

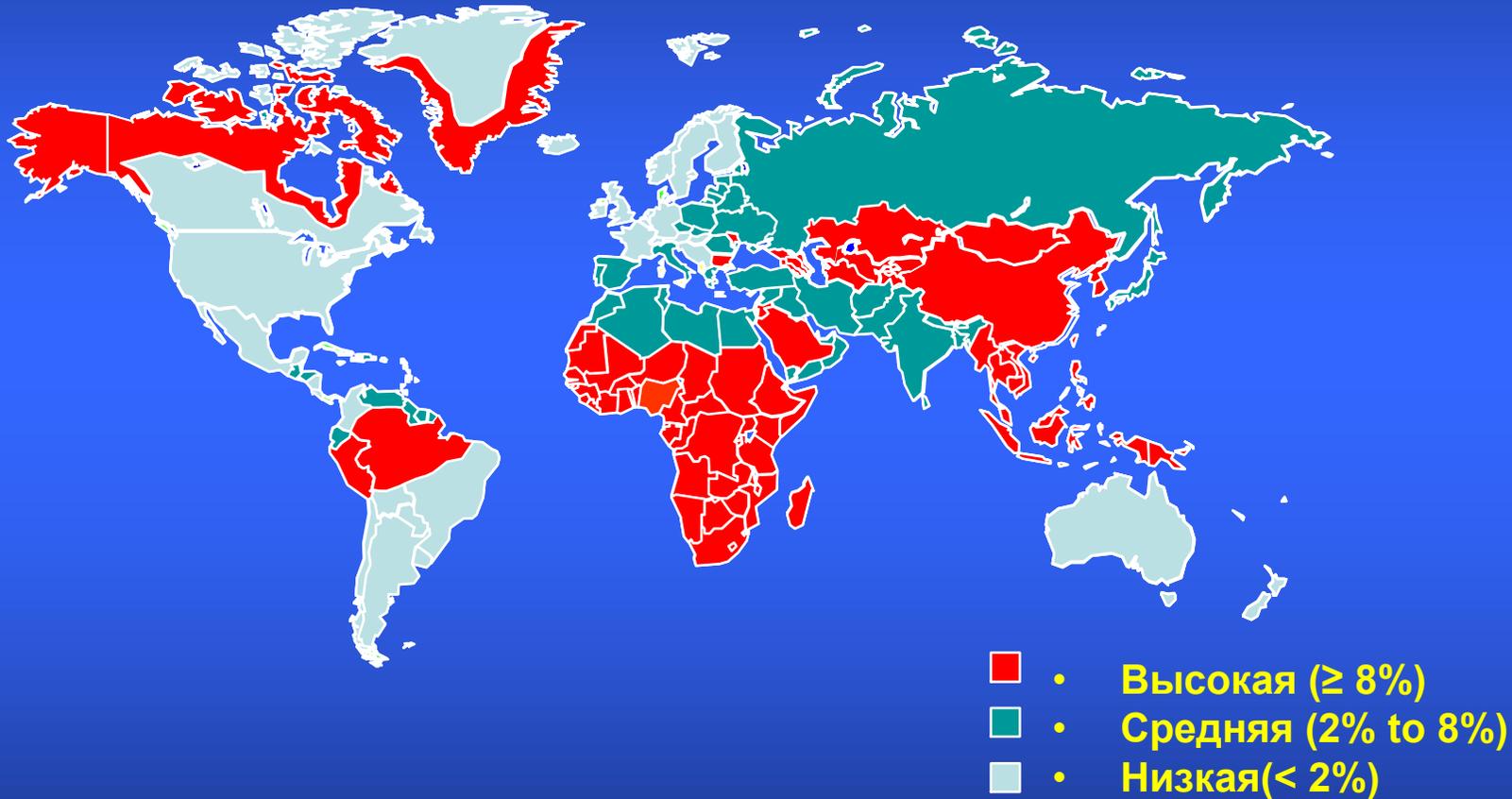
**Белорусский государственный
медицинский университет**
Кафедра инфекционных болезней

**ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ
ГЕПАТИТ В**
**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ**



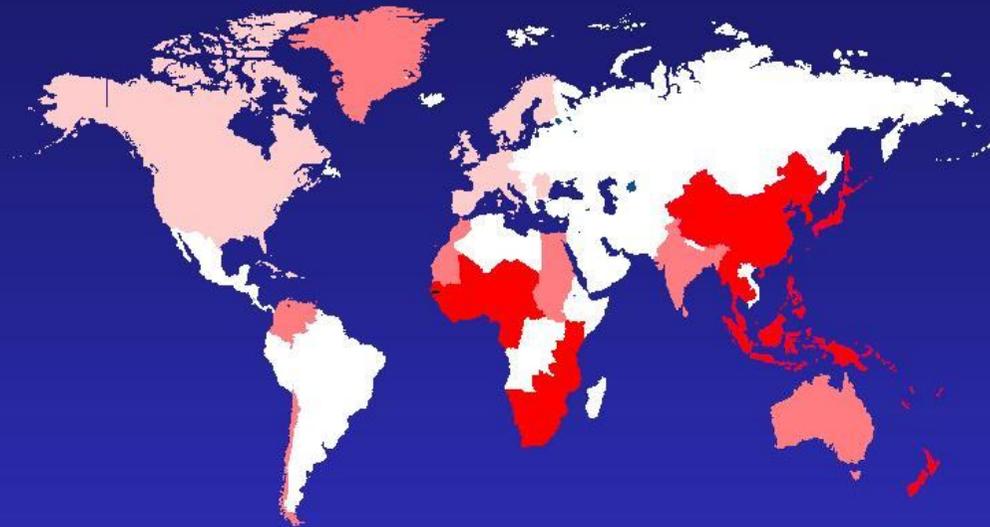
*К.м.н., доцент
кафедры инфекционных болезней БГМУ
Данилов Д.Е.*

Распространенность НВВ-инфекции



Mast EE, et al. MMWR Recomm Rep. 2006;55:1-33.
Custer B, et al. J Clin Gastroenterol. 2004;38(10 suppl):S158-S168.

Случаи гепатоцеллюлярной карциномы



Случаи ГЦК на 100.000 населения

- 1-3
- 3-10
- 10-150
- Нет данных

HBV-инфекция в мире

- инфицированы более 2 миллиардов;
- около 360 миллионов являются больными хронической формой инфекции
 - подвержены риску серьезного заболевания или летального исхода в результате цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы;
 - ежегодно умирают от 500 до 700 тысяч.

Рекомендации CDC для рутинного скрининга на ВГВ

- Люди, рожденные в регионах с высокой и средней ВГВ эндемичностью (HBsAg преобладание > 2%)
- Люди, не вакцинировавшиеся новорожденными, чьи родители были рождены в регионах с высокой эндемичностью ВГВ (> 8%)
- Инъекционные наркопотребители
- Гомосексуалисты

Рекомендации CDC для рутинного скрининга на ВГВ

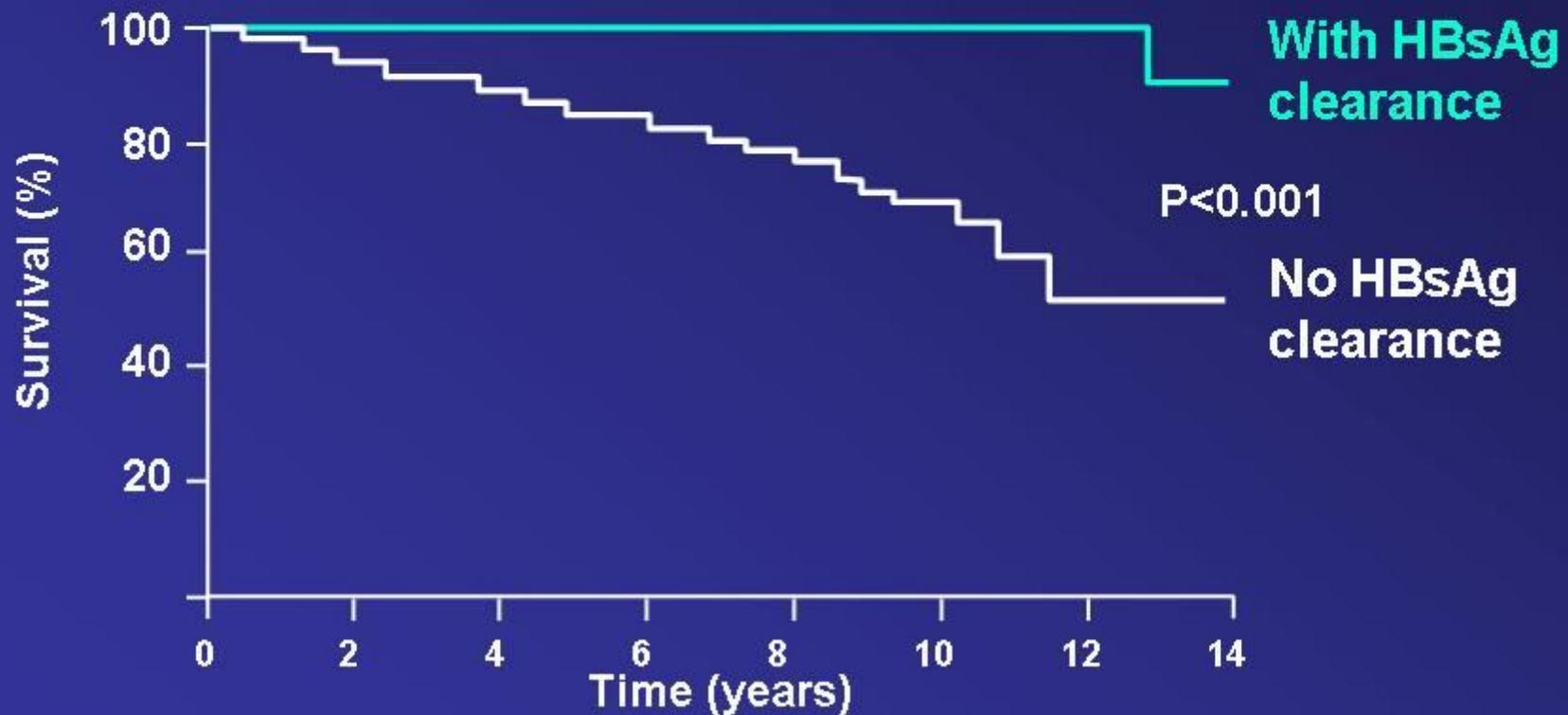
- Люди, нуждающиеся в иммуносупрессивной терапии, включая химиотерапию, иммуносупрессию, обусловленную органной трансплантацией, и иммуносупрессию для лечения ревматологических или гастроэнтерологических заболеваний
- Люди с подъемом АЛТ/АСТ неуточненной этиологии
- Доноры крови, плазмы, органов, тканей или спермы
- Пациенты на гемодиализе
- Все беременные женщины
- Новорожденные у HBsAg-позитивных матерей
- Больные гемофилией с длительным использованием заместительной терапии

Исчезновение HBs Ag –идеальная конечная точка лечения

- ассоциируется с редукцией развития цирроза и ГЦК, повышением выживаемости
- современные исследования подтверждают важность данного тезиса

HBsAg clearance improves survival

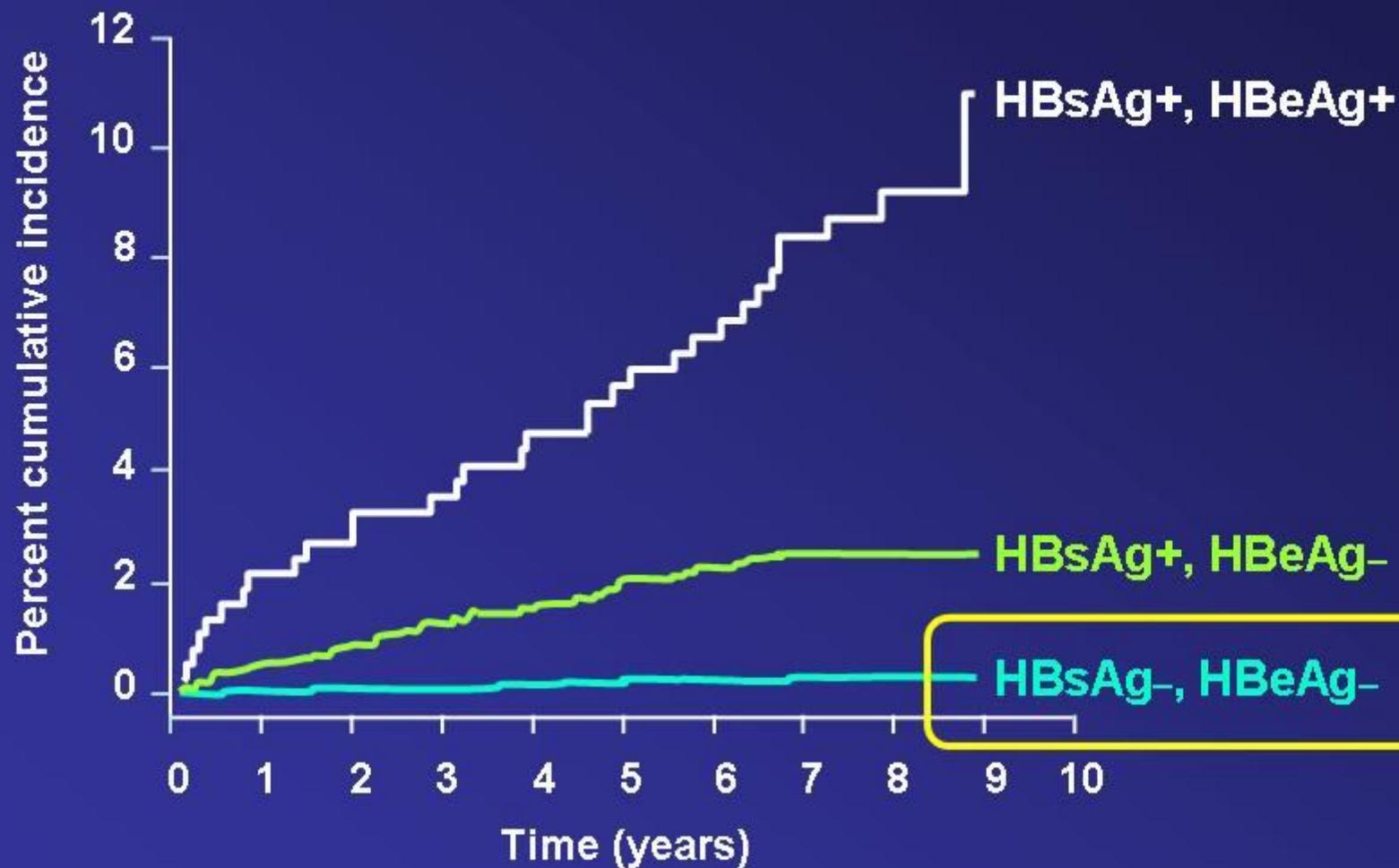
Retrospective study of 309 cirrhotic patients over mean follow-up of 5.7 years



HBsAg clearance reduces the incidence of HCC

- ▶ Prospective evaluation of 1,271 Alaskans with CHB followed for 20 years
 - ▶ HBsAg clearance was associated with older age
 - But not with genotype
 - ▶ Risk of HCC per 100,000 person years of follow-up
 - HBsAg-positive : 195.7 cases
 - HBsAg cleared: 36.8 cases
- } P<0.001 Significant reduction in HCC

HBsAg clearance reduces risk of HCC



Назначение этиотропной терапии

- В последних практических рекомендациях (guidelines):
 - Европейской Ассоциации Изучения Печени (EASL)
 - Американской Ассоциации Изучения Заболеваний Печени (AASLD)
- рекомендуется инициация противовирусной терапии для **HBsAg-позитивных** пациентов, у которых имеется
 - уровень ВГВ ДНК более 2000 МЕ/мл или подъем АЛТ (>1 нормального значения для EASL, >2 нормальных значений для AASLD).
 - Согласно рекомендациям AASLD пациенты со значениями АЛТ между 1 и 2 нормальных значений должны иметь умеренную степень воспаления или фиброза, подтвержденную гистологически с помощью пункционной биопсии печени

Современные рекомендации по лечению пациентов с хроническим гепатитом В

Хронический гепатит	HBeAg+		HBeAg-	
	ВГВ ДНК копий/мл	АЛТ	ВГВ ДНК копий/мл	АЛТ
EASL 2009 ^{†1}	>10 ⁴	>норм	>10 ⁴	>норм
US Panel 2008 ^{‡2}	≥10 ⁵	>норм	≥10 ⁴	>норм
Asian-Pacific Panel 2008 ^{§3}	≥10 ⁵	>2 * норм	≥10 ⁴	>2 * норм
AASLD 2009 ^{‡4}	≥10 ⁵	>2 * норм	≥10 ⁵	>2 * норм

†Верхний лимит нормального значения для EASL: 31 МЕ/мл (у мужчин) и 19 МЕ/мл (у женщин); ‡Верхний лимит нормального значения для AASLD: 30 МЕ/мл (у мужчин) и 19 МЕ/мл (у женщин); §Верхний лимит нормального значения для Asian-Pacific Panel 40 МЕ/мл.

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B / P. Marcellin [et al.] // J Hepatol. – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242.
2. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 Update / E.B. Keeffe [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2008. – № 6. – P. 1315–1341
3. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update / Y.F. Liaw [et al.] // Hepatol Int. – 2008. – № 2. – P. 263–283.
4. Lok, A.S. Chronic hepatitis B: update 2009 / A.S. Lok, B.J. McMahon // Hepatology. – 2009. – Vol. 50. – P. 1–36.

Современные рекомендации по лечению пациентов с циррозом в исходе хронического гепатита В

Хронический гепатит	HBeAg+		HBeAg-	
	ВГВ копий/мл	ДНК АЛТ	ВГВ копий/мл	ДНК АЛТ
EASL 2009 ¹	Положительная	без специфики АЛТ	Положительная	без специфики АЛТ
US Panel 2008 ²	$\geq 10^4$	без специфики АЛТ	$\geq 10^4$	без специфики АЛТ
Asian-Pacific Panel 2008 ³	$\geq 10^4$	без специфики АЛТ	$\geq 10^4$	без специфики АЛТ
AASLD 2009 ⁴	$\geq 10^4$	без специфики АЛТ	$\geq 10^4$	без специфики АЛТ

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B / P. Marcellin [et al.] // J Hepatol. – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242.
2. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 Update / E.B. Keeffe [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2008. – № 6. – P. 1315–1341
3. Asian–Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update / Y.F. Liaw [et al.] // Hepatol Int. – 2008. – № 2. – P. 263–283.
4. Lok, A.S. Chronic hepatitis B: update 2009 / A.S. Lok, B.J. McMahon // Hepatology. – 2009. – Vol. 50. – P. 1–36.

Цели противовирусной терапии

- Улучшение качества жизни больного
- Предупреждение прогрессирования болезни в цирроз печени, в том числе декомпенсированный, ГЦК и смерть.
- Снижение гистологической активности.

Существуют два основных направления терапии хронического вирусного гепатита В:

- -лечение препаратами интерферона**
- -лечение аналогами нуклеоз(-т)идов:**

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B / P. Marcellin [et al.] // J Hepatol. – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242 .

Lok, A.S. Chronic hepatitis B: update 2009 / A.S. Lok, B.J. McMahon // Hepatology. – 2009. – Vol. 50. – P. 1–36.

Стратегии лечения

- Интерферон
- Цель - иммунный контроль и клиренс HBs Ag после лечения
- Поддержание посредством двойного действия: иммуномодуляторного и антивирусного
- Терапия четким завершенным курсом
- Нуклеоз(-т)идные аналоги
- Цель - вирусная супрессия в момент лечения
- Поддержание посредством продолжающейся терапии, антивирусное действие
- Длительная (потенциально пожизненная) терапия

Нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (НА) - препараты с противовирусным действием:

- - L-нуклеозиды: **ламивудин, телбивудин,**
– (некоторые рассматривают возможность применения **эмтрицитабина**);
- **деоксигуанозиновый аналог: энтекавир;**
- **ациклические нуклеозидные фосфонаты (нуклеотиды): адефовир, тенофовир.**

***Стратегия у
HBe Ag положительных
пациентов:***

Пациенты с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В

- АЛТ превышает нормальное значение и/или имеется умеренная/выраженная морфологическая активность при биопсии и ДНК ВГВ >2,000 МЕ/мл. Этим пациентам должна быть назначена терапия.
 - Лечение может быть отложено на период от 3 до 6 месяцев у пациентов с компенсированным поражением печени для достижения возможной спонтанной HBeAg сероконверсии.
 - У пациентов с иктеричностью и подъемом АЛТ лечение должно быть начато немедленно.
- Лечение может быть инициировано любым из 7 утвержденных противовирусных препаратов (короткоживущий ИФН, ПегИФН, ламивудин, адефовир, энтекавир, тенофовир, телбивудин), **однако предпочтение нужно отдавать ПегИФН, тенофовиру или энтекавиру.**

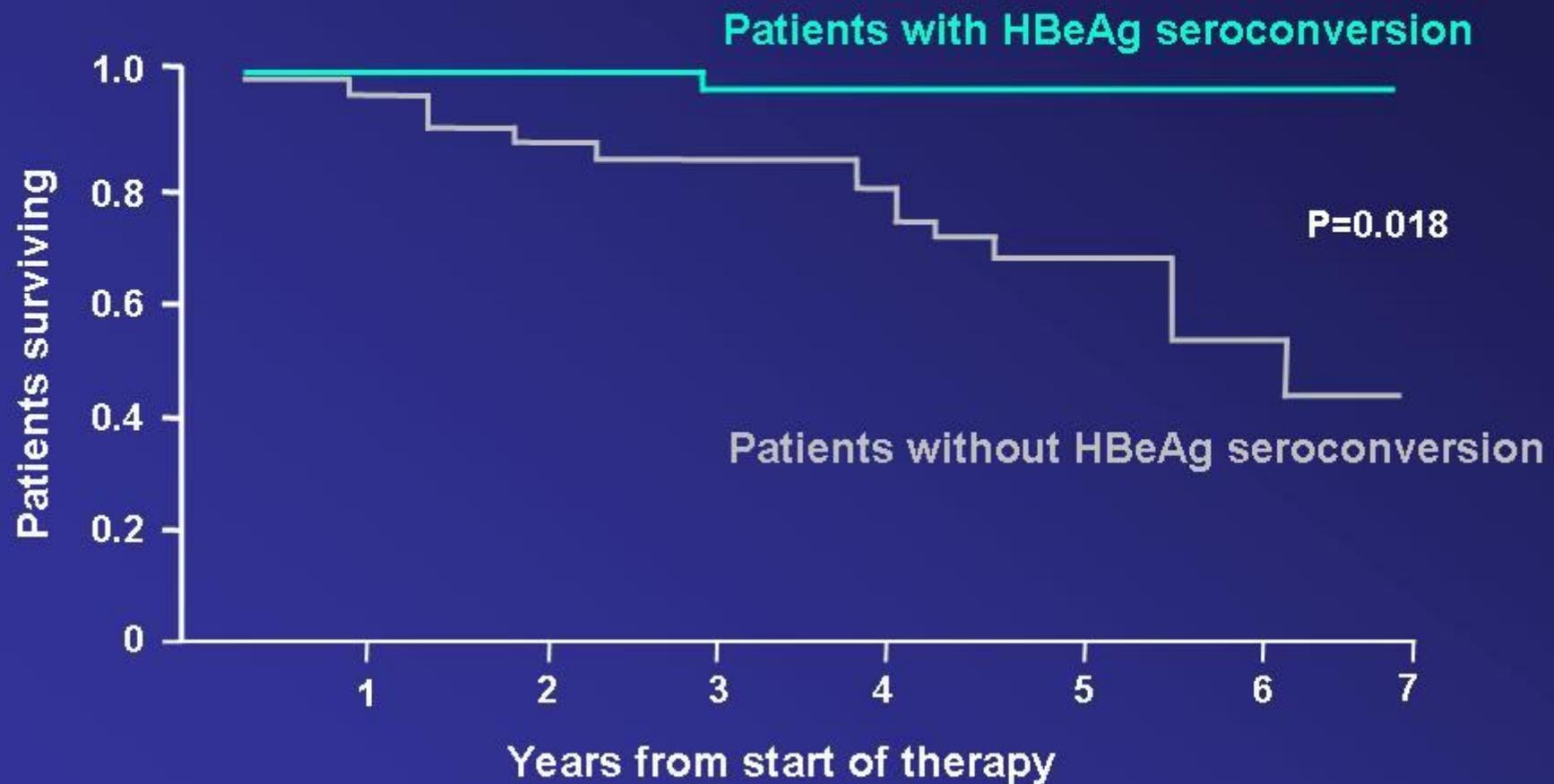
Пациенты с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В

- АЛТ стойко нормальная. У таких пациентов обычно инициацию этиотропной терапии не проводят).
 - Таким пациентам может быть проведена биопсия печени, особенно пациентам в возрасте старше 40 лет.
 - Лечение может быть инициировано при умеренной или выраженной морфологической активности или достоверном фиброзе при биопсии печени.

Почему HBe Ag сероконверсия может быть подходящей конечной точкой лечения у HBe Ag-положительных пациентов?

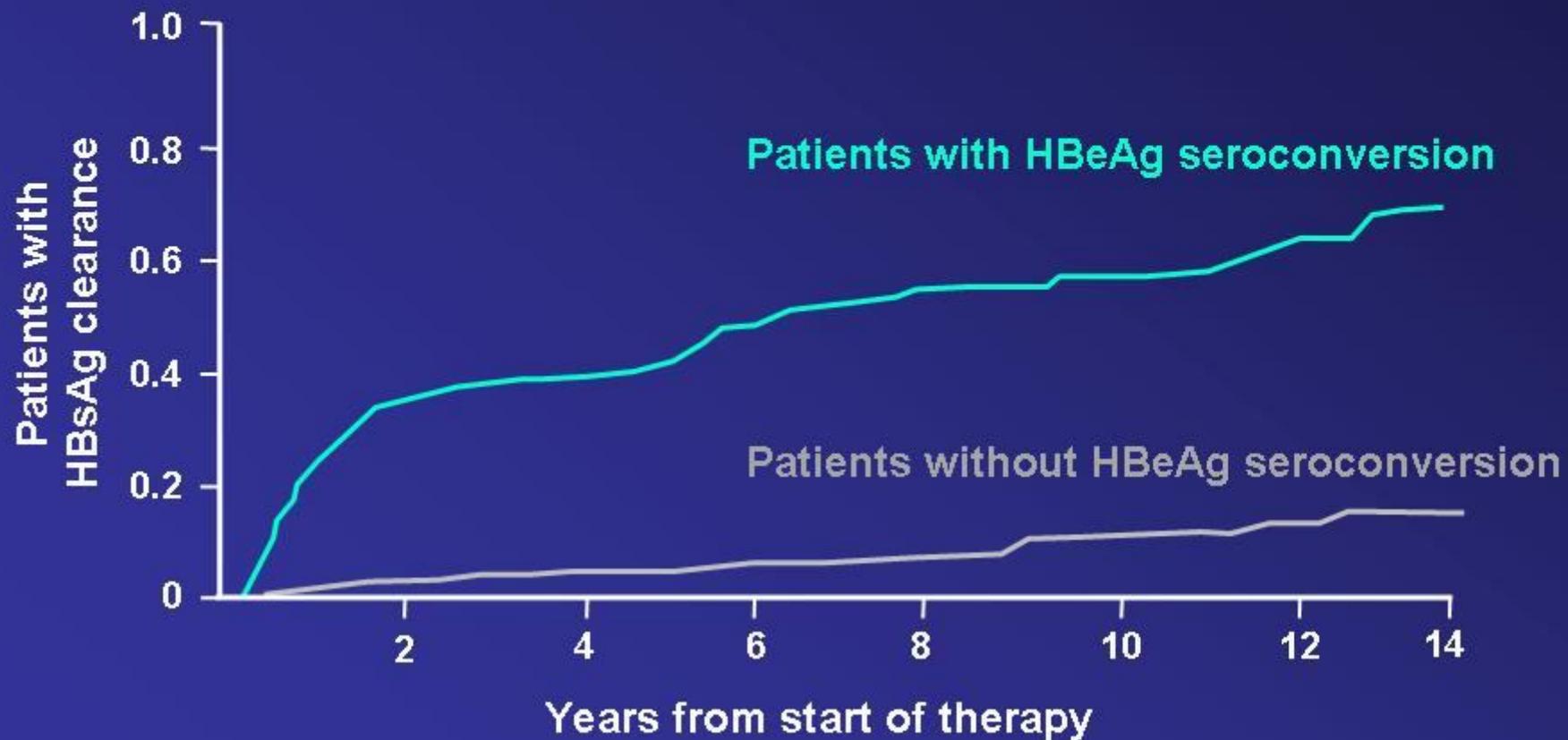
- Представляет переход из фазы иммунной толерантности в фазу иммунного контроля (инактивирующую) в развитии хронического ВГВ
 - Неактивное состояние поддерживается у большинства пациентов
- Ассоциируется с низким риском гепатоцеллюлярной карциномы и хорошим отдаленным прогнозом
- Ведет к HBs Ag клиренсу

HBeAg seroconversion is associated with good prognosis



HBeAg seroconversion leads to HBsAg clearance

HBsAg clearance continues to increase during long-term follow-up



***Стратегия у
HBe Ag
отрицательных
пациентов:***

Пациенты с HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В

- Пациенты с сывороточными ВГВ ДНК >2000 МЕ/мл и подъемом АЛТ выше нормальных значений должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на этиотропную терапию

Пациенты с HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В

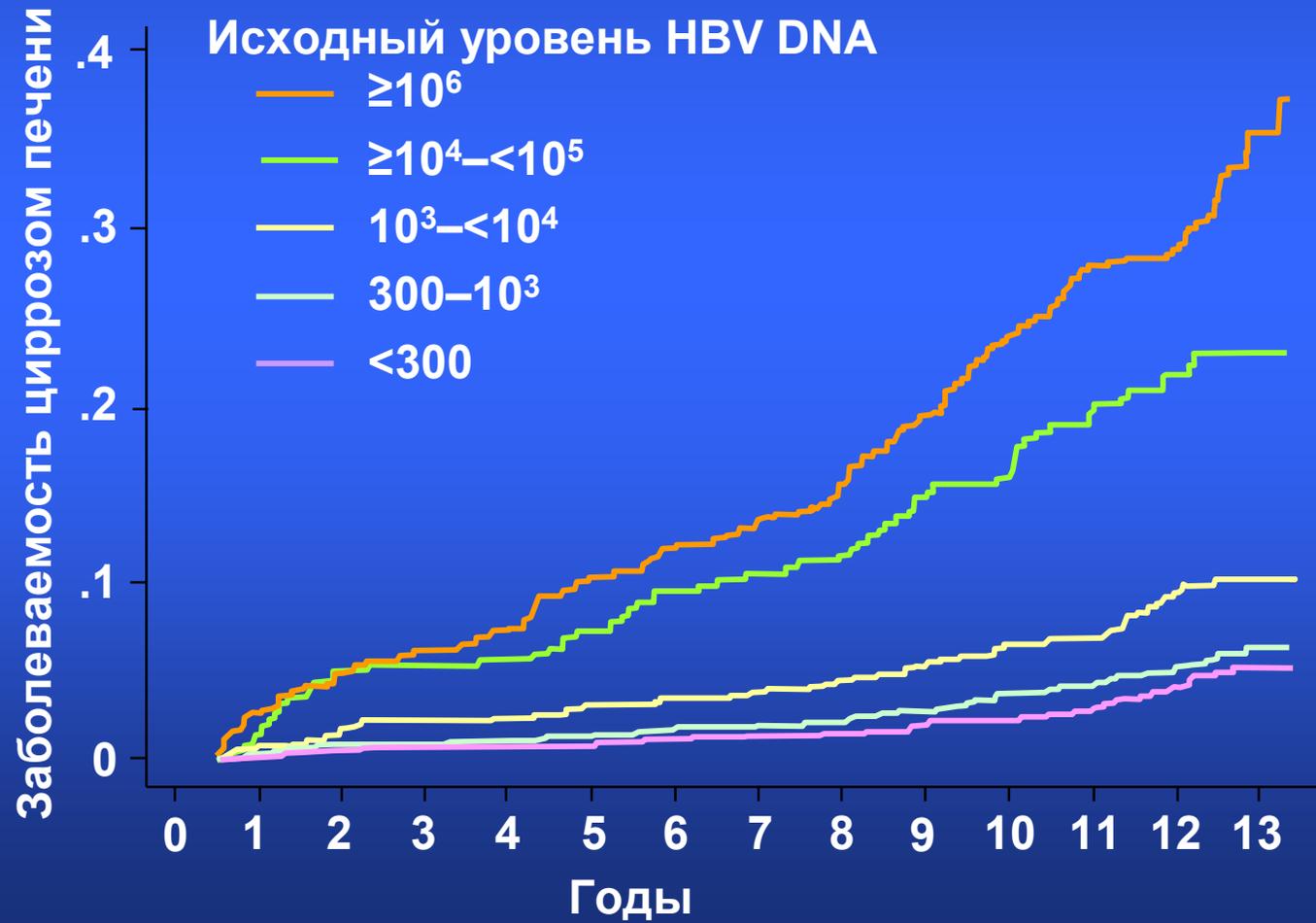
- Биопсия печени может проводиться для HBeAg-отрицательных пациентов с более низкой вирусной нагрузкой и уровнях АЛТ на границе нормы или минимальном ее повышении .
- Лечение может быть начато при умеренной или выраженной морфологической активности или значимом фиброзе при биопсии.
- Лечение может быть инициировано любым из 7 утвержденных противовирусных препаратов (короткоживущий ИФН, ПегИФН, ламивудин, адефовир, энтекавир, тенофовир, телбивудин), но **ПегИФН, тенофовир или энтекавир более предпочтительны** с точки зрения необходимости продолжительного лечения.

Что делает низкий уровень репликации ДНК ВГВ подходящей конечной точкой лечения у HBe Ag-отрицательных пациентов?

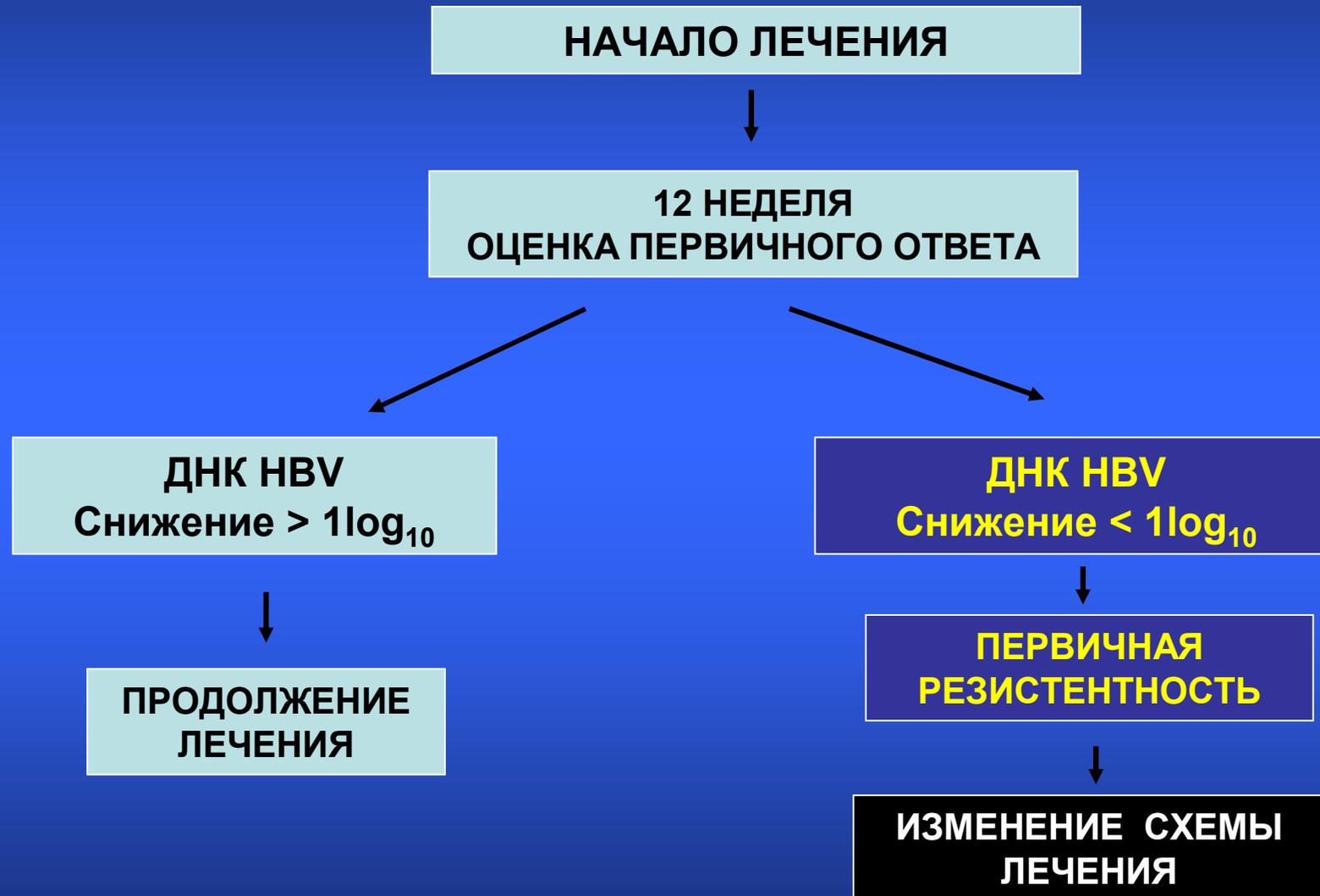
- Низкие уровни выявляются в неактивную фазу заболевания
 - лечение в основном не показано при вирусной нагрузке <10000 копий/мл (или 2000 ME) (EASL guidelines)
- Низкие уровни ДНК ВГВ ассоциируются с низким уровнем риска ГЦК и хорошим отдаленным прогнозом
 - Демонстрировались долговременными многоступенчатыми исследованиями, включая REVEAL

REVEAL: высокий уровень виремии ассоциируется с увеличением заболеваемости HBV-циррозом

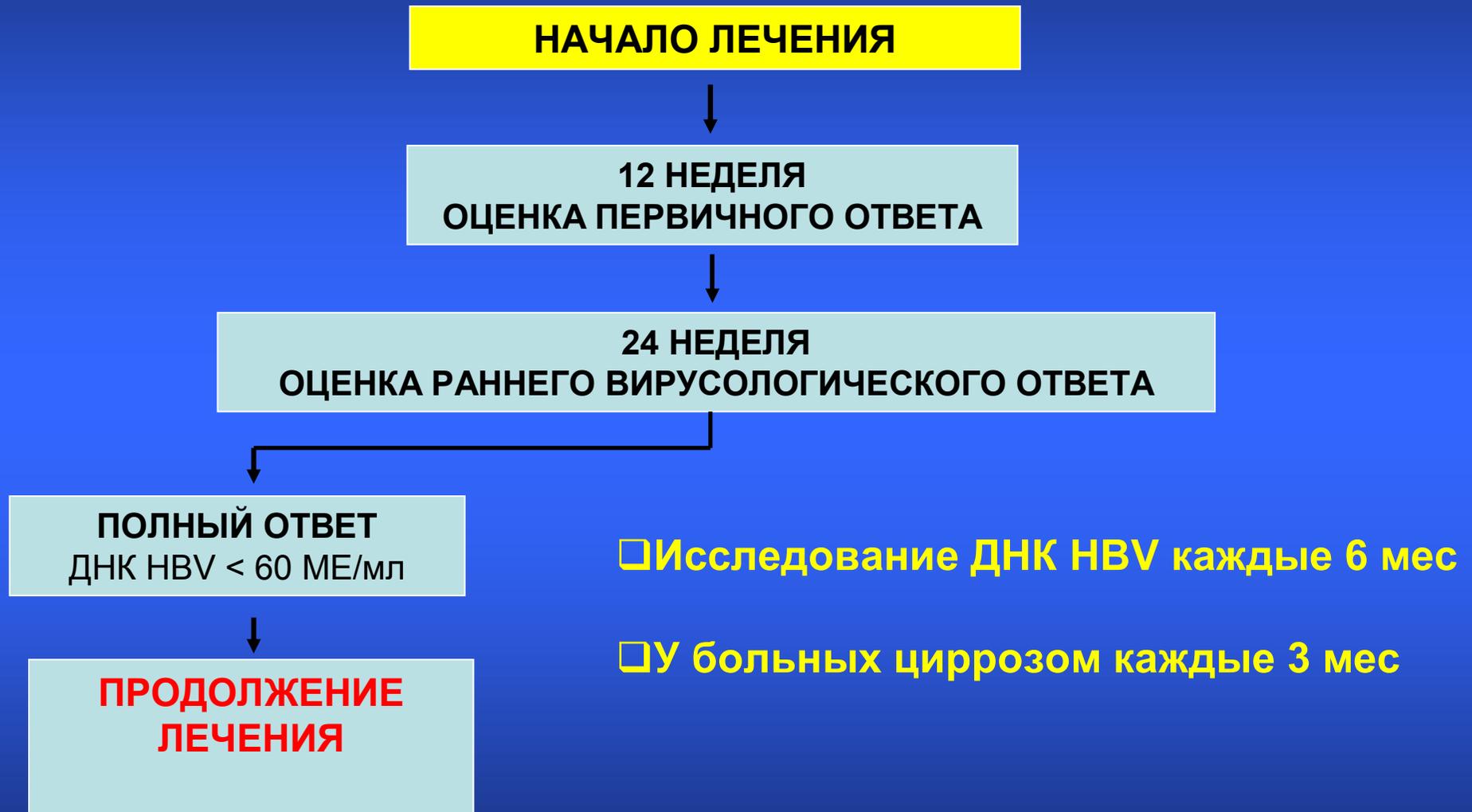
Все больные (n=3,582)



Лечение ХГВ (PegIFN)



Лечение ХГВ (НАs)



Лечение ХГВ (NAAs)

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ



12 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОГО ОТВЕТА



24 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА РАННЕГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА



ЧАСТИЧНЫЙ ОТВЕТ
ДНК HBV < 2000 МЕ/мл



**ДОБАВИТЬ ДРУГОЙ ПРЕПАРАТ
БЕЗ ПЕРЕКРЕСТНОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Если применяются препараты с
низким генетическим барьером к
резистентности

(ЛАМИВУДИН, ТЕЛБИВУДИН)

**□ Исследование ДНК HBV
каждые 3 мес**

Лечение ХГВ (НАс)

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ



12 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОГО ОТВЕТА



24 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА РАННЕГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА



ЧАСТИЧНЫЙ ОТВЕТ
ДНК HBV < 2000 МЕ/мл



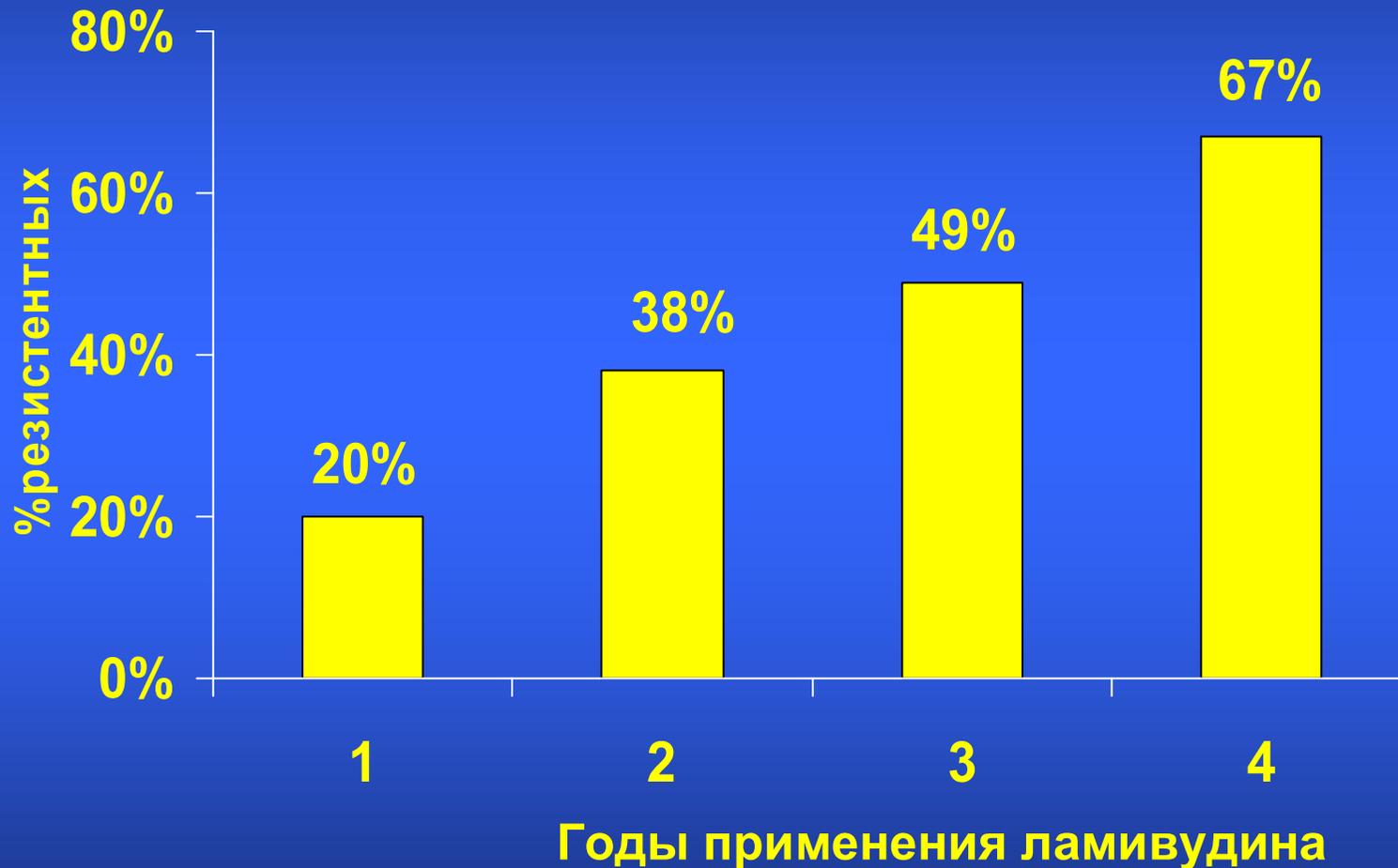
ПРОДОЛЖЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Если применяются препараты с
высоким генетическим барьером к
резистентности

(АДЕФОВИР, ЭНТЕКАВИР)

□ Исследование ДНК HBV каждые 3 мес

Частота возникновения резистентности к ламивудину на фоне лечения хронического гепатита В



Lai C et al. N Engl J Med 1998;339:61-8.

Leung NWY et al. J Hepatology 1999;30:59

A Chang T et al. Antiviral therapy 2000;5:44A

Неэффективная терапия нуклеоз(-т)идными аналогами

Пациенты, которые не достигли первичного ответа, подтвержденного $<2 \log$ уровней сывороточных ДНК ВГВ после, как минимум, 6 – месячного курса терапии нуклеоз(-т)идными аналогами, должны быть либо исключены из группы альтернативной терапии, либо получить дополнительное лечение

Лечение пациентов с ламивудин (или телбивудин) -резистентным ВГВ

- Если используется **адефовир**, лечение ламивудином (или телбивудином) должно быть продолжено неопределенно долго с целью уменьшения риска обострения на протяжении периода транзиции и уменьшения риска последующей резистентности к адефовиру.
- Если используется **тенофовир**, продолжение приема ламивудина (или телбивудина) рекомендуется с целью уменьшения риска последующей антивирусной резистентности.
- Если используется **энтекавир**, ламивудин или телбивудин должны отменяться, поскольку при продолжении приема ламивудина (или телбивудина) наличие мутаций резистентности увеличивает риск резистентности к энтекавиру.
 - Энтекавир не является оптимальной терапией в данном случае, поскольку риск резистентности к энтекавиру увеличивается со временем.

Длительность лечения

- ПЕГ-ИФНа

- определенная длительность терапии!

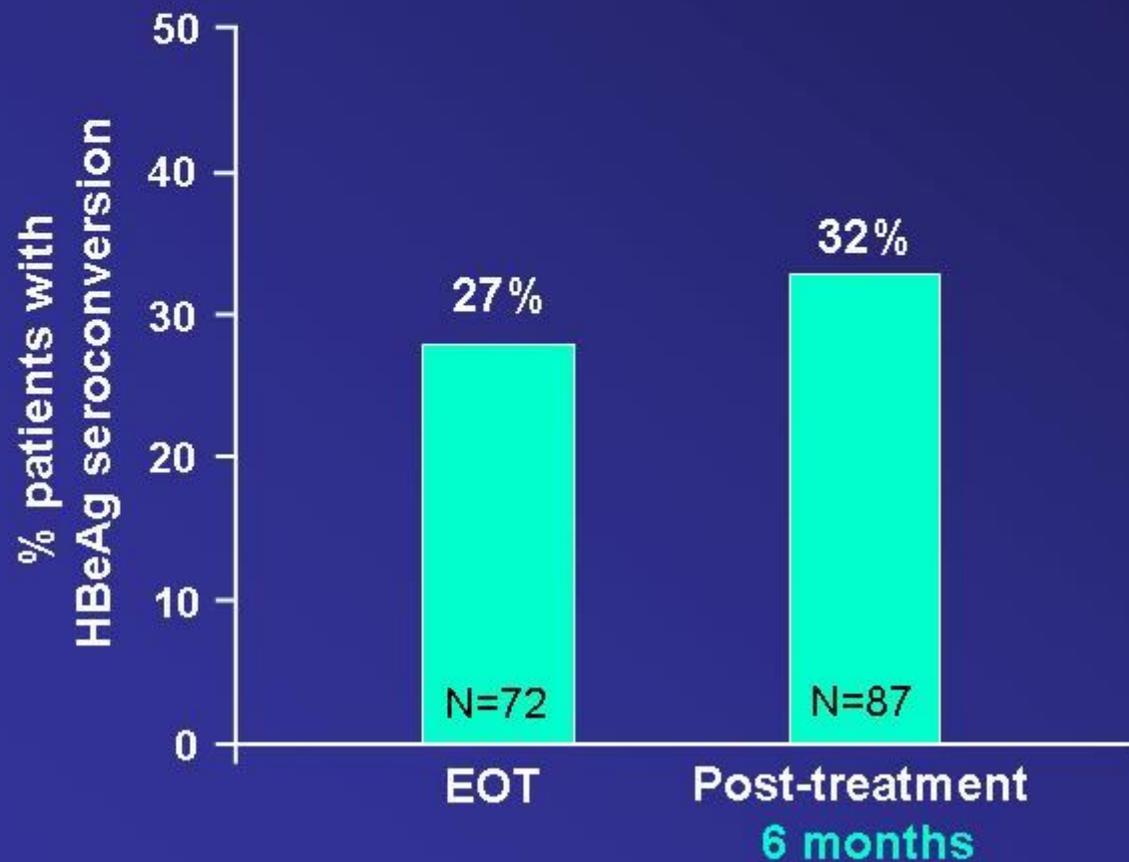
- 12 мес

Длительность лечения нуклеоз(-т)идными аналогами

- **НВеАg-положительный хронический гепатит В.**
 - Лечение должно продолжаться до тех пор, пока у пациента не будет достигнута НВеАg сероконверсия и в сыворотке не будут определяться ДНК ВГВ; завершиться лечение может не ранее чем минимум 6 месяцев продолжающейся терапии после появления anti-НВе.
 - Для выявления возможного рецидива после окончания лечения за такими пациентами необходимо установить пристальное наблюдение.
- **НВеАg-отрицательный хронический гепатит В.**
 - Лечение должно продолжаться до тех пор, пока у пациента не будет достигнут клиренс НВsАg.
- **Компенсированный цирроз.**
 - Эти пациенты должны получать длительное лечение. Однако лечение может быть остановлено у НВеАg-положительных пациентов, если они имеют подтвержденную НВеАg сероконверсию (должно завершаться как минимум 6 месячным курсом консолидирующей терапии после сероконверсии), и у НВеАg-отрицательных пациентов, если они имеют подтвержденный клиренс НВsАg.
 - Если лечение остановлено, необходимо пристальное наблюдение за такими пациентами для выявления возможного рецидива или обострения вирусного гепатита.
- **Декомпенсированный цирроз и рецидив гепатита В после трансплантации печени.**
 - Рекомендована пожизненная терапия.

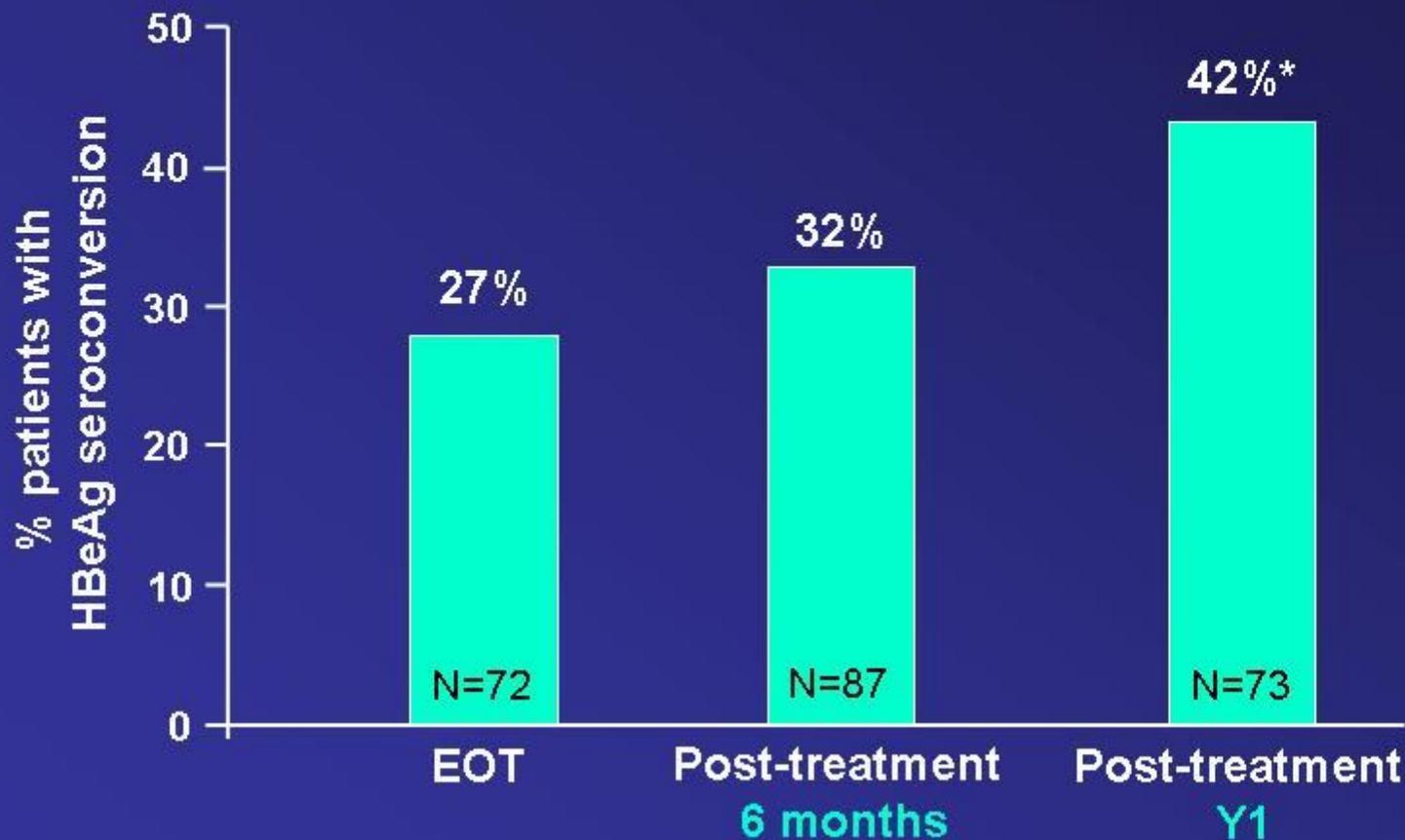
PEG-IFN α 2a delivers sustained immune control in HBeAg-positive disease...

N=271 treated with PEG-IFN α 2a



...that keeps increasing post-treatment

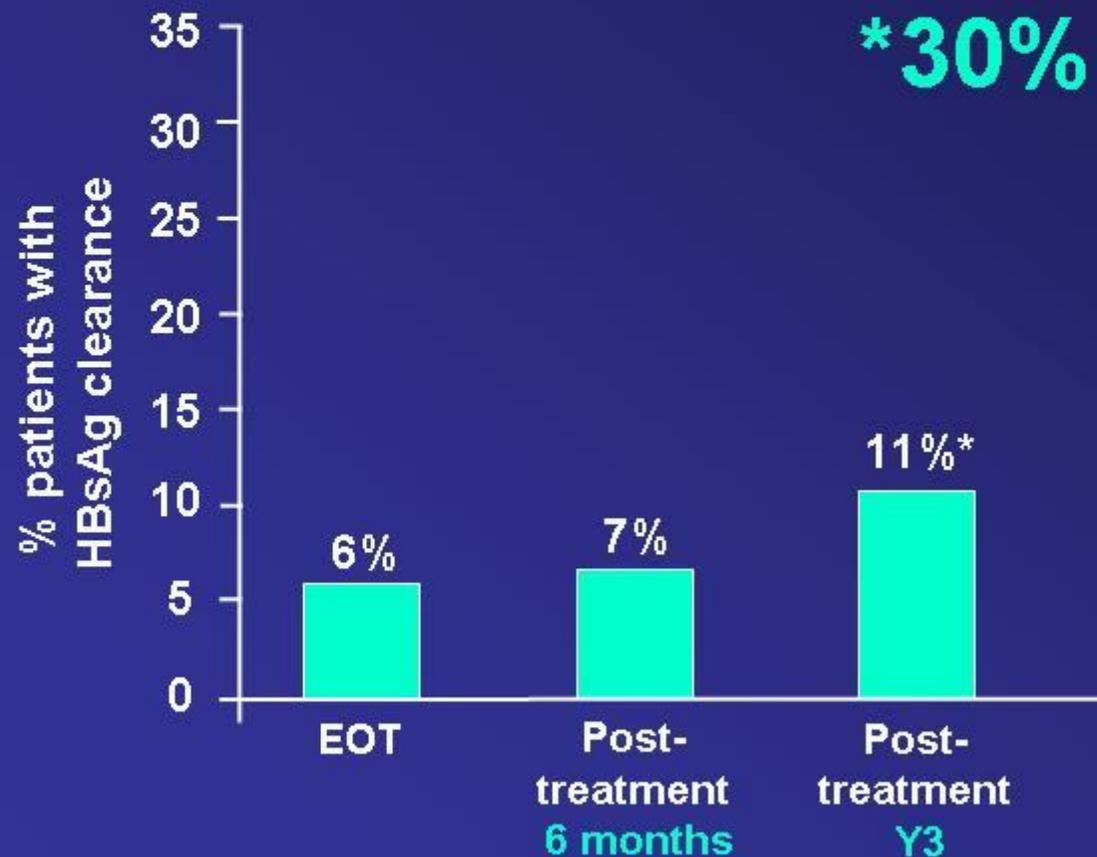
Increase in HBeAg seroconversion 1 year post-treatment following a finite course of PEG-IFN α 2a



*Results from Y1 of a long-term observational follow-up study (N=73/172)

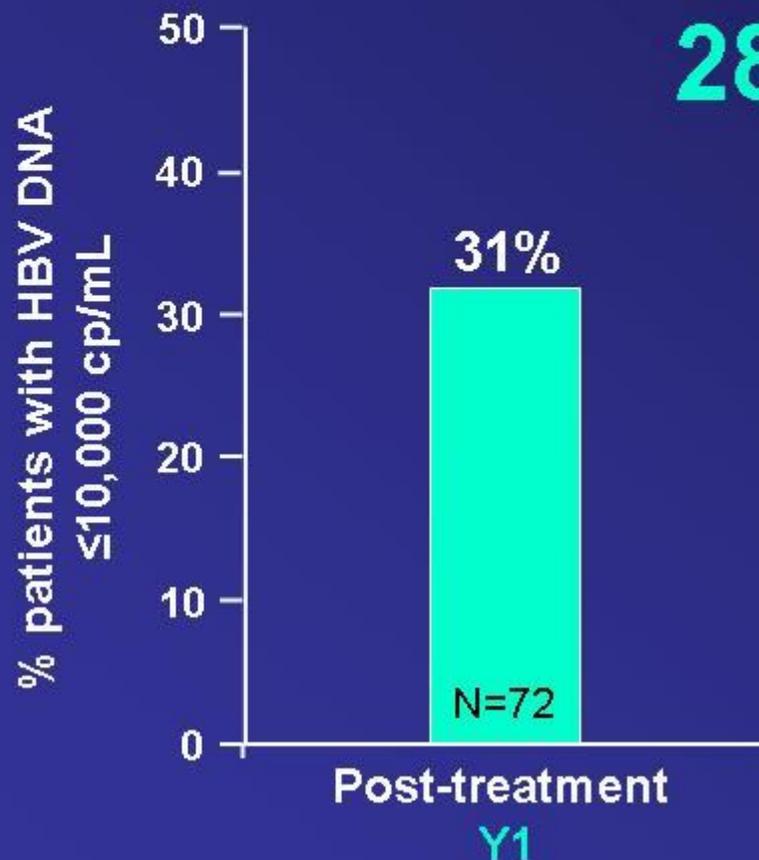
Lau et al. New Engl J Med 2005; Lau et al. EASL 2006

HBsAg clearance increases post-treatment after finite PEG-IFN therapy



***30%** of patients who achieved HBeAg clearance 6 months post-treatment cleared HBsAg 3 years post-treatment (N=19/64)

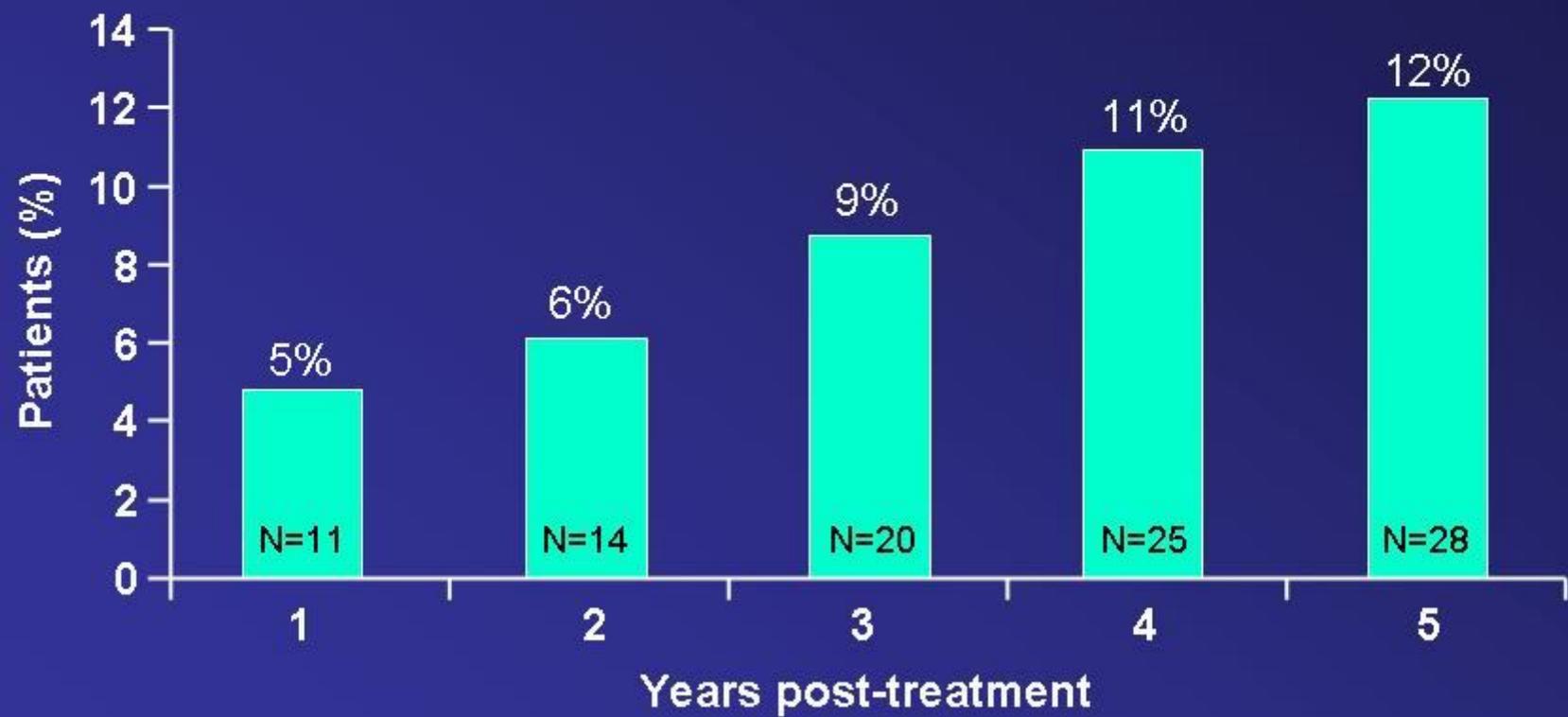
PEG-IFN α 2a delivers sustained immune control that leads to HBsAg clearance



28% of PEG-IFN α 2a patients who achieved HBV DNA $\leq 10,000$ copies/mL at Year 1 post-treatment cleared HBsAg at year 5 (N=20/72)

PEG-IFN α 2a efficacy keeps increasing post-treatment

Increase in HBsAg clearance up to Year 5 post-treatment following a finite course of PEG-IFN α 2a \pm lamivudine (N=230)



Резюме:

- Предикторы ответа различны в зависимости от стратегии лечения
- Достижение цели устойчивого иммунного контроля возможно с завершением курса терапии
- Проведение 48-недельного курса PEG-IFN ведет к устойчивому иммунному контролю у 1 из 3 пациентов
- Устойчивый иммунный контроль – ключевая ступень по направлению к HBs Ag сероконверсии

Finite course of treatment avoids long-term costs

- ▶ PEG-IFN offers a finite course of treatment versus potentially life-long therapy with NAs^{1,2,3}



Резюме:

- С учетом отсутствия в настоящее время на белорусском фармацевтическом рынке зарегистрированных **адефовира** и **энтекавира**, в качестве стартовой терапии (у пациентов, которые никогда ранее не получали лечение по поводу вирусного гепатита В) можно рассматривать **Пег-ИФН**, **телбивудин** и **тенофовир**¹.
- В настоящее время в Республике Беларусь сложилась ситуация, когда большинство пациентов уже имеет в анамнезе курс этиотропной терапии **ламивудином**, в таком случае назначение **телбивудина** имеет смысл, только если курс терапии **ламивудином** не достиг длительности в 24 недели (с непрерывным переходом с **ламивудина** на **телбивудин**), в противном случае вероятность перекрестной резистентности достаточно велика, и такая терапия не принесет ожидаемого результата.
 - В таких случаях предпочтительно назначение **тенофовира**¹, но не вместо **ламивудина**, а в качестве второго компонента терапии (лечение **ламивудином** продолжить).

¹Зарегистрирован для терапии ВИЧ-инфицированных

Efficacy of Switching to Telbivudine in Chronic Hepatitis B Patients Treated Previously with Lamivudine / Safadi Rifaat [et al.] // Liver International. – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 667–675

Резюме:

- Для всех пациентов, с учетом условий назначения, возможен 48-недельный курс Пег-ИФН, поскольку это единственная терапия, которая не вызывает мутаций резистентности.