели прогрессирования хронического вирусного гепатита В

о важности иммунного ответа организма хозяина [21, 25, 26].

Так, R.N. Chien и соавт. [26] показали, что при терапии ламивудином HBeAg-сероконверсия обеспечивается у 64% пациентов с уровнем активности АлАТ до лечения в 5 раз выше верхней границы нормы, у 26% – в пределах 2–5-кратного превышения верхней границы нормы и лишь у 5% – менее чем в 2 раза превышающую верхнюю границу нормы. Близкие результаты получили в метаанализе R.P. Perrillo и соавт. [27].

Кроме того, предполагалось, что в момент начала лечения у всех пациентов не было ЦП.

Как справедливо указывают разработчики модели, она может быть легко адаптирована (без изменения данных об эффективности, интенсивности перехода из одного состояния в другое и других основных параметров) для анализа терапии в других странах. В то же время мы сочли нецелесообразным использовать ее без модификации. В частности, в модели S.J. Crowley и соавт. [24] рассматривался такой вариант ведения пациента, как использование в качестве терапии первой линии и ИФ, и ламивудина. Причем выбор препарата учитывал существующую в Австралии практику лечения данного заболевания. Альтернативным вариантом являлось использование в качестве терапии первой линии только ИФ.

Поскольку целью нашего исследования являл-

ся выбор терапии первой линии ХВГ В в деятельности медицинской службы Министерства обороны РФ, нами проанализирована эффективность затрат при использовании в качестве терапии первой линии либо ламивудина (100 мг перорально 1 раз в сутки), либо ИФ (10 МЕ 3 раза в неделю в течение 4 мес).

Первым этапом фармакоэкономического анализа явилась разработка дерева решений, предусматривавшего 3 различных варианта ведения пациента в течение первого года (рис. 1).

Как указывалось, при расчете нами использована частота сероконверсии в соответствии с данными плацебоконтролируемых и сравнительных клинических исследований. В частности, поскольку при сравнительном исследовании ламивудина и ИФ [4] не выявилось достоверных различий в частоте сероконверсии, данная величина при расчете была одинаковой и составила 28,7%. Достаточно низкая частота сероконверсии объясняется тем, что в качестве конечной точки использовали не просто потерю HBeAg, но и приобретение anti-HBe. Частота перехода ХВГ В в компенсированный ЦП также соответствовала параметрам, использованным S.J. Crowley и соавт. [24].

Количество пациентов, которым возможно назначение ламивудина или интерферона, а также размах параметров при анализе чувствительности определялись экспертами с помощью техники Дельфи с учетом результатов исследований (табл. 1).

Расчеты осуществляли с помощью программы Data 3.5 for Healthcare (TreeAge Software).

Стоимость лечения в первый год ведения пациента с учетом лабораторных исследований составила 957 долларов США при терапии ламивудином (из них стоимость препарата – 869 долларов), 3810 долларов при терапии α -интерфероном (стоимость препарата – 3700 долларов) и 88 долларов при отсутствии противовирусной терапии.

Результаты анализа эффективности затрат на протяжении первого года терапии приведены в табл. 2–4.

Таким образом, использование в качестве терапии первого ряда ламивудина значительно снижает стоимость лечения. Анализ чувствительности позволяет говорить о высокой надежности полученного результата. Даже снижение стоимости ИФ в 2 раза, что соответствует стоимости генерических препаратов на российском фармацевтическом рынке, не приводит к изменению соотношения эффективности затрат, характеризующего указанные медицинские технологии.

Вторым этапом работы являлся долгосрочный

анализ (общая продолжительность наблюдения – 40 лет). Модель включала 6 основных состояний: сероконверсию, ХВГ В, компенсированный и декомпенсированный ЦП, гепатоцеллюлярную карциному и летальный исход. На рис. 2 приведен канонический вид марковской модели прогрессирования ХВГ В, на рис. 3 – модель в виде, приемлемом для анализа с помощью программы DATA 3.5 (вариант терапии ламивудином).

Три гипотетические когорты пациентов (лечение ламивудином, ИФ или без лечения) входили в марковскую модель в том состоянии, в котором они находились в момент окончания первого года лечения (сероконверсия, ХВГ В или компенсированный ЦП). Единственное абсорбирующее состояние – летальный исход. На протяжении одного года паци-

енты могли оставаться в том же клиническом состоянии или прогрессировать/регрессировать путем перехода в другое клиническое состояние. Интенсивности перехода соответствовали использованным в работе S.J. Crowley и соавт. [24] и указаны в табл. 5.

Дизайн модели предусматривал, что у 15% пациентов с сероконверсией отмечается рецидив в течение 12 мес, после чего рецидивов не наблюдается. Пациенты с рецидивом не подлежат повторному лечению, и прогрессирование заболевания у них проходит идентично, как у пациентов без сероконверсии.

Через 2 цикла марковской модели, то есть через 3 года после начала терапии ламивудином, этот препарат не дает дополнительных клинических

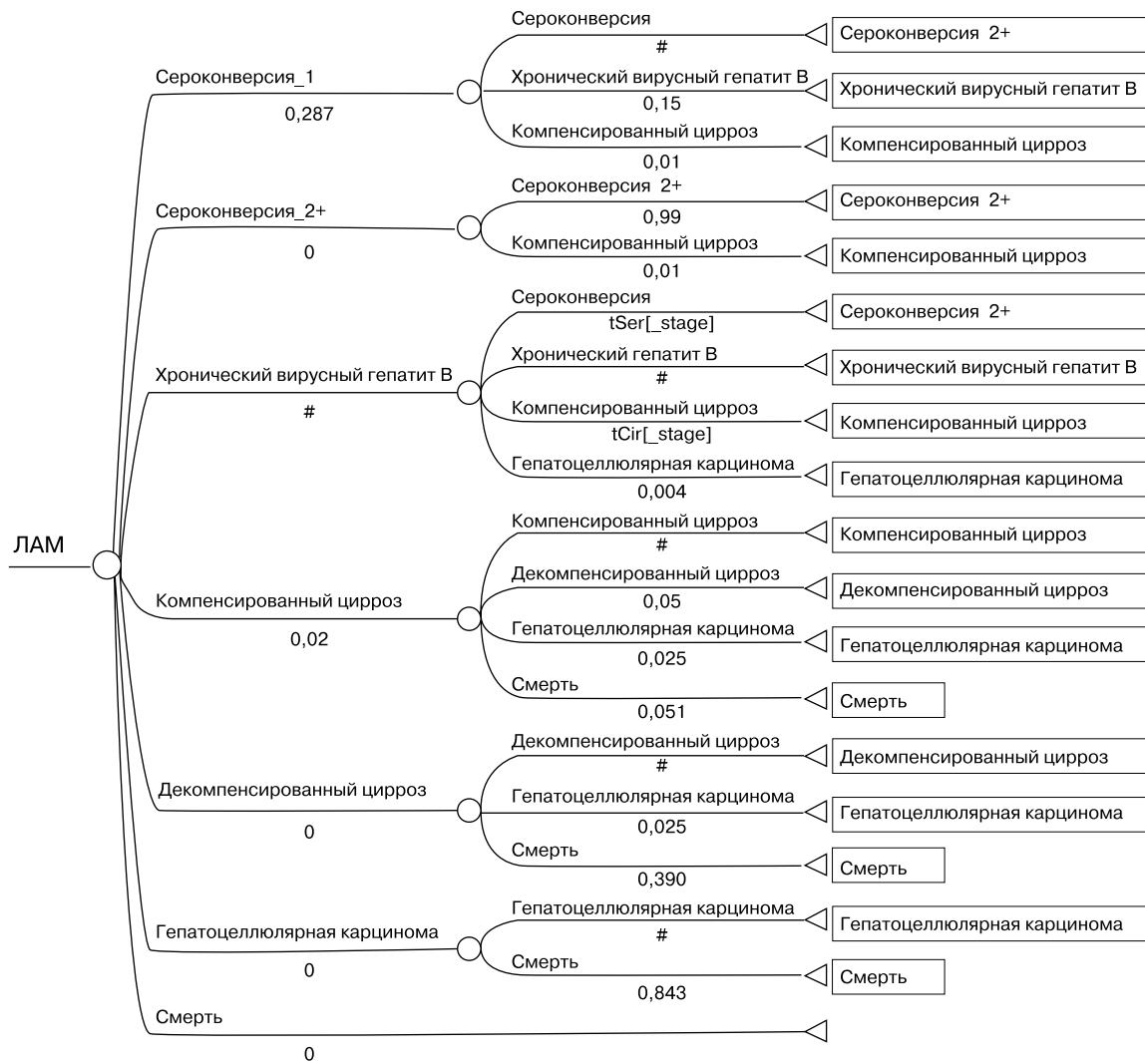


Рис. 3. Долгосрочная модель прогрессирования хронического вирусного гепатита В: вариант для терапии ламивудином

Таблица 1. Значения вероятности, использованные в модели для первого года терапии

Параметр	Базовый вариант	Нижняя граница	Верхняя граница	Ссылки
В а р и а н т 1 (ЛАМ)				
Возможна терапия ламивудином	0,90	0,50	0,99	–
Ламивудин противопоказан	0,10	0,01	0,50	–
Лечение ИФ	0,60	0,00	1,0	–
Без лечения	0,40	0,00	1,0	–
В а р и а н т 2 (ИФ)				
Возможна терапия ИФ	0,60	0,20	0,80	–
ИФ противопоказан	0,40	0,20	0,80	–
Лечение ЛАМ	0,90	0,00	1,0	–
Без лечения	0,10	0,00	1,0	–
<i>Частота сероконверсии</i>				
Лечение ламивудином	0,287	0,18	0,42	4, 6, 8, 9
Лечение ИФ	0,287	0,18	0,42	28–35
Без лечения	0,09	0,06	0,12	3, 29, 36
<i>Прогрессирование до цирроза</i>				
Пациенты с сероконверсией	0,0	–	–	–
Пациенты без сероконверсии:				–
после лечения ламивудином	0,02	0,0	0,14	6
после лечения ИФ	0,140	0,0	–	6
без лечения	0,140	0,0	–	6

Таблица 2. Анализ эффективности затрат при различных вариантах противовирусной терапии (1-й год ведения пациента)

Параметр	Вариант		
	ЛАМ	ИФ	Без лечения
Средняя стоимость в расчете на 1 пациента, долларов США	1093	2634	88
НВеАg-сероконверсия, %	27,9	27,9	9
Средняя стоимость в расчете на 1 сероконверсию, долларов США	3917	9437	978
Отсутствие прогрессирования до цирроза, %	97,6	93,0	87,3
Средняя стоимость в расчете на 1 предотвращенный случай цирроза, долларов США	1120	2833	101

Таблица 3. Анализ эффективности дополнительных затрат при различных вариантах противовирусной терапии (1-й год ведения пациента)

Параметр	Вариант		
	ЛАМ vs ИФ	ИФ vs без лечения	ЛАМ vs без лечения
Дополнительная стоимость в расчете на 1 пациента, долларов США	–1541	2546	1005
НВеАg-сероконверсия, %	0	18,9	18,9
Дополнительная стоимость в расчете на 1 сероконверсию, долларов США	–5520	8459	2939
Непрогрессирование до цирроза, %	4,6	5,7	10,3
Дополнительная стоимость в расчете на 1 предотвращенный случай цирроза, долларов США	–1713	2732	1019

преимуществ, и частота сероконверсии остается такой же, как и без лечения.

Летальность, обусловленную причинами, не связанными с заболеваниями печени, не учитывали.

При расчете стоимость лечения и клинические преимущества (среднюю продолжительность жизни) дисконтировали на 5% в год. Напомним, что суть дисконтирования состоит в том, что и затраты,

Таблица 4. Анализ чувствительности результатов фармакоэкономического исследования (1-й год ведения пациента)

Параметр	Базовый вариант	Выбранная величина	Эффективность дополнительных затрат при терапии ЛАМ по сравнению с терапией ИФ (в расчете на 1 сероконверсию): экономия долларов США
Базовый вариант	–	–	5520
Курсовая стоимость ИФ, долларов США	3700	1850	3855
Частота сероконверсии	0,287 (ИФ)	0,42 (ИФ), 0,18 (ЛАМ)	2490
	0,287 (ЛАМ)	0,18 (ИФ), 0,42 (ЛАМ)	7237
	0,09 (без лечения)	0,18 (ИФ), 0,18 (ЛАМ)	8733

Таблица 5. Интенсивности перехода, использованные в долгосрочной модели

Начальное	Состояние здоровья		Базовый вариант	Нижняя граница	Верхняя граница	Ссылки
	Конечное					
Сероконверсия (HBeAg–)	Хронический вирусный гепатит В через 1 год после сероконверсии		0,150	0,100	0,240	37–40
	Компенсированный цирроз		0,010	0,005	0,020	41–42
Хронический вирусный гепатит В (HBeAg+)	Сероконверсия					
	Год 2-й (после терапии ламивудином)		0,187	0,090	0,187	7
	Год 3-й (после терапии ламивудином)		0,396	0,090	0,396	14
	Год 4-й и следующие (после терапии ламивудином)		0,090	0,060	0,120	24
	Год 2-й и следующие (все остальные пациенты)		0,090	0,060	0,120	6, 29, 36, 44
	Компенсированный цирроз в процессе терапии ламивудином (годы 2-й и 3-й)		0,02	0,00	0,14	6
	Компенсированный цирроз в остальных случаях		0,121	0,059	0,142	31, 41, 42
Компенсированный цирроз	Гепатоцеллюлярная карцинома		0,004	0,001	0,007	3, 43; 45; 46
	Декомпенсированный цирроз		0,050	0,038	0,095	42, 45, 47–50
	Гепатоцеллюлярная карцинома		0,025	0,002	0,078	3, 43, 46, 49, 51
Декомпенсированный цирроз	Смерть		0,051	0,031	0,064	36, 52
	Гепатоцеллюлярная карцинома		0,025	0,002	0,078	3, 43, 45, 46
Гепатоцеллюлярная карцинома	Смерть		0,390	0,300	0,500	3, 48
	Смерть		0,843	0,560	0,900	24

и клинические преимущества менее значимы в отдаленном будущем, чем в настоящее время.

Проведена коррекция времени перехода из одного состояния в другое на S цикла.

Стоимость лечения в различных клинических состояниях определялась с помощью экспертов в соответствии со схемами, используемыми в лечебно-профилактических учреждениях Министерства обороны РФ.

Рассчитанная нами средняя продолжительность

жизни пациентов в различных клинических состояниях с дисконтированием и без дисконтирования представлена в табл. 6.

Средняя стоимость лечения пациента при различных подходах к противовирусной терапии представлена в табл. 7, а эффективность затрат – в табл. 8–10.

Как видно из данных табл. 6, терапия ламивудином позволяет существенно увеличить продолжительность жизни, чем при лечении ИФ. Что касается

Таблица 6. Средняя продолжительность жизни пациентов в различных клинических состояниях, лет

Показатель, диагноз	Дисконтирование, %	Ламивудин	Интерферон	Без лечения
Сероконверсия	0	23,68	15,76	12,23
	5	10,84	7,21	5,32
Хронический вирусный гепатит	0	3,22	3,15	4,03
	5	2,81	2,71	3,47
Компенсированный цирроз	0	3,39	4,90	5,41
	5	1,68	2,95	3,31
Декомпенсированный цирроз	0	0,39	0,57	0,63
	5	0,18	0,31	0,35
Гепатоцеллюлярная карцинома	0	0,12	0,17	0,19
	5	0,06	0,10	0,11
Общая продолжительность жизни	0	30,81	24,55	22,50
	5	15,58	13,27	12,56
Летальность при болезнях печени, %	–	43,3	61,7	68,4

Таблица 7. Средняя стоимость лечения пациента в течение 40 лет при различных подходах к противовирусной терапии, долларов США

Показатель, диагноз	Ламивудин		Интерферон		Без противовирусной терапии	
	0	5	0	5	0	5
Дисконтирование, %						
Сероконверсия	532	391	1264	1170	141	65
Хронический вирусный гепатит	1594	1544	2240	2230	139	127
Компенсированный цирроз	357	186	1009	814	539	329
Декомпенсированный цирроз	217	98	314	170	349	191
Гепатоцеллюлярная карцинома	80	41	112	65	126	74
В с е г о ...	2780	2259	4939	4448	1295	787

Таблица 8. Коэффициент эффективности затрат при различных подходах к терапии хронического вирусного гепатита В

Вариант	Эффективность затрат, долларов США/год жизни	
	Без дисконтирования	С дисконтированием на 5% в год
Ламивудин	90	145
Интерферон	201	335
Без терапии	58	63

ся лечения ИФ, увеличение продолжительности жизни составляет 2,05 года по сравнению с таковой при отсутствии противовирусной терапии. Если же проводить дисконтирование клинических преимуществ на 5% в год, преимущество становится минимальным (0,71 года). Эффективность затрат при этом более чем в 2 раза ниже, чем при использовании ламивудина (табл. 8).

Рассчитанная летальность от болезней печени через 40 лет после терапии ламивудином составляет 43,3%, после терапии ИФ – 61,7%, а при отсутствии противовирусной терапии – 68,4%.

Эффективность дополнительных затрат при

применении ламивудина по сравнению с таковой при противовирусной терапии достаточно высока: 179 долларов США/год жизни без дисконтирования и около 487 долларов США/год жизни с дисконтированием. Снижение эффективности дополнительных затрат при дисконтировании как стоимости

лечения, так и клинических преимуществ на 5% в год объясняется тем, что затраты на лечение при использовании ламивудина приходятся в основном на первые 3 года наблюдения, а при отсутствии противовирусной терапии – на достаточно отдаленный период.

Таким образом, анализ долгосрочной модели показывает, что стоимость лечения пациента в течение жизни при использовании ламивудина лишь в 2,1 раза превышает стоимость лечения при отсутствии противовирусной терапии при одновременном увеличении продолжительности жизни на 8,31 года (без дисконтирования). Это происходит за счет значи-

Таблица 9. Эффективность дополнительных затрат (без дисконтирования)

Вариант	Дополнительная стоимость лечения, долларов США	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Эффективность дополнительных затрат, долларов США/год
ЛАМ vs ИФ	-2159	6,26	Доминирует
ЛАМ vs без лечения	1485	8,31	179
ИФ vs без лечения	3644	2,05	1778

Таблица 10. Эффективность дополнительных затрат (дисконтирование – 5% в год)

Вариант	Дополнительная стоимость лечения, долларов США	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Эффективность дополнительных затрат, долларов США/год
ЛАМ vs ИФ	-2189	2,31	Доминирует
ЛАМ vs без лечения	1472	3,02	487
ИФ vs без лечения	3661	0,71	5156

Таблица 11. Коэффициент эффективности затрат (долларов США/год) и дополнительных затрат (долларов США/год) при использовании ламивудина и отсутствии противовирусной терапии в зависимости от длительности исследования (дисконтирование – 5% в год)

Вариант	Длительность исследования, лет			
	5	10	20	40
ЛАМ	409	249	176	145
Без лечения	60	66	67	63
ЛАМ – без лечения	20 063	2951	876	487

тельного уменьшения частоты развития декомпенсированного ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы.

Итак, полученные с помощью модифицированной модели S.J. Crowley и соавт. [24] результаты убеждают в целесообразности использования ламивудина в качестве первой линии терапии ХВГ В и его включения в формуляры для лекарственного обеспечения военных лечебно-профилактических учреждений.

Однако темпы возвращения инвестиций и при использовании ламивудина незначительны. Об этом можно судить по увеличению коэффициента эффективности затрат и возрастающему разрыву в эффективности затрат между отсутствием противовирусной терапии и использованием ламивудина при сокращении длительности исследования (табл. 11).

Как видно из данных табл. 11, чем меньше продолжительность исследования, тем выше коэффициент эффективности дополнительных затрат, свидетельствующий о низком уровне возвращения инвестиций в первые годы течения заболевания: различие при длительности исследования 40 и 5 лет достигает 40 раз.

В связи с этим, с нашей точки зрения, в большинстве случаев при выборе препаратов для терапии болезней с длительным течением (при бюджетном финансировании) целесообразно ориентироваться на коэффициент эффективности дополнительных затрат, характерный не для данной модели вообще, а для небольшой продолжительности исследования, в течение которой мы ожидаем возвращения инвестиций.

Сравнительно невысокая эффективность и ламивудина, и ИФ при использовании в монотерапии позволяет утверждать, что, вероятно, вскоре значительное место в терапии ХВГ В займет комбинированная терапия [22, 53].

Имеющиеся данные по использованию ламивудина с ИФ [5, 11, 54–58] достаточно противоречивы и требуют дальнейшего уточнения. Интересны данные по использованию ступенчатой терапии, включающей ламивудин и комбинацию ламивудина с ИФ, у пациентов, не отвечающих на монотерапию ИФ [57]. В настоящее время проходит клиническое испытание комбинированной терапии ХВГ В, включающей ламивудин и пегилированный ИФ [59].

Перспективной представляется комбинация ламивудина с фамцикловиrom [60].

Кроме того, показано, что ламивудинорезистентные штаммы HBV чувствительны к адефовира дипивоксилу [61, 62]. Не исключено, что использование в качестве терапии первой линии комбинации ламивудина с адефовира дипивоксилем может предотвратить селекцию ламивудинорезистентных штаммов HBV. Несколько настораживает лишь

нефротоксичность последнего препарата, что требует надежных доказательств его безопасности при длительном применении [63].

Разумеется, в дальнейшем необходимы накопленные дополнительных, в том числе отечественных, данных по эффективности препаратов как в моно-

терапии, так и в составе комбинированной терапии и проведение анализа эффективности затрат, базирующегося на данной основе. Весьма важной является и проблема стратификации пациентов с целью выявления подгруппы с максимально высокой эффективностью затрат.

Литература

1. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. Санкт-Петербург: Фолиант; 2000.
2. Lok A.S.F. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: is longer duration of treatment better? *Gastroenterology* 2000; 119: 263-6.
3. Wong J.B., Koff R.S., Time F., et al. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2B treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995; 122:664-75.
4. Heathcote J., Schalm S.W., Cianciara J., et al. Lamivudine and Intron A combination treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1998; 28 (Suppl. 1):43.
5. Schalm S.W., Heathcote J., Cianciara J., et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000; 46(4):562-8.
6. Goodman Z., Dhillon A.P., Wu P.C., et al. Lamivudine treatment reduces progression to cirrhosis in patients with chronic hepatitis B [abstract]. *J Hepatol* 1999; 30 (Suppl. 1):59.
7. Nevens F., Main J., Honkoop P., et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six month randomized dose-ranging study. *Gastroenterology* 1997; 113:1258-63.
8. Lai C.L., Chien R.N., Leung N.W., et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339:61-8.
9. Dienstag J., Schiff E., Wright T., et al. Lamivudine treatment for one year in previously untreated US hepatitis B patients: histological improvement and hepatitis e-antigen (HBeAg) seroconversion. *Gastroenterology* 1998; 114:1235.
10. Dienstag J.F., Schiff E.R., Wright T.L., et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341:1256-63.
11. Schiff E., Cianciara J., Kowdley K., et al. Durability of HBeAg seroconversion after lamivudine monotherapy in controlled phase II and III trials. *Hepatology* 1998; 28:163A.
12. Chang T.T., Lai C.L., Liaw Y.F., et al. Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV patients treated with lamivudine for four years. *Antiviral Ther* 2000; 5 (Suppl. 1):44.
13. Lueng N., Wu P.C., Tsang S., et al. Continued histological improvement in Chinese patients with chronic hepatitis B with 2 years lamivudine. *Hepatology* 1998; 28:489A.
14. Lueng N.W.Y., Lai C.L., Chang T.T., et al. Three year lamivudine therapy in chronic HBV. *J Hepatol* 1999; 30 (Suppl. 1):59.
15. Liaw Y.F., Leung N.W.Y., Chang T.T., et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Gastroenterology* 2000; 119:172-80.
16. Allen M.I., Deslauriers M., Andrews C.W., et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine: Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998; 27:1670-7.
17. Peters M.G., Singer G., Howard T., et al. Fulminant hepatic failure resulting from lamivudine-resistant hepatitis B virus in a renal transplant recipient: durable response after orthotopic liver transplantation on adefovir dipivoxil and hepatitis B immune globulin. *Transplantation* 1999; 68:1912-4.
18. Liaw Y.F., Chien R.N., Yeh C.T., et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999; 30:567-72.
19. Seta T., Yokosuka O., Imazeki F., et al. Emergence of YMDD motif mutants of hepatitis B virus during lamivudine treatment of immunocompetent type B hepatitis patients. *J Med Virol* 2000; 60:8-16.
20. Mutimer D., Pillay D., Cook P., et al. Selection of multiresistant hepatitis B virus during sequential nucleoside-analogue therapy. *J Infect Dis* 2000; 181:713-6.
21. Doo E., Liang T.J. Molecular anatomy and pathophysiologic implications of drug resistance in hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2001; 120:1000-8.
22. Kiyosawa K., Tanaka E. Strategy for lamivudine-resistant YMDD mutant-associated chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2001; 36:139-41.
23. De Man R.A., Bartholomeusz A.J., Niester H.G., et al. The sequential occurrence of viral mutations in a liver transplant recipient re-infected with hepatitis B: hepatitis B immune globulin escape, famciclovir non-response, followed by lamivudine resistance resulting in graft loss. *J Hepatol* 1998; 29:669-75.
24. Crowley S.J., Tognarini D., Desmond P.V., Lees M. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics* 2000; 17:409-27.
25. Lok A.S.F. Treatment of chronic hepatitis. *J Viral Hepatitis* 1994; 1:105-24.
26. Chien R.N., Liaw Y.F., Atkins M., for the Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Pretherapy alaninetransaminase level as determinant for hepatitis Be antigen sero-

- conversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30:770-4.
27. Perrillo R. P., Clin A. L. O., Schalm S. W., et al. Predictors of HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine. *Hepatology* 1999; 30:317A.
 28. Lok A.S., Lai C.L., Wu P.C., Leung E.K. Long-term follow-up in a randomized controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988; 2:298-302.
 29. Wong D.K., Cheung A.M., O'Rourke K., et al. Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119:312-23.
 30. Lok A.S., Chung H.T., Liu V.W., et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon-alpha. *Gastroenterology* 1993; 105:1833-8.
 31. Krogsgaard K., Binsdlev N., Christensen E., et al. The treatment effect of alpha interferon in chronic hepatitis B is independent of pretreatment variables: results based on individual patient data from 10 clinical controlled trials. *J Hepatol* 1994; 21:646-55.
 32. Zhang X., Zoulim F., Halberseber I., et al. Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1996; 48:8-16.
 33. Hoofnagle J.H. Therapy of viral hepatitis. *Digestion* 1998; 59:563-78.
 34. Krogsgaard K. The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2 a in chronic hepatitis B. The long-term Follow-up Investigator Group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP) Executive Team on Antiviral Treatment. The long term effect of treatment with interferon alpha 2A in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 1998; 5:389-97.
 35. Guptan R.K., Thakur V., Malhortra V., et al. Low-dose recombinant interferon therapy in anti HBe-positive chronic hepatitis B in Asian Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:675-9.
 36. Lau D.T., Everhart J., Kleiner D.L., et al. Long term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alpha. *Gastroenterology* 1997; 113:1660-7.
 37. Korenman J., Baker B., Waggoner J., et al. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114:629-34.
 38. Carreflo V., Bartolome J., Calstudio I. Long-term effect of interferon therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1994; 20:431-5.
 39. Hope R.L., Welman M., Dingley J., et al. Interferon alpha for chronic active hepatitis B., long term follow-up of 62 patients: outcomes and predictors of response. *Med J Aust* 1995; 162:8-11.
 40. Schiff E., Karayalcin S., Grimm I., et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998; 28:388A.
 41. Liaw Y.F., Tai D.J., Chu C.M., et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 5:493-6.
 42. Fattovich G., Brollo L., Giustina G., et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32:294-8.
 43. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Lancet* 1981; 2:1129-33.
 44. Niederau C., Heintges T., Lange S., et al. Long term follow up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334:1422-7.
 45. Lo K.-J., Toy M.J., Chien M.-C., et al. The natural course of hepatitis B surface antigen-positive chronic active hepatitis in Taiwan. *J Infect Dis* 1982; 146:205-10.
 46. Liaw Y.-F., Lin D.-Y., Chen T.-J., Chu C.M. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Liver* 1989; 9:235-41.
 47. McMahon B.J., Alberts S.R., Wainwright R.B., et al. Hepatitis B related sequelae: prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaskan native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150:1051-4.
 48. Dejongh F.E., Janssen H.L., De Man R.A., et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103:1630-5.
 49. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression to cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351:1535-9.
 50. Fattovich G., Giustina G., Schalm S.W., et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B: the EUROHEP Study Group in hepatitis B virus and cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21:77-82.
 51. Columbo M., De Franchis R., Del Ninno E., et al. Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325:675-80.
 52. Realdi G., Fattovich G., Hadziyannis S., et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *J Hepatol* 1994; 21:656-6.
 53. Gow P.J., Mutimer D. Treatment of chronic hepatitis. *BMJ* 2001; 323:1164-7.
 54. Marinos G., Naoumov N., Williams R. Impact of complete inhibition of viral replication on the cellular immune response in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1996; 24:991-5.
 55. Mutimer D., Naoumov N., Honkoop P., et al. Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: results of a pilot study. *J Hepatol* 1998; 28: 923-9.
 56. Alexopoulou A., Zafiropolou R., Papakonstantinou A., et al. Randomized trial in HBeAg negative patients with replicating virus with ganciclovir vs lamivudine in combination with interferon: evaluation of long-term efficacy. *Hepatology* 1998; 45:2282-94.
 57. Serfaty L., Thabut D., Zoulim F., et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to inter-

-
- feron alone: results of a pilot study. *Hepatology* 2001; 34:573-7.
58. Barbaro G., Zechini F., Pellicelli A.M., et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol* 2001; 35:406-11.
59. Schalm S.W. Lamivudine-interferon combination therapy for chronic hepatitis B: further support but no conclusive evidence. *J Hepatol* 2001; 35:419-20.
60. Lau G.K., Tsiang M., Hou J., et al. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B-infected Chinese patients: a viral dynamics study. *Hepatology* 2000; 32:394-9.
61. Ono-Nita S.K., Kato N., Shiratori Y., et al. Susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to other reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Invest* 1999; 103:1635-40.
62. Perrillo R., Schiff E., Yoshida E., et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000; 32:129-34.
63. Torresi J., Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology* 2000; 118:S83-103.