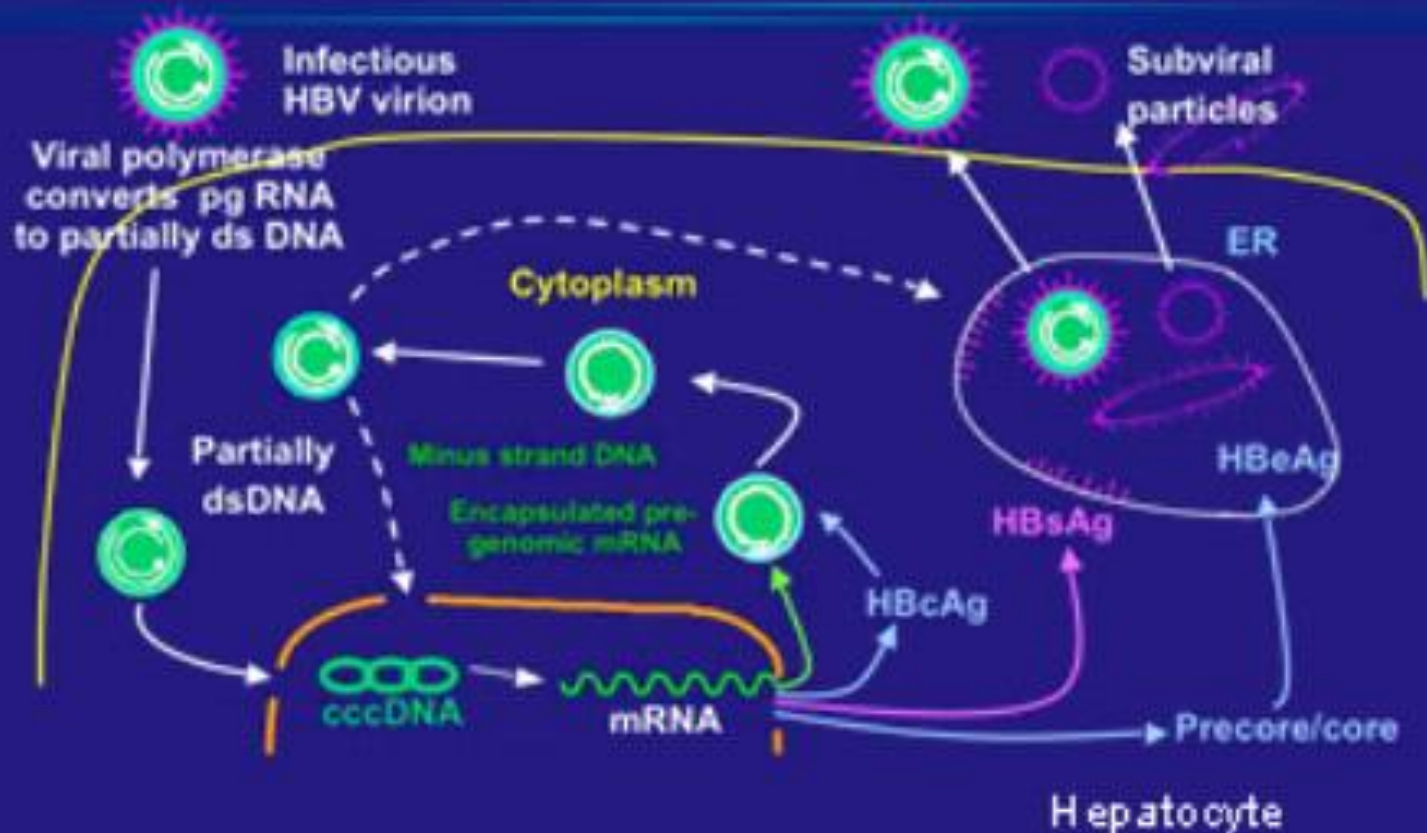


Современные аспекты терапии хронического  
гепатита В  
рекомендации Национального института здоровья и  
качества медицинской помощи (NICE)  
Великобритании

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

# Life cycle of HBV in the hepatocyte

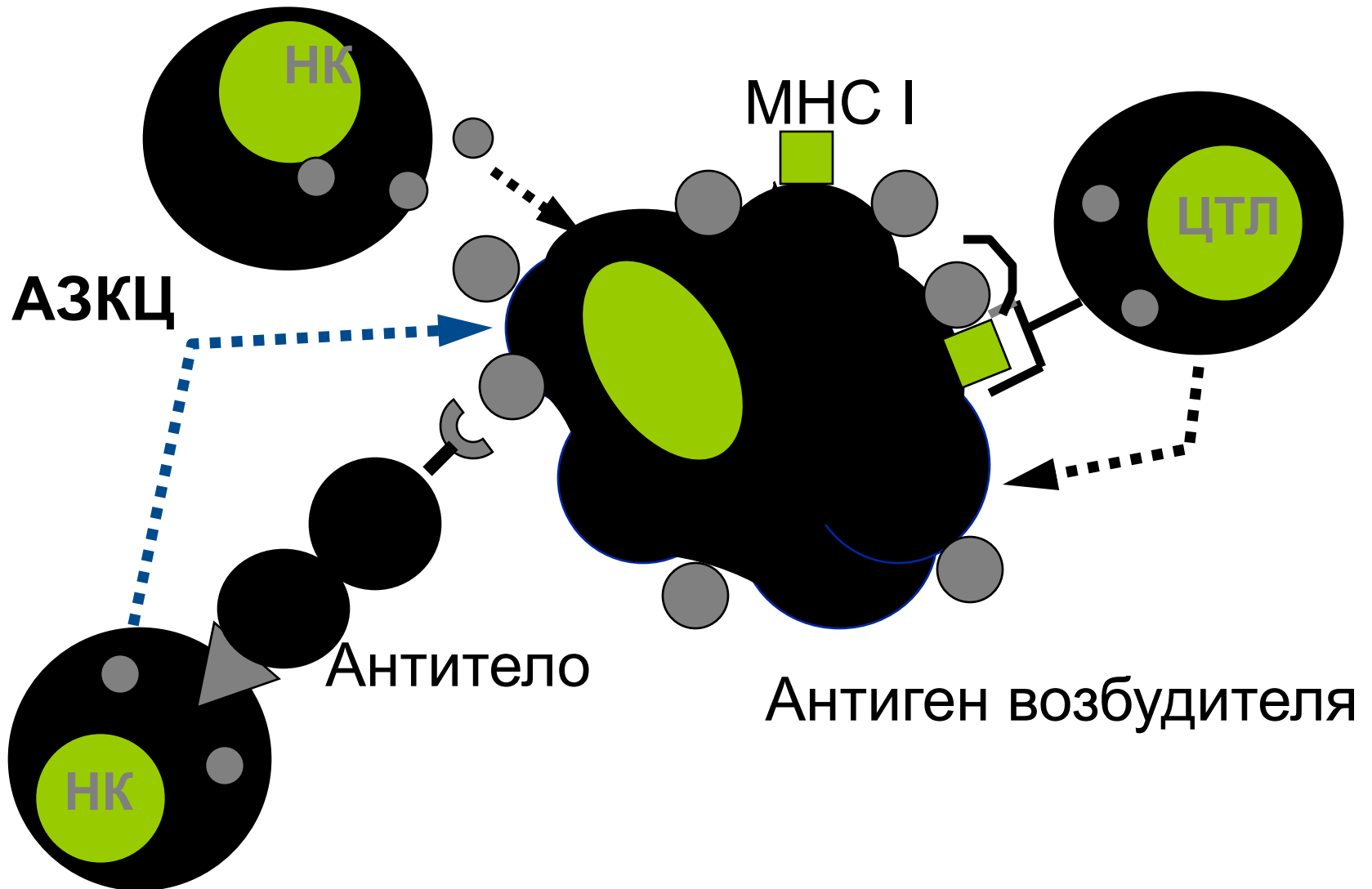


# Данные по перекрестной устойчивости наиболее часто встречающихся мутантных штаммов вируса

	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

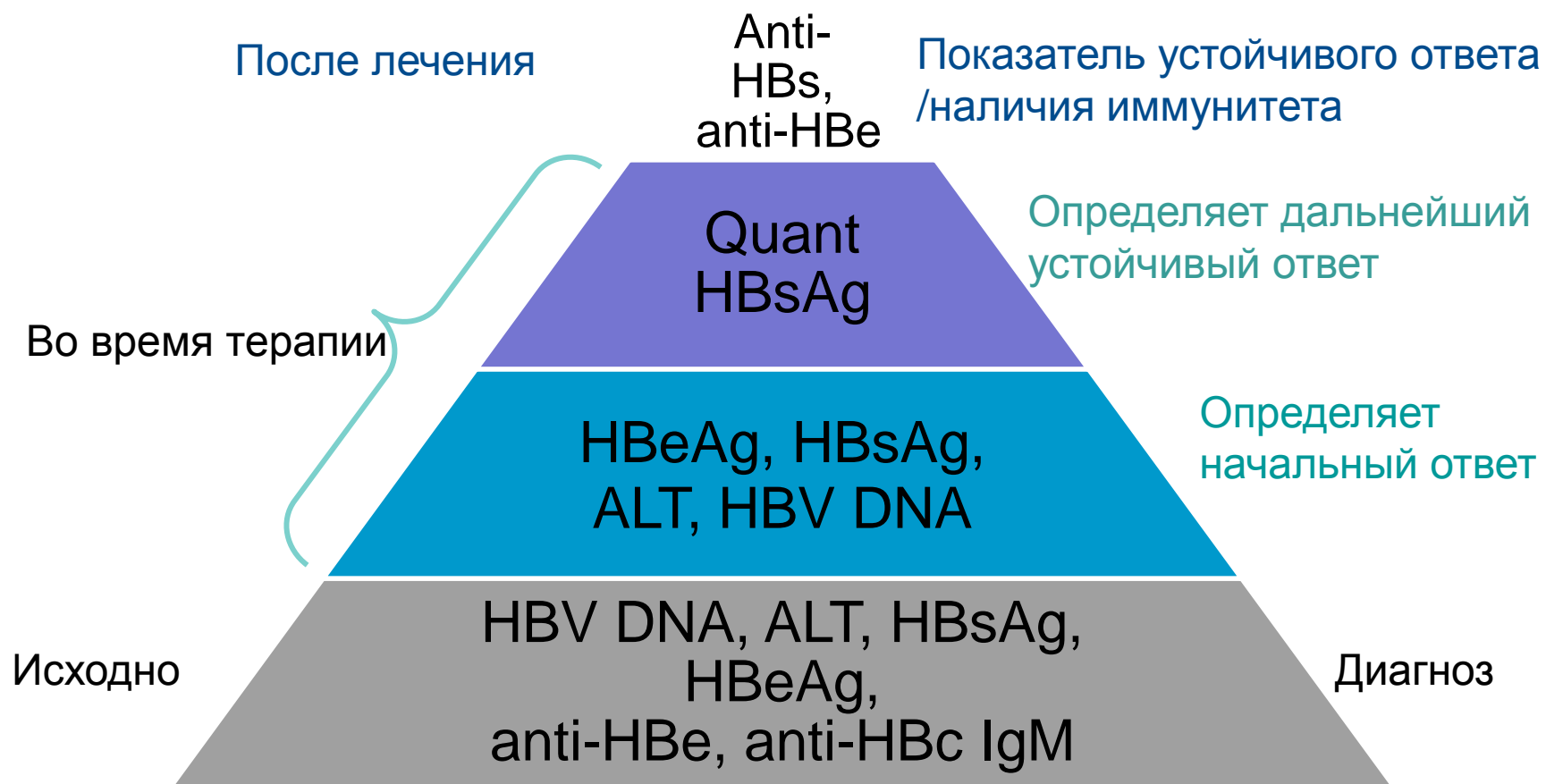
## ИНТЕРФЕРОНЫ

- **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  $\alpha$ -2a рекомендован, как препарат выбора для 1-ой линии терапии при HBeAg-положительном и HBeAg-негативном 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)

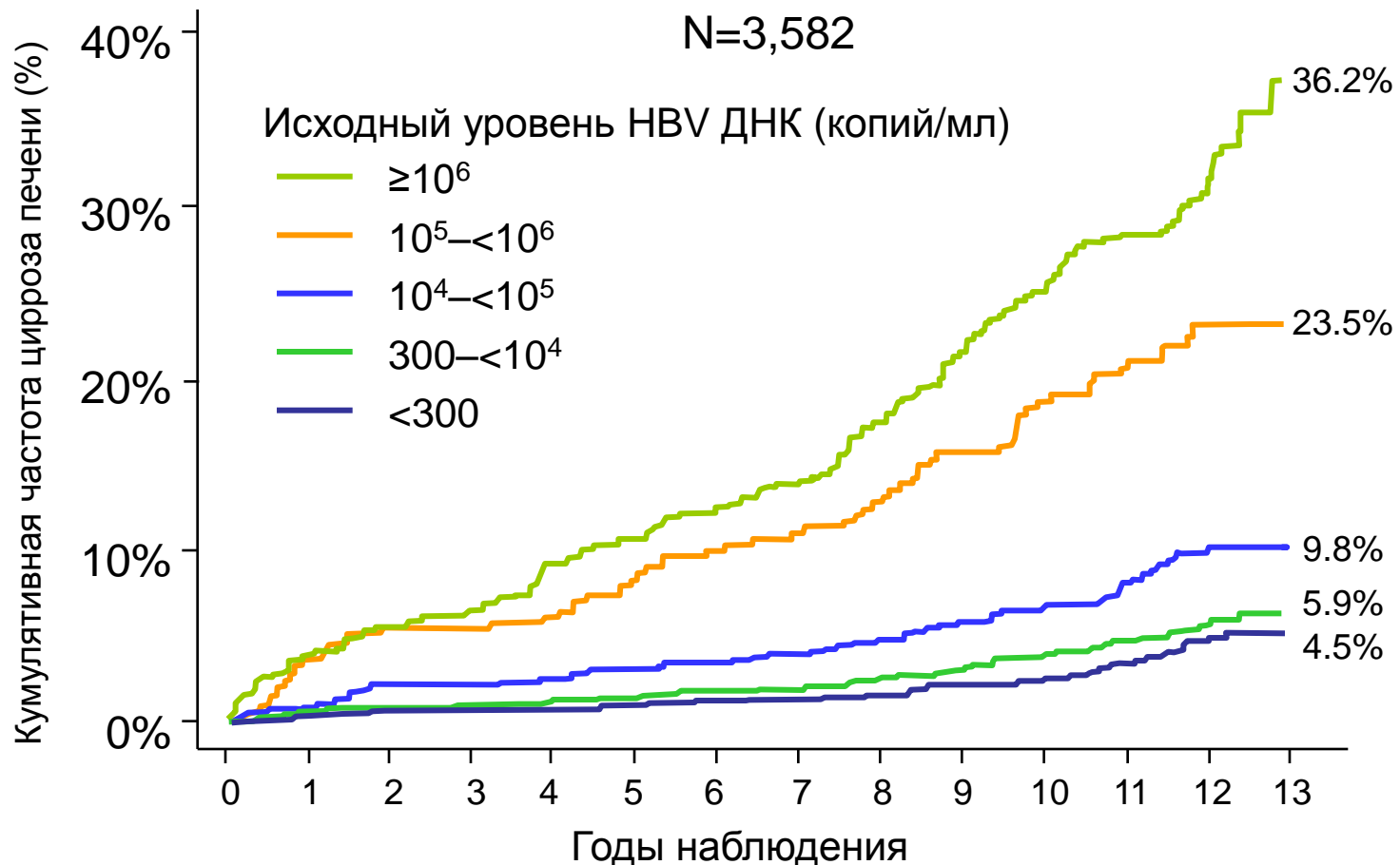
- **Применение интерферонов, ПЕГ ИФН  $\alpha$ -2a и ПЕГ ИФН  $\alpha$ -2b** у «наивных» HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов с компенсированным заболеванием печени
- **НА** (тенофовир или энтекавир) также рекомендованы в терапии ХГВ
- **Применение интерферонов** - более высокий уровень достижения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

## EASL 2012

(Европейская ассоциация изучения  
болезней печени)

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

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

\* Показания совпадают для HBeAg положит и HBeAg отрицательного ВГВ

# 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.<sup>1</sup>

## ПЕГ ИФН $\alpha$ 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  $\alpha$ -2a для терапии второй линии<sup>2</sup>
- Отличия NICE от рекомендаций EASL (2012),<sup>2</sup> APASL (2012)<sup>3</sup> и AASLD (2009): для терапии первой линии предлагается применять ПЕГ ИФН  $\alpha$ -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 $\alpha$ 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  $\alpha$  2а :<sup>1</sup>

- HBeAg-положительный хронический гепатит В:

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

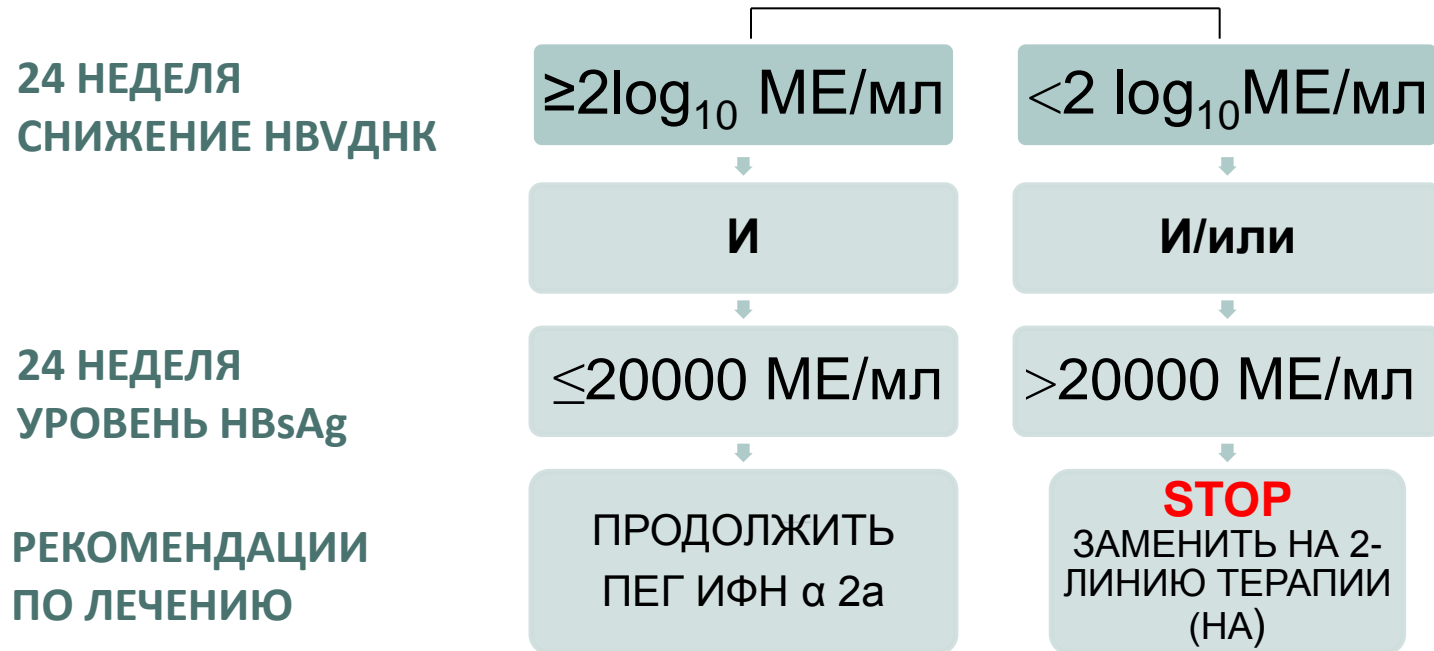
- HBeAg-отрицательный хронический гепатит В:

терапию ПЕГ ИФН  $\alpha$  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)<sup>2</sup> и Rijckborst и соавт. (HBeAg-отрицательные больные с генотипом D).<sup>3</sup>

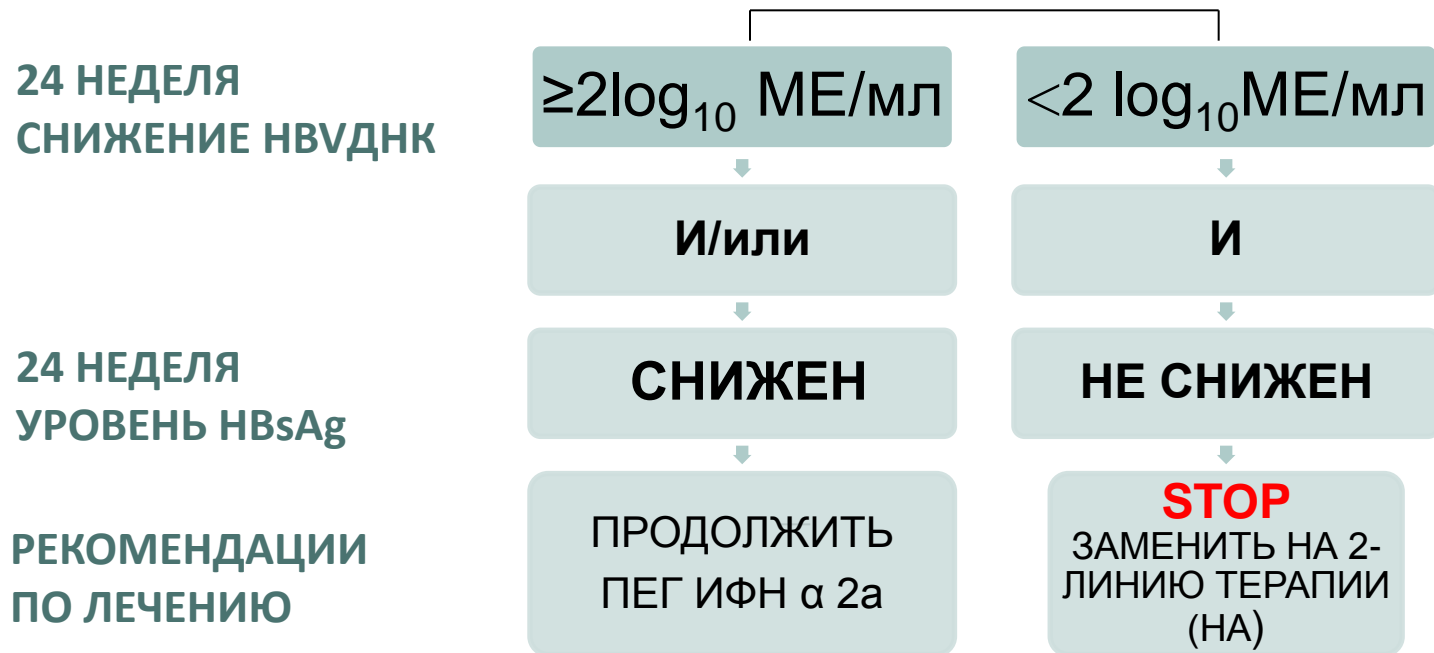
1. NICE. Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults (June 2013).
2. Sonneveld MJ, et al. Hepatology 2013. In press.
3. Rijckborst V, et al. Hepatology 2010;52:454–61.

# 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  $\alpha$  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  $\alpha$  2a - назначение 2-ой линии терапии НА  
- Тенофовир или Энтекавир

# Применение рекомендаций NICE в клинической практике

**Для обеспечения оптимальной терапии ПЕГ ИФН  $\alpha$  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 терапии<sup>2</sup>
  
- Уровень HBsAg имеет важное клиническое значение для оценки ответа на противовирусную терапию<sup>2</sup>
  
- Сероконверсия HBsAg указывает на клиренс HBsAg и излечение хронической инфекции, что обосновывает оценку сероконверсии этого антигена в качестве суррогатного маркера устойчивого ответа.<sup>2</sup>

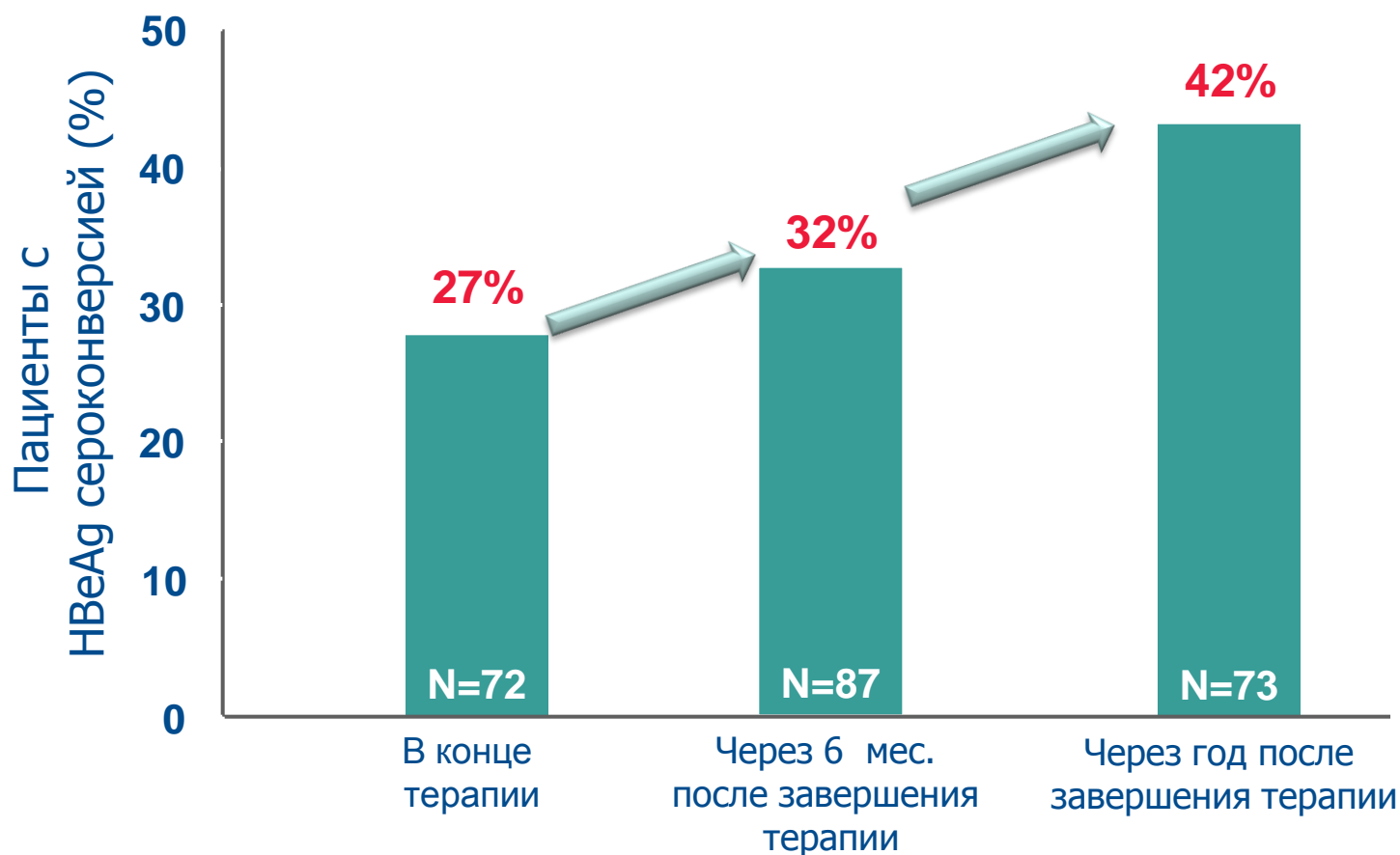
## Динамика количества HBsAg на фоне терапии ПЕГ ИФН $\alpha$ -2a – универсальный инструмент

- 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 $\alpha$ 2a

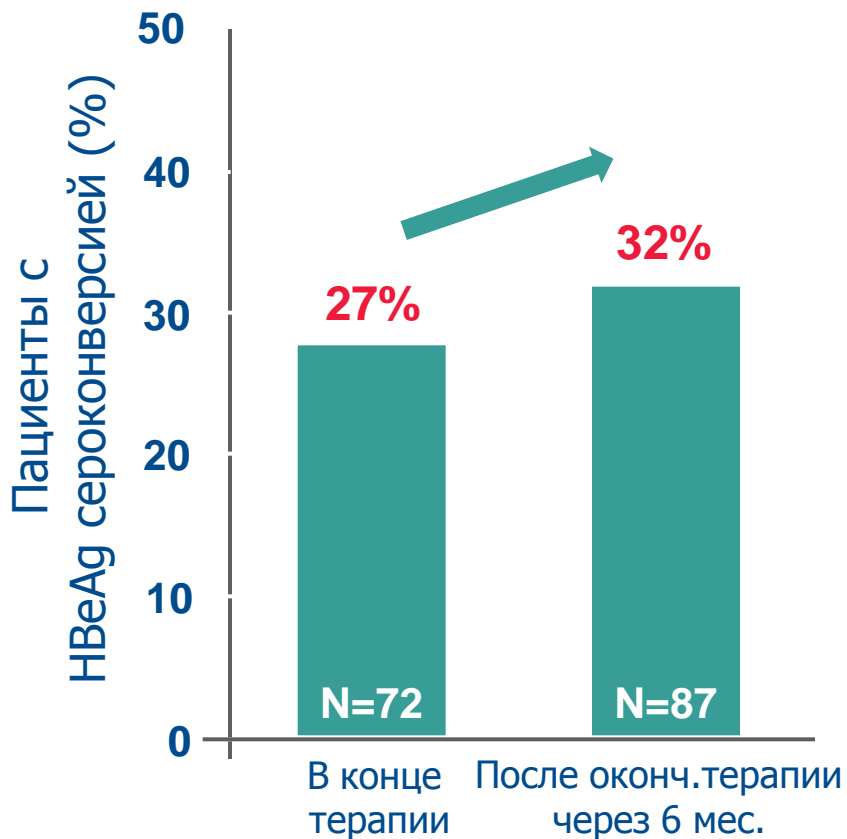
Возрастание HBeAg сероконверсии через 1 год после окончания терапии ПЕГ ИФН  $\alpha$  2a



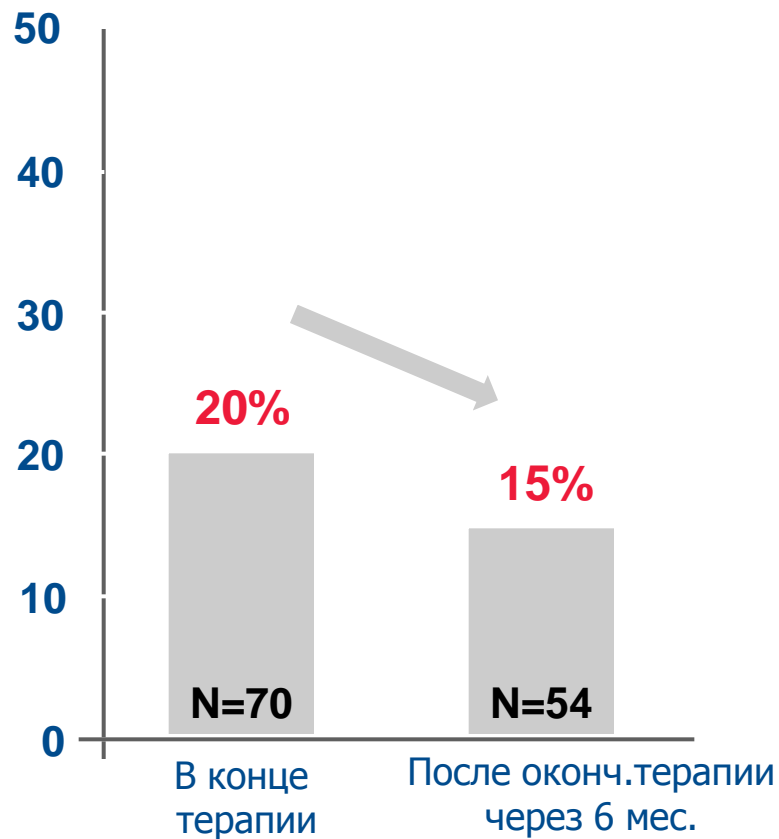
# Средняя частота HBeAg сероконверсии в различных исследованиях

Продолжительность терапии 48 недель

ПЕГ ИФН  $\alpha$  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

# Устойчивый иммунный контроль – важнейший этап для достижения цели терапии



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**