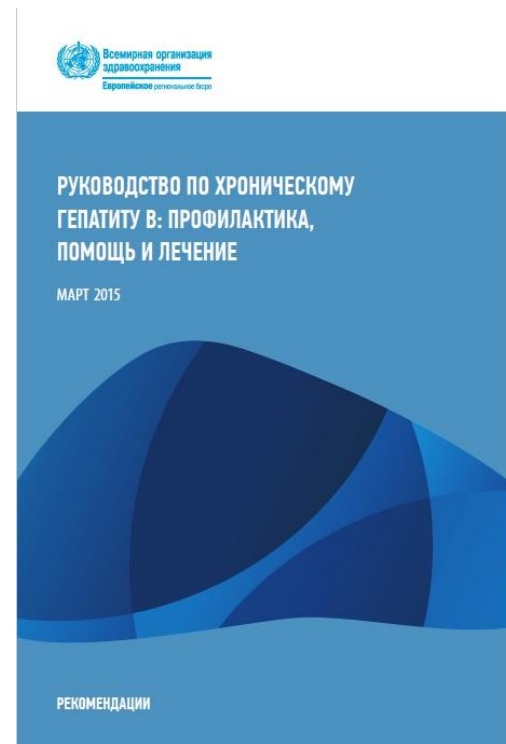


Рекомендации ВОЗ по профилактике, помощи и лечению людей с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В



Обзор рекомендаций по лечению гепатита В:

- Использование неинвазивных методов для стадирования болезни печени
- Кто подлежит лечению?
- Какие режимы терапии использовать? (первой и второй линии)
- Как осуществлять мониторинг? (АРТ, токсичности, ГЦК)
- Когда прекращать лечение?



История вопроса

- Хроническая инфекция, вызванная ВГВ (хВГВ), является значимой причиной заболеваемости и смертности:
 - 240 миллионов человек с хВГВ
 - До 30% случаев – развитие осложнений: цирроза печени и ГЦК
 - 45% случаев ГЦК + 30% случаев цирроза печени вызваны ВГВ
 - Ежегодно умирают 686 000 пациентов
- Глобальная программа по вакцинации грудных детей против ВГВ привела к значительному снижению распространенности этой инфекции.
- Весьма ограниченные возможности для тестирования на ВГВ и низкий охват лечением в СНСД
- Отсутствие рекомендаций по ведению пациентов с гепатитом В в условиях с ограниченными ресурсами

Почему необходимы рекомендации ВОЗ по лечению гепатита В?

- **Действующие рекомендации по ВГВ**
 - EASL (Европейская ассоциация по изучению болезней печени) 2012 г.
 - APASL (Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению болезней печени) 2015 г.
 - AASLD (Американская ассоциация по изучению болезней печени) 2016 г.
- Ряд схожих моментов и некоторые различия в
 - показаниях к назначению лечению
 - выборе противовирусного препарата
 - рекомендациях по эпиднадзору за ГЦК
- Акцент на страны с высоким уровнем доходов и регионы, где обеспечен доступ к тестированию на ВГВ



Отличительные черты рекомендаций ВОЗ:

Отличительная черта	Рекомендации ВОЗ	Другие рекомендации
ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ	Руководители национальных программ	Лечащие врачи
УСЛОВИЯ	<ul style="list-style-type: none">• Страны с низким и средним уровнями доходов• Генерализованная/концентрированная эпидемия• Низкая доступность биопсии печени и анализа на ДНК ВГВ	Страны с высоким уровнем доходов
ПОДХОД НА ОСНОВЕ ФАКТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ GRADE	Принимаются во внимание осуществимость, справедливость, эффективность использования ресурсов	Разная степень использования доказательной базы
ПОДХОД	Подход с позиций общественного здравоохранения	Индивидуализированное лечение

Краткий обзор рекомендаций Руководства по ВГВ

ТЕМА	РЕКОМЕНДАЦИЯ
Стадирование /неинвазивный метод (НИМ)	<ul style="list-style-type: none">▪ APRI-тест – это наиболее предпочтительный НИМ для оценки наличия цирроза печени.▪ Транзиентная эластография или Фибротест могут быть предпочтительными НИМ в условиях, где они доступны, и где стоимость исследования не является серьезным ограничением.
Кто подлежит лечению	<ul style="list-style-type: none">▪ Пациенты с декомпенсированным циррозом или циррозом (клинические критерии или индекс APRI >2), независимо от уровней АЛТ, выявления HBeAg или показателей ДНК ВГВ.▪ Пациенты без цирроза, но со стойким повышением уровней АЛТ +/- продолжающаяся репликация ВГВ (ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл, или HBeAg +).
Терапия первой линии	<ul style="list-style-type: none">▪ Препараты с высоким барьером к резистентности (тенофовир [TDF] или энтекавир [ETV]).▪ ETV для детей в возрасте 2-11 лет.
Неудача лечения	<ul style="list-style-type: none">▪ Переход на TDF, если есть подтверждение устойчивости к ЗТС, ETV, ADF, TBV.
Отмена терапии	<ul style="list-style-type: none">▪ Не допускаются отмена терапии у людей с циррозом печени.▪ При отсутствии цирроза – отмена в индивидуальном порядке (стойкая утрата HBeAg и/или HBsAg, или неопределяемая ДНК ВГВ)
Мониторинг (ответа на лечение/токсичности)	<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Во время или до терапии: ежегодно – АЛТ + ДНК ВГВ (до начала лечения - HBsAg, HBeAg и APRI-тест). Более частый мониторинг требуется при циррозе.</i>▪ Оценка исходной функции почек до начала терапии.
Мониторинг для выявления ГЦК	<ul style="list-style-type: none">▪ УЗИ + АФП каждые 6 месяцев для людей с циррозом и/или ГЦК в семейном анамнезе.

Обновленные рекомендации по лечению людей с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С



Обновления в Руководстве

- Основная рекомендация – использовать противовирусные препараты прямого действия вместо пегинтерферона/рибавирина
- Обзор рекомендаций относительно боцепревира и телапревира
- Предпочтительные режимы терапии в зависимости от генотипа вируса и характеристик пациентов



РУКОВОДСТВО ПО СКРИНИНГУ,
ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЮ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ,
ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

ОБНОВЛЕННАЯ ВЕРСИЯ
АПРЕЛЬ 2016 г.

РУКОВОДСТВО

Действующие рекомендации, включенные в Руководство 2014 г. – тестирование на ВГС

- Серологическое тестирование на ВГС следует предлагать лицам, которые
 - относятся к группам населения с высокой распространенностью ВГС, или
 - сталкивались с риском заражения ВГС/ практиковали рискованные модели поведения
- Анализ нуклеиновых кислот (НАТ) для выявления РНК ВГС следует проводить
 - незамедлительно после получения положительных результатов анализа на антитела к ВГС – для установления диагноза хронической инфекции, вызванной ВГС, и
 - в рамках обследования для начала терапии ВГС

Действующие рекомендации, включенные в Руководство 2014 г. – оценка перед назначением терапии

- Рекомендуется проводить оценку уровней потребления алкоголя для всех людей с инфекцией ВГС с последующим предложением мероприятий по модификации поведения среди людей с уровнями потребления от умеренных до высоких.
- Для оценки степени фиброза печени предлагается отдавать предпочтение тестам на соотношение аминотрансферазы к числу тромбоцитов (APRI-тест) или FIB4 по сравнению с другими неинвазивными и более ресурсоемкими тестами, такими как эластография или Фибротест.
- Необходимо проводить оценку состояния всех взрослых и детей с хронической инфекцией, вызванной ВГС, в том числе, людей, употребляющих инъекционные наркотики, на предмет проведения противовирусного лечения.

Лечение противовирусными препаратами прямого действия (ПППД)

Рекомендация	Сила рекомендации	Качество доказательств
Для лечения людей с инфекцией, вызванной ВГС, рекомендуется использовать схемы с ПППД вместо схем с пегилированным интерфероном и рибавирином	Сильная рекомендация	Среднее
Не рекомендуется применять схемы терапии, содержащие боцепревир или телапревир, для лечения людей, инфицированных ВГС	Сильная рекомендация	Среднее

Особые соображения относительно подгрупп пациентов: Пациентам с ВГС генотипа 3 с циррозом и пациентам с ВГС генотипа 5 и 6 с циррозом и без него в качестве альтернативного варианта лечения по-прежнему рекомендована комбинация софосбувир/пегилированный интерферон и рибавирин.

Определение предпочтительного и альтернативных режимов терапии

1. Оценка безопасности и клинической эффективности схем терапии для разных ВГС разных генотипов
 - Выбор схем с ПППД с сопоставимыми профилями безопасности и эффективности
2. Оценка приемлемости схем терапии для пациентов с учетом их характеристик
3. В целом, «предпочтительными» режимами терапии считаются схемы лечения, характеризующиеся высокой безопасностью и эффективностью, с «высоким» или «средним» уровнем их приемлемости

Рекомендуемые предпочтительные режимы терапии для пациентов без цирроза печени

	Даклатасвир/ софосбувир	Ледипасвир/ софосбувир	Софосбувир/рибавирин
Генотип 1	12 недель	12 недель*	
Генотип 2			12 недель
Генотип 3	12 недель		24 недели
Генотип 4	12 недель	12 недель	
Генотип 5		12 недель	
Генотип 6		12 недель	

* При исходном уровне РНК ВГС $<6 \times 10^5$ можно ограничиться 8 неделями терапии

Продолжительность лечения определялась на основании рекомендаций AASLD и EASL от 2015 г.

Рекомендуемые предпочтительные режимы терапии для пациентов с циррозом печени

	Даклатасвир/ софосбувир	Даклатасвир/ софосбувир/ рибавирин	Ледипасвир/ софосбувир	Ледипасвир/ софосбувир/ рибавирин	Софосбувир/ рибавирин
Генотип 1	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель*	
Генотип 2					16 недель
Генотип 3		24 недели			
Генотип 4	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель*	
Генотип 5			24 недели	12 недель*	
Генотип 6			24 недели	12 недель*	

*При числе тромбоцитов $<75 \times 10^3$ /мкл следует проводить лечение по схемам с рибавирином в течение 24 недель

Продолжительность лечения определялась на основании рекомендаций AASLD и EASL от 2015 г.

Рекомендуемые альтернативные схемы терапии для пациентов без цирроза

	Симепревивир/ софосбувир	Даклатасвир/ софосбувир	Омбитасвир/ паритапревивир/ ритонавир/ дасабувир	Омбитасвирпа ритапревивир/ ритонавир/ рибавирин	Софосбувир/ Пегилированн ый интерферон/ рибавирин
Генотип 1	12 недель		12 недель		
Генотип 2		12 недель			
Генотип 3					
Генотип 4	12 недель			12 недель	
Генотип 5					12 недель
Генотип 6					12 недель

Продолжительность лечения определялась на основании рекомендаций AASLD и EASL от 2015 г.

Рекомендуемые альтернативные схемы терапии для пациентов с циррозом

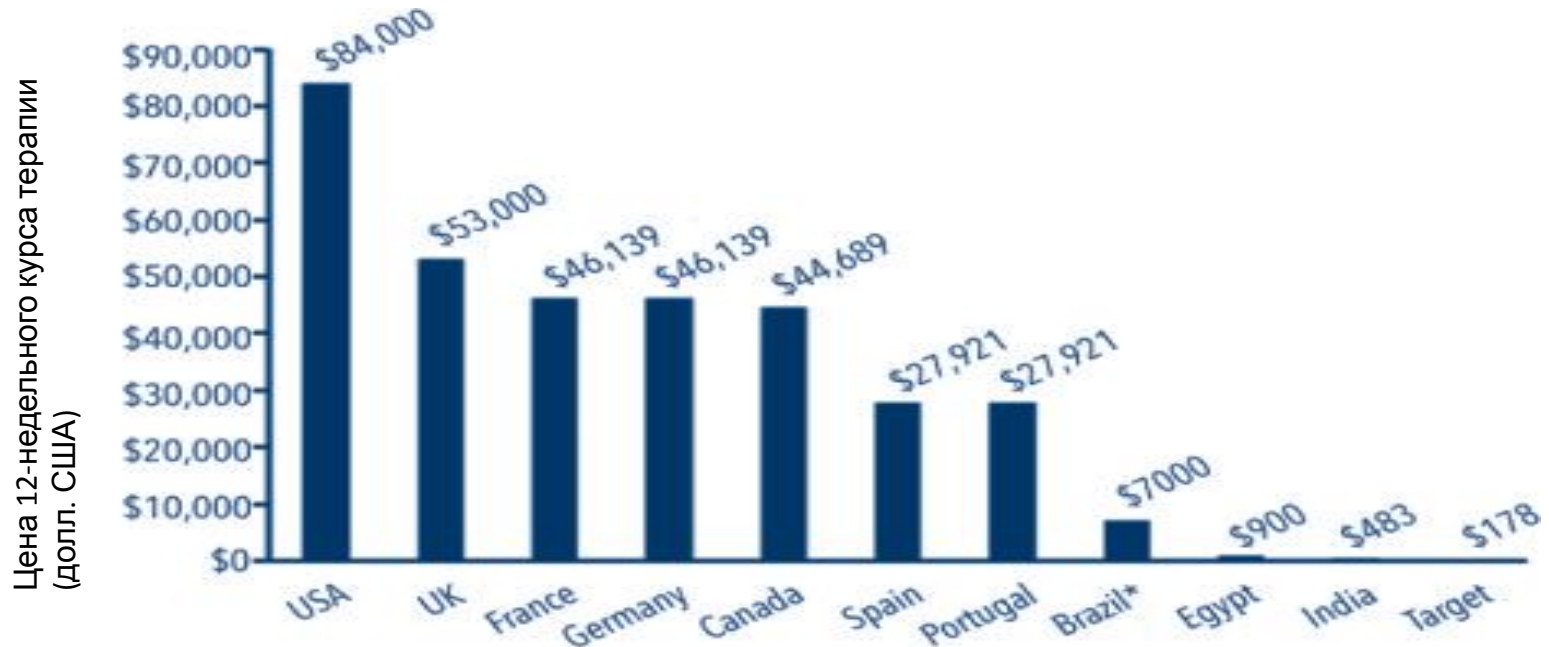
	Симепревивр/ софосбувир	Симепревивр/ софосбувир / рибавирин	Даклатасвир /софосбувир	Софосбувир/ пегилированн ый интерферон/ рибавирин
Генотип 1	24 недели	12 недель		
Генотип 2			12 недель	
Генотип 3				12 недель
Генотип 4	24 недели	12 недель		
Генотип 5				12 недель
Генотип 6				12 недель

Продолжительность лечения определялась на основании рекомендаций AASLD и EASL от 2015

Кого следует лечить?

- Официальной рекомендации по этому вопросу нет
- Для всех людей с инфекцией, вызванной ВГС, следует рассматривать возможность проведения лечения
- Приоритетом должны быть пациенты с повышенным риском:
 - декомпенсации функции печени и летального исхода
 - осложнений
 - стигматизации и дискриминации
 - передачи вируса

Цена на софосбувир в ряде стран



Source: Hill et al. *Journal of Virus Eradication* 2016; 2: 28–31

Выводы

- Убедительная доказательная база для применения ПППД
- ПППД упрощают проведение терапии:
 - Продолжительность терапии сокращается
 - Требуется менее интенсивный мониторинг
- Выбор схемы лечения остается сложной задачей, и одним из барьеров является генотипирование ВГС
- Весьма динамичная ситуация с определением цены на ПППД, но вопросы регистрации остаются проблемными
- Как обеспечить качество этих препаратов