

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ХЕПАТИТИС Б (ХРОНИЧЕН)

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при хепатитис Б (хроничен).

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при хепатитис Б (хроничен) е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при хепатитис Б (хроничен) по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-3175/1
09 март 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

Хепатитис Б (хроничен)

**Дијагноза и водење на хроничен хепатитис Б
кај деца, млади и возрасни лица**

Објавено: јуни 2013 год.

NICE клинички упатства 165
guidance.nice.org.uk/cg165

Содржина

Вовед	1
Персонализирана грижа	4
Термини користени во ова упатство	5
Хроничен хепатитис Б	5
ХБВ ДНК.....	5
Површински антиген на хепатитис Б (HBsAg).....	5
HBsAg сероконверзија	5
Хепатитис Б е антиген (HBeAg).....	5
HBeAg-негативен хроничен хепатитис Б.....	5
HBeAg сероконверзија.....	5
Клучни приоритети за имплементација	7
Проценка и упатување	7
Тераписки редослед кај возрасни лица со HBeAg-позитивен хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест	7
Тераписки редослед кај возрасни лица со HBeAg-негативен хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест	7
Бремени жени или доилки	8
Профилактички третман во текот на имуносупресивна терапија	8
1. Препораки	9
1.1 Информации за пациентите	9
1.2 Проценка и упатување на ниво на примарна здравствена заштита	10
1.3 Проценка на црнодробната болест на ниво на секундарна здравствена заштита	11
1.4 Генотипско тестирање.....	12
1.5 Антивирусна терапија	12
1.6 Мониторинг.....	18
1.7 Контролно тестирање (скрининг) за хепатоцелуларен карцином кај возрасни со хроничен хепатитис Б.....	21
2. Препораки за истражувања	23
2.1 Прекин на антивирусна терапија кај HBeAg-негативна болест.....	23
2.2 АЛТ вредности кај деца и младинци	23
2.3 Долгорочна безбедност на tenofovir disoproxil кај хроничниот хепатитис Б.....	24
2.4 Профилактички третман кај лица што примаат имуносупресивна терапија.....	24
3. Други информации	26
3.1 Обемот и начинот како се развиваше ова упатство.....	26
3.2 Поврзани насоки според NICE	26
4. Група за развој на упатството, Национален центар за соработка и NICE проектен тим	28
4.1 Група за развој на упатството	28
4.2 Национален центар за клинички упатства	28
4.3 NICE проектен тим.....	28
За ова упатство	29
Ажурирани информации.....	29
Јачина на препораките	29
Други верзии од ова упатство	30
Имплементација	30
Ваша одговорност	30
Авторски права	31
Контактирај го NICE	31

Вовед

Ова упатство ги ажурира и ги заменува препораките од NICE технолошка проценка 96 и ги вградува препораките од 96, 153, 154 и 173. За детали види во [За ова упатство](#).

Хроничниот хепатитис Б означува спектар на болест што вообичаено се карактеризира со присуство на детектибилен површински антиген на хепатитис Б (HBsAg) во крвта или серумот подолго од 6 месеци. Кај некои лица, хроничниот хепатитис Б е неактивен и не претставува значаен здравствен проблем, но кај други може да напредува кон црнодробна фиброза, цироза и хепатоцелуларен карцином (ХЦЦ). Прогресијата на црнодробната болест е придружена со присуство на ДНК на вирусот Б (ХБВ ДНК) во крвта. Без антивирусна терапија, кумулативната инциденца на цироза за 5-годишен период се движи од 8 до 20%. Лицата со цироза, доколку не се третираат, се соочуваат со значаен ризик од декомпензирана болест на црниот дроб. Стапката на 5-годишно преживување кај лицата со нелекувана декомпензирана црнодробна цироза може да биде ниска и до 15%. Врз основа на присуство или отсуство на е-антигенот, хроничниот хепатитис Б може да се подели на е-антиген-(HBeAg) позитивна или HBeAg-негативна болест. Присуството на HBeAg обично е придружено со повисока стапка на вирусна репликација и затоа има зголемена инфективност.

Цел на терапијата на хроничниот хепатитис Б е спречување на развој на цироза, ХЦЦ и откажување на црниот дроб. Во клиничката практика се користат сурогат-маркери со кои се мониторираат прогресијата на болеста и одговорот на терапијата, а тие вклучуваат нормализација на нивото на серумската аланин-аминотрансфераза (АЛТ), намалување на бодовите што покажуваат инфламација, заедно со отсуство на влошување или подобрување на фиброзата во црнодробните биопсии, супресија на серумската ХБВ ДНК до недетектибилно ниво, губење на HBeAg и сероконверзија во HBe-антитело (anti-HBe), како и губење на HBsAg и сероконверзија во HBs-антитело (anti-HBs).

Антивирусната терапија ја супримира репликацијата на ХБВ и ја намалува црнодробната инфламација и фиброза, редуцирајќи ја на тој начин можноста од сериозна клиничка болест. Од воведувањето на ефективен третман во форма на интерферон алфа, денес се одобрени за употреба кај возрасни лица со хроничен хепатитис Б неколку нуклеозидни и нуклеотидни аналози, заедно со пегилираната форма на интерферонот алфа. Во врска со мултипните терапевски опции што се ефикасни и безбедни, клучни се прашањата на кои пациенти им е потребен ургентен третман и кој редослед и комбинација на терапевски протоколи треба да се користат, а кои пациенти може да бидат контролирани, а лекувањето да им се одложи.

Ова упатство го опфаќа следново:

- Информативни потреби на лицата со хроничен хепатитис Б и нивните старатели.
- Каде треба да биде вршена проценка на децата, младите и возрасните лица со хроничен хепатитис Б.

- Проценка на црнодробната болест, вклучително употреба на неинвазивни тестови и генотипско тестирање.
- Критериуми за предлог на антивирусна терапија.
- Ефикасност, безбедност и економска исплатливост на актуелно достапните третмани.
- Избор на терапија од прва линија.
- Третман во случај на потфрлување на лекувањето или резистенција на лекот.
- Дали има место за комбинирана терапија.
- Кога постои можност лекувањето да се прекине.
- Менаџирање во здравствената заштита на бремени жени и доилки и превенција на вертикалната трансмисија.
- Профилактичен третман за време на имуносупресивна терапија.
- Мониторинг на терапискиот одговор, тежината на фиброзата и развој на ХЦЦ.

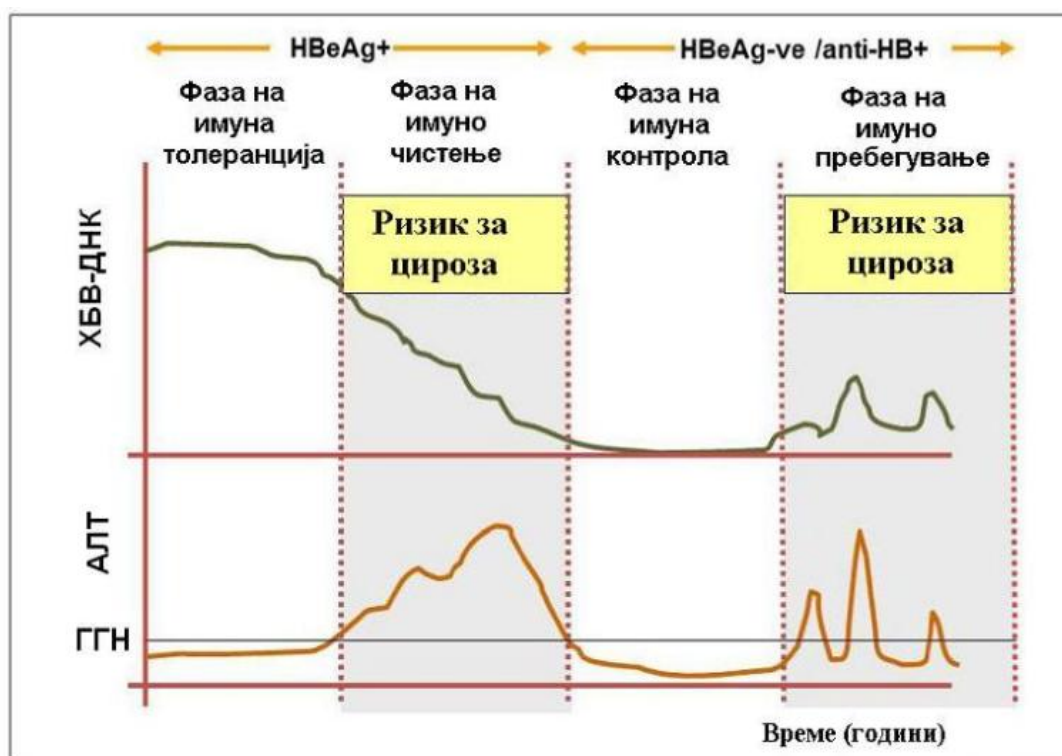
Стапката на спонтанa мутација на ХБВ ДНК е висока. Изложеноста на ХБВ на нуклеозидни или нуклеотидни аналози селектира мутации во генот на полимеразата што води до резистенција или намалена приемчивост кон лекот. Кога се планира третман со нуклеозидни или нуклеотидни аналози треба да се има предвид релативниот ризик од развој на резистенција кон лекот, вклучувајќи го нивото на вкрстена резистенција меѓу различни лекови.

Слика 1 го илустрира природниот тек на хроничната ХБВ-инфекција. Фазата на имуна толеранција се гледа кај HBeAg-позитивната болест и се карактеризира со високи нивоа на репликација на ХБВ, нормални нивоа на АЛТ и ограничена црнодробна некроинфламација. Бидејќи имуниот одговор кон вирусот е минимален, невообичаена е појава на спонтан губиток на HBeAg. Оваа фаза често се гледа кај децата. Таа е проследена со имун клиренс или имуно-реактивна фаза во која имуниот систем го препознава вирусот и почнува да го чисти. Типично е вредностите на АЛТ да бидат покачени или да флукутираат, а постои и повисок ризик од црнодробна фиброза.

Оваа фаза има тенденција да биде почетна кај лицата инфицирани со ХБВ во возрасно доба. Таа перзистира со недели или години и завршува со сероконверзија на HBeAg.

Со губитокот на HBeAg, лицето може да навлезе во фаза на имуна контрола што се одликува со многу ниски или недетектибилни нивоа на ХБВ ДНК, нормална АЛТ и минимална прогресија на фиброзата. Сепак, некои лица може да искушат пораст на нивоата на ХБВ ДНК, наспроти негативноста на HBeAg. Оваа појава е предизвикана од вириони што не покажуваат HBeAg поради генетски мутации. Оваа фаза на имунолошко пребегување може да води кон активна некроинфламација и прогресија во фиброза.

Слика 1. Природен тек на хронична инфекција со ХБВ



Според Chu et al, Hepatology 1985;5:431-34 ГГН: Горна граница за нормала на АЛТ

Во изминатата декада беше постигнат суштински напредок во лекувањето на хроничниот хепатитис Б, но сè уште останува како тема за дебата соодветното време за започнување на третманот. Иако третманот што е на располагање во овој момент е ефикасен во супресијата на репликацијата на ХБВ, тој потфрлува во ерадикацијата на вирусот, поради што е неопходно долготрајно лекување, а можеби тоа треба да биде доживотно.

Ова упатство ќе претпостави дека лекарите што препишуваат лекови ќе користат краток преглед за карактеристиките на производот за да информираат за одлуките што се направени со индивидуалните пациенти.

Ова упатство препорачува употреба на некои лекови за индикации за кои не поседуваат маркетиншка авторизација во Велика Британија на датумот на објавувањето, ако постојат добри докази што ја поддржуваат нивната употреба. Лицето што препишува треба да ги следи релевантните професионални насоки, преземајќи полна одговорност за таквата одлука. Пациентот (или оној што е овластен да дава согласност во негово име), треба да обезбеди информативна согласност, што треба да биде документирана. За понатамошни информации види во [Добра медицинска пракса во препишувањето на лекови – насоки за доктори](#) на Општиот медицински совет. Ако препораките се направени за употреба на лекови надвор од нивните лиценцирани индикации ('off-label'), овие лекови во препораките се обележени со фуснота.

Персонализирана грижа

Ова упатство нуди совети за најдобра практика во згрижувањето на деца, млади и возрасни лица со хроничен хепатитис Б.

Пациентите и здравствените професионалци имаат права и одговорности како што е наведено во Национален здравствен систем - Устав на Англија – сите насоки на NICE се напишани така што го одразуваат тоа. Лекувањето и здравствената заштита треба да ги имаат предвид индивидуалните потреби и преференци. Пациентите треба да имаат можност да направат одлуки за нивното згрижување и лекување по претходно информирање, во партнерство со нивните здравствени професионалци. Ако се работи за пациент помлад од 16 години, на неговата фамилија или старатели треба да им се пружат информации и поддршка за да му се помогне на детето или младата индивидуа во донесувањето одлуки за неговото лекување. Здравствените професионалци треба да ги следат Совети за согласност на Одделот за здравство. Ако се работи за некој што нема способност за донесување одлуки, здравствените професионалци треба да го спроведуваат кодексот во практиката што го придружува Законот за ментална способност и дополнителниот кодекс во практиката за лишување од заштитните мерки на слободата. Во Велс, здравствените професионалци треба да следат совети за согласност на Владата на Велс.

NICE ги изготви насоките врз компонентите од позитивните искуства на пациентите во службите за возрасни лица на Националниот здравствен систем. Сите здравствени работници треба да ги следат препораките во Искуство на пациентот во службите за возрасни на НЗС.

Ако младото лице се движи меѓу педијатриски и служби за возрасни лица, здравствената услуга треба да се планира и да се спроведе согласно со насоката за најдобра практика, опишана во Транзиција: да се направи на вистински начин за младите лица при Одделот за здравство.

Здравствените тимови за педијатриски и за возрасни пациенти треба заеднички да работат за да обезбедат проценка и услуги на младите лица со хроничен хепатитис Б. Дијагнозата и лекувањето треба да бидат прегледувани преку преоден процес и потребна е јасност во врска со тоа кој е водечки клиничар за да се осигура континуитет во згрижувањето.

Термини користени во ова упатство

Хроничен хепатитис Б

Хроничниот хепатитис Б се дефинира како перзистенција на површинскиот антиген на хепатитис Б (HBsAg) за 6 или повеќе месеци по акутната инфекција со вирусот на хепатитис Б (ХБВ).

ХБВ ДНК

Нивото на ХБВ ДНК, или степенот на виремија, е показател за вирусна репликација. Повисоки нивоа на ХБВ ДНК обично се придружени со зголемен ризик од црнодробна болест и хепатоцелуларен карцином. Нивото на ХБВ ДНК паѓа како одговор на ефективна антивирусна терапија.

Површински антиген на хепатитис Б (HBsAg)

Површинскиот антиген на хепатитис Б (HBsAg) е протеин на вирусот што се открива во крвта при акутна и хронична хепатитис Б инфекција.

HBsAg сероконверзија

Развојот на антитела против HBsAg се нарекува HBsAg- сероконверзија. Таа означува клиренс на HBsAg и оздравување на хроничната инфекција.

Хепатитис Б е антиген (HBeAg)

Хепатитис Бе антигенот (HBeAg) е показател на вирусна репликација, иако некои варијантни форми на вирусот не покажуваат HBeAg (види подолу 'HBeAg-негативен хроничен хепатитис Б'). Активната инфекција може да се опише како HBeAg-позитивна или HBeAg-негативна, според тоа дали се секретира HBeAg.

HBeAg-негативен хроничен хепатитис Б

HBeAg-негативниот хепатитис Б е форма на вирусот што не предизвикува секреција на HBeAg од инфицираните клетки. Луѓето може да бидат инфицирани со HBeAg-негативна форма на вирусот од почетокот или вирусната мутација може да се развие во подоцнежниот тек на инфекцијата кај лица кои иницијално се инфицирани со HBeAg-позитивна форма на вирусот.

HBeAg сероконверзија

HBeAg сероконверзијата се јавува кога лицата што се инфицирани со HBeAg-позитивна форма на вирусот ќе развијат антитела против 'е' антигенот. Сероконвертираната состојба на болеста упатува на „состојба на инактивно носителство на ХБВ“, кога HBeAg е исчистен, присутен е анти-HBe, а ХБВ ДНК е недетектибилна или е под 2000 IU/ml. Штом ќе се случи сероконверзија, повеќето од лицата остануваат во состојба на

инактивно носителство на ХБВ (фаза на имуна контрола; види слика 1). Меѓутоа, пораст на ХБВ ДНК и рекурентен хепатитис по сероконверзијата покажуваат развој на HBeAg-негативни специеси на вирусот (фаза на имунолошко бегство; види слика 1).

Клучни приоритети за имплементација

Следниве препораки се идентифицирани како приоритети за имплементација.

Проценка и упатување

- За лица што се позитивни на површинскиот антиген на хепатитис Б (HBsAg), организирајте изведување на следниве тестови на ниво на примарна заштита:
 - Хепатитис Б е антиген (HBeAg)/антитела (anti-HBe) статус.
 - Ниво на ХБВ ДНК.
 - IgM антитела кон хепатитис Б core антиген (anti-HBc IgM).
 - Антитела кон вирусот на хепатитис Ц (anti-HCV).
 - Антитела кон вирусот на хепатитис делта (anti-HDV).
 - Антитела кон ХИВ (anti-HIV).
 - IgG антитела кон вирусот на хепатитис А (anti-HAV).
 - Дополнителни лабораториски тестови, вклучително аланин-аминотрансфераза (АЛТ) или аспартат-аминотрансфераза (АСТ), гама-глутамил трансфераза (ГГТ), серумски албумин, тотален билирубин, тотални глобулини, комплетна крвна слика и протромбинско време.
 - Тестови за хепатоцелуларен карцином (ХЦЦ), вклучително ултразвучен преглед на црниот дроб и тестирање на алфа-фетопротеинот.
- Приложете ги резултатите од иницијалните тестирања со упатот (види препорака 1.2.1).

Тераписки редослед кај возрасни лица со HBeAg-позитивен хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест

- Понудете 48-неделен курс со пегинтерферон алфа-2а како прва линија на лекување кај возрасни со HBeAg-позитивен хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест^[1].
- Понудете tenofovir disoproxil како второлиниски третман за лица кои нема да постигнат HBeAg сероконверзија или кај кои се јави релапс (повторно стануваат позитивни на HBeAg по постигнатата сероконверзија) по прволинискиот третман со пегинтерферон алфа-2а.
- Понудете entecavir како алтернативна второлиниска терапија за лица кои не можат да го поднесуваат tenofovir disoproxil или кај кои тој е контраиндициран.

Тераписки редослед кај возрасни лица со HBeAg-негативен хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест

- Понудете 48-неделен курс на пегинтерферон алфа-2а како прва линија на лекување кај возрасни со HBeAg-негативен хроничен хепатитис Б и компензирана болест на црниот дроб^[1].
- Понудете entecavir или tenofovir disoproxil како лекување од втора линија за лица со детектибилно ниво на ХБВ ДНК по спроведен прволиниски третман со пегинтерферон алфа-2а.

Бремени жени или доилки

- Понудете tenofovir disoproxil за жени со ниво на ХБВ ДНК поголемо 10^7 IU/ml во третиот триместар за да се намали ризикот од трансмисија на ХБВ на бебето^[2].

Профилактички третман во текот на имunosупресивна терапија

- Кај лица што се HBsAg-позитивни и имаат ХБВ ДНК над 2000 IU/ml, понудете профилакса со entecavir или tenofovir disoproxil^[3].
 - Започнете ја профилаксата пред стартот на имunosупресивната терапија и продолжете уште минимум 6 месеци по сероконверзијата на HBeAg и недетектибилноста на ХБВ ДНК.
- Кај лица што се позитивни на HBsAg и имаат ХБВ ДНК помалку од 2000 IU/ml, понудете профилакса:
 - Сметајте на ламивудин^[3] ако се очекува имunosупресивната терапија да трае помалку од 6 месеци.
 - Контролирајте ја ХБВ ДНК еднаш месечно кај лица третирани со ламивудин и сменете со tenofovir disoproxil ако ХБВ ДНК остане детектибилна по 3 месеци.
 - Предложете entecavir или tenofovir disoproxil^[3] ако се очекува имunosупресивната терапија да трае подолго од 6 месеци.
 - Започнете со профилакса пред почетокот на имunosупресивната терапија и продолжете за минимум од 6 месеци по прекилот на имunosупресивната терапија.

^[1] Одбегнувајте употреба на пегинтерферон алфа-2а во текот на бременоста, освен ако потенцијалната корист го надминува ризикот. Жените во репродуктивниот период мораат да користат ефикасна контрацепција за време на лекувањето.

^[2] Во моментот на публикација (јуни 2013 год.), tenofovir disoproxil не поседува маркетиншка авторизација за оваа индикација во Велика Британија. Лицето што го препишува лекот треба да ја следи релевантната професионална насока, преземајќи полна одговорност за одлуката. Треба да се добие и документира писмена согласност. За понатамошни информации, види во Добра медицинска практика при препишување на лекови – насоки за лекари на Општиот медицински совет.

^[3] Во моментот на публикација (јуни 2013 год.), entecavir, lamivudine и tenofovir disoproxil немаат маркетиншка авторизација за оваа индикација во Велика Британија. Лицето што го препишува лекот треба да ја следи релевантната професионална насока, преземајќи полна одговорност за одлуката. Треба да се добие и документира писмена согласност. За понатамошни информации, види во Добра медицинска практика при препишување на лекови – насоки за лекари на Општиот медицински совет.

1. Препораки

Следниве насоки се засноваат на најдобрите расположиви докази. Комплетното упатство дава детали за методите и за доказите што се користени во формирањето на насоките.

Речникот што се користи во препораките на ова упатство (на пример, зборови како што се „нуди“ или „предлага“), ја означува сигурноста со која е направена препораката (јачина на препораката). За деталите, види во За ова упатство.

Во ова упатство, децата и младите лица се дефинирани како возраст до 18 години. Молиме да ги проследите препораките за жени што се бремени за млади индивидуи со хроничен хепатитис Б што се бремени.

1.1 Информации за пациентите

1.1.1 Обезбедете информации за следниве важни теми за лицата со хроничен хепатитис Б и за членовите на семејството или старателите (доколку е соодветно) пред евалуацијата за антивирусна терапија:

- Природениот тек на хроничниот хепатитис Б, вклучително стадиумот на болеста и долгорочната прогноза.
- Прашања во врска со животниот стил, како алкохол, диета и телесна тежина.
- Планирање на семејство.
- Контроли (мониторинг).
- Патишта на трансмисија на вирусот на хепатитис Б (ХБВ).
- Поволни ефекти од антивирусна терапија, вклучително намален ризик од сериозна црнодробна болест и смртен исход и намален ризик од пренос на ХБВ на други лица.
- Тераписки опции и контраиндикации врз основа на околностите, поврзани со пациентот, вклучително пегинтерферон алфа-2а и нуклеозидните и нуклеотидни аналози.
- Краткорочни и долгорочни цели на лекувањето.
- Причини за потфрлање на лекувањето, вклучително непридржување кон препишаните лекови и опции за повторно лекување.
- Ризици од лекувањето, вклучително несакани ефекти и резистенција на лекот.

1.1.2 Понудете копија на персонализиран план за лекување на лицата со хроничен хепатитис Б и на членовите од семејството или старателите (ако е соодветно), конципирајќи го предложеното лекување и долгорочното водење, на пример, копија од резимето од болничкиот преглед.

1.1.3 Обезбедете им информација за техниките на самоинјектирање на лицата што започнуваат со пегинтерферон алфа-2а или на членовите на семејството или старателите.

1.1.4 NICE продуцира насоки за јавно здравје за начините на промоција и овозможување на тестирање на лицата со зголемен ризик од инфекција со

хепатитис Б. Сите здравствени професионалци треба да ги следат препораките во Хепатитис Б и Ц: начини за промоција и можности за тестирање на лицата со зголемен ризик од инфекција (NICE насоки за јавно здравје 43).

- 1.1.5 NICE продуцира водич за компонентите на позитивно искуство на пациентот во службите на Националниот здравствен систем за возрасни. Сите здравствени професионалци треба да ги следат препораките во Искуства на пациентот во службите на НЗС за возрасни (NICE клинички насоки 138).

1.2 Проценка и упатување на ниво на примарна здравствена заштита

Возрасни лица што се позитивни на HBsAg

- 1.2.1 Кај возрасни лица што се позитивни на површинскиот антиген на хепатитис Б (HBsAg), во примарното здравство организирајте изведување на следниве тестови:

- Хепатитис Б е антиген (HBeAg)/антитело(anti-HBe) статус.
- Ниво на ХБВ ДНК.
- IgM-антитело кон соге антигенот на хепатитис Б (анти-HBc IgM).
- Антитело кон вирусот на хепатитис Ц (анти-HCV).
- Антитело кон вирусот на хепатитис делта (анти-HDV).
- Антитело кон ХИВ (анти-HIV).
- IgG-антитело кон вирусот на хепатитис А (анти-HAV).
- Дополнителни лабораториски тестови, вклучително аланин-аминотрансфераза (АЛТ) или аспартат-аминотрансфераза (АСТ), гама-глутамил трансфераза (ГГТ), серумски албумин, тотален билирубин, тотални глобулини, комплетна крвна слика и протромбинско време.
- Тестови за хепатоцелуларен карцином (ХЦЦ), вклучително ултразвучен преглед на црниот дроб и тестирање на алфа-фетопротеинот.

- 1.2.2 Упатете ги сите возрасни лица што се HBsAg-позитивни до хепатолог или гастроентеролог или специјалист за инфективни болести со интерес за хепатологија.

- 1.2.3 Со упатот приложете ги резултатите од иницијалните тестови (види ја препораката 1.2.1).

Бремени жени со позитивен HBsAg-тест при антенатален скрининг

- 1.2.4 Упатете ги бремените жени што се позитивни на HBsAg до хепатолог или гастроентеролог или специјалист за инфективни болести со интерес за хепатологија, за проценка во рамките на 6 недели од добивањето на резултатот од скрининг тестот за да се овозможи лекување во третиот триместар (види препорака 1.5.39).

Возрасни лица со декомпензирана црнодробна болест

- 1.2.5 Веднаш упатете ги возрасните кои развиле декомпензирана црнодробна болест до хепатолог или гастроентеролог со интерес за хепатологијата. Симптомите на

декомпензирана црнодробна болест вклучуваат (иако не се ограничени само на нив), асцитес, енцефалопатија и гастроинтестинално крвање.

Деца и млади лица што се HBsAg-позитивни

- 1.2.6 Изведете ги следниве тестови кај деца или млади лица што се HBsAg-позитивни:
- HBeAg/anti-HBe статус.
 - Ниво на ХБВ ДНК.
 - Анти-HBc IgM.
 - Анти-HCV.
 - Анти-HDV.
 - Анти-HIV.
 - Анти-HAV.
 - Дополнителни лабораториски тестови, вклучително АЛТ или АСТ, ГГТ, серумски албумин, тотален билирубин, тотални глобулини, комплетна крвна слика и протромбинско време.
 - Тестови за ХЦЦ, вклучително ултразвучен преглед на црниот дроб и тестирање на алфа-фетопротеинот.
- 1.2.7 Упатете ги сите деца или млади лица што се HBsAg-позитивни до педијатриски хепатолог или до гастроентеролог или специјалист за инфективни болести со интерес за хепатологијата.
- 1.2.8 Со упатот приложете ги резултатите од иницијалните тестови (види ја препораката 1.2.6).

1.3 Проценка на црнодробната болест на ниво на секундарна здравствена заштита

Возрасни лица со хроничен хепатитис Б

Ве молиме да се обратите на [препораките 1.5.3 до 1.5.7](#) за детални насоки во врска со понудата на антивирусна терапија.

- 1.3.1 Осигурајте се дека сите здравствени професионалци кои упатуваат возрасни лица за неинвазивни тестови за црнодробна болест се обучени да ги интерпретираат резултатите и да внимаваат на кофакторите што влијаат на еластичитетот на црниот дроб (на пример, стеатоза на црниот дроб, предизвикана од обезност или злоупотреба на алкохол).
- 1.3.2 Разговарајте со пациентот за точноста, ограничувањата и ризиците на различните тестови за болеста на црниот дроб.
- 1.3.3 Како иницијално испитување за проценка на црнодробната болест на новоупатени возрасни лица понудете ја транзициската еластографија.
- 1.3.4 Кај возрасни лица што со транзитната еластографија имаат поголем или еднаков скор од 11 kPa^[4], предложете им антивирусна терапија без црнодробна биопсија, според [препораката 1.5.6](#).

- 1.3.5 Сметајте на црнодробна биопсија за потврда на степенот на фиброза кај возрасни лица што со транзитната еластографија имаат скор маѓу 6 и 10 kPa^[5]. Понудете антивирусна терапија во согласност со препораките 1.5.3 до 1.5.7.
- 1.3.6 Предложете им црнодробна биопсија на возрасни кои на транзитната еластографија имаат помал скор од 6 kPa, ако се помлади од 30 години и имаат ХБВ ДНК повисока од 2000 IU/ml, а АЛТ не е во нормални граници (повисока или еднаква на 30 IU/ml за мажи и поголема или еднаква на 19 IU/ml за жени) при 2 последователни тестирања, спроведени поединечно на 3 месеци ^[6]. Понудете антивирусна терапија, согласно со препораките 1.5.3 до 1.5.7.
- 1.3.7 Не предлагајте црнодробна биопсија кај возрасни лица со помал скор од 6 kPa при транзициска еластографија со нормална АЛТ (помалку од 30 IU/ml за мажи и под 19 IU/ml за жени) и ХБВ ДНК под 2000 IU/ml, со оглед дека не е веројатно тие да имаат авансирана црнодробна болест или потреба од антивирусна терапија (види ги препораките 1.5.3 до 1.5.7)^[6].
- 1.3.8 Предложете годишна реevaluација на црнодробната болест со помош на транзициска еластографија кај возрасни лица што не примаат антивирусна терапија.

Деца и млади лица со хроничен хепатитис Б

- 1.3.9 Разговарајте за точноста, ограничувањата и ризиците од црнодробната биопсија во одредувањето на антивирусниот третман со детето или младото лице и со родителите или старателите (ако е соодветно).
- 1.3.10 Размислувајте за црнодробна биопсија за проценка на црнодробната болест и потребата од антивирусна терапија кај деца и млади лица со ХБВ ДНК поголема од 2000 IU/ml и абнормална АЛТ (повисока или еднаква на 30 IU/ml за машки и поголема или еднаква на 19 IU/ml за женски пол) при 2 последователни тестирања изведени одвоено на 3 месеци. Предложете биопсија под општа анестезија кај деца што се премлади да ја толерираат интервенцијата под локална анестезија.

1.4 Генотипско тестирање

- 1.4.1 Не предлагајте генотипско тестирање за одредување на иницијалниот третман на лица со хроничен хепатитис Б.

1.5 Антивирусна терапија

Возрасни лица со хроничен хепатитис Б

Препораките 1.5.8 до 1.5.12 се репродуцирани од постоечките NICE насоки за технолошка проценка за опциите за лекување на хроничниот хепатитис Б, а 1.5.13 до 1.5.15 се ажурирани NICE насоки за технолошка проценка 96^[7]. Групата за изработка на упатството ги прегледа доказите и ги направи препораките за редоследот на лекувањето и комбинираниите протоколи (види ги препораките 1.5.16 до 1.5.28).

Препораките 1.5.8 до 1.5.43 да не се применуваат кај лица со хроничен хепатитис Б кои имаат исто така хепатитис Ц, хепатитис Д или ХИВ.

- 1.5.1 Пред почетокот на лекувањето, со пациентот да се дискутираат тераписките опции, страничните ефекти и долгорочната прогноза.
- 1.5.2 Повторно проценете го ризикот од изложеност на ХИВ пред почетокот на терапијата и, ако е потребно, понудете повторено тестирање.
- 1.5.3 Предложете антивирусна терапија кај лица на возраст од 30 и постари од 30 години, кои имаат ХБВ ДНК повисока од 2000 IU/ml и абнормална АЛТ (повисока или еднаква на 30 IU/ml за машки и поголема или еднаква на 19 IU/ml за женски пол) при 2 последователни тестирања изведени посебно на 3 месеци.
- 1.5.4 Предложете антивирусна терапија кај возрасни лица помлади од 30 години, кои имаат ХБВ ДНК повисока од 2000 IU/ml и абнормална АЛТ (повисока или еднаква на 30 IU/ml за машки и поголема или еднаква на 19 IU/ml за женски пол) при 2 последователни тестирања изведени одвоено на 3 месеци, ако во црнодробната биопсија постојат докази за некроинфламација или фиброза или скорот од транзиетната еластографија е поголем од 6 kPa.
- 1.5.5 Предложете антивирусна терапија кај возрасни лица кои имаат ХБВ ДНК повисока од 20,000 IU/ml и абнормална АЛТ (повисока или еднаква на 30 IU/ml за машки и поголема или еднаква на 19 IU/ml за женски пол) при 2 последователни тестирања изведени одвоено на 3 месеци, независно од возраста или степенот на црнодробната болест.
- 1.5.6 Предложете антивирусна терапија кај возрасни лица со цироза и детектибилна ХБВ ДНК, независно од статусот на HBeAg, нивоата на ХБВ ДНК и АЛТ.
- 1.5.7 Сметајте на антивирусна терапија кај возрасни лица со ХБВ ДНК повисока од 2000 IU/ml и докази за некроинфламација или фиброза во црнодробната биопсија.
 - 1.5.8 Пегинтерферонот алфа-2а се препорачува како опција за иницијално лекување на возрасни лица со хроничен хепатитис Б (HBeAg-позитивни или HBeAg-негативни), во рамките на неговите лиценцирани индикации. [Оваа препорака е од Adefovir dipivoxil и peginterferon alfa-2a за третман на хроничен хепатитис Б (NICE насоки за технолошка проценка 96)].
- 1.5.9 Ентекавирот, во рамките на неговата маркетиншка авторизација, се препорачува како опција за третман на лицата со хроничен HBeAg-позитивен или HBeAg-негативен хепатитис Б кај кои е индицирано антивирусно лекување. [Оваа препорака е од Entecavir за третман на хроничен хепатитис Б (NICE насоки за технолошка проценка 153)].
- 1.5.10 Тенофовирот (Tenofovir disoproxil), во рамките на неговата маркетиншка авторизација, се препорачува како опција за лекување на лица со хроничен HBeAg-позитивен или HBeAg-негативен хепатитис Б кај кои е индицирана

антивирусна терапија.[Оваа препорака е од Tenofovir disoproxil fumarate за третман на хепатитис Б (NICE насоки за технолошка проценка 173)].

1.5.11 Телбивудинот не се препорачува за лекување на хроничен хепатитис Б. [Оваа препорака е од Telbivudine за третман на хроничен хепатитис Б (NICE насоки за технолошка проценка 154)].

1.5.12 Лицата што моментално примаат телбивудин може да имаат опција да продолжат со терапијата, сè дури тие и нивните клиничари сметаат дека е соодветно да ја прекинат. [Оваа препорака е од Telbivudine за третман на хроничниот хепатитис Б (NICE насоки за технолошка проценка 154)].

1.5.13 Да не се предлага adefovir dipivoxil за третман на хроничниот хепатитис Б.

1.5.14 На лицата што актуелно примаат adefovir dipivoxil треба да им се предложи опција за премин на друг различен третман. Предложете tenofovir disoproxil или entecavir, во зависност од претходната антивирусна изложеност:

- На лицата со податок за резистенција на ламивудин да им се предложи tenofovir disoproxil.

1.5.15 Антивирусниот третман треба да го започне само соодветно квалификуван здравствен професионалец со стручно искуство во лекувањето на вирусниот хепатитис. Соодветно е лекувањето да продолжи под споделена организација на здравствената заштита со општиот лекар.

Редослед на третманот кај возрасни со HBeAg-позитивен хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест

1.5.16 Предложете 48-неделен курс на пегинтерферон алфа-2а како прва линија на лекување на возрасни лица со HBeAg-позитивен хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест^[8].

1.5.17 Размислувајте за прекин на пегинтерферонот алфа-2а по 24 недели од почетокот на третманот ако нивото на ХБВ ДНК се намали за помалку од $2 \log_{10}$ IU/ml и/или ако HBeAg е поголем од 20,000 IU/ml и понудете второлиниска терапија во согласност со препораките 1.5.18 и 1.5.19.

1.5.18 Предложете tenofovir disoproxil како терапија од втор избор на лицата кои не постигнале HBeAg-сероконверзија или кои доживеале релапс (повторно стануваат HBeAg-позитивни по претходна сероконверзија) по прволиниска терапија со пегинтерферон алфа-2а.

1.5.19 Понудете им ентекавир како алтернативна терапија од втор избор на лицата кои не можат да го толерираат тенофовирот или ако тој е контраиндициран.

1.5.20 Разгледајте го придржувањето кон терапијата кај лица што примаат tenofovir disoproxil и имаат детектибилна ХБВ ДНК на 48 недели од третманот и, ако е тоа

соодветно, обезбедете поддршка согласно со Медицинска атхеренца (NICE клиничко упатство 76).

- Ако ХБВ ДНА остане детектибилна по 96 недели, а нема анамнеза за резистенција на ламивудин, размислувајте на тенофовирот да му се додаде ламивудин.
- Кај лицата со податок за резистенција на ламивудин, размислувајте на тенофовирот да се додаде ентекавир.

1.5.21 Размислувајте за прекин на третманот со нуклеозиден или нуклеотиден аналог по 12 месеци од постигнувањето на HBeAg-сероконверзија кај лица без цироза.

1.5.22 Да не се прекинува третманот со нуклеозиден или нуклеотиден аналог по 12 месеци од постигнувањето на HBeAg-сероконверзија кај лица со цироза.

Редослед на третманот кај возрасни со HBeAg-негативен хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест

1.5.23 Предложете 48-неделен курс на пегинтерферон алфа-2а како прва линија на лекување на возрасни лица со HBeAg-негативен хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест [8].

1.5.24 Размислувајте за прекин на пегинтерферонот алфа-2а по 24 недели од почетокот на третманот ако нивото на ХБВ ДНК се намали за помалку од $2 \log_{10}$ IU/ml, а HBsAg не се намали и понудете второлиниска терапија во согласност со препораките 1.5.25.

1.5.25 На лицата со детектибилна ХБВ ДНК по прволиниска терапија со пегинтерферон алфа-2а, понудете им entecavir или tenofovir disoproxil како терапија од втора линија.

1.5.26 Размислувајте за премин од tenofovir disoproxil кон entecavir или од entecavir кон tenofovir disoproxil, како трета линија на лекување кај лица кои имаат детектибилна ХБВ ДНК на 48 недели од третманот.

1.5.27 Размислувајте за прекин на терапијата со нуклеозиден или нуклеотиден аналог по 12 месеци од постигнувањето на недетектибилна ХБВ ДНК и сероконверзија на HBsAg кај лица без цироза.

1.5.28 Не го прекинувајте лекувањето со нуклеозиден или нуклеотиден аналог по постигнувањето на недетектибилна ХБВ ДНК и сероконверзија на HBsAg кај пациенти со цироза.

Деца и млади лица со хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест

1.5.29 Пред почетокот на лекувањето, разговарајте со детето или младинецот и со родителите или старателите (ако е соодветно) за тераписките опции, страничните ефекти и долгорочната прогноза.

- 1.5.30 Повторно проценете го ризикот од изложеност на ХИВ на детето или младата индивидуа пред почетокот на терапијата и, ако е потребно, понудете повторно тестирање.
- 1.5.31 Предложете антивирусна терапија ако постои доказ за значајна фиброза (стадиум поголем или еднаков на F2 по METAVIR или поголем или еднаков на 3 по Ishak) или абнормална АЛТ (повисока или еднаква на 30 IU/ml за мажи или повисока или еднаква на 19 IU/ml за жени) на 2 последователни тестирања, спроведени поединечно на 3 месеци.
- 1.5.32 Сметајте на 48-неделен курс со пегинтерферон алфа-2а како терапија од прва линија кај деца и млади лица со хроничен хепатитис Б и компензирана црнодробна болест [8],[9].
- 1.5.33 Размислувајте за прекин на пегинтерферонот алфа-2а по 24 недели од почетокот на терапијата, ако нивото на ХБВ ДНК се намали за помалку од 2 log₁₀ IU/ml и/или HBsAg е повисок од 20,000 IU/ml.
- 1.5.34 Сметајте на нуклеозиден или нуклеотиден аналог како терапија од втора линија кај деца и млади лица со детектибилна ХБВ ДНК по прволинискиот третман со пегинтерферон алфа-2а [10].

Возрасни лица со декомпензирана црнодробна болест

- 1.5.35 Декомпензираната црнодробна болест кај возрасни лица водете ја во соработка со центар за трансплантација на црниот дроб.
- 1.5.36 На лица со хроничен хепатитис Б и декомпензираната црнодробна болест не им предлагајте пегинтерферон алфа-2а.
- 1.5.37 На лица со декомпензираната црнодробна болест како прва линија на лекување понудете им ентекавир, ако нема анамнеза за резистенција на ламивудин.
- На лица со податок за резистенција на ламивудин, понудете им tenofovir disoproxil.
 - Намалете ја дозата на tenofovir disoproxil кај лица со бубрежно нарушување, согласно со насоките во карактеристиките на производот.

Бремени жени или доилки

- 1.5.38 Со бремените жени разговарајте за предностите и ризиците од антивирусната терапија за нив и нивното бебе.
- 1.5.39 На жени со ХБВ ДНК поголема од 10⁷ IU/ml во третиот триместар понудете им tenofovir disoproxil за да се намали ризикот од пренос на ХБВ на чедото^[11].
- 1.5.40 Квантитативно контролирајте ја ХБВ ДНК по 2 месеци од почетокот на tenofovir disoproxil, а АЛТ еднаш месечно по породувањето, за да се откријат постнатални егзацербации на ХБВ кај жените.

1.5.41 Прекинете го tenofovir disoproxil 4 до 12 недели по породувањето, освен ако мајката има критериуми за долгорочно лекување (види ги препораките 1.5.4 до 1.5.8).

1.5.42 Предложете активна и пасивна имунизација на новороденињата за хепатитис Б и следете ги во согласност со насоките дадени подолу:

- Антенатален скрининг за хепатитис Б и програми за имунизација на новороденчиња: насоки за најдобра практика.
- Имунизација против инфективни заболувања (Зелена книга).
- Хепатитис Б и Ц: патишта за промовирање и обезбедување на тестирање. NICE насоки за јавно здравство 43 (2012).
- Да се намалат разликите во прифаќањето на имунизациите. NICE насоки за јавно здравство 21 (2009).

1.5.43 Советувајте ги жените дека не постои ризик од пренос на ХБВ на бебињата преку доење ако се спроведуваат насоките за имунизација против хепатитис Б и дека може да ја продолжат антивирусната терапија за време на доењето.

Возрасни лица коинфицирани со хепатитис Ц

1.5.44 Предложете пегинтерферон алфа-2а и рибавирин за возрасните лица коинфицирани со хроничен хепатитис Б и Ц [8].

Возрасни лица коинфицирани со хепатитис Д

1.5.45 Предложете 48-неделен курс со пегинтерферон алфа-2а кај лица коинфицирани со хроничен хепатитис Б и инфекција со хепатитис делта кои имаат доказ за значајна фиброза (стадиум по METAVIR поголем или еднаков на F2 или по Ishak поголем или еднаков на 3) [8].

1.5.46 Сметајта на прекин на пегинтерферонот алфа-2а ако не постои пад на ХДВ РНК по терапија од 6 месеци до 1 година. Во спротивно, продолжете ја терапијата, а терапискиот одговор да се реevalуира еднаш годишно.

1.5.47 Прекинете ја терапијата по сероконверзија на HBsAg.

Профилактична терапија за време на имуносупресивен третман

1.5.48 Кај лица што се HBsAg и/или анти-HBc позитивни, пред почетокот на имуносупресивна терапија за автоимун или атопични болести, хемотерапија, трансплантација на коскена срцевина или солидни органи, направете ги следниве тестирања:

- Антитела кон површинскиот антиген на хепатитис Б (анти-HBs).
- Ниво на ХБВ ДНК во плазмата или серумот.
- АЛТ.

1.5.49 Кај лица што се HBsAg-позитивни и имаат ХБВ ДНК поголема од 2000 IU/ ml, предложете профилакса со entecavir или tenofovir disoproxil^[12].

- Профилаксата започнете ја пред стартот на имуносупресивната терапија и продолжете минимум 6 месеци по сероконверзијата на HBeAg и недетектибилноста на ХБВ ДНК.

1.5.50 Кај лица што се HBsAg-позитивни и имаат ХБВ ДНК под 2000 IU/ml, предложете профилакса.

- Сметајте на lamivudine^[12] ако се очекува имуносупресивната терапија да трае помалку од 6 месеци.
 - Кај лица третирани со ламивудин еднаш месечно контролирајте ја ХБВ ДНК и ако остане детектибилна по 3 месеци, променете со tenofovir disoproxil.
- Сметајте на entecavir или tenofovir disoproxil^[12], ако се очекува имуносупресивната терапија да трае подолго од 6 месеци.
- Профилаксата започнете ја пред стартот на имуносупресивната терапија и продолжете минимум 6 месеци по прекинот на имуносупресивната терапија.

1.5.51 Кај лица што се HBsAg-негативни и анти-HBc позитивни (независно од статусот на анти-HBs), а започнуваат со rituximab или други третмани против Б клетките:

- Предложете профилакса со lamivudine^[12].
- Профилаксата започнете ја пред стартот на имуносупресивната терапија и продолжете минимум 6 месеци по прекинот на имуносупресивната терапија..

1.5.52 Кај лица што се HBsAg-негативни, анти-HBc позитивни и анти-HBs негативни, а не земаат rituximab или други третмани инхибирачки за Б клетките:

- Контролирајте ја ХБВ ДНК еднаш месечно и на лицата чија ХБВ ДНК ќе стане детектибилна, предложете им профилакса.
 - Размислувајте на lamivudine^[12] кај лица со ХБВ ДНК пониска од 2000 IU/ml и кај кои се очекува имуносупресивната терапија да трае помалку од 6 месеци; сменете со tenofovir disoproxil ако ХБВ ДНК остане детектибилна по 6 месеци.
 - Размислувајте за entecavir или tenofovir disoproxil^[12] кај лица со ХБВ ДНК повисока од 2000 IU/ml и кај кои се очекува имуносупресивната терапија да трае подолго од 6 месеци.
 - Продолжете со антивирусна терапија минимум 6 месеци по прекинот на имуносупресивната терапија.

1.5.53 Не предлагајте профилакса кај лица што се HBsAg-негативни, а анти-HBc и анти-HBs позитивни, кои не користат rituximab или други третмани со инхибиторно дејство на Б клетките.

1.6 Мониторинг

Мониторинг на лица без критериуми за антивирусна терапија

Дополнителни информации за прогресијата на хроничниот хепатитис Б може да се најдат во воведот (види [Слика 1](#)).

Возрасни лица со HBeAg-позитивна болест во фазите на имуна толеранција и имун клиренс

1.6.1 Контролирајте ја АЛТ на секои 24 недели кај возрасни лица со HBeAg-позитивна болест кои се во имунотолерантна фаза (дефинирана со активна вирусна

репликација и нормални нивоа на АЛТ [помалку од 30 IU/ml кај мажи и помалку од 19 IU/ml кај жени]).

1.6.2 Контролирајте ја АЛТ секои 12 недели во најмалку 3 последователни временски точки, ако постои пораст на нивото на АЛТ.

Возрасни со инактивен хроничен хепатитис Б (фаза на имуна контрола)

1.6.3 Контролирајте ги АЛТ и нивото на ХБВ ДНК секои 48 недели кај возрасни со инактивна хронична инфекција со хепатитис Б (дефинирана со негативен HBeAg во 2 последователни тестирања со нормална АЛТ [помалку од 30 IU/ml за мажи и помалку од 19 IU/ml кај жени] и ХБВ ДНК пониска од 2000 IU/ml).

- Планирајте позачестени контроли (на пример, секои 12–24 недели) кај лица со цироза кои имаат недетектибилно ниво на ХБВ ДНК.

Деца и млади лица

1.6.4 Контролирајте го нивото на АЛТ секои 24 недели кај деца и млади со HBeAg-позитивна болест, кои имаат нормално ниво на АЛТ (помалку од 30 IU/ml за мажи и помалку од 19 IU/ml за жени) и без докази за значајна фиброза (помал стадиум од F2 по METAVIR или помал од 3 по Ishak).

1.6.5 Прегледајте ги еднаш годишно децата и младите со HBeAg-негативна болест коишто имаат нормална АЛТ (помалку од 30 IU/ml за мажи и помалку од 19 IU/ml за жени), без докази за значајна фиброза (помал стадиум од F2 по METAVIR или помал од 3 по Ishak) и со ХБВ ДНК помала од 2000 IU/ml.

1.6.6 Прегледајте ги на секои 12 недели децата и младите со HBeAg-негативна болест коишто имаат абнормална АЛТ (поголема или еднаква на 30 IU/ml за мажи и поголема или еднаква на 19 IU/ml за жени) и со ХБВ ДНК поголема од 2000 IU/ml.

Деца, млади и возрасни лица со HBeAg или HBsAg сероконверзија по антивирусен третман

1.6.7 Кај лицата со HBeAg-сероконверзија по антивирусна терапија, контролирајте ги HBeAg, анти-HBe, нивото на ХБВ ДНК и функцијата на црниот дроб на 4, 12 и 24 недели по сероконверзијата на HBeAg, а потоа на секои 6 месеци.

1.6.8 Контролирајте ги еднаш годишно HBsAg и анти-HBs кај лицата со сероконверзија на HBsAg по антивирусна терапија и ослободете ги од контроли лицата кои се анти-HBs позитивни при 2 последователни тестирања.

Мониторинг на лица кои примаат антивирусна терапија

Деца, млади и возрасни лица што примаат пегинтерферон алфа-2а

1.6.9 Кај лицата што примаат пегинтерферон алфа-2а прегледајте ја инјекционата техника и несаканите ефекти еднаш неделно во текот на првиот месец од терапијата. ^[10].

1.6.10 Контролирајте комплетна крвна слика, функцијата на црниот дроб (вклучително билирубин, албумин и АЛТ), бубрежната функција (вклучително уреа и електролити) и тироидна функција (кај деца и телесна тежина и висина), пред почетокот со пегинтерферон алфа-2а и 2, 4, 12, 24, 36 и 48 недели по стартот на терапијата, за да се утврдат несаканите ефекти^[10].

1.6.11 Контролирајте ја ХБВ ДНК и квантитативните нивоа на HBsAg и статусот на HBeAg пред стартот на терапијата со пегинтерферон алфа-2а и на 12, 24 и 48 недели по почетокот на терапијата за да се одреди терапискиот одговор^[10].

Деца, млади и возрасни лица со компензирана црнодробна болест што примаат ентекавир или ламивудин

1.6.12 Контролирајте комплетна крвна слика, функцијата на црниот дроб (вклучително билирубин, албумин и АЛТ), бубрежната функција (вклучително уреа и електролити) кај лица со компензирана црнодробна болест пред стартот на терапијата со ентекавир или ламивудин, 4 недели по почетокот на терапијата, а потоа секои 3 месеци, за да се откријат несаканите ефекти^[10].

1.6.13 Контролирајте ја ХБВ ДНК, квантитативните нивоа на HBsAg и статусот на HBeAg пред стартот на ентекавир или ламивудин, 12, 24 и 48 по почетокот на терапијата, а потоа секои 6 месеци, за да се одреди терапискиот одговор и медицинската атхеренца^[10].

1.6.14 Контролирајте го нивото на ХБВ ДНК секои 12 недели кај лица со HBeAg-негативна болест кои примале ламивудин во текот на 5 или повеќе години^[10].

Деца, млади и возрасни лица со компензирана црнодробна болест што примаат tenofovir disoproxil

1.6.15 Контролирајте комплетна крвна слика, функцијата на црниот дроб (вклучително билирубин, албумин и АЛТ), бубрежната функција (вклучително уреа, електролити и односот на протеини/креатинин во урината) и нивото на фосфати кај лица со компензирана црнодробна болест пред стартот на терапијата со тенофовир, 4 недели по почетокот на терапијата, а потоа секои 3 месеци, за да се откријат несаканите ефекти^[10].

1.6.16 Контролирајте ја ХБВ ДНК, квантитативните нивоа на HBsAg и статусот на HBeAg пред стартот со тенофовир и 12, 24 и 48 по почетокот на терапијата, а потоа секои 6 месеци, за да се одреди терапискиот одговор и медицинската атхеренца^[10].

Деца, млади и возрасни лица со декомпензирана црнодробна болест што примаат ентекавир или ламивудин

1.6.17 Контролирајте комплетна крвна слика, функцијата на црниот дроб (вклучително билирубин, албумин и АЛТ), бубрежната функција (вклучително уреа, електролити и односот на протеини/креатинин во урината), коагулација на крвта, нивото на ХБВ ДНК и статусот на HBeAg кај лица со декомпензирана

црнодробна болест пред стартот на терапијата со ентекавир или ламивудин и еднаш неделно по почетокот на терапијата, за да се проценат терапискиот одговор и несаканите ефекти. Кога лицето не е повеќе декомпензирано, следете ги препораките во 'Деца, млади и возрасни лица со компензирана црнодробна болест што примаат ентекавир или ламивудин'^[10].

Деца, млади и возрасни лица со декомпензирана црнодробна болест што примаат tenofovir disoproxil

1.6.18 Контролирајте комплетна крвна слика, функцијата на црниот дроб (вклучително билирубин, албумин и АЛТ), бубрежната функција (вклучително уреа, електролити и односот на протеини/креатинин во урината) и фосфати, коагулација на крвта, нивото на ХБВ ДНК и статусот на HBeAg кај лица со декомпензирана црнодробна болест пред стартот на терапијата со тенофовир и еднаш неделно по почетокот на терапијата, за да се проценат терапискиот одговор и несаканите ефекти. Кога лицето не е повеќе декомпензирано, следете ги препораките во 'Деца, млади и возрасни лица со компензирана црнодробна болест што примаат tenofovir disoproxil'^[10].

1.7 Контролно тестирање (скрининг) за хепатоцелуларен карцином кај возрасни со хроничен хепатитис Б

- 1.7.1 Кај лица со значајна фиброза (стадиум по METAVIR поголем или еднаков на F2 или по Ishak поголем или еднаков на 3) или со цироза, правете 6-месечни контроли за ХЦЦ со ултразвук на црниот дроб и тестирање на алфа-фетопротеинот.
- 1.7.2 Кај лица без значајна фиброза или цироза (стадиум помал од F2 по METAVIR или по Ishak помал од 3), сметајте на 6-месечни контроли за ХЦЦ ако лицето е постаро од 40 години и има фамилијарна анамнеза за ХЦЦ, а ХБВ ДНК е поголема или еднаква на 20,000 IU/ml.
- 1.7.3 Не предлагајте скрининг за ХЦЦ кај лица без значајна фиброза или цироза (стадиум помал од F2 по METAVIR или по Ishak помал од 3)) кои имаат ХБВ ДНК помалку од 20,000 IU/ml и се помлади од 40 години.

[4] Возрасни лица, чиј скор на транзиентна еластографија е поголем или еднаков на 11 kPa, многу веројатно имаат цироза и не е потребна потврда со црнодробна биопсија.

[5] Степенот на фиброза кај возрасни лица, чиј скор со транзиентна еластографија се движи меѓу 6 и 10 kPa, не може точно да се предвиди. Во такви околности, некои лица може да одберат црнодробна биопсија за да се потврди екстензивноста на црнодробната болест.

[6] Возрасни лица со помал скор од 6 kPa на транзиентна еластографија веројатно немаат значајна фиброза.

[7] Adefovir dipivoxil и пегинтерферон алфа-2а за терапија на хроничен хепатитис Б (NICE насоки за технолошка проценка 96), Ентекавир во терапијата на хроничен хепатитис Б (NICE насоки за технолошка проценка 153), Telbivudine за терапија на хроничен хепатитис Б (NICE насоки за технолошка проценка 154) и Tenofovir disoproxil fumarate за терапија на хепатитис Б (NICE насоки за технолошка проценка 173).

- [9] Избегнувајте употреба на пегинтерферон алфа-2а во текот на бременоста, освен ако потенцијалниот бенефит го надмине ризикот. Жени во репродуктивен период мораат да користат ефикасна контрацепција во текот на терапијата. Во моментот на објавувањето (јуни 2013 год.), пегинтерферон алфа-2а нема маркетиншка авторизација во Обединетото Кралство за употреба кај деца за оваа индикација. Лицето што препишува треба да ги следи релевантните професионални насоки, преземајќи полна одговорност за донесената одлука. Треба да се добие и да се документира информативна согласност. За понатамошни информации види ‘Добра медицинска практика при препишување на лекови – насоки за лекари’ на Општиот медицински совет.
- [10] Во моментот на печатењето (јуни 2013 год.), пегинтерферон алфа-2а и ентекавир немаат маркетиншка авторизација во Обединетото Кралство за употреба кај деца за оваа индикација, а tenofovir disoproxil нема авторизација за употреба кај деца помлади од 12 години за оваа индикација. Лицето што препишува треба да ги следи релевантните професионални насоки, преземајќи полна одговорност за донесената одлука. Треба да се добие и да се документира информативна согласност. За понатамошни информации види ‘Добра медицинска практика при препишување на лекови – насоки за лекари’ на Општиот медицински совет.
- [11] Во моментот на печатењето (јуни 2013 год.), tenofovir disoproxil нема маркетиншка авторизација во Обединетото Кралство за употреба кај деца за оваа индикација. Лицето што препишува треба да ги следи релевантните професионални насоки, преземајќи полна одговорност за донесената одлука. Треба да се добие и да се документира информативна согласност. За понатамошни информации види ‘Добра медицинска практика при препишување на лекови – насоки за лекари’ на Општиот медицински совет.
- [12] Во моментот на печатењето (јуни 2013 год.), ентекавир, ламивудин и tenofovir disoproxil немаат маркетиншка авторизација во Обединетото Кралство за оваа индикација. Лицето што препишува треба да ги следи релевантните професионални насоки, преземајќи полна одговорност за донесената одлука. Треба да се добие и да се документира информативна согласност. За понатамошни информации види ‘Добра медицинска практика при препишување на лекови – насоки за лекари’ на Општиот медицински совет.

2. Препораки за истражувања

Групата за развој и формирање на упатството ги направи следниве препораки за истражување, врз основа на нивниот преглед на докази, за да ги подобри насоките на NICE и здравствената заштита на пациентот во иднина.

2.1 Прекин на антивирусна терапија кај HBeAg-негативна болест

За да се евалуираат клиничката ефективност и економската исплатливост, неопходно е да се преземат понатамошни истражувања на квантитативните тестови на површинскиот антиген на хепатитис Б (HBsAg) во одредувањето на времетраењето на терапијата кај хепатитис Б е антиген- (HBeAg) негативна болест.

Зошто е тоа важно

Кај HBeAg-позитивната болест, HBeAg-сероконверзијата е предиктор за траен одговор на антивирусна терапија и може да се користи како пресвртница, по што терапијата може да се прекине. Засега, не се дефинирани слични параметри кај HBeAg-негативната болест. Во тој контекст, квантитативниот HBsAg може да игра улога во одредувањето на времетраењето на лекувањето. Воспоставувањето на праг од клучни нивоа на титарот на HBsAg, асоцирани со трајна контрола по терапијата кај HBeAg-негативната болест би ги трансформирало сегашните терапевски стратегии. Лицата на долготрајна терапија со нуклеозидни и нуклеотидни аналози безбедно би можеле да ја прекинат терапијата штом го постигнат граничното ниво на HBsAg. Потребни се понатамошни истражувања за да се дефинираат овие нивоа на HBsAg и да се одреди кога може безбедно да запре терапијата на HBeAg-негативна болест.

2.2 АЛТ вредности кај деца и младинци

Треба да се преземат понатамошни истражувања за да се испита дали горната граница на нормални вредности на АЛТ за возрасни лица (под 30 IU/ml за мажи и под 19 IU/ml за жени) е соодветна за употреба кај деца и млади лица со хроничен хепатитис Б кога се носат одлуки за тоа кога да се започне со терапијата.

Зошто е ова важно

Понови студии укажуваат на непрецизности во употребата на биохемиската активност како мерка за имуната активност кај деца и млади индивидуи со хроничен хепатитис Б. Истражувачите пронајдоа исцрпување на Т-клетките и, дури и ХБВ-специфични имунолошки одговори кај деца и млади лица за кои се сметало дека имаат имунотолерантна болест. Овие наоди бараат да бидат валоризирани во пообемни студии за да се види дали горната граница на нормална АЛТ, изведена од возрасните, точно ја одразува активноста на болеста кај деца и младинци. Понатамошни истражувања се потребни за да се испита дали постои природна состојба на имуна толеранција кај деца и млади лица што се одразува со пониски нивоа на биохемиска активност и пониска горна граница на нормална вредност на АЛТ.

2.3 Долгорочна безбедност на *tenofovir disoproxil* кај хроничниот хепатитис Б

Треба да се преземат понатамошни истражувања за да се одреди долгорочната безбедност на *tenofovir disoproxil* кај лицата со хроничен хепатитис Б, вклучително ризикот од клинички значајна хипофосфатемија и поврзана токсичност на коските. Економската исплатливост на рутинскиот мониторинг на губењето на фосфати и коскената болест кај лица со хроничен хепатитис Б кои примаат терапија со тенофовир, бара понатамошна евалуација.

Зошто е ова важно

Tenofovir disoproxil се препорачува како опција за лекување на лица со хроничен хепатитис Б и типично се препишува за долгорочна употреба. Кај лица лекувани со *tenofovir disoproxil* се опишани бубрежни нарушувања, вклучително ретки случаи на проксимална тубуларна бубрежна дисфункција, што изгледа се должи на долгорочната изложеност на лекот, но тие не се добро проучени. Несакани бубрежни реакции, како што е хипофосфатемијата, може да влијаат на коскената архитектура што може да резултира со клинички проблеми, како што се фрактури поради зголемена фрагилност. Мониторирањето на губитокот на фосфати и состојбата на коските би можело да игра улога во превенирањето на клинички значајни коскени проблеми кај лица со хроничен хепатитис Б кои долгорочно примаат *tenofovir disoproxil*. Меѓутоа, потребно е да се установат економската исплатливост и клиничката корист од рутинскиот мониторинг, пред да се формираат препораки за нивната употреба.

2.4 Профилактички третман кај лица што примаат имunosупресивна терапија

Треба да се спроведат понатамошни истражувања за да се одреди дали долгорочната употреба на благи имunosупресивни средства за автоимуни или алергиски проблеми претставува ризик за реактивација на инфекција со ХБВ кај лица со претходен или актуелен хроничен хепатитис Б, вклучително и окултна ХБВ инфекција. Економската исплатливост на рутински тестирања на ХБВ во оваа популација, вклучително ХБВ ДНК за окултна инфекција со ХБВ, како и потребата од профилактички третман со нуклеозидни или нуклеотидни аналози, бараат понатамошна евалуација.

Зошто е ова важно

Реактивацијата на ХБВ може да се појави спонтано или да избие за време на имunosупресија. Клучни причини за реактивација на ХБВ се трансплантацијата на солидни органи, хемотерапијата и имunosупресивните лекови што се употребуваат за лекување на автоимуни болести. Антивирусните лекови може да се користат во својство на профилакса за превенција на реактивација на инфекција со ХБВ кај лица што примаат имunosупресивна терапија, но не е познато кој третман е оптимален и со кое времетраење на лекувањето. Потребни се студии за начинот на донесување одлуки и економската исплатливост, за да се определат оптималните стратегии на скрининг во откривањето на лица со ризик од реактивација на ХБВ. Лицата со окултна инфекција со ХБВ (вклучително и лицата кои доаѓаат од високо ендемски региони) може да носат низок, но сепак, незанемарлив ризик од реактивација на вирусот. Потребни се

проспективни студии за да се процени ризикот од реактивација на ХБВ кај лица кои примаат благи имуносупресиви или биолошки третмани за автоимуни болести, за да се идентификуваат факторите на ризик за предикција на реактивацијата на ХБВ во оваа популација, но и да се евалуираат лекувањето или превентивните стратегии со користење на постоечките нуклеозидни и нуклеотидни аналози.

3. Други информации

3.1 *Обемот и начинот како се развиваше ова упатство*

NICE упатствата се развиени во согласност со обемот што дефинира што треба, а што не треба да опфати ова упатство. **Како се разви ова упатство?**

NICE го назначи Националниот центар за клинички упатства да го изработи ова упатство. Центарот воспостави Група за изработка на упатството (види секција 4), што ги прегледа доказите и ги разви препораките.

Методите и процесот на изработка на клиничките упатства по NICE се опишани во Прирачник за упатства.

3.2 *Поврзани насоки според NICE*

Деталите се точни во моментот на консултација на упатството (јануари 2013 год.). Понатамошни информации се достапни на веб страницата на NICE.

Објавено

Општо

- Искуства на пациенти во центри за возрасни на NHS. NICE клинички насоки 138 (2012).
- Медицинска атхеренца. NICE клинички насоки 76 (2011).
- Грижа за деца и млади лица. NICE насоки за јавно здравје 28 (2010).

За специфични состојби

- Хепатитис Б и Ц: начини на промоција и тестирање на лица со зголемен ризик од инфекција. NICE насоки за јавно здравје 43 (2012).
- Зголемен uptake на тестирање за ХИВ меѓу мажи кои имаат секс со мажи. NICE насоки за јавно здравје 34 (2011).
- Зголемено прифаќање на тестирање за ХИВ меѓу црните Африканци во Англија. NICE насоки за јавно здравје 33 (2011).
- Нарушувања од употреба на алкохол. NICE клиничко упатство 115 (2011).
- Намалување на разликите во прифаќањето на имунизациите. NICE насоки за јавно здравје 21 (2009).
- Tenofovir disoproxil fumarate за третман на хепатитис Б. NICE насоки за технолошка проценка 173 (2009).
- Антенатална заштита. NICE клиничко упатство 62 (2008).
- Entecavir за лекување на хроничен хепатитис Б. NICE насоки за технолошка проценка 153 (2008).
- Telbivudine за лекување на хроничен хепатитис Б. NICE насоки за технолошка проценка 154 (2008).

- Adefovir dipivoxil и peginterferon alfa-2a за лекување на хроничен хепатитис Б. NICE насоки за технолошка проценка 96 (2006).
- Обезност. NICE клиничко упатство 43 (2006).

Во тек на развој

NICE е во тек на изработка на следниве насоки (деталите се достапни на [веб страницата на NICE](#)):

- Хепатитис Ц. NICE клиничко упатство. Датумот на објавување треба да биде потврден.

4. Група за развој на упатството, Национален центар за соработка и NICE проектен тим

4.1 Група за развој на упатството

Групата ја сочинуваат 16 члена. Податоци за членовите може да се најдат на guidance.nice.org.uk/cg165

4.2 Национален центар за клинички упатства

Центарот го сочинуваат 11 членови. Податоци за нив може да се најдат на guidance.nice.org.uk/cg165

4.3 NICE проектен тим

Проектниот тим го сочинуваат 8 членови. Податоци за нив може да се најдат на guidance.nice.org.uk/cg165

За ова упатство

NICE клиничките упатства се препораки за лекување и здравствена заштита на лица со специфични болести и состојби во здравствениот систем на Англија и на Велс.

NICE упатствата се развиени во согласност со опсегот што дефинира што се опфаќа со упатството, а што не.

Ова упатство е развиено од Националниот центар за клинички упатства, што е формиран од Кралскиот колеџ на доктори. Центарот работел со Групата за изработка на упатства, составена од здравствени професионалци (вклучително консултанти, лекари од општа практика и медицински сестри), пациенти и старатели, технички персонал, кои ги прегледуваа доказите и ја направија нацрт-верзијата на препораките. Препораките беа финализирани по спроведена јавна консултација.

Методите и процесите во изработката на клиничките упатства по NICE се опишани во Прирачник за упатства.

Ажурирани информации

Во ова упатство, препораките 1.5.13 до 1.5.15 ги ажурираат и ги заменуваат препораките 1.2 до 1.4 за употребата на adefovir dipivoxil за лекување на хроничниот хепатитис Б во Adefovir dipivoxil и пегинтерферон алфа-2а за лекување на хроничниот хепатитис Б (NICE насоки за технолошка проценка 96). NICE насоки за технолошка проценка 153, 154, 173 и препораката 1.1 од насоките на NICE за технолошка проценка 96 беа вградени во ова упатство и останаа сочувани.

Јачина на препораките

Некои препораки може да бидат направени со поголема сигурност во споредба со други. Групата за изготвување на упатството ја формира препораката врз основа на баланс меѓу придобивките и штетите од интервенцијата, земајќи го во предвид квалитетот на поткрепувачките докази. За некои интервенции, Групата за изготвување на упатството е уверена дека дадената интервенција, така како што изгледа, повеќето пациенти би ја избрале интервенцијата. Речникот што се користи во препораките на ова упатство ја означува сигурноста со која препораката е направена (јачина на препораката).

За сите препораки, NICE очекува дека постои дискусија со пациентот во врска со ризиците и поволностите од интервенциите, како и нивните вредности и преференци. Оваа дискусија има за цел да им помогне на пациентите да постигнат одлука според целосна информираност (види исто така во Персонализиран грижа).

Интервенции што мораат (или не смеат) да се користат

Вообичаено ние се служиме со 'мора' или не мора/не смее' единствено ако постои законска обврска за примена на препораката. Понекогаш се служиме со 'мора' или не

сmee' ако последиците од непридржување кон препораката би можеле да бидат крајно сериозни или потенцијално да го загрозат животот.

Интервенции што треба (или не треба) да се користат – 'силна' препорака

Ние го користиме изразот 'понуди/предложи' (и слични зборови, како што се 'упати' или 'советувај') кога сме убедени дека, за огромно мнозинство од пациентите, интервенцијата ќе направи повеќе добро одошто штета и ќе биде економски исплатлива. Ние користиме слични форми на изразување (на пример, 'Не понудувај...') кога сме убедени дека интервенцијата нема да биде од полза за повеќето пациенти.

Интервенции што би можеле да се користат

Ние го користиме изразот 'сметај/размислувај' кога сме убедени дека интервенцијата ќе направи повеќе добро одошто штета за повеќето пациенти и ќе биде економски исплатлива, но други опции може да бидат слично економски исплатливи. Изборот на интервенцијата и дали таа да се спроведе или воопшто да не се примени, поверојатно зависи од вреднувањето на пациентот и неговите преференци отколку од јачината на препораката, па, според тоа, здравствените работници треба да посветат повеќе време со пациентот во разгледување и дискутирање на опциите.

Други верзии од ова упатство

Целосното упатство, Хепатитис Б (хроничен): Дијагноза и водење на хроничниот хепатитис Б кај деца, млади и возрасни лица содржи детали од методите и од доказите, користени во изработката на ова упатство. Тоа е објавено од Националниот центар за клинички упатства.

Препораките од ова упатство беа вградени во NICE патеки. Ние создадовме информации за јавноста за ова упатство.

Имплементација

Алатки за имплементација и поврзани извори се исто така достапни за да ви помогнат да го примените упатството во практиката.

Ваша одговорност

Овие насоки го претставуваат погледот на NICE, што произлезе по внимателно разгледување на достапните докази. Се очекува професионалците, вклучени во здравствената заштита, да го земат упатството целосно во предвид кога ја практикуваат нивната клиничка проценка. Меѓутоа, насоките не ја отфрлаат индивидуалната одговорност на здравствените работници да донесуваат одлуки во согласност со околностите на секој индивидуален пациент, во консултација со пациентот и/или лицето што го одгледува или е старател и оние што се информирани со краткиот преглед на карактеристиките на производот за кој било лек да се работи.

Имплементацијата на овие насоки е одговорност на локалните власти за планирање на здравствени услуги и/или снабдувачи. Властите и снабдувачите се потсетуваат дека

нивна е одговорноста да ги имплементираат овие насоки, во контекст со локалните услови, во светлина на нивните обврски да водат сметка за потребата да се елиминира незаконската дискриминација, да се унапредува еднаквоста во можностите и да се поттикнуваат добрите односи. Ништо во овие насоки не треба да биде интерпретирано на начин што би бил инконзистентен со усогласеноста со овие обврски.

Авторски права

© Национален институт за здравје и клиничка извонредност 2013. Сите права се задржани. Материјалот на NICE со заштитени авторски права може да биде симнат за приватни истражувања и учење, како и да биде репродуциран за едукативни и други намени што не се поврзани со остварување на профит. Не е дозволена репродукција од или за комерцијални организации, или за комерцијални намени, без писмена дозвола од NICE.

Контактирај го NICE

National Institute for Health and Care Excellence
Level 1A, City Tower, Piccadilly Plaza, Manchester M1 4BT

www.nice.org.uk
nice@nice.org.uk
0845 033 7780
978-1-4731-0182-1