

Современные аспекты терапии хронического
гепатита В
рекомендации Национального института здоровья и
качества медицинской помощи (NICE)
Великобритании и ВОЗ (2015)

Волчкова Е.В., д.м.н., профессор, ПМГМУ им. И.М. Сеченова

ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ ДОЛЖНА БЫТЬ НАЗНАЧЕНА ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ НЕЗАВИСИМО ОТ УРОВНЯ HBV ДНК И АЛТ

- Пациенты с быстрым ухудшением функции печени
- Пациенты с компенсированным циррозом печени
- Пациенты с декомпенсированным ЦП
- Возвратная HBV-инфекция после трансплантации печени
- Носители HBV, получающие иммуносупрессивную или цитотоксическую терапию

▪ Lok A, et al. Hepatology. 2007;45:507-539. Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:1315-1341. EASL HBV Guidelines. Journal of Hepatology. 2009;50:227–242. Sorrell MF, et al. Ann Intern Med. 2009;150:104-110

КОМУ ПОКАЗАНО ЛЕЧЕНИЕ ?

НВеАg(+)

Если: порог АЛТ норм. или \uparrow \square 2x ВГН*

- пациента не лечить
- мониторинг АЛТ через 3 мес
- биопсия печени → инициировать лечение если есть ухудшение состояния печени (некровоспаление, фиброз)

НВеАg(-)

Если: низкий порог HBV ДНК и АЛТ норм. или минимальное \uparrow (\square 2x ВГН*)

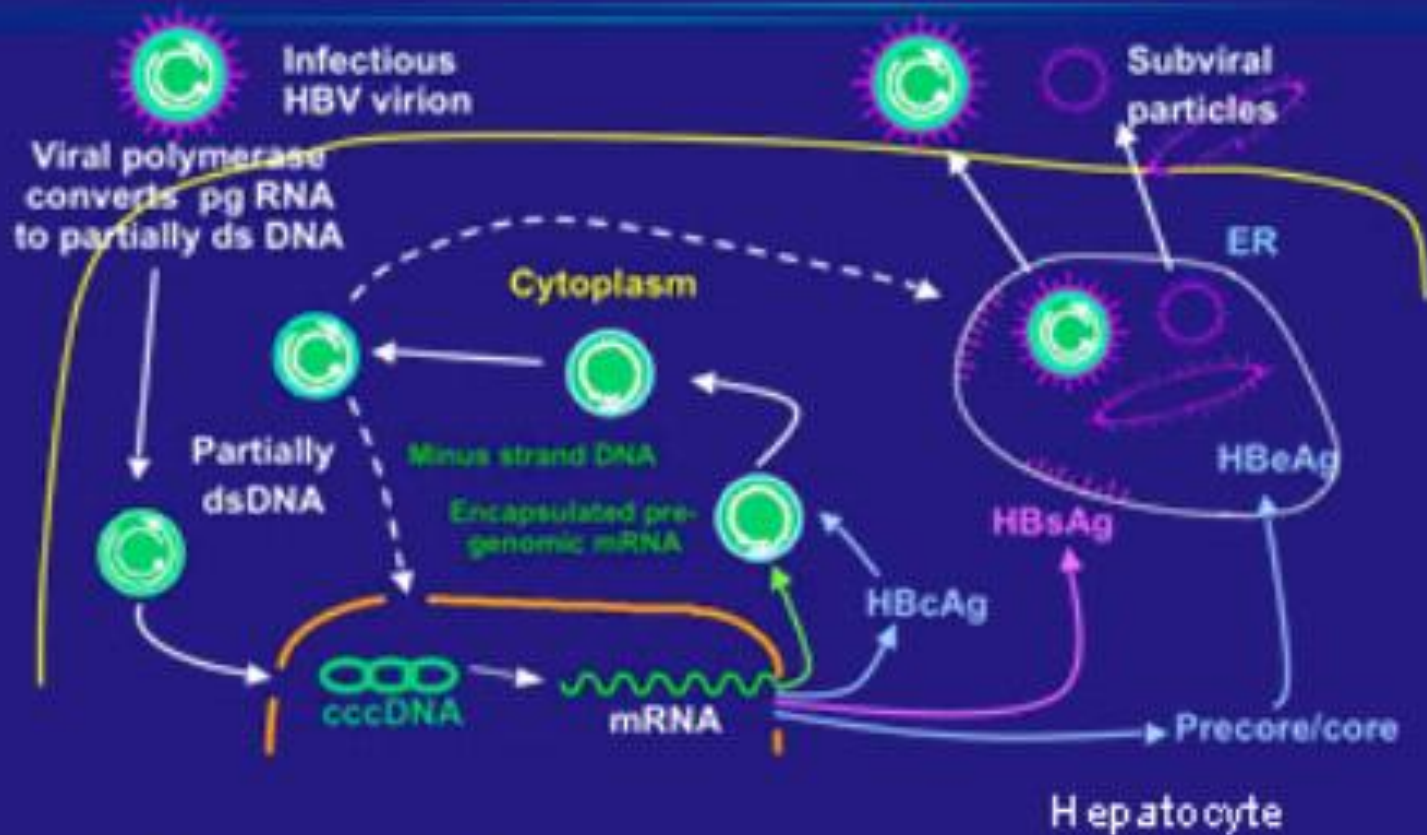
- пациента не лечить
- мониторинг АЛТ через 3 мес
- биопсия печени если HBV ДНК порог 2000-20000
→ инициировать лечение если есть ухудшение состояния печени (некровоспаление, фиброз)
- **ВГН=19 Ед/л для женщин и 30 Ед/л для мужчин**

European Association for the Study of the Liver . EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>

Lok ASF & McMahon B. 2009. AASLD Practice Guidelines:

http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009%2008_24_2009.pdf

Life cycle of HBV in the hepatocyte

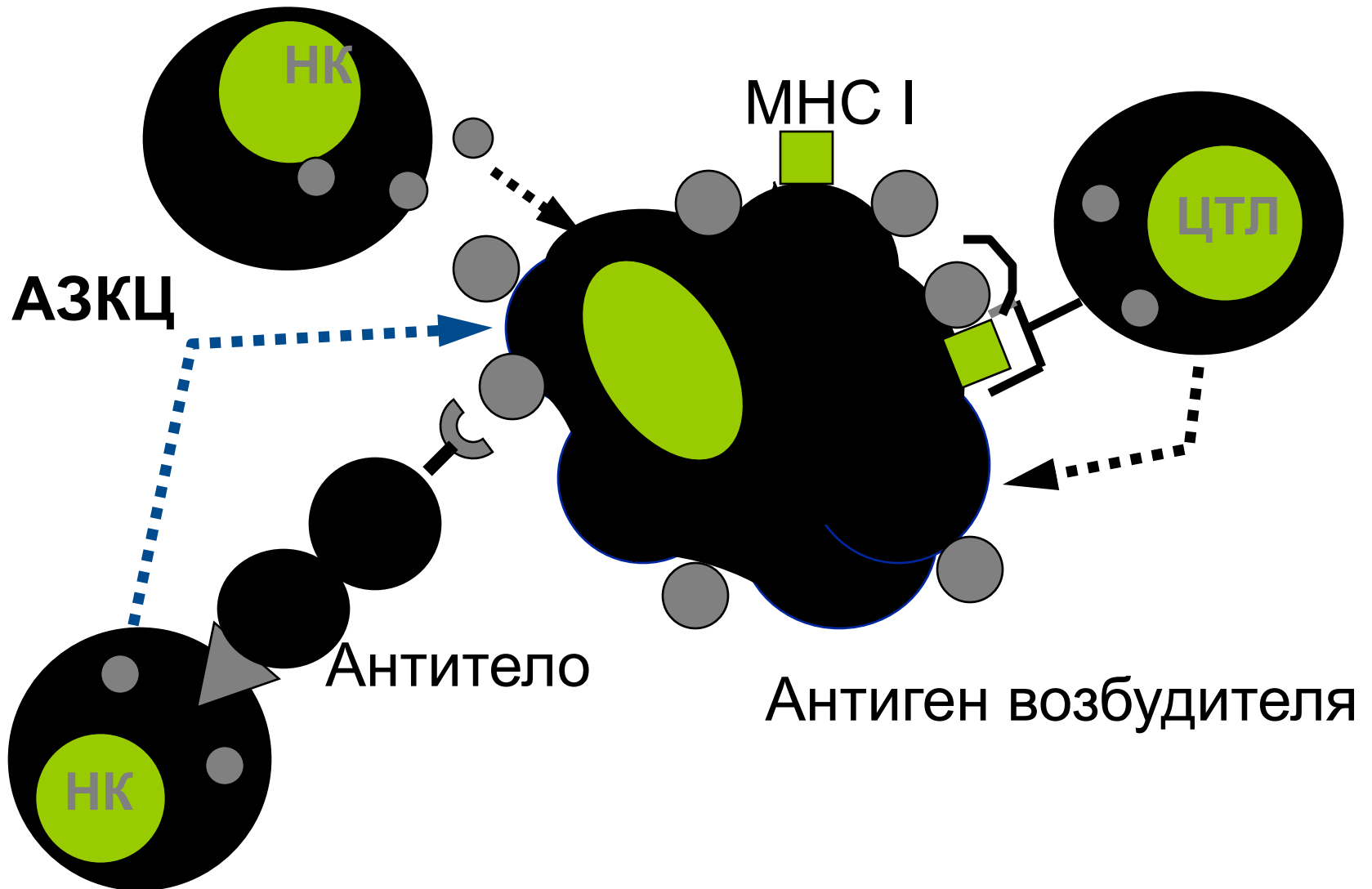


Данные по перекрестной устойчивости наиболее часто встречающихся мутантных штаммов вируса

	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
Дикий тип вируса	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

S – чувствительный штамм, R – резистентный штамм, I – умеренно чувствительный штамм

Уничтожение инфицированных вирусом клеток



Две терапевтические стратегии лечения ХГВ

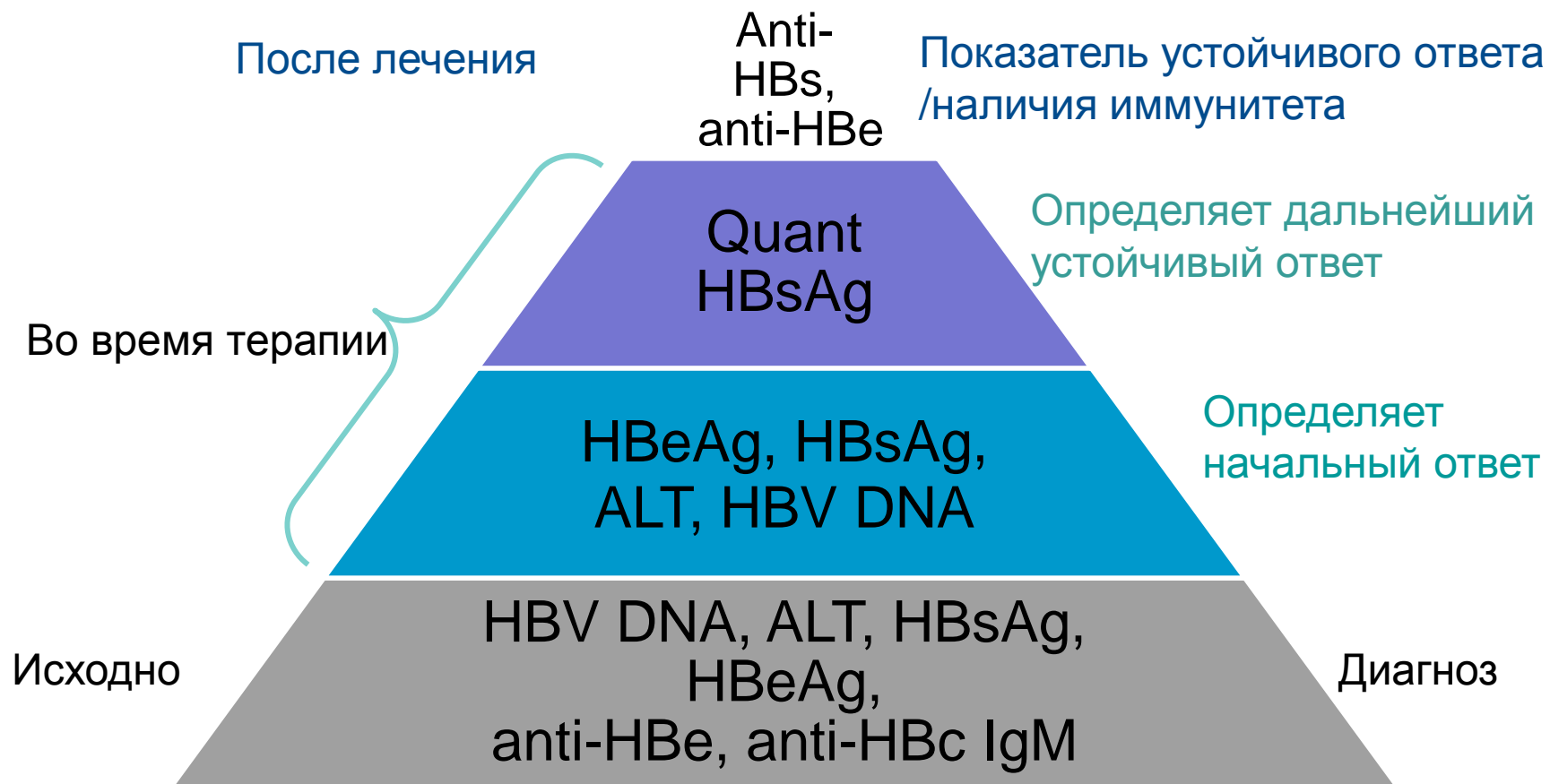
ИНТЕРФЕРОНЫ

- **Иммунный контроль и клиренс HBsAg** после фиксированного курса терапии
- Продолжительный ответ благодаря **двойному механизму действия**: иммуномодулирующему и противовирусному
- **Фиксированный курс** терапии

НУКЛЕОЗИДНЫЕ АНАЛОГИ

- **Подавление репликации вируса** во время терапии
- **Механизм действия:**
Поддержание супрессии HBV репликации на фоне продолжения терапии
- **Длительная терапия** (возможно пожизненная для некоторых пациентов)

Показатели, отражающие различные стадии ответа на терапию



РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ АССОЦИАЦИЙ ДЛЯ 1-ОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХГВ

AASLD 2009

(Американская ассоциация изучения
болезней печени)

- ПЕГ ИФН α -2a рекомендован, как препарат выбора для 1-ой линии терапии при HBeAg-положительном и HBeAg-отрицательном ХГВ у пациентов без цирроза печени
- **НА** (тенофовир или энтекавир) также рекомендованы как альтернативное лечение для 1-ой линии терапии ХГВ

APASL 2012

(Азиатско-Тихоокеанская ассоциация
изучения печени)

- **Применение интерферонов, ПЕГ ИФН α -2a и ПЕГ ИФН α -2b** у «наивных» HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов с компенсированным заболеванием печени
- **НА** (тенофовир или энтекавир) также рекомендованы в терапии ХГВ
- **Применение интерферонов** - более высокий уровень достижения устойчивого ответа на лечение, но требует регулярного мониторинга состояния пациента

EASL 2012

(Европейская ассоциация изучения
болезней печени)

- **Применение ПЕГ ИФН α -2a** у HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов с компенсированным заболеванием печени
- **Применение НА** также рекомендованы в терапии ХГВ
- Рекомендации указывают на преимущества применения ПЕГ ИФН α -2a (отсутствие резистентности, достижение устойчивого иммунного ответа и клиренса HBsAg)

Руководство ВОЗ по профилактике, ведению и лечению пациентов с хроническим гепатитом В (март 2015).

- Всем взрослым, подросткам и детям старше 12 лет, кому показана противовирусная терапия, рекомендуется терапия нуклеоз (т)идными аналогами (НА) с высоким барьером резистентности (тенофовир или энтекавир) .
Энтекавир рекомендуется детям в возрасте 2-11 лет. (Рекомендации основанные на незначительном количестве доказательств, но имеют приоритетное значение)
- НА с низким барьером резистентности (ламивудин, адефовир или телбивудин) могут быстро формировать лекарственную резистентность и не рекомендуются. (Рекомендации основанные на незначительном количестве доказательств, но имеют приоритетное значение).
- **Справка.** ИФ и ПегИН исключены из анализа в этих консолидированных рекомендациях т.к. эти препараты мало допустимы в условиях ограниченных ресурсов. Кроме того, ИФ не могут быть назначены пациентам с декомпенсированным циррозом, беременным, пациентам с заболеваниями щитовидной железы, с психическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию, детям моложе 1 года.

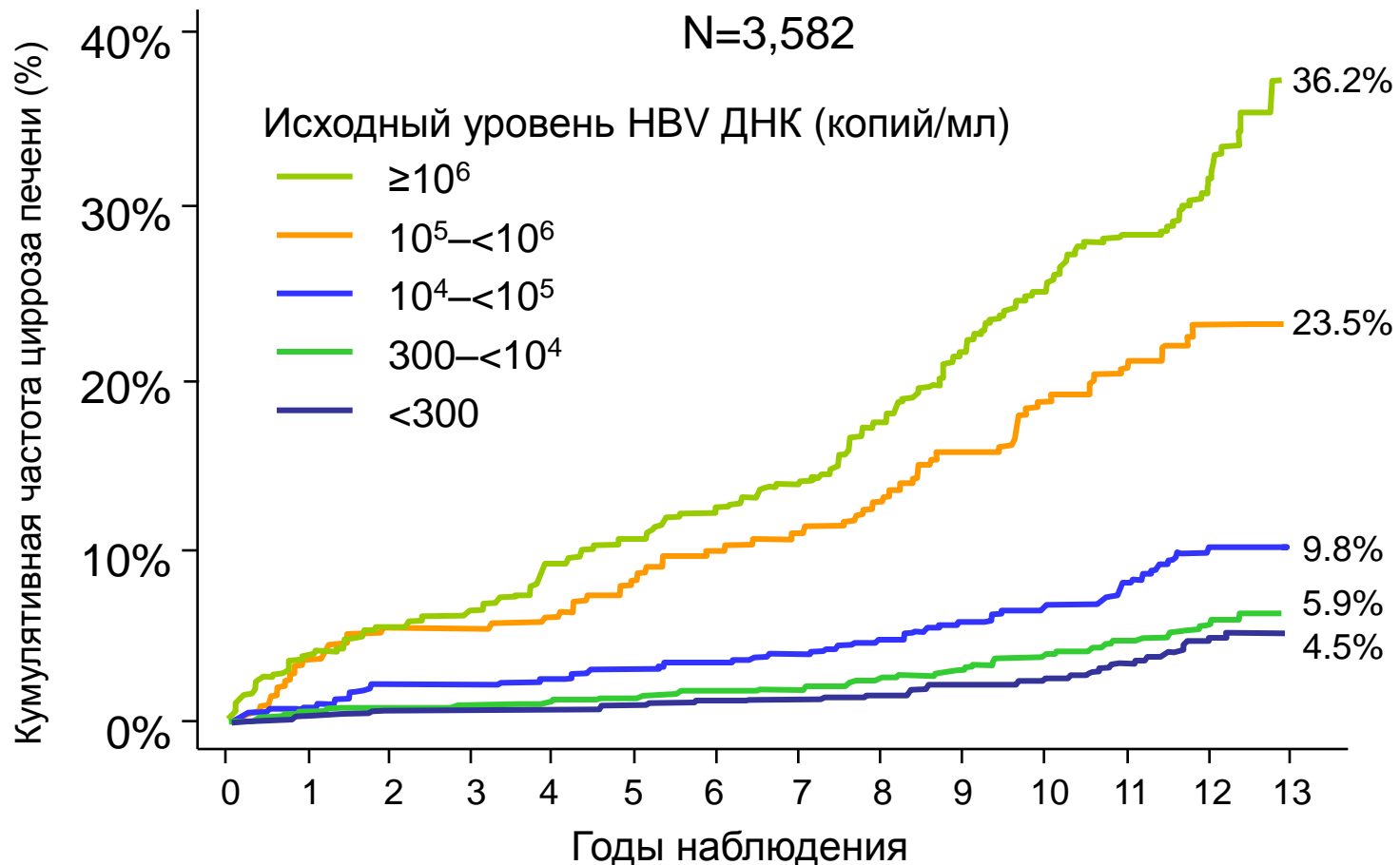
Руководство ВОЗ по профилактике, ведению и лечению пациентов с хроническим гепатитом В (продолжение).6.1 Справка (стр.48).

- Несмотря на то, что НА ингибируют репликацию HBV ДНК, они не приводят к излечению, т.к. эта противовирусная терапия не элиминирует цкзДНК в ядре клетки, которая является матрицей для транскрипции вирусной РНК. Следовательно, в настоящее время длительная, потенциально пожизненная, терапия НА необходима большинству пациентов.
- Хотя есть преимущество в интерферонотерапии, такая как известная продолжительность терапии, и **возможность достижения высокого процента исчезновения HBsAg**, но эта терапия мало применима в условиях ограниченных ресурсов, так как требует назначение инъекций, затратна, неудобна, плохо переносима, требует постоянного мониторинга, имеет противопоказания.

Руководство ВОЗ по профилактике, ведению и лечению пациентов с хроническим гепатитом В (продолжение). 5. Рекомендации :кого из пациентов с хроническим гепатитом В лечить и кого не лечить (стр.36).

- **Кого лечить** :
- **приоритетными** являются пациенты как взрослые, так подростки и дети с хроническим гепатитом В и клиническими признаками компенсированного и декомпенсированного цирроза печени, без учёта уровня АЛТ, статуса по HBeAg или количества HBV ДНК ;
- **лечение рекомендуется** взрослым с хроническим гепатитом В без признаков цирроза , но в возрасте старше 30 лет и имеющих повышение уровня АЛТ и высокий уровень HBV ДНК (HBV DNA >20,000 ME/mL), без учёта статуса по HBeAg (в случае недоступности теста на количество HBV ДНК , решение о лечении базируется на повышении уровня АЛТ, без учёта статуса по HBeAg .
- **Кого не лечить (наблюдать)** :
- **противовирусная терапия не рекомендуется** пациентам без клинических признаков цирроза с персистирующим нормальным уровнем АЛТ и низкой степенью репликации HBV ДНК (HBV DNA < 2,000 ME/mL).
- **Постоянный мониторинг** необходим всем пациентам с хроническим гепатитом В, не отвечающим критериям показаний к лечению:
- пациенты без цирроза 30 лет и менее с уровнем HBV DNA >20,000 ME/mL, но с нормальным АЛТ;
- HBeAg отрицательные пациенты без цирроза до 30 лет с флюктуирующим HBV DNA между 2,000 ME/mL и 20,000 ME/mL или имеющих периодическое повышение АЛТ (с интервалом 6-; месяцев на протяжении года) ;
- пациенты без цирроза до 30 лет с нормальным уровнем АЛТ независимо от статуса по HBeAg

Роль вирусной нагрузки HBV в прогрессировании заболевания (цирроз)



Лечение HBV: Рекомендации EASL и APASL для начала терапии

EASL*	APASL
<ul style="list-style-type: none"> • HBV DNA >2,000 ME/mL • Умеренное или тяжелое активное воспалительное з-е печени; и/или умеренный фиброз • Увеличенные или нормальные показатели АЛТ 	<ul style="list-style-type: none"> • HBeAg-положительный <ul style="list-style-type: none"> • HBV DNA \geq20,000 ME/mL • Увеличенные показатели АЛТ (5x ULN)
<ul style="list-style-type: none"> • Активный хронический ВГВ <ul style="list-style-type: none"> • АЛТ >2x ULN • HBV DNA >20,000 ME/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Активный хронический гепатит ВГВ <ul style="list-style-type: none"> • АЛТ \geq5x ULN (HBeAg положительный) или • АЛТ \geq2x ULN (HBeAg негативный) • HBV DNA \geq20,000 ME/mL (HBeAg положительный) или \geq2,000 ME/mL (HBeAg негативный)
<ul style="list-style-type: none"> • Компенсированный/ • Декомпенсированный цирроз • Определяемые HBV DNA • Увеличенные или нормальные показатели АЛТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирующий фиброз или цирроз • Увеличенные или нормальные показатели АЛТ

* Показания совпадают для HBeAg положит и HBeAg отрицательного ВГВ

Руководство ВОЗ по профилактике, ведению и лечению пациентов с хроническим гепатитом В. (март 2015). Стр.55.

- Таблица 6.1. Рекомендуемые препараты для лечения хронического гепатита В у взрослых.

Препарат	Дозы
Тенофовир	300мг ежедневно
Тенофовир + эмтрицитабин(не зарегистрирован для лечения ХГВ в РФ)	245 мг ежедневно 200 мг ежедневно
Энтекавир (не получавшие ламивудин)	0,5 мг в день
Энтекавир (декомпенсированное заболевание печени)	1 мг в день

Руководство ВОЗ по профилактике, ведению и лечению пациентов с хроническим гепатитом В. (март 2015). Стр.55.

- Таблица 6.2. Другие препараты применяемые для лечения хронического гепатита В

Препарат	Доза
Телбивудин	600 мг ежедневно
Ламивудин	300мг ежедневно
Адефовир	10 мг ежедневно
Пегилированный интерферон alpha-2a	180 мг раз в неделю
Пегилированный интерферон alpha-2b	0,5 или 1.0 мг на кг веса В неделю

Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (NICE) Великобритании рекомендации 2013

В июне 2013 года эксперты NICE пересмотрели рекомендации по диагностике и лечению хронического гепатита В у детей, молодых людей и взрослых.¹

ПЕГ ИФН α 2a - препарата первой линии у больных HBeAg-позитивным и HBeAg-негативным ХГВ

- Рекомендации сделаны на основании результатов клинических исследований и анализа экономической эффективности
- Применение аналогов нуклеоз(т)идов тенофовира и энтекавира рекомендовано после ПЕГ ИФН α -2a для терапии второй линии²
- Отличия NICE от рекомендаций EASL (2012),² APASL (2012)³ и AASLD (2009): для терапии первой линии предлагается применять ПЕГ ИФН α -2a , энтекавир или тенофовир (на выбор врача)

1. NICE. Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults (June 2013).
2. EASL. J Hepatol 2012;57:167–85.
3. Liaw Y-F, et al. Hepatol Int 2012;6:531–61.
4. Lok AS, McMahon BJ. Hepatology 2009;50:661–2.

Рекомендации NICE по Лечению Хронического Гепатита В

- Рекомендовано лечение ХГВ у детей, молодых людей и взрослых с компенсированным поражением печени
- Рекомендован **48-недельный курс Пэгинтерферон альфа 2а** в качестве первой линии терапии при **НВеАg-позитивным и НВеАg-негативным ХГВ**
- **НА (тенофовир и энтекавир) рекомендованы в качестве 2-ой линии терапии** у пациентов с компенсированным поражением печени
- Генотипирование ВГВ перед началом лечения не обязательно
- не является важным предиктором ответа на лечение
- **Пэгинтерферон альфа 2а- экономичный выбор в лечении ХГВ**
 - по данным фармакоэкономического анализа стоимость лечения ХГВ снижена
 - индекс QALY (продолжительность жизни с поправкой на её качество) – **£7,488** (пороговое значение £ 20,000 для выбора альтернативного метода лечения)

Индивидуализация лечения ПЕГ ИФН α 2а

- Рекомендации NICE

Лечение взрослых больных хроническим гепатитом В (HBeAg-положительным и HBeAg-отрицательным) рекомендуется начинать с пегинтерферона альфа-2а

NICE определил показания к переходу на вторую линию с учетом достигнутого ответа на ПЕГ ИФН α 2а :¹

- HBeAg-положительный хронический гепатит В:

лечение ПЕГ ИФН α 2а рекомендуется остановить через 24 недели, если уровень HBV ДНК снижается менее, чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл и/или содержание HBsAg превышает 2×10^4 МЕ/мл

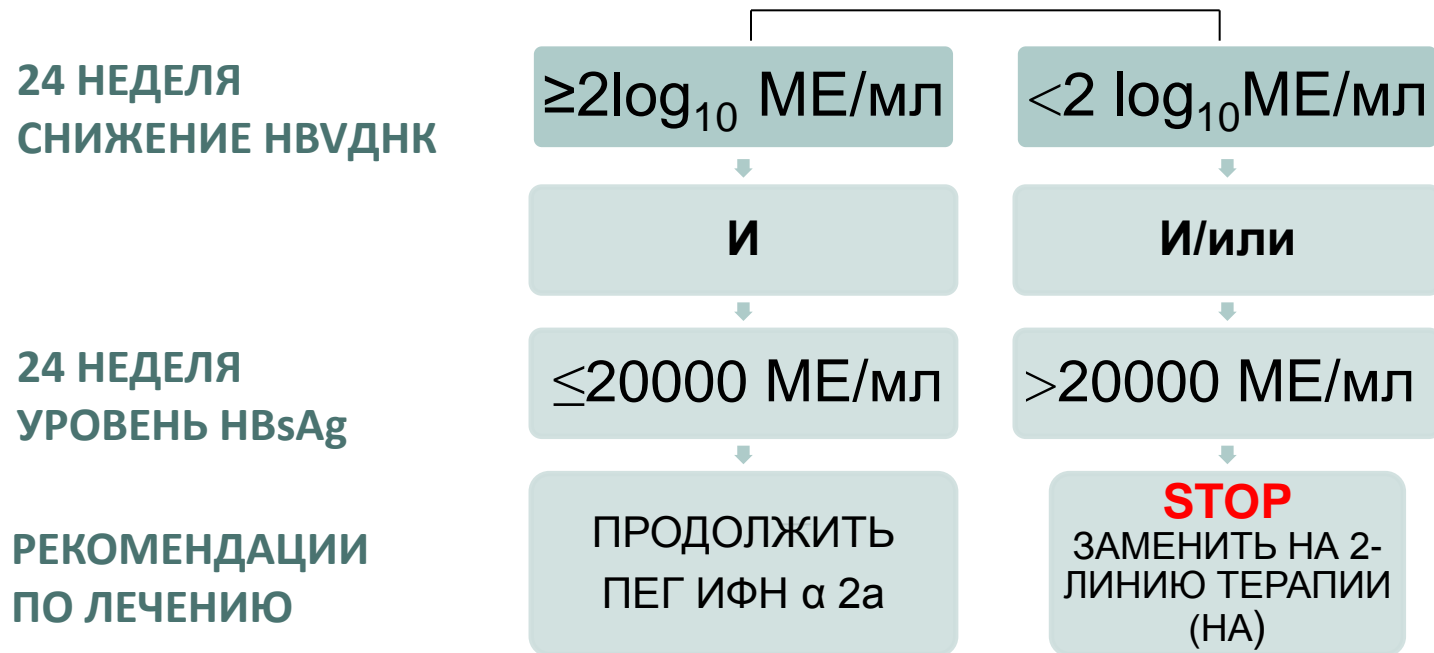
- HBeAg-отрицательный хронический гепатит В:

терапию ПЕГ ИФН α 2а рекомендуется остановить через 24 недели при снижении уровня HBV ДНК менее, чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл и отсутствии снижения содержания HBsAg

- Сходные правила остановки терапии предложили Sonneveld и соавт. (все HBeAg-положительные больные)² и Rijckborst и соавт. (HBeAg-отрицательные больные с генотипом D).³

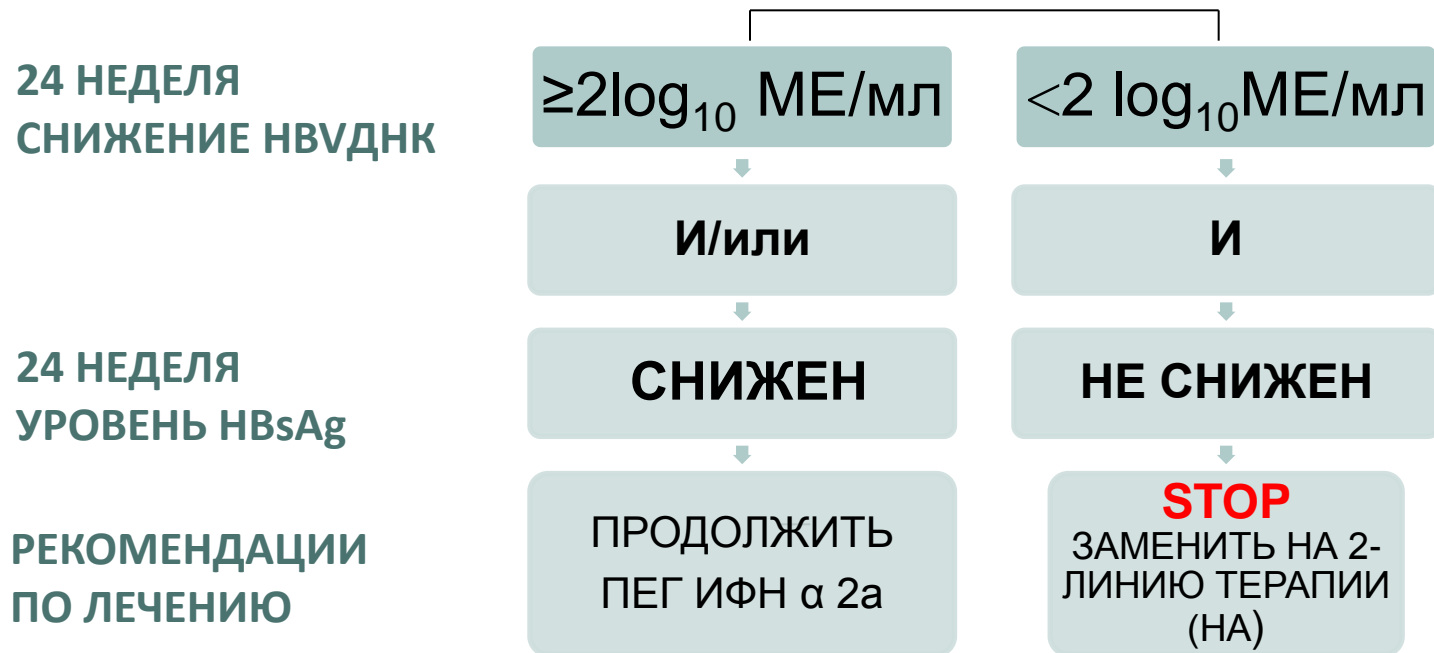
1. NICE. Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults (June 2013).
2. Sonneveld MJ, et al. Hepatology 2013. In press.
3. Rijckborst V, et al. Hepatology 2010;52:454–61.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ HBeAg-ПОЗИТИВНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В



1. Рекомендован 48 недельный курс терапии с учетом ответа на лечение
2. Применение Правил Остановки Терапии на 24 неделе терапии
3. При отмене лечения ПЕГ ИФН α 2a - назначение 2-ой линии терапии НА
 - Тенофовир у пациентов без HBeAg сероконверсии или рецидивом
 - Энтекавир у пациентов с непереносимостью Тенофовира

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ HBeAg- НЕГАТИВНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В



1. Рекомендован 48 недельный курс терапии с учетом ответа на лечение
2. Применение Правил Остановки Терапии на 24 неделе терапии
3. При отмене лечения ПЕГ ИФН α 2a - назначение 2-ой линии терапии НА
- Тенофовир или Энтекавир

Применение рекомендаций NICE в клинической практике

Для обеспечения оптимальной терапии ПЕГ ИФН α 2a в клинической практике, NICE рекомендует:

- определять уровни HBV DNA и HBsAg
- оценивать наличие HBeAg перед назначением препарата
- оценивать наличие HBeAg через 12, 24 и 48 недель терапии²

- Уровень HBsAg имеет важное клиническое значение для оценки ответа на противовирусную терапию²

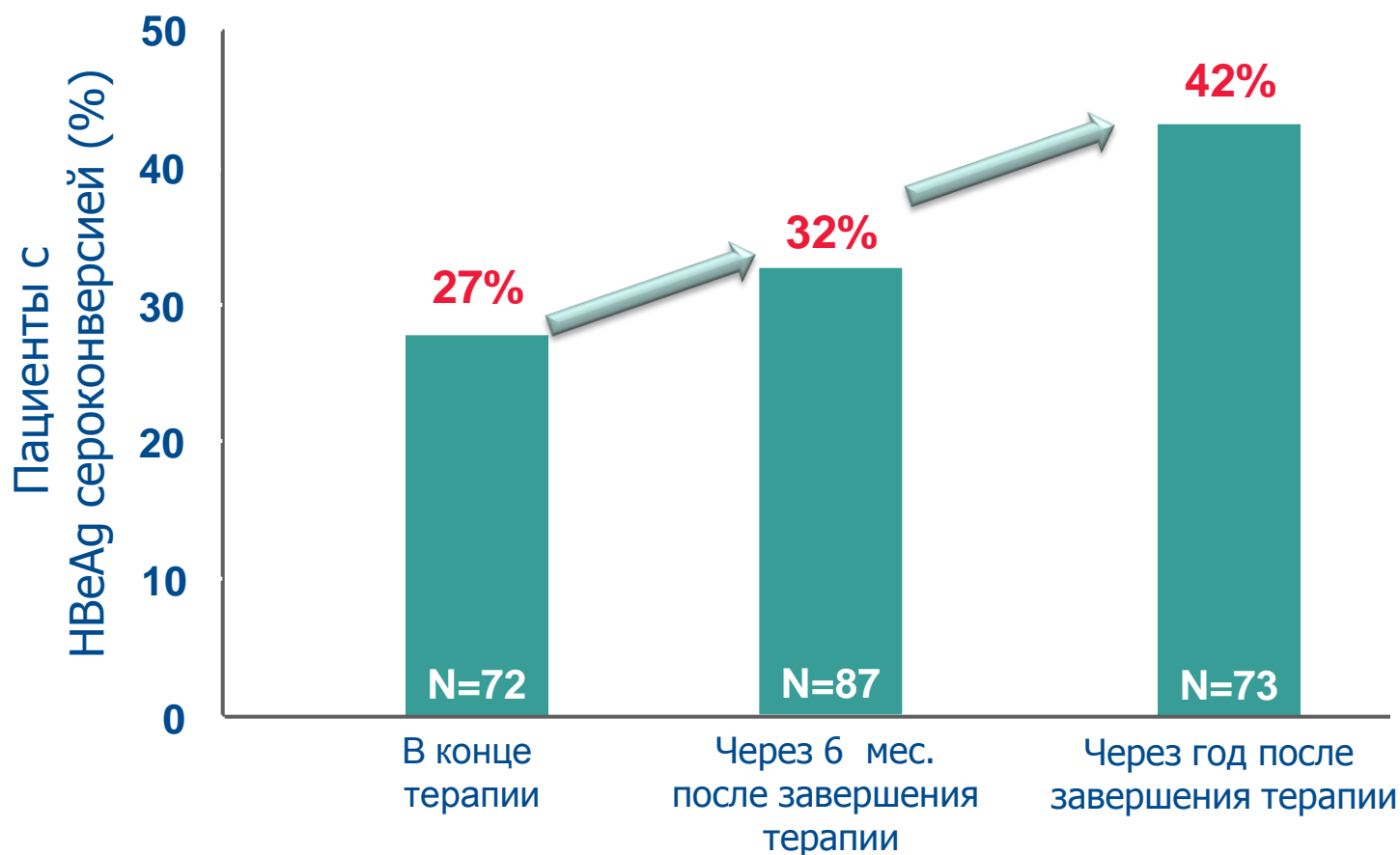
- Сероконверсия HBsAg указывает на клиренс HBsAg и излечение хронической инфекции, что обосновывает оценку сероконверсии этого антигена в качестве суррогатного маркера устойчивого ответа.²

Динамика количества HBsAg на фоне терапии ПЕГ ИФН α -2a – универсальный инструмент

- Позволяет на ранних этапах оценить эффективность терапии у конкретного пациента
- Спрогнозировать долгосрочную эффективность (клиренс HBsAg)
- Выделить тех пациентов, у которых эффективность терапии будет максимальной
- Принять решение о дальнейшей тактике лечения трудных пациентов (HBsAg-негативные)

Частота HBeAg сероконверсии возрастает после терапии ПЕГ ИФН α 2а

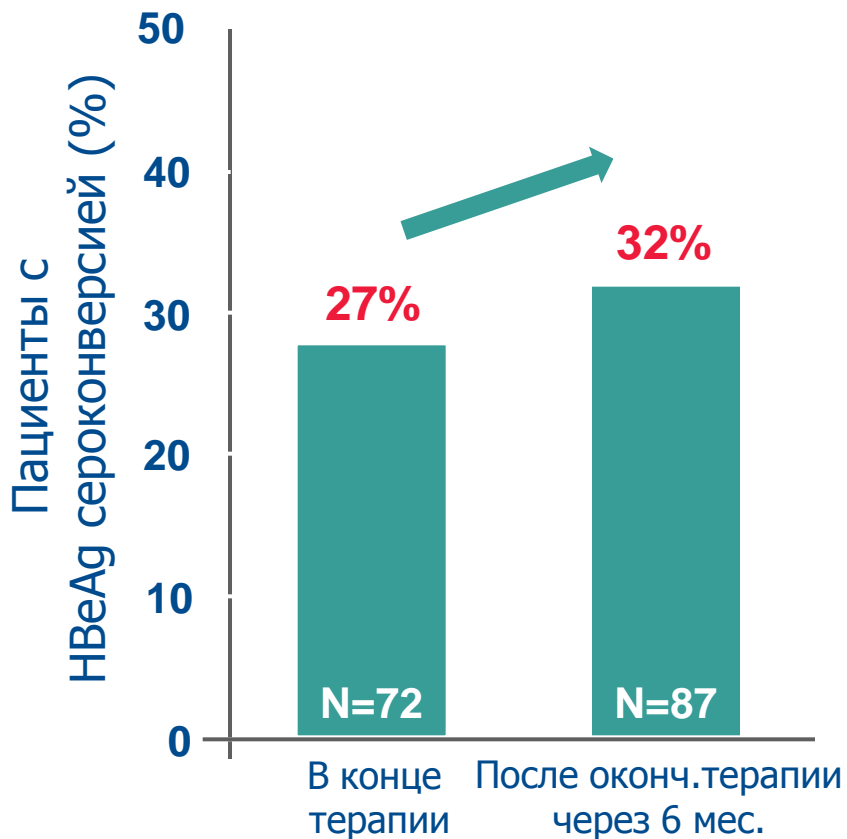
Возрастание HBeAg сероконверсии через 1 год после окончания терапии ПЕГ ИФН α 2а



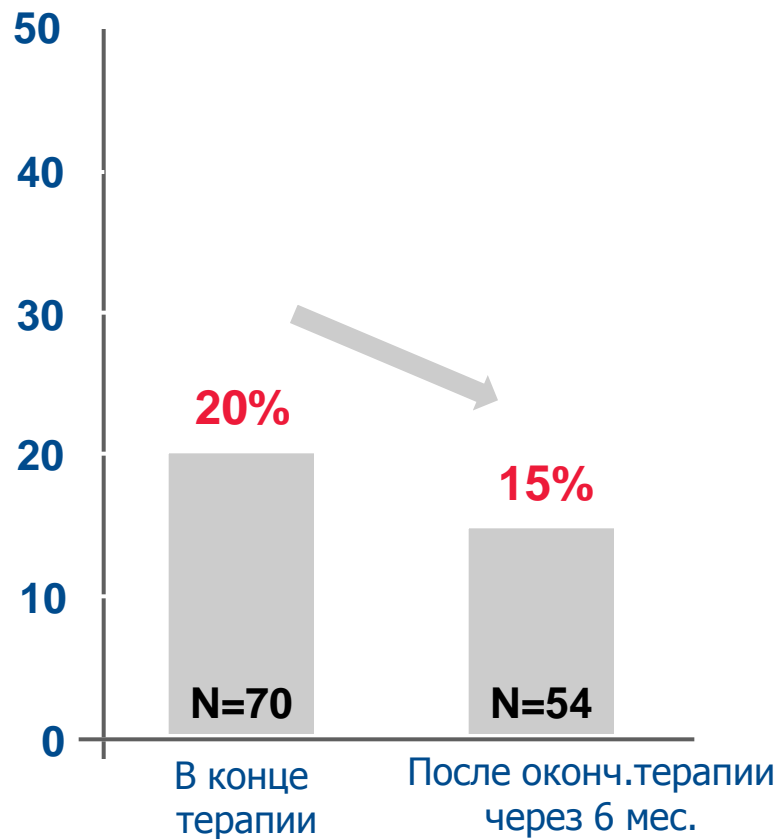
Средняя частота HBeAg сероконверсии в различных исследованиях

Продолжительность терапии 48 недель

ПЕГ ИФН α 2a (N=271)
Lau et al. NEJM 2005



Энтекавир (N=354)
Chang et al. J Viral Hepat 2009



Частота достижения клиренса HBsAg при разных стратегиях терапии (ПЕГ ИФН α 2а и НА)

	ПЕГАСИС <u>устойчивый</u>	НА <u>На терапии</u>
HBsAg-позитивные пациенты	11% (30%*) 3 года после терапии	Энтекавир <1%, тенофовир 8% 3 года на терапии
HBsAg-негативные пациенты	12% (28%*) 5 лет после терапии	Не оценивалось на энтекавире и тенофовире

* Среди пациентов, достигших
устойчивого иммунного ответа

Руководство ВОЗ по профилактике, ведению и лечению пациентов с хроническим гепатитом В

8. Рекомендации : когда прекращать лечение (стр.64).

- **Все пациенты с циррозом печени принимают НА пожизненно (высокий риск реактивации с развитием признаков острого поражения печени);**
- **Прекращение терапии НА:**
- **Только у пациентов без признаков цирроза при наличии признаков сероконверсии HBeAg на anti- Hbe на фоне дополнительного лечения в течении 1 года и в ассоциации с сохраняющимся нормальным АЛТ и неопределяемым уровнем HBV ДНК . С последующем мониторингом уровня АЛТ и HBV ДНК первые 3 месяца, затем каждые 3 месяца на протяжении года.**
- **Возобновление лечения : рекомендуется при наличии признаков реактивации (выявление HBsAg и HBeAg, повышение уровня АЛТ наличие HBV ДНК).**

Устойчивый иммунный контроль – важнейший этап для достижения цели терапии



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!