

МОДУЛЬ 5

Лікування вірусних гепатитів В та С

5.2 Лікування ВГВ

Ірина Боброва
Д.М.Н

2 млрд

з маркерами ВГВ

257 млн

з хронічним
гепатитом В

600 тис

смертей на рік

**«Лікувати необхідного пацієнта у
необхідний час»**

Природний перебіг ВГВ

ФАЗА

НЕ ЛІКУВАТИ

«Імунна
толерантність»

HBsAg+
HBeAg+
ДНК ВГВ +++

ЛІКУВАТИ

«Імунно-
реактивна»

HBsAg+
HBeAg+
ДНК ВГВ ++

«Неактивне
носіїство»

HBsAg+ → HBsAb + (1-3%/рік)
HBeAb +
ДНК ВГВ низький / не визначається

ЛІКУВАТИ

«HBeAg-
негативний»

HBsAg+
HBeAb +
ДНК ВГВ +/-+++

«HBsAg-
негативний»

HBsAb +
ДНК ВГВ + (кров, печінка)
ДНК ВГВ низький / не визначається

Показання до противірусної терапії ХГВ

1

**Біохімічна
активність
Рівень АЛТ**

2

**Вірусологічна
активність
рівень ДНК ВГВ**

3

**Гістологічна
активність і
стадія фіброзу**

Неактивний ХГВ

фаза імунного контролю /толерантності

- HBeAg(+) / (-)
- Нормальний рівень АЛТ
чоловіки: <30 МО/мл, жінки: <19 МО/мл
- ДНК ВГВ < 2000 МО/мл
- повільне прогресування фіброзу $\leq$ F2

Спостереження + моніторинг кожні 24-48 тижнів

Активний ХГВ

- Підвищення АЛТ у двох останніх аналізах з інтервалом 3 місяці:
чоловіки > 30 МО/мл, жінки > 19 МО/мл
- ДНК ВГВ > 2000 МО/мл
- Наявність некрозозапальні зміни печінки або фіброзу або еластичність > 6 кПа

Противірусна терапія для пацієнтів > 30 років за умови ± відсутності протипоказань

Показання до лікування

- Всі HBeAg(+) і HBeAg(-) пацієнти ДНК ВГВ >2000 МО/мл + АЛТ>40 Од/л + некрозозапальна реакція або фіброз
- Компенсований і декомпенсований цироз печінки (ЦП)
- ДНК ВГВ >20 000 МО/мл і АЛТ> 2 норм незалежно від стадії фіброзу
- HBeAg(+) і HBeAg(-) пацієнти з сімейним анамнезом
- Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) або позапечінкові прояви навіть при відсутності інших критеріїв

Показання до лікування

Всім хворим на ХГВ та ЦП, незалежно від рівнів АЛТ, наявності / відсутності HBeAg чи рівнів ДНК ВГВ ; дорослим з ХГВ незалежно від HBeAg-статусу, для яких наявні всі наступні умови:

- відсутні клінічні ознаки ЦП;
- вік до 30-ти років включно;
- мають стійко підвищену активність АЛТ;
- рівень ДНК ВГВ $> 20\,000$ МО/мл;

Особам з позапечінковими проявами ВГВ, в тому числі гломерулонефритом або васкулітом.

Кого лікувати

Пріоритетно

всі дорослі, підлітки і діти з ХГВ і клінічними ознаками компенсованого або декомпенсованого ЦП (або ЦП на основі $APRI > 2$ у дорослих) незалежно від рівня АЛТ, статусу HBeAg чи рівня ДНК ВГВ.

Рекомендовано

дорослих з ХГВ без клінічних ознак ЦП (або на основі $APRI \leq 2$ у дорослих) віком понад 30 років зі стійкими анормальними рівнями АЛТ і високим рівнем реплікації ВГВ (ДНК ВГВ $> 20\,000$ МО/мл), незалежно від статусу HBeAg.

Поточні цілі

Супресія вірусу

Сероконверсія по HBeAg

Нормалізація АЛТ

HBsAg зникнення

Поліпшення стану печінки

Профілактика ЦП

Припинення терапії

Профілактика ГЦК

Головна ціль

Зцілення

Виживання

Короткочасні

Довготривалі

?

Ідеальні кінцеві точки

Стійке зниження або зникнення HBsAg

±

Сероконверсія анти-HBsAg

HBsAg+ пацієнти

HBsAg сероконверсія

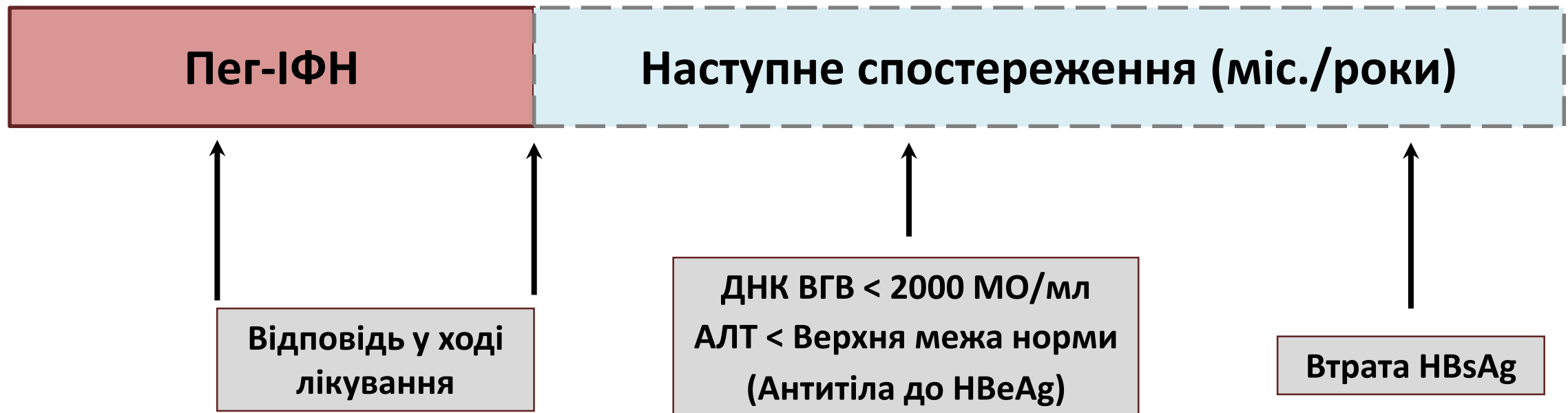
Зниження ДНК ВГВ, нормалізація FKN

HBsAg- пацієнти

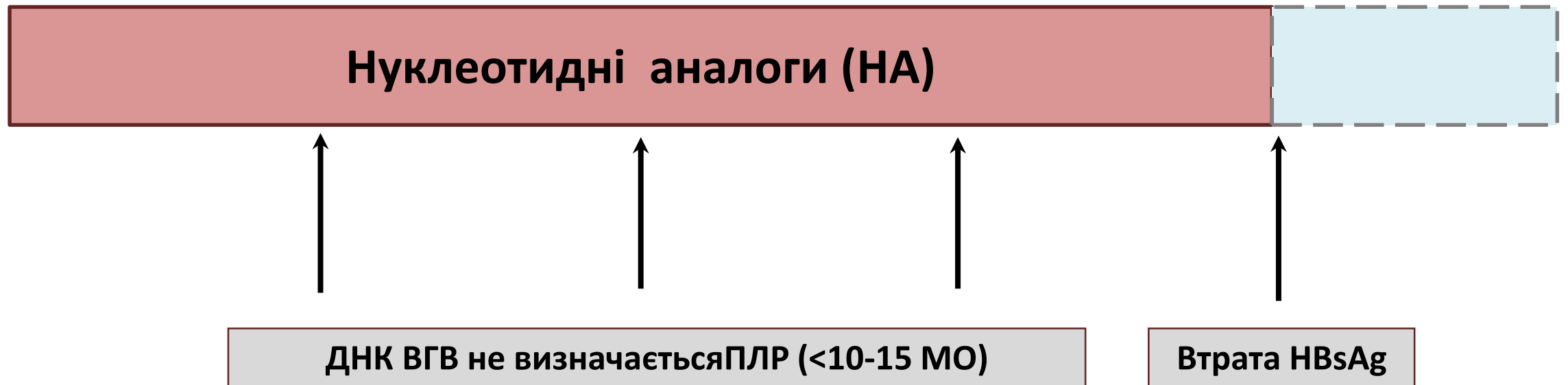
Супресія ДНК ВГВ до низького (<2000 ОД/мл) або рівня, що не визначається

Нормалізація АЛТ

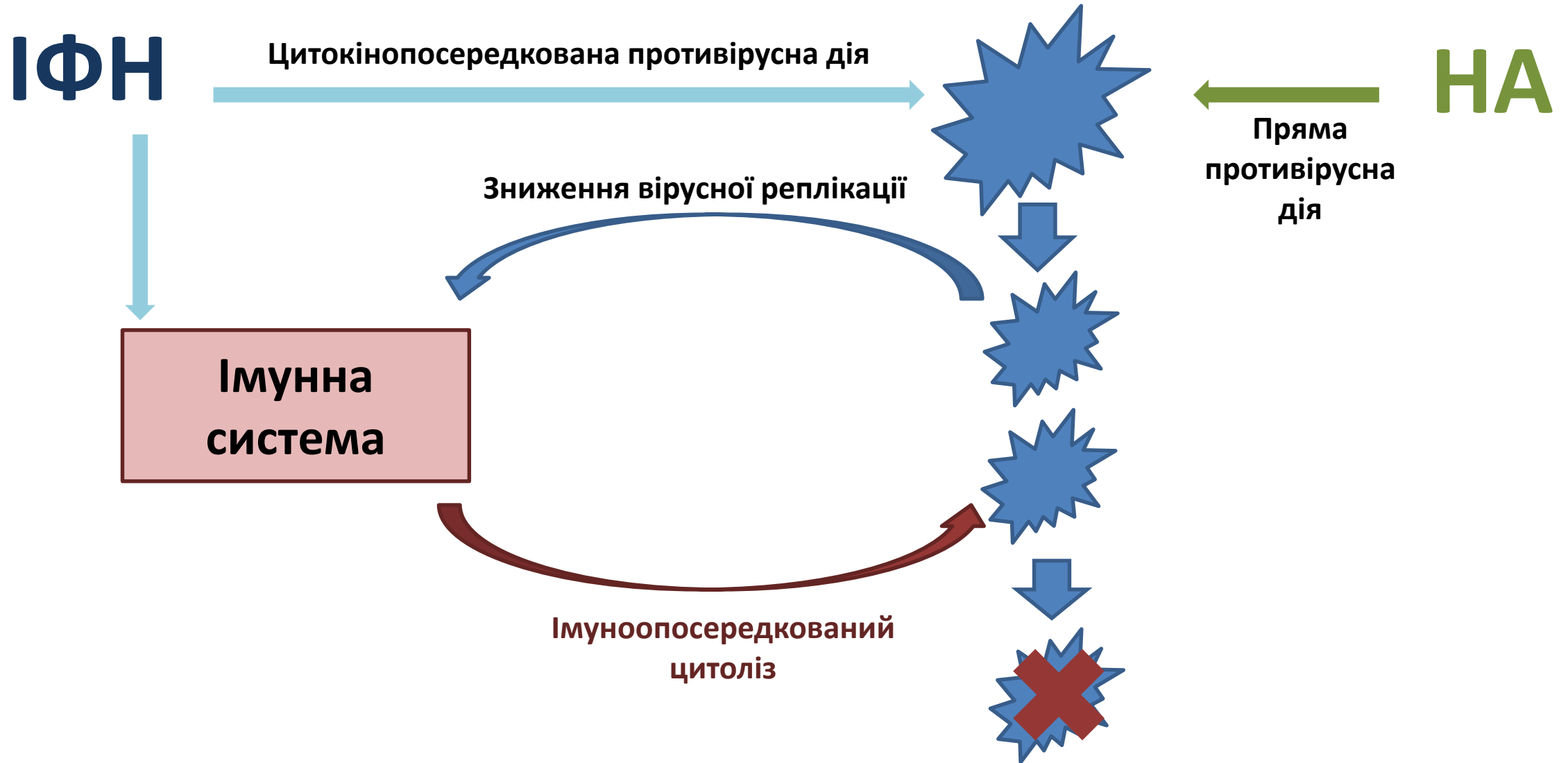
Короткочасне «радикальне» лікування



Тривале «супресивне» лікування



Механізми дії ІФН і НА



Ефекти препаратів інтерферону

1

Противірусний

2

Протипухлинний

3

Імуномодуючий

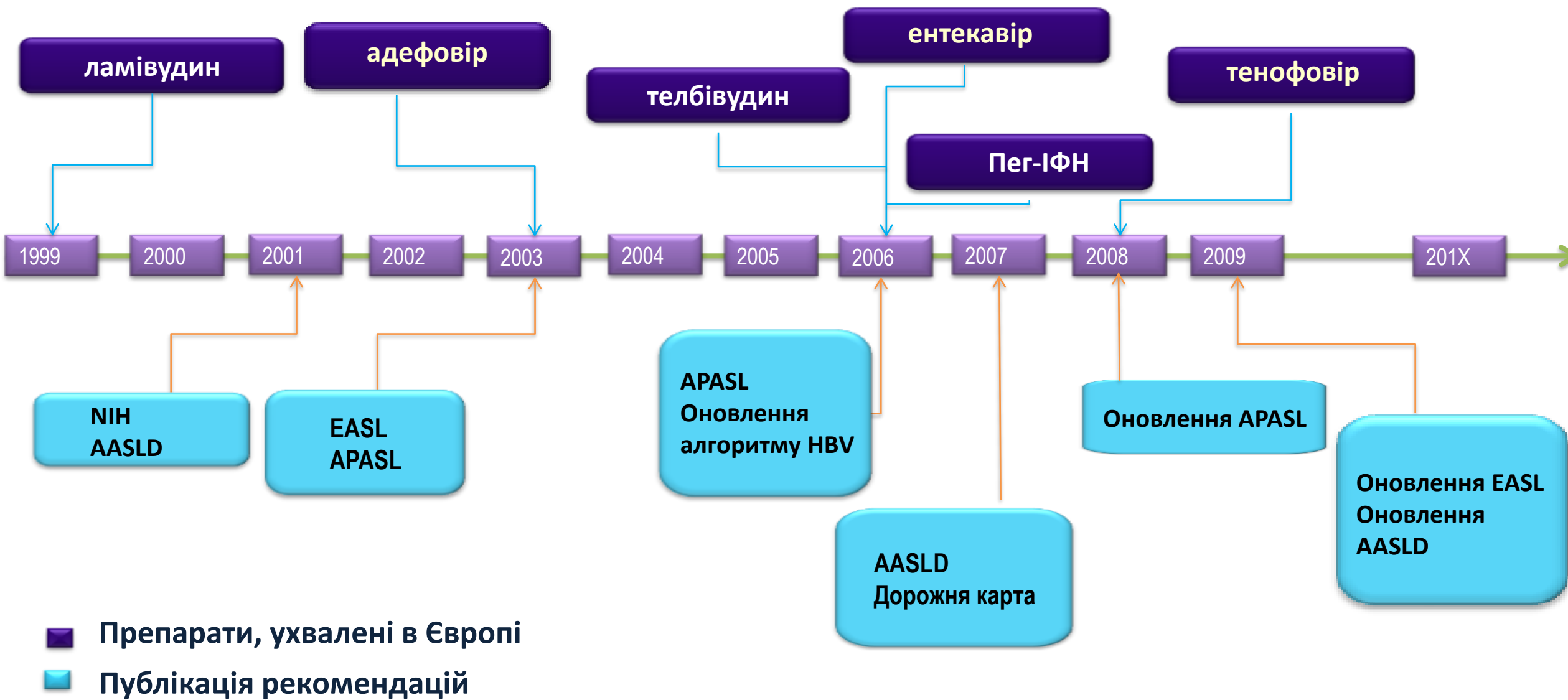
4

Антипроліферативний

5

±Антибактеріальний

Розробка противірусних препаратів і еволюція рекомендацій по лікуванню ХГВ



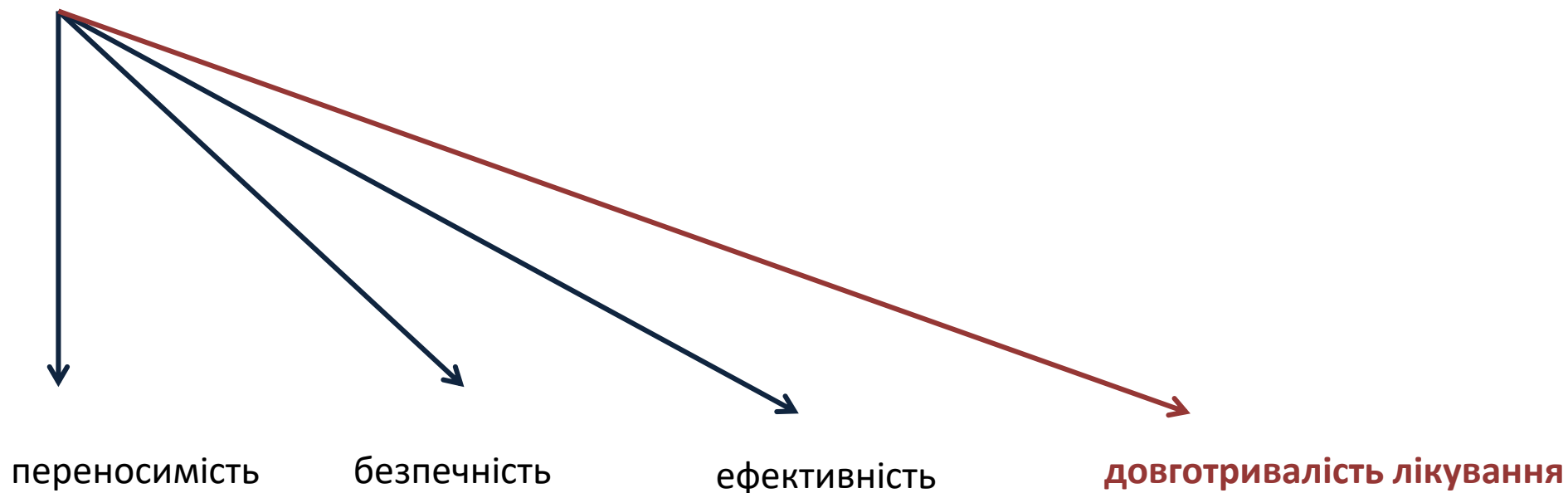
Пег-ІФН альфа

1. Протівірусна та імуномодуюча дія
2. Терапія з лімітованим терміном
3. Імунна відповідь та зцілення

Нуклеотидні аналоги (НА)

1. Протівірусна дія

2. Вірусна супресія



Препарати для лікування ХГВ

Нуклеотидні аналоги

Пег-ІФН

- ентекавір
- телбівудин
- тенофовір
- ламівудин
- адефовір
- емтрицитабін
- Тенофовіру алафенамід

пегільований
інтерферон $\alpha 2a$

ІФН пригнічує

- Реплікацію вірусу
- Транскрипцію вірусу
- Трансляцію вірусу
- Інфікування незаражених клітин

Типи Пег-ІФН

Альфа-2a

40 KD

Більш тривалий період
напіввиведення

Показаний для лікування ВГВ

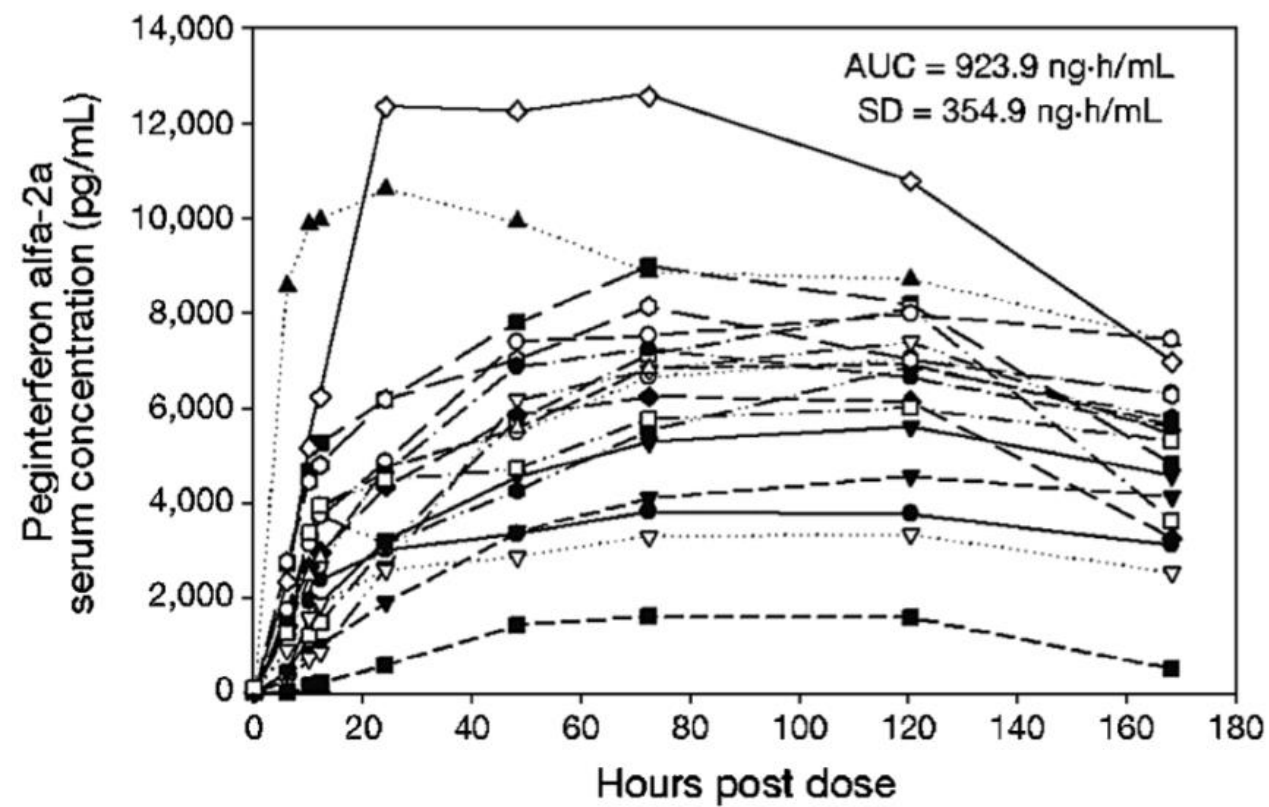
Альфа-2b

12 KD

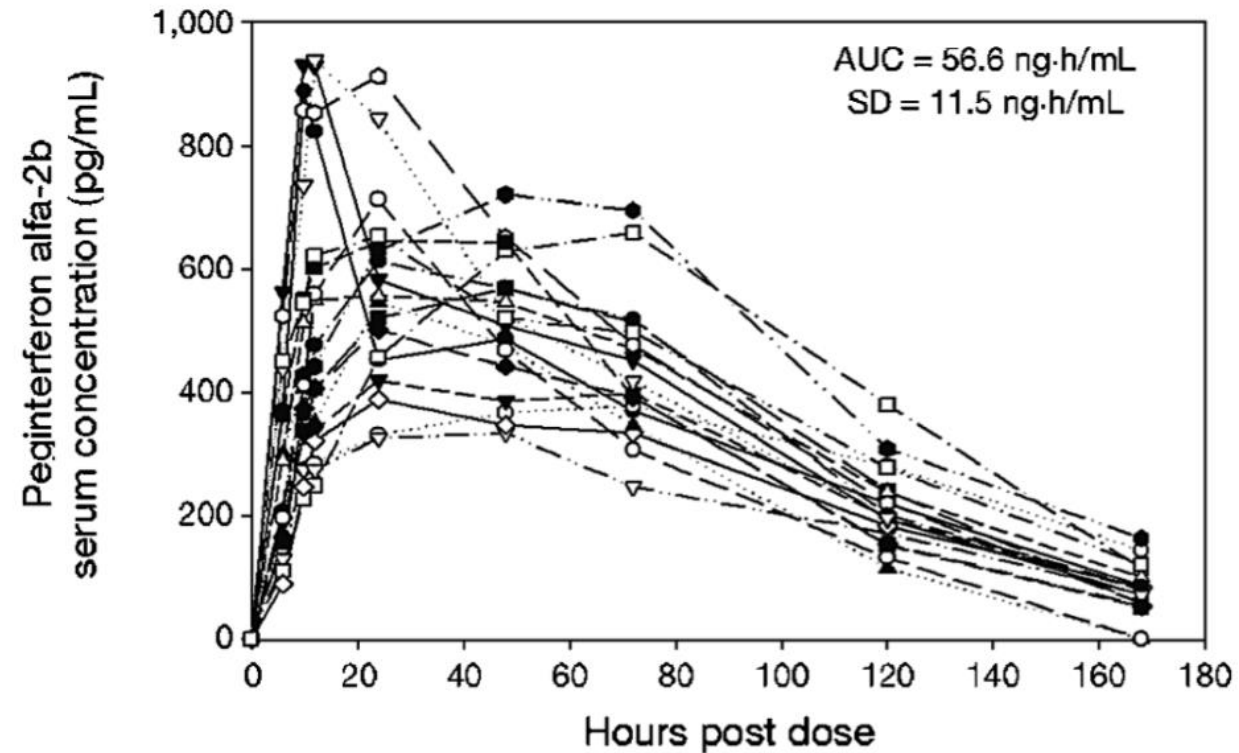
Доза залежить від ваги
Більш короткий період
напіввиведення

Не показаний для лікування
ВГВ в більшості країн Європи

Альфа-2а



Альфа-2b



Перша лінія лікування ХГВ –

48-тижневий курс ПЕГ-ІФН альфа -2а за відсутності протипоказань

Протипоказання

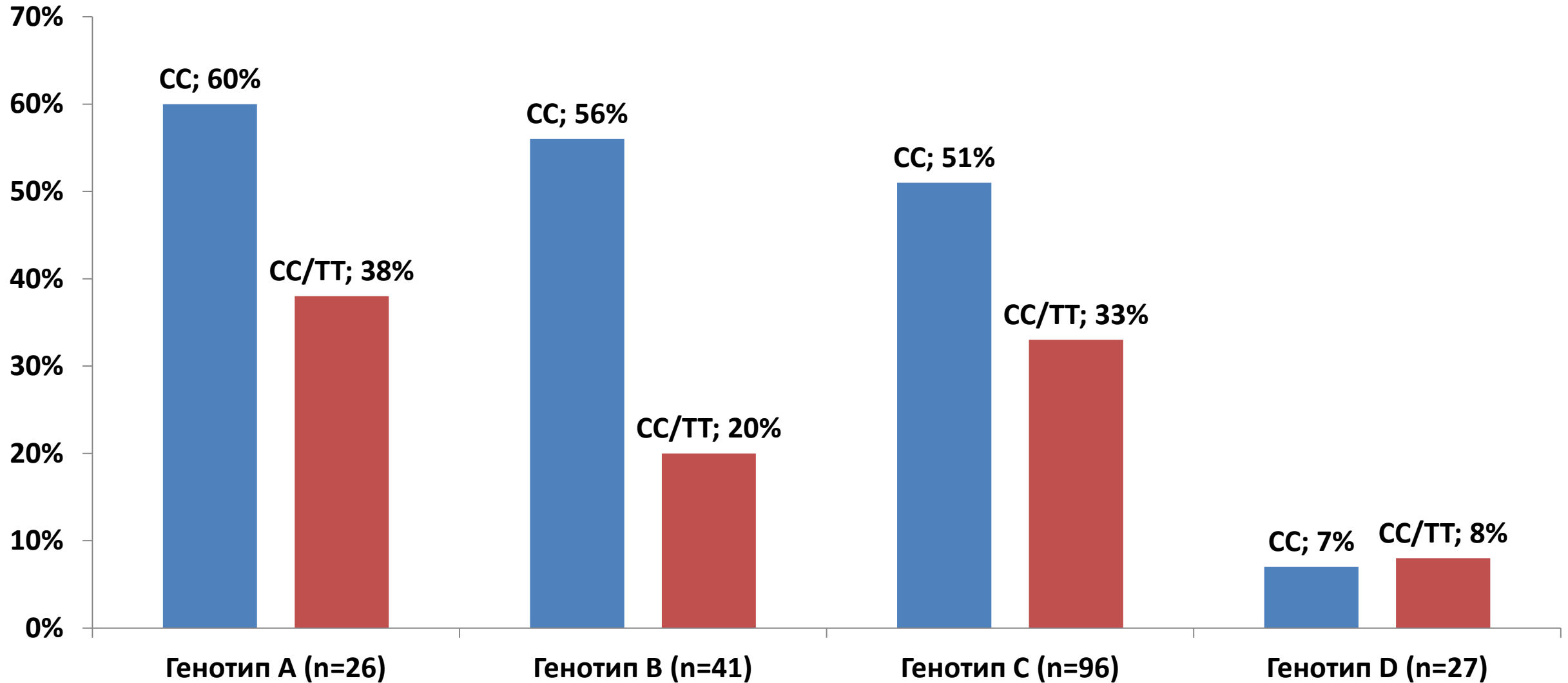
- Вагітність
- Хіміотерапія
- Декомпенсований цироз печінки
- Гостра інфекція
- Аутоімунні захворювання
- Тяжка депресія або психоз

Предиктори стійкої вірусологічної відповіді на лікування Пег-ІФН альфа-2а

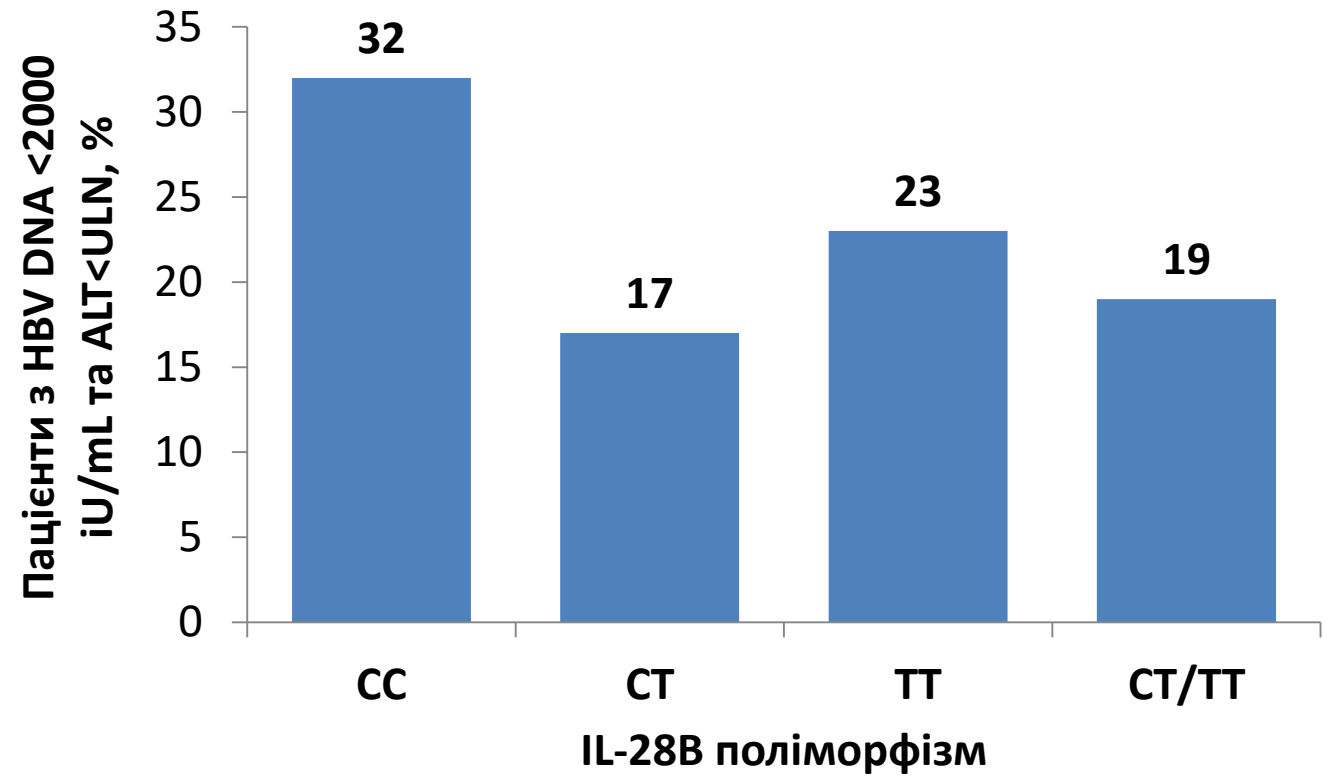
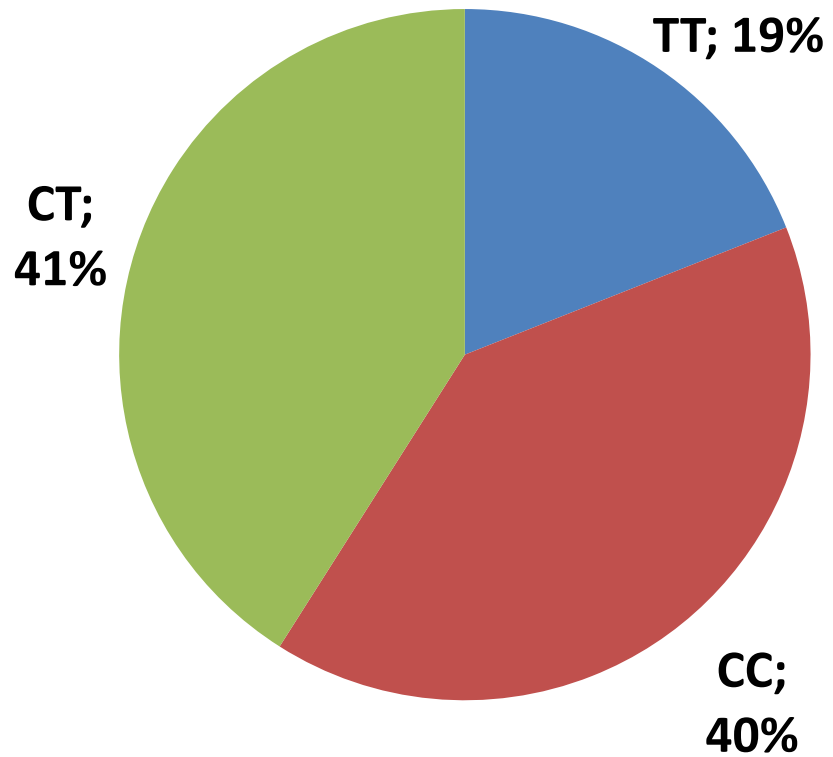
НВеАg + пацієнти

- Низький рівень HBsAg
- Високий рівень АЛТ ($\geq 2 \times \text{ULN}$)
- Низьке вірусне навантаження (HBV DNA $< 2 \times 10^8$ IU/mL)
- HBV генотип (A > B > C > D)
- Жіноча стать

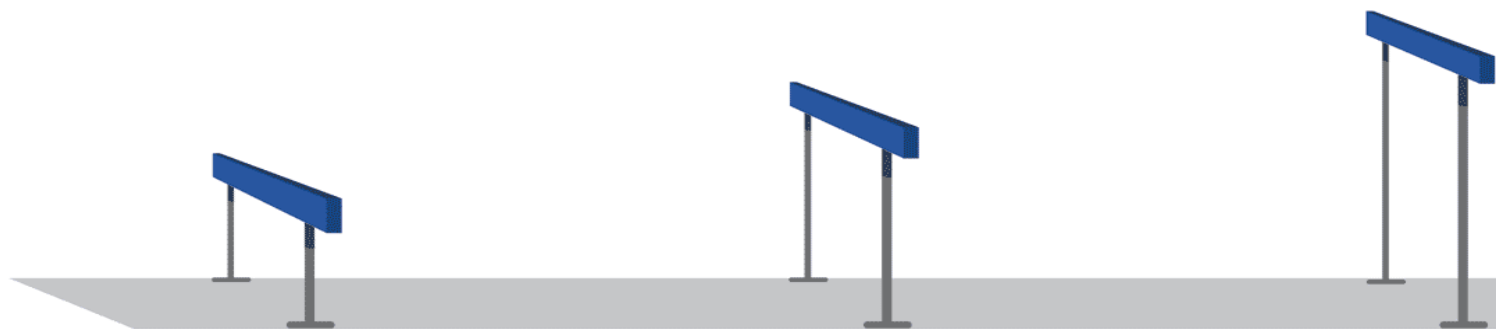
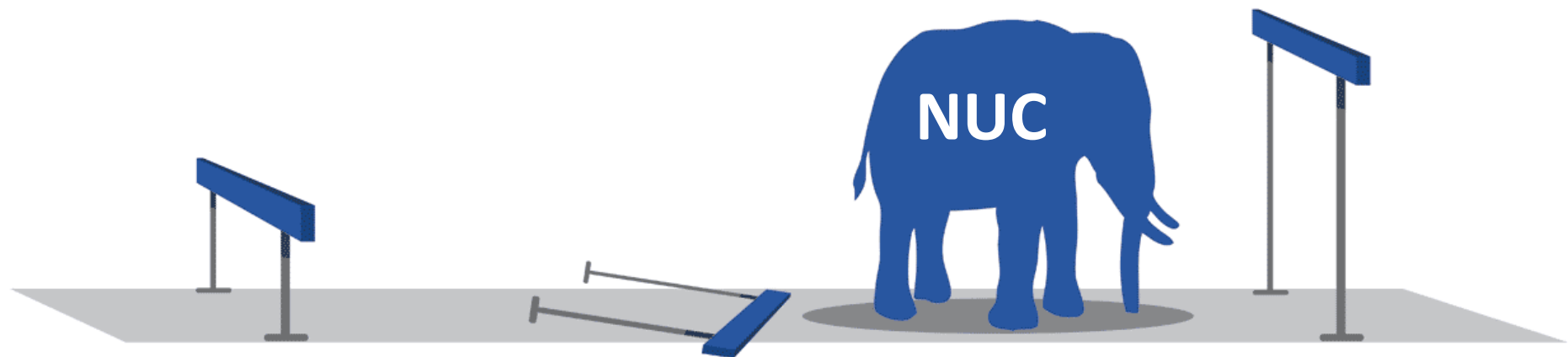
IL28B, прогнозована відповідь на терапію Пег-ІФН залежно від генотипу



IL-28B поліморфізм



Перешкоди для лікування ХГВ

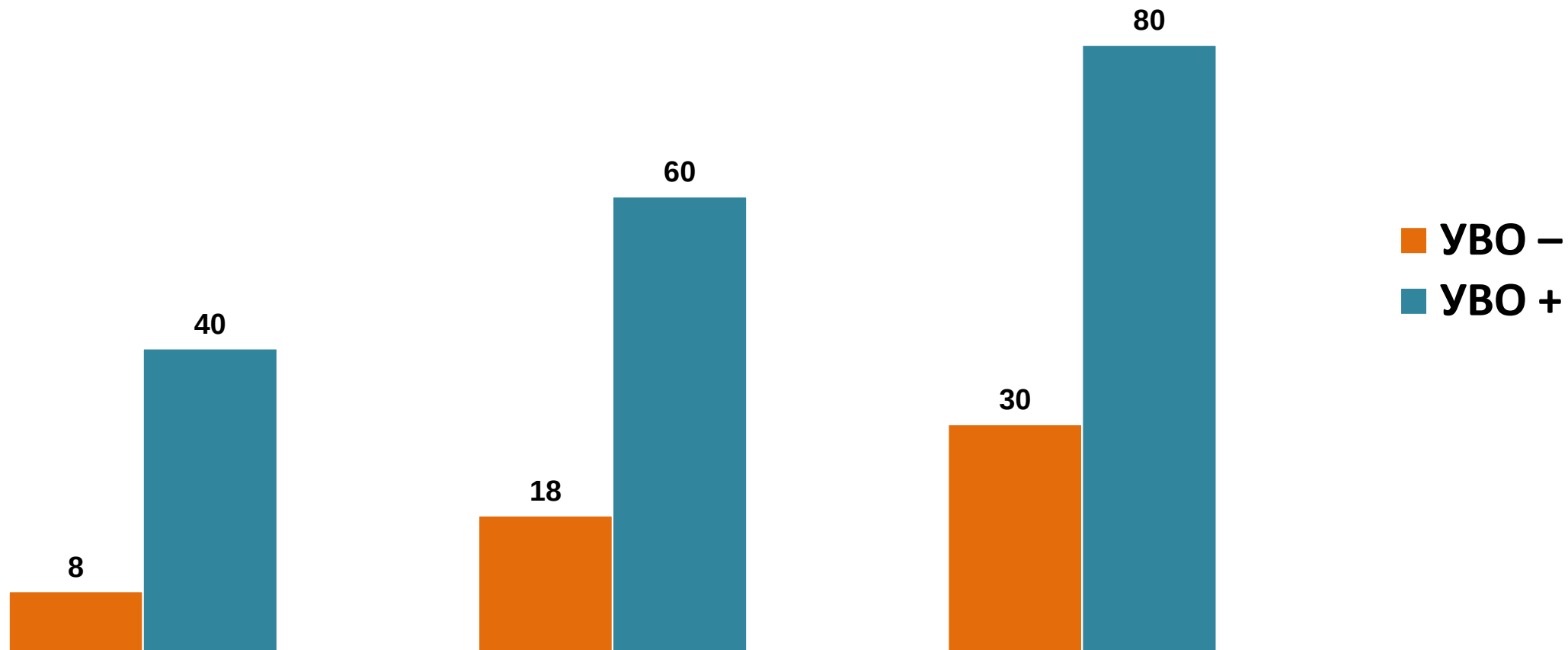


HBV-DNA
супресія

Втрата
HBeAg

Втрата
HBsAg

Сероконверсія, %



97 пацієнтів (HBeAg+) отримали ІФН-терапію. Спостереження тривало 4–20 р.

УВО – стійка HBeAg сероконверсія, ДНК ВГВ не визначається

Алгоритм лікування хворих на ХГВ HBeAg+ із компенсованим захворюванням печінки

Перша лінія

Пег-ІФН- α 2а, курс лікування 48 тижнів

Відсутність відповіді: якщо через 24 тижні рівень HBV-DNA знизився $<$ менш 2 log10 МО/мл і/або, якщо HBsAg $>$ більше 20 000 МО/мл.

Друга лінія

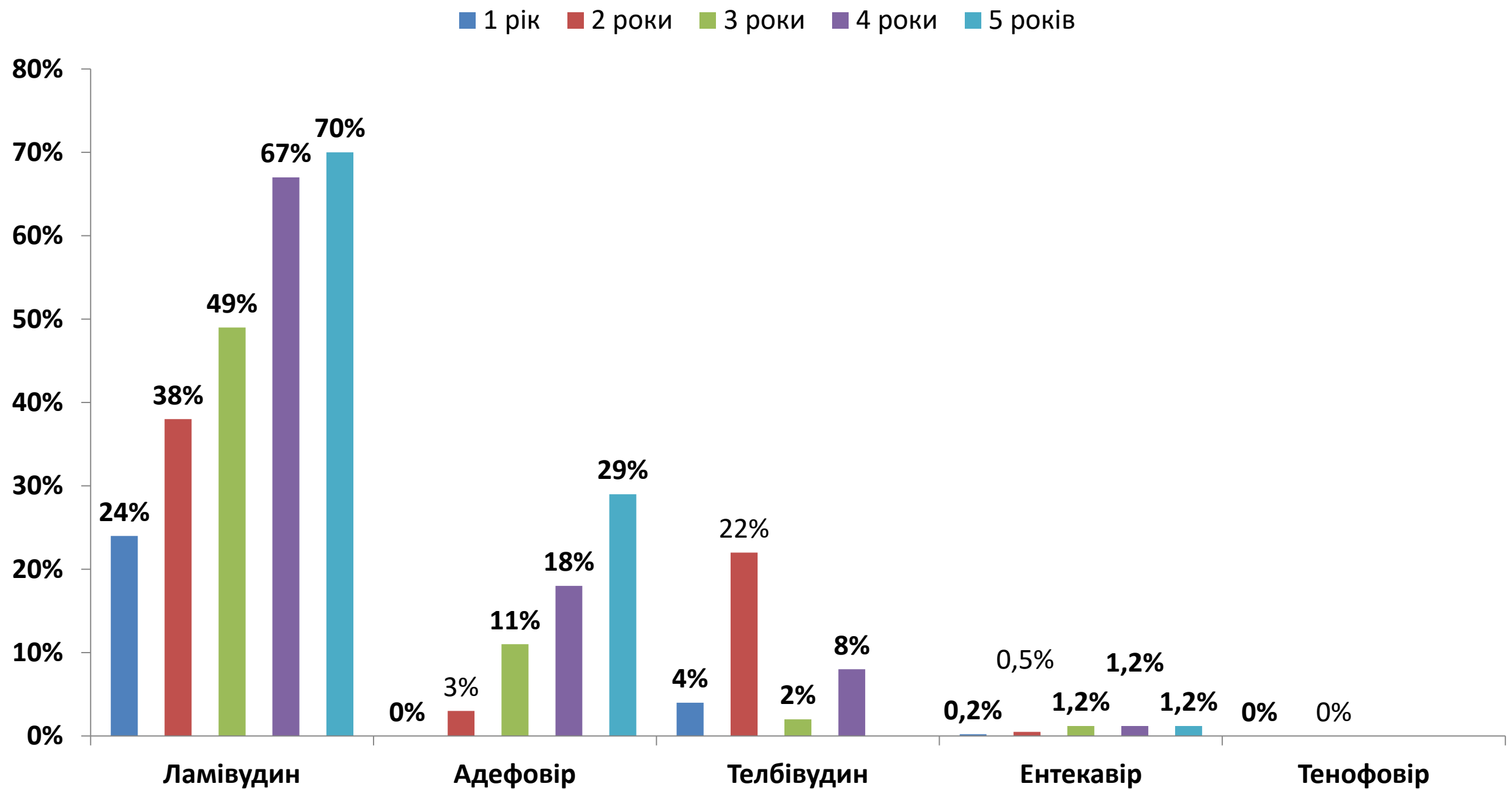
Тенофовір (відсутність HBeAg сероконверсії). Альтернативний препарат другої лінії – Ентекавір (хвороба з наявністю протипоказань або непереносимість)

Третя лінія

Зміна тенофовіру на ентекавір або навпаки, коли **ДНК ВГВ+** на 48 тижні противірусної терапії

Перевага НА при ХГВ:

- Декомпенсований цироз
- Профілактика і лікування реактивації вірусу після трансплантації печінки
- Профілактика і лікування реактивації вірусу внаслідок хіміотерапії
- ХГВ із системними проявами
- Фульмінантний гепатит



Терапія «наївних» пацієнтів з ХГВ

AASLD-2015

- Пег-ІФН
- Ентекавір
- Тенофовір

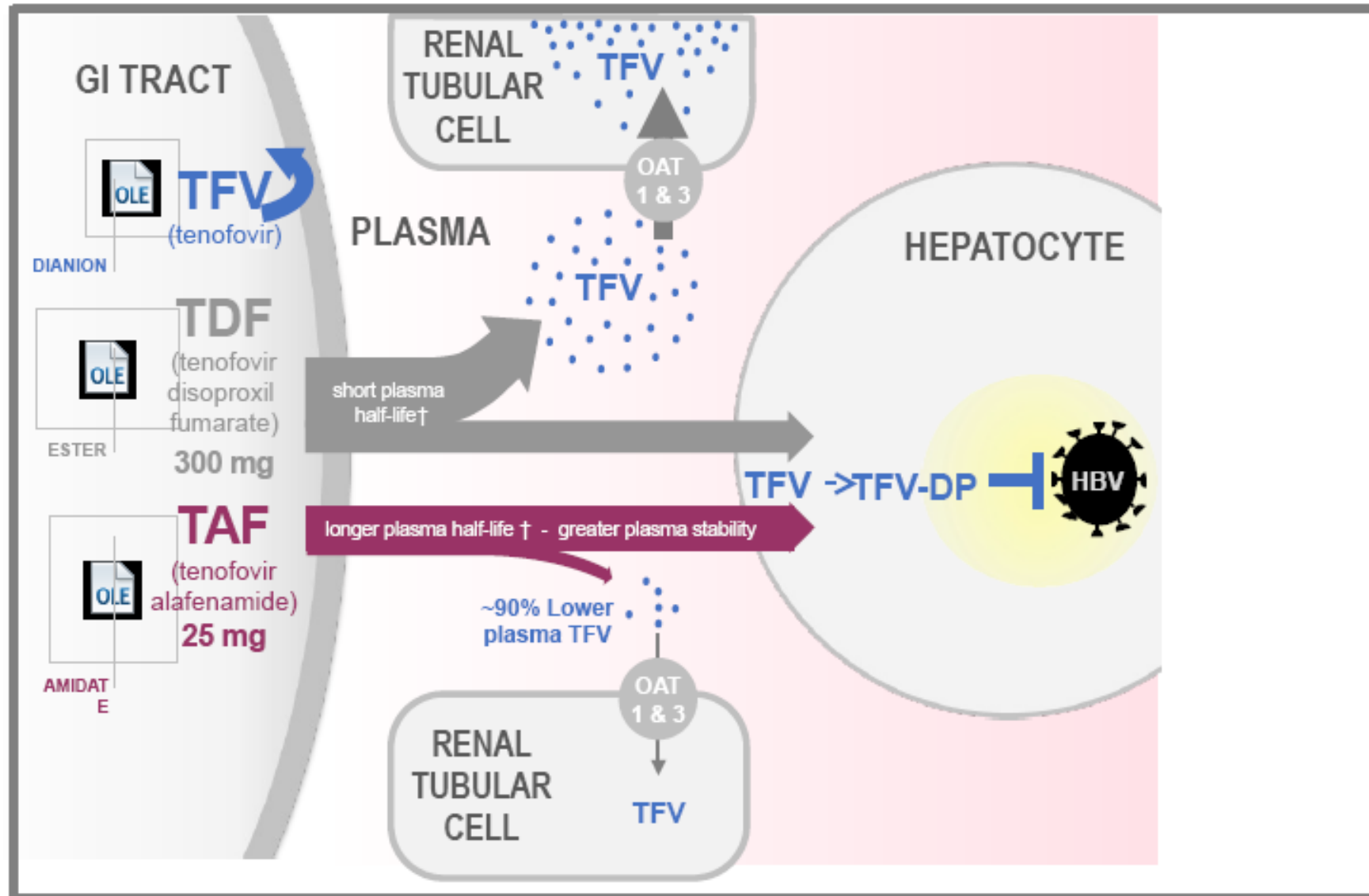
EASL-2017

- Ентекавір (ETV)
- Тенофовіру
Дизопроксил (TDF)
або Тенофовіру
алафенамід (TAF)

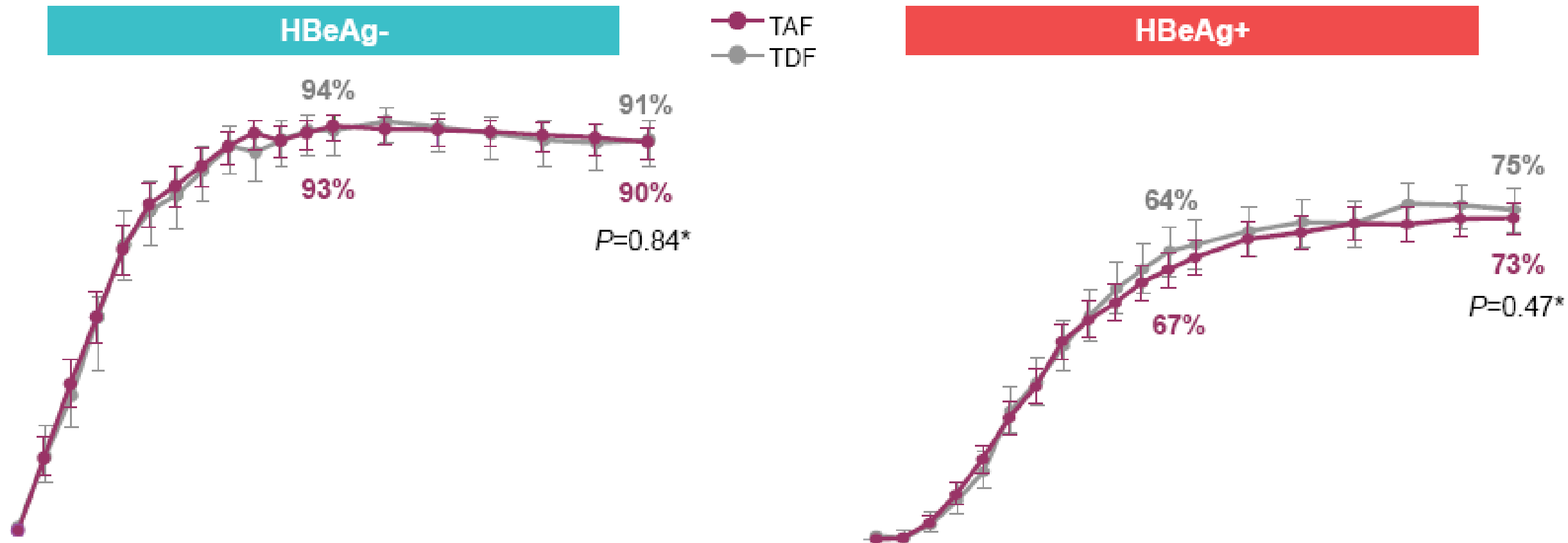
Не рекомендовані:

Ламівудин, Адефовір,
Телбівудин

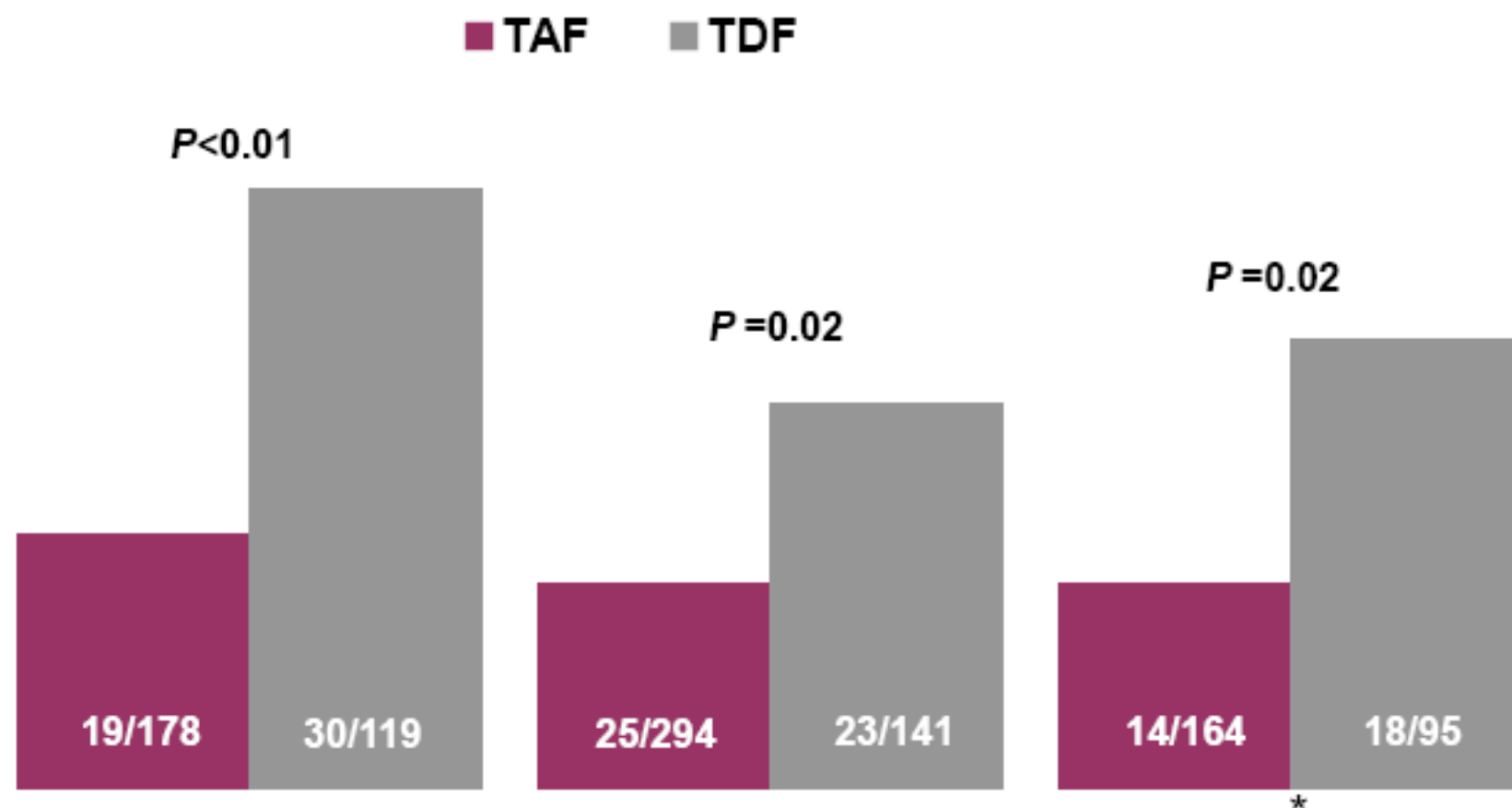
Тенофовіру Алафенамід – ТАФ



Дослідження TAF vs TDF



CKD Stage Decline at Week 96 by Risk Factors



CHB patients with known risk factors for CKD showed smaller declines in their CKD stage with TAF vs TDF

Розвиток ХГВ

80-90%

У дітей,
інфікованих у
грудному віці

20-50%

У дітей, інфікованих
у віці 1-5 р.

Лікування ХГВ у дітей

Уніфікований клінічний протокол
«Вірусний гепатит В у дітей»
від 21.06.2016 р. №613

Лікування ХГВ у дітей

1 лінія

ІФН-а з 12-міс. віку:

НВе+поз. – 24 тижні

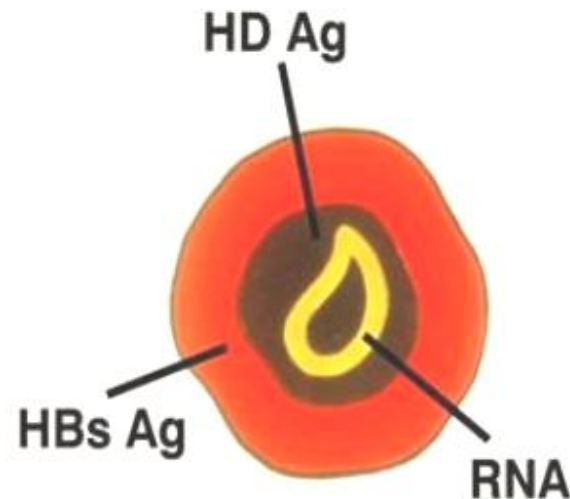
НВе-негат. – 48 тижні

2 лінія

Тенофовір / Ентекавір.

Вірус гепатиту D –

Дефектний вірус, що використовує антиген ВГВ та має шляхи передачі, аналогічні ВГВ. Може розмножуватися тільки при наявності ХГВ.



Сучасна терапія ХГD / РНК ВГD+

1

Монотерапія
Пег-ІФН-а 2а
180 мкг на
тиждень
≥ 48 тижнів
(72-96 тижнів)

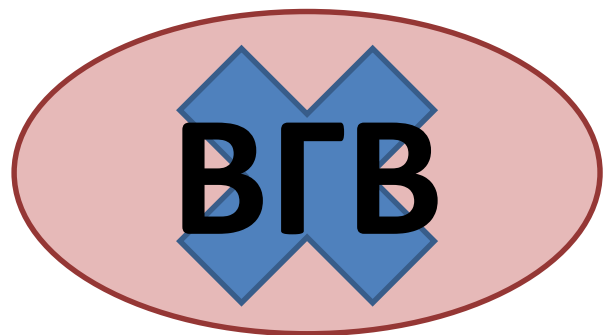
2

Монотерапія
Пег-ІФН-а 2b
1,5 мкг/кг
на тиждень
≥ 48 тижнів

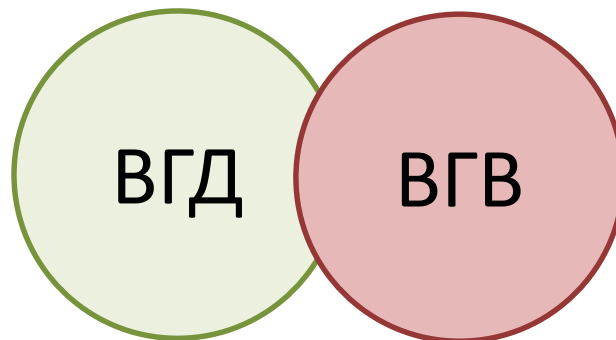
3

Комбінована
терапія
Пег-ІФН+НА

Нові терапевтичні опції для лікування ХГД



Противірусні
препарати проти
ВГВ



Пег-ІФН
MirccludexB Пег-ІФН-
REP 2139 (NAPs)



Лонафарніб (Пег-ІФН)

Принцип «дорожньої карти»



Лікування: AASLD-2015

Препарати	Дорослі	Небажані ефекти / НЕ	Моніторинг протівірусної терапії
- <u>Пег ІФН-2а</u> / - ІФН а2b/діти	180 мкг/тиж.	-Грипоподібні симптоми, гематологічні, інф., аутоімунні й інші НЕ. -Анорексія, втрата ваги	-ЗАК (кожний міс.); -ТТГ (кожні 3 міс.); -клінічний моніторинг ускладнень
-Ламівудин	100 мг/день ≥2 лет	-Панкреатити -Лактоацидоз	За пок.: амілаза і молочна кислота
-Телбівудин	600 мг/день	-Підвищення креатин-кінази і міопатія -Периферійна нейропатія - Лактоацидоз	3 урахуванням клініки
-Ентекавір (не зареєстрований в Україні)	0.5 или 1.0 мг/д	- Лактоацидоз	3 урахуванням клініки
-Адефовір (не зареєстрований в Україні)	10 мг/день	- Гостра ниркова недостатність. - Синдром Фанконі -Нефрогенний діабет - Лактоацидоз	-Кліренс креатиніну, -Фосфор (сироватка), -Глюкоза і білок (сеча) ±Щільність кісток
-Тенофовір	300 мг/день	- Нефропатія -синдром Фанкони - Остеомаляція - Лактоацидоз	-Аналогічно Адефовіру - За пок.— молочна кислота

Моніторинг ефективності та переносимості Пег-ІФН

Вірусологічні дослідження кожні 3 місяці:

- ДНК ВГВ – кількість з чутливістю ПЛР 10 МО/мл
- Активність АЛТ
- HBeAg і анти-HBe
- HBsAg-кількість і анти-HBs

Контроль переносимості:

- ЗАК – щомісяця
- ТТГ – кожні 3 місяці

Кінетика рівня HBsAg (МО/мл) для оцінки:

1

Ефективності
препарату

2

Пригнічення
віремії

3

Можливості
більш
жорсткого
контролю ВГВ
(зникнення
HBsAg)

**Моніторинг пацієнтів, що отримують
Ентекавір (ETV), Тенофовіру дизопроксил
(TDF) або Тенофовіру алафенамід (TAF)**

Рекомендовано

кожні 3 місяці:

АЛТ і ДНК ВГВ з чутливістю ПЛР 10 МО/мл

кожні 3-6 місяців:

HBsAg і анти-Hbe , HBsAg-кількість і анти-
HBsAg

Пацієнти з ризиком ниркової патології на НА і всі пацієнти на Тенофовірі

моніторинг нирок з визначенням клубочкової фільтрації:

- перші роки – кожні 3 місяців
- надалі – кожні 6 місяців

Моніторинг рівня фосфору (3-6 міс.)

± аналіз сечі

± щільність кісток.

Пацієнти на TDF з ризиком розвитку ниркової патології

перехід на ETV або TAF

Очікувані відповіді на противірусну терапію ХГВ

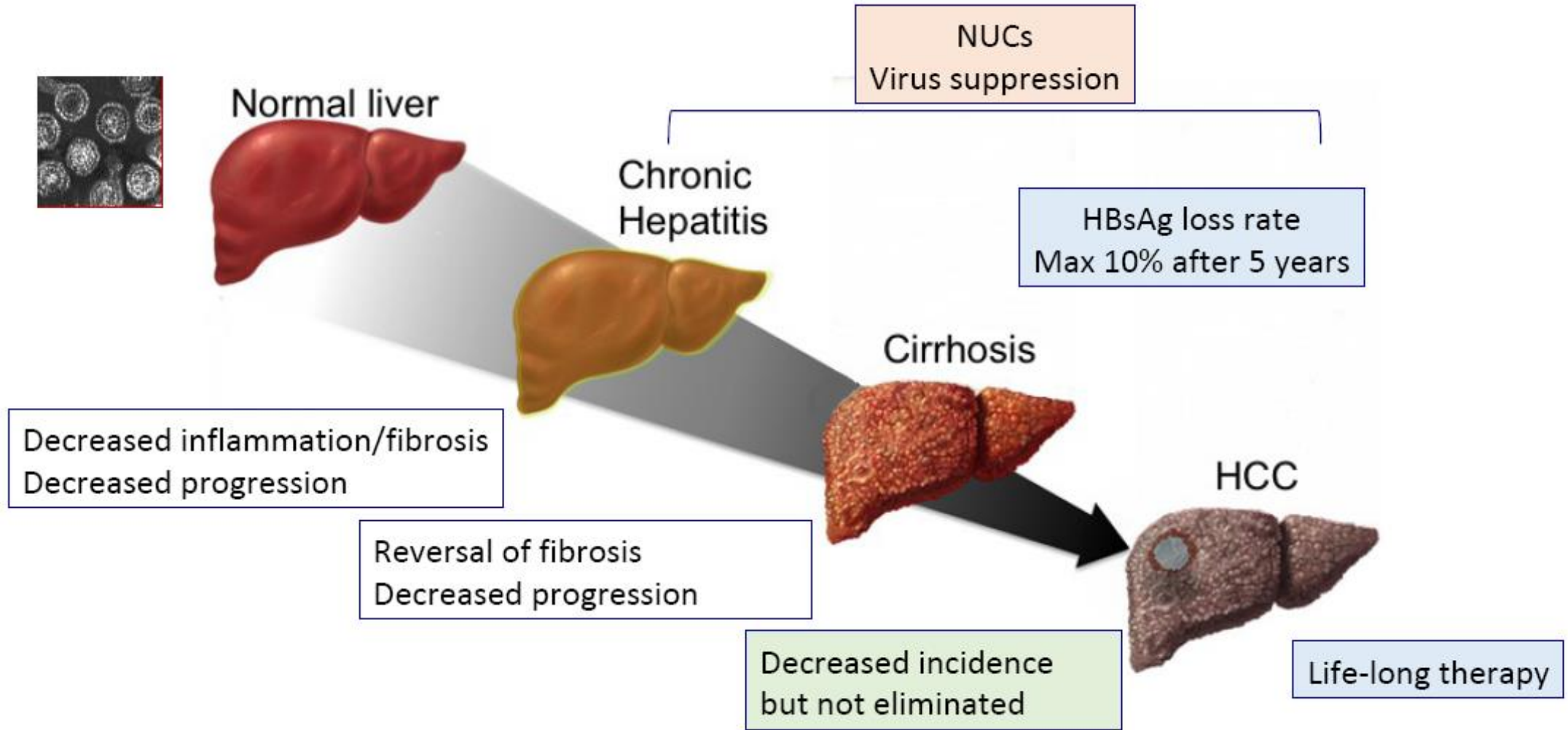


Вірусологічна відповідь – DNA(-)

Серологічна – $\pm$ сероконверсія HBeAg / сероконверсія HBsAg

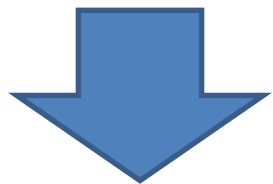
Біохімічна – нормалізація АЛТ

Гістологічна – регрес фіброзу



Терапія, заснована на відповіді

Визначити
потенційного
респондера (PPV)



Продовжити
терапію

Визначити нон-
респондера (NPV)



Стоп терапія



Змінити стратегію?

Вірусологічна відповідь на Пег-ІФН

- **Позитивна**, якщо через 6 місяців після 12-місячної терапії ДНК ВГВ $< 2\,000$ МО/мл;
- **Стійка**, якщо через 12 місяців після кінця терапії ДНК ВГВ < 2000 МО/мл.

Вірусологічна відповідь на НА

- **НА-терапія:** не визначається ДНК ВГВ з детекцією 10 МО/мл.
- **Відсутність вірусологічної відповіді:** через 3 міс. терапії ДНК ВГВ знизилася $< 1 \log_{10}$, але поз. ДНК ВГВ+ через 12 міс. лікування.
- **Припинення НА:** стійка вірусологічна відповідь – через 12 міс. після кінця противірусної терапії ДНК ВГВ < 2000 МО/мл.