

LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

Į S A K Y M A S
DĖL LĖTINIO VIRUSINIO HEPATITO B IR VIRUSINĖS B KEPENŲ CIROZĖS
DIAGNOSTIKOS BEI AMBULATORINIO GYDYMO, KOMPENSUOJAMO IŠ
PRIVALOMOJO SVEIKATOS DRAUDIMO FONDO BIUDŽETO, METODIKOS
PATVIRTINIMO

2005 m. birželio 2 d. Nr. V-458
Vilnius

Atsižvelgdamas į Privalomojo sveikatos draudimo tarybos 2005 m. kovo 22 d. nutarimą Nr. 4/2:

1. T v i r t i n u Lėtinio virusinio hepatito B ir virusinės B kepenų cirozės diagnostikos bei ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo lėšų, metodiką (pridedama).

2. P a v e d u įsakymo vykdymą kontroliuoti ministerijos sekretoriui pagal administravimo sritį.

SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

ŽILVINAS PADAIGA

PATVIRTINTA

Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministro
2005 m. birželio 2 d. Nr. V-458

**LĖTINIO VIRUSINIO HEPATITO B IR VIRUSINĖS B KEPENŲ CIROZĖS
DIAGNOSTIKOS BEI AMBULATORINIO GYDYMO, KOMPENSUOJAMO IŠ
PRIVALOMOJO SVEIKATOS DRAUDIMO FONDO BIUDŽETO, METODIKA**

**I. LĖTINIO VIRUSINIO HEPATITO B IR VIRUSINĖS B KEPENŲ CIROZĖS
DIAGNOSTIKA**

1. Lėtinio HBeAg teigiamo virusinio hepatito B (HB) ir HBeAg (hepatito B viruso e antigenas) teigiamos virusinės B kepenų cirozės diagnostikos kriterijai (išskyrus atvejus, kai yra kontraindikacijų kepenų biopsijai atlikti):

1.1. Persistuojamasis arba intermituojamasis alanininės (toliau – ALT) arba asparagininės (toliau – AST) aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujo serume (ALT norma: vyrų mažesnis arba lygus 40 U/l, moterų – mažesnis arba lygus 31 U/l; AST norma: vyrų mažesnis arba lygus 37 U/l, moterų – mažesnis arba lygus 31 U/l).

1.2. HBsAg ir HBeAg kraujo serume.

1.3. Teigiami hepatito B viruso dezoksiribonukleo rūgšties (HBV DNR) tyrimo rezultatai. Jei 1 ml serumo yra daugiau nei 100 000 (10^5) HBV DNR kopijų – vidutinė arba didelė viremija, jei mažesnis ar lygus 100 000 HBV DNR kopijų 1 ml – maža.

1.4. Morfologiniai lėtinio hepatito ar kepenų cirozės požymiai kepenų bioplate: histologinis aktyvumo indeksas (HAI) lygus arba didesnis negu 4 pagal *Ishak* arba fibrozė (F) yra lygi arba didesnė negu 2 pagal *METAVIR* klasifikaciją. Kepenų biopsija atliekama, jeigu nėra kontraindikacijų.

1.5. Kepenų biopsijos kontraindikacijos:

1.5.1. kraujo krešumo sutrikimai: antrinė trombocitopenija (D 69.5), trombocitopenija, nepatikslinka (D 69.6), įgyta krešėjimo veiksnio stoka (D 68.4), protrombino indeksas (SPA) mažesnis nei 60% (D 68.4), paveldėtoji VIII veiksnio stoka, hemofilija (D 66);

1.5.2. pūlinės ligos: pitoraksas (J 86) – pūlinis pleuritas; cholangitas (K 83.0); kepenų abscesas (K 75.0); ūminis peritonitas (K 65.0) – pilvo ertmės abscesas;

1.5.3. hemangioma (D18); kepenų cistinė liga (Q 44.6);

1.5.4. tulžies lataų obstrukcija (K 83.1);

1.5.5. ascitas (R 18);

1.5.6. alergija (T 78.4) vietiniams anestetikams; alerginės reakcijos į tinkamai skirtas medicinines medžiagas (T 88.7);

1.5.7. anemija (D 64.9), kai hemoglobino kiekis kraujyje mažesnis nei 80 g/l;

1.5.8. odos abscesas (pūlinys), furunkulas (šunvotė) ir karbunkulas (piktvotė) (L 02) punkcijos vietoje;

1.5.9. nekontroliuojama epilepsija (G40).

1.6. Lėtinio HBeAg teigiamo HB ir HBeAg teigiamos virusinės B kepenų cirozės diagnozei patvirtinti būtini 1.1, 1.2 ir 1.3 (vidutinė arba didelė viremija) punktuose nurodyti kriterijai arba 1.1, 1.2 ir 1.4 punktuose nurodyti kriterijai.

1.7. Jei kepenų bioplate HAI lygus arba didesnis nei 4 ir fibrozė lygi arba didesnė nei 2, ir viremija yra vidutinė arba didelė, tuomet lėtinio HBeAg teigiamo HB ir HBeAg teigiamos virusinės B kepenų cirozės diagnozei patvirtinti 1.1 punkte nurodytas kriterijus nėra būtinas.

2. Lėtinio HBeAg neigiamo HB ir HBeAg neigiamos virusinės B kepenų cirozės diagnostikos kriterijai (išskyrus atvejus, kai yra kontraindikacijų kepenų biopsijai atlikti):

2.1. persistuojamasis arba intermituojamasis ALT arba AST aktyvumo padidėjimas kraujo serume;

2.2. kraujo serume yra HBsAg ir anti-HBe ir nėra HBeAg arba yra vidutinė arba didelė viremija ir anti-HBe;

2.3. morfologiniai lėtinio hepatito ar kepenų cirozės požymiai kepenų bioplate: histologinis aktyvumo indeksas (HAI) lygus arba didesnis nei 4 pagal *Ishak* arba fibrozė (F) lygi arba didesnė nei 2 pagal *METAVIR* klasifikaciją (jei nėra kontraindikacijų kepenų biopsijai atlikti);

2.4. HBeAg neigiamo lėtinio HB ar HBeAg neigiamos virusinės B kepenų cirozės diagnozei patvirtinti būtini 2.1, 2.2 ir 2.3 punktuose nurodyti kriterijai, jei nėra kontraindikacijų kepenų biopsijai atlikti;

2.4.1. jei kepenų bioplate HAI lygus arba didesnis nei 4 ir fibrozė lygi arba didesnė nei 2 ir yra vidutinė arba didelė viremija, HBeAg neigiamo lėtinio HB ir HBeAg neigiamos virusinės B kepenų cirozės diagnostikai patvirtinti nėra būtinas 2.1 punkte nurodytas kriterijus.

II. LĖTINIO VIRUSINIO HEPATITO B IR VIRUSINĖS B KEPENŲ CIROZĖS GYDYMAS

3. Nustačius HBeAg teigiamo lėtinio hepatito B ir HBeAg teigiamos virusinės B kepenų cirozės diagnozę pagal anksčiau išvardytus diagnostikos kriterijus, skiriamas lamivudinas arba alfa interferonas, arba alfa interferono ir lamivudino derinys.

4. Gydymas lamivudinu skiriamas, jei:

4.1. nustatyta HBeAg teigiamo lėtinio HB diagnozė pagal anksčiau išvardytus diagnostikos kriterijus ir yra didelė viremija;

4.2. yra kontraindikacijų gydyti interferonu (autoimuninės ligos – idiopatinė trombocitopeninė purpura, sisteminė raudonoji vilkligė, autoimuninė hemolizinė anemija, skleroderma, reumatoidinis artritas; po organų, išskyrus kepenų, transplantacijos; stipri depresija; psichozė; neutropenija; trombocitopenija; krūtinės angina; nekontroliuojamas lėtinis širdies nepakankamumas; širdies ritmo sutrikimai; dekompensuota kepenų cirozė; traukulių sindromas; priklausomybė nuo alkoholio arba narkotikų; stipri, sunkiai valdoma tirotoksikozė, hipotireozė; stiprus, sunkiai valdomas diabetas).

5. Gydymo lamivudinu schema: lamivudino skiriama po 100 mg per dieną 48 savaites.

6. Gydymo lamivudinu poveikio stebėjimas:

6.1. ALT aktyvumas (biocheminis poveikis) vertinamas 1 kartą per 3 mėnesius;

6.2. pirmą kartą HBeAg ir anti-HBe (virusologinis poveikis) vertinamas po 24 savaičių gydymo, paskui – kas 3 mėnesius. Nepasiekus virusologinio poveikio, gydymas tęsiamas, HBeAg tikrinamas kas 3 mėnesius;

6.3. jei gydymo metu HBeAg nebėra arba įvyksta HBeAg serokonversija (išnyksta HBeAg ir atsiranda anti-HBe) arba HBV DNR kopijų sumažėja iki $10^5/1$ ml ir mažiau, išnykus HBeAg arba atsiradus serokonversijai arba HBV DNR koncentracijai sumažėjus iki $10^5/1$ ml, gydymas tęsiamas dar 24 savaites;

6.4. pasiekus virusologinį poveikį ir nutraukus gydymą lamivudinu, ALT aktyvumą reikia 3 mėnesius tirti kas mėnesį, o vėliau kas 3 mėnesius iki 12 mėnesių po gydymo nutraukimo. Jei ALT aktyvumas padidėja, reikia tirti dėl HBeAg. Jei HBeAg teigiamas – vėl skirti gydymą lamivudinu 48 savaites;

6.5. jei po 48 savaičių gydymo nepasiekama virusologinio arba biocheminio poveikio, skiriamas interferono ir lamivudino derinys arba tęsiama lamivudino monoterapija iki 5 metų.

7. Gydymas alfa interferonu skiriamas, jei:

7.1. nustatyta lėtinio HBeAg teigiamo hepatito B diagnozė pagal anksčiau išvardytus diagnostikos kriterijus;

7.2. nėra kontraindikacijų gydyti interferonu (autoimuninės ligos – idiopatinė trombocitopeninė purpura, sisteminė raudonoji vilkligė, autoimuninė hemolizinė anemija, skleroderma, reumatoidinis artritas; po organų, išskyrus kepenų, transplantacijos; stipri depresija; psichozė; neutropenija; trombocitopenija; krūtinės angina; nekontroliuojamas lėtinis širdies nepakankamumas; širdies ritmo sutrikimai; dekompensuota kepenų cirozė; traukulių sindromas;

priklausomybė nuo alkoholio arba narkotikų; stipri, sunkiai valdoma, tirotoksikozė, hipotireozė; stiprus, sunkiai valdomas diabetas);

7.3. maža viremija;

7.4. neveiksmingas ankstesnis gydymas lamivudinu.

8. Gydymo interferonu schema ir gydymo poveikio vertinimas:

8.1. skiriamas interferonas po 6 mln. TV tris kartus per savaitę 24 savaites;

8.2. efektas vertinamas po 16 savaičių gydymo interferonu pagal gydymo veiksmingumo įvertinimo kriterijus:

8.2.1. biocheminis poveikis – ALT aktyvumas pasidarė normalus,

8.2.2. virusologinis poveikis – HBeAg nėra, arba įvyko HBeAg serokonversija į anti-HBe, arba HBV DNR neigiamas;

8.3. jei po 16 savaičių gydymo nepasiekama biocheminio ir virusologinio poveikio, gydymas interferonu nutraukiamas ir skiriamas lamivudinas arba interferono ir lamivudino derinys. Jei pasiekiamas biocheminis ir virusologinis poveikis – gydymas interferonu tęsiamas iki 24 savaičių.

9. Gydymas alfa interferono ir lamivudino deriniu skiriamas, jei:

9.1. nustatyta lėtinio HBeAg teigiamo hepatito B ar virusinės HBeAg teigiamos B kepenų cirozės diagnozė pagal nurodytus diagnostikos kriterijus;

9.2. nėra kontraindikacijų gydyti interferonu;

9.3. yra bent vienas iš nurodytų kriterijų:

9.3.1. ALT aktyvumas 2 kartus arba daugiau didesnis už normą ir histologinis aktyvumo indeksas (HAI) lygus arba didesnis nei 4 pagal *Ishak* arba fibrozė (F) lygi arba didesnė nei 2 pagal *METAVIR* klasifikaciją;

9.3.2. mišri HBV–HCV infekcija (HCV RNR teigiamas);

9.3.3. nepasiekta biocheminio arba virusologinio poveikio po 12 mėnesių (48 savaičių) gydymo lamivudinu;

9.3.4. nepasiekta biocheminio arba virusologinio poveikio po 16 savaičių interferono monoterapijos;

9.4. gydymo interferono ir lamivudino deriniu schema:

9.4.1. skiriamas interferonas po 6 mln. TV tris kartus per savaitę ir lamivudinas po 100 mg per dieną 24 savaites;

9.4.2. jei po 24 savaičių gydymo deriniu HBeAg išlieka, gydymas tęsiamas lamivudinu, kas 3 mėnesius tikrinant dėl HBeAg virusologiniam poveikiui įvertinti;

9.4.3. gydymas deriniu nutraukiamas, jei 2 kartus iš eilės, padarius vieno mėnesio pertrauką, HBeAg nėra arba jei įvyksta HBeAg serokonversija į anti-HBe, o lamivudinas skiriamas iki 24 savaičių, išnykus HBeAg arba atsiradus serokonversijai.

10. Nustačius lėtinio HBeAg neigiamo hepatito B ir virusinės HBeAg neigiamos B kepenų cirozės diagnozę pagal anksčiau išvardytus diagnostikos kriterijus, skiriamas lamivudinas po 100 mg per dieną 144 savaites (36 mėnesius), atsižvelgiant į gydymo veiksmingumo įvertinimą:

10.1. po 144 savaičių (36 mėnesių) gydymo lamivudinu, atlikus kontrolinę kepenų biopsiją arba HBV DNR tyrimą, gydymas nutraukiamas, jei pasiekiamas biocheminis ir virusologinis poveikis;

10.2. gydymas pratęsiamas dar 96 savaites (24 mėnesius), jei:

10.2.1. ALT aktyvumas sumažėja 50% arba daugiau; arba vidutinė, arba didelė viremija;

10.2.2. HAI sumažėja 2 ir daugiau balų arba fibrozė sumažėja 1 balu (nesant kontraindikacijų kepenų biopsijai atlikti).

10.3. Gydymo lamivudinu veiksmingumo įvertinimas:

10.3.1. biocheminis poveikis – ALT aktyvumas normalus. ALT aktyvumas gydymo metu tikrinamas kas 12 savaičių;

10.3.2. virusologinis poveikis – HBV DNR neigiamas arba maža viremija; tyrimas dėl HBV DNR atliekamas kas 24 savaites;

10.3.3. histologinis poveikis – atlikus kepenų bioptato morfologinį tyrimą HAI sumažėja 2 arba daugiau balų arba fibrozė sumažėja 1 balu (nesant kontraindikacijų kepenų biopsijai atlikti).

11. Gydymas prieš ir po kepenų transplantacijos (reinfekcijos profilaktika):

11.1. lamivudinas skiriamas po 100 mg per dieną iki kepenų transplantacijos ir po jos nuolat (nesant kontraindikacijų);

11.2. kepenų transplantacijos operacijos ahepatinės fazės metu skiriama 100 TV/kg hepatito B specifinio imunoglobulino (HBIG) (kompensuojamas individualia tvarka), paskui 1 savaitę skiriama po 1000 TV per dieną. Vėliau, atsižvelgiant į apsauginių antikūnų (anti-HBs) titrą, HBIG skiriamas individualiai, nuolat palaikant anti-HBs titrą daugiau nei 100 TV/L;

11.3. gydymo veiksmingumui įvertinti kas 12 savaičių nustatomas ALT aktyvumas ir kas 24 savaitės atliekamas tyrimas HBV DNR nustatyti.

12. Gydymas sergant mišria lėtine hepatito B viruso ir žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija: lamivudinas skiriamas po 150 mg 2 kartus per dieną kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

13. Sergančių lėtiniu HB ligonių, vartojančių imunosupresinius vaistus, gydymas:

13.1. ligoniams po inkstų, kaulų čiulpų transplantacijos, sergant sunkiomis antiimuninėmis ir onkologinėmis ligomis, kai kraujo serume randama HBsAg, kartu su imunosupresantais skiriamas lamivudinas po 100 mg per parą;

13.2. lamivudinas skiriamas 2–4 savaites iki gydymo imunosupresantais, gydymo imunosupresantais metu ir dar 12–24 savaites baigus imunosupresinę terapiją.

14. Gydymas lamivudinu sergant lėtiniu hepatitu B ir esant lėtiniam inkstų nepakankamumui:

14.1. kai kreatinino klirensas (KK) < 50 ml/min. ir $\square 30$ ml/min., pirmoji lamivudino dozė yra 100 mg arba 20 ml lamivudino tirpalo *per os*, paskui kiekvieną dieną po 50 mg lamivudino arba po 20 ml lamivudino tirpalo;

14.2. kai KK < 30 ml/min. ir $\square 15$ ml/min., pirmoji lamivudino dozė – 100 mg (20 ml), paskui kiekvieną dieną po 25 mg (5 ml);

14.3. kai KK < 15 ml/min. ir $\square 5$ ml/min., pirmoji lamivudino dozė – 35 mg (7 ml), paskui – kiekvieną dieną po 15 mg (3 ml);

14.4. kai KK < 5 ml/min., pirmoji lamivudino dozė – 35 mg (7 ml), paskui – kiekvieną dieną po 10 mg (2 ml).
