

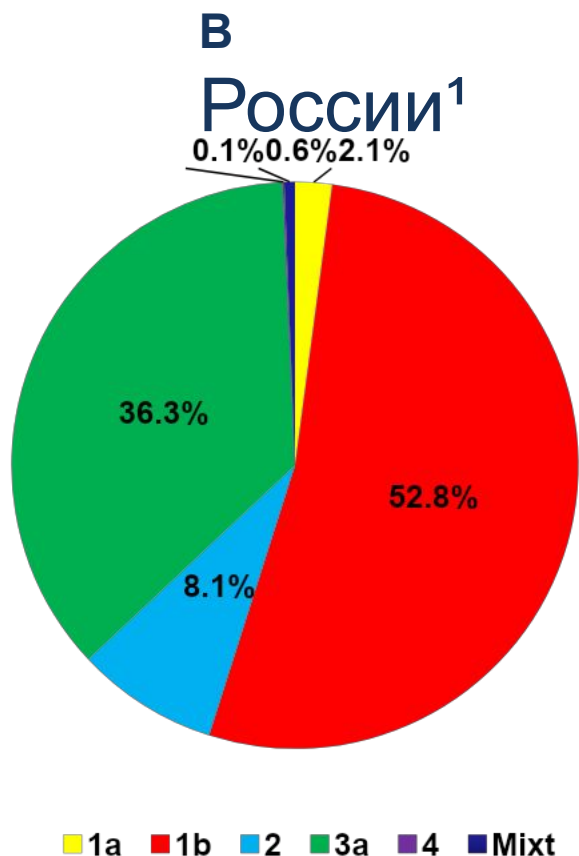


Лечение гепатита С. Применение урсодеззоксихолевой кислоты в гепатологии

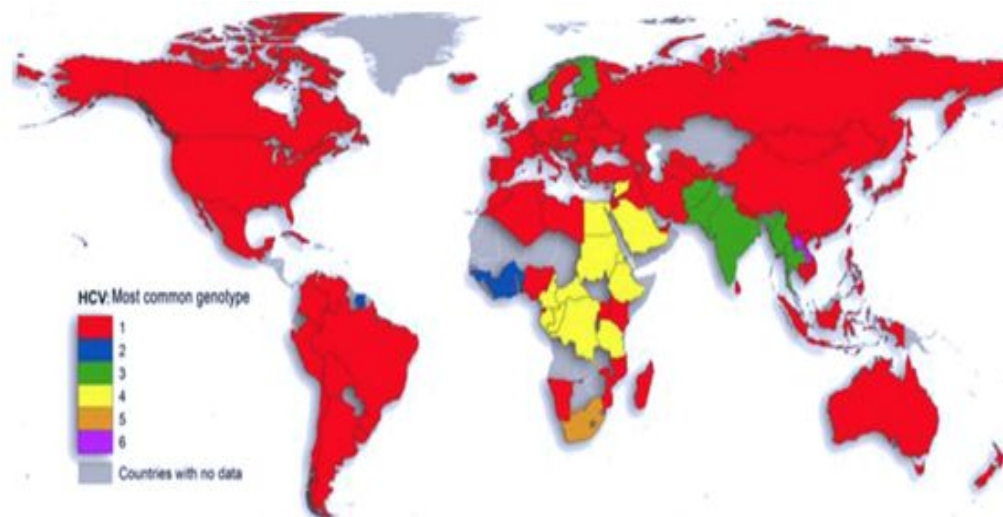
Гармаш И.В.
2016



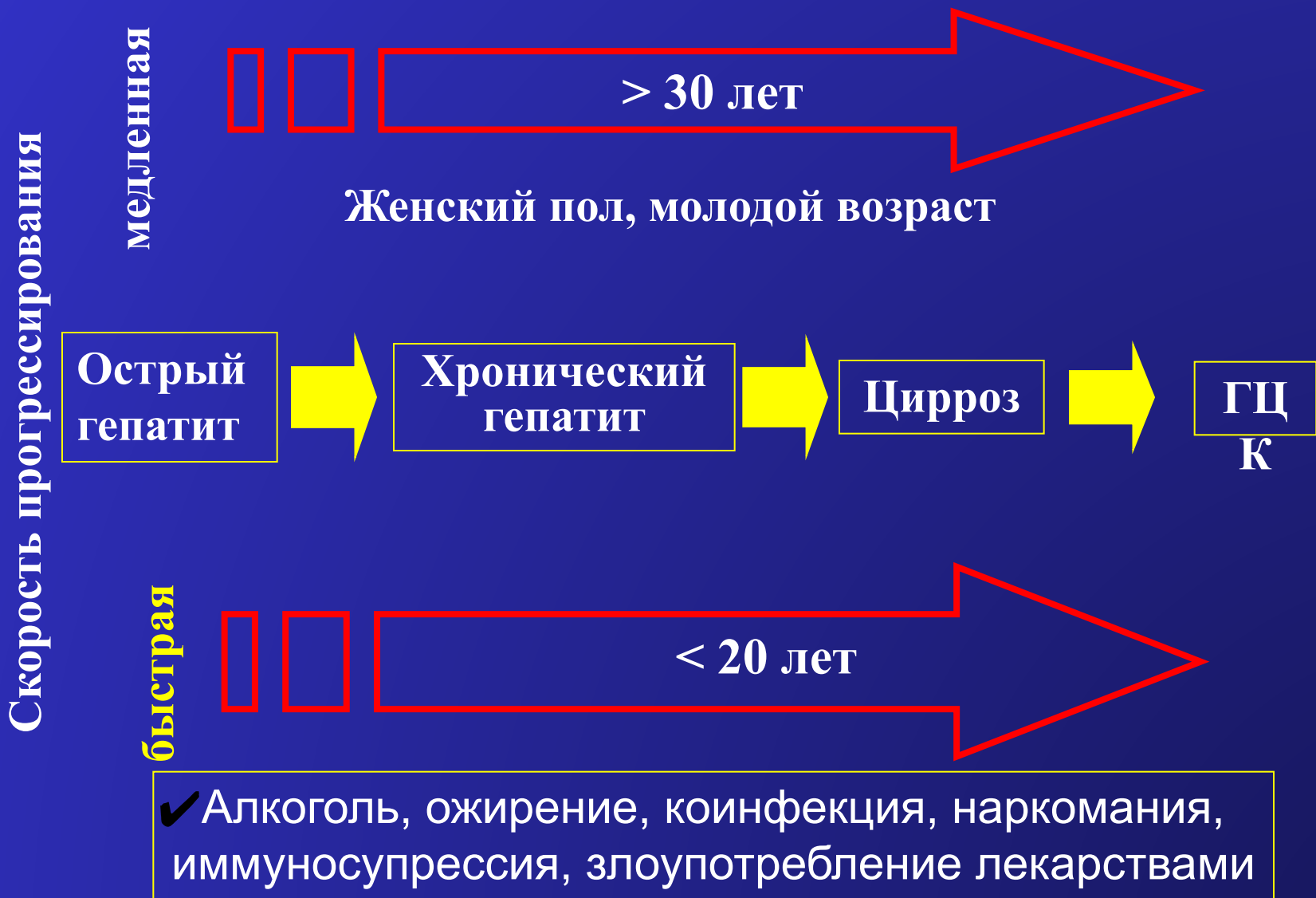
Распределение генотипов ВГС (выявляемость 4,1 % 5,9 млн человек)



В мире^{2,3}



Течение хронического вирусного гепатита



Кофакторы прогрессирования ХГС и среднее время развития ЦП

- ВИЧ-инфекция 9 лет
- Алкоголь >50 г/сут 13,5 лет
- HBV-коинфекция 15 лет
- Нет кофакторов 27 лет





1. Интерфероны

Пегилированные интерфероны
(пегасис, пегинтрон, альгерон)

Интерфероны короткого
действия (роферон, альфарона,
интрон)

2. Рибавирин (ребетол, копегус)



Проблемы 2-х компонентной терапии

- Низкая эффективность при 1 генотипе
- Пациенты с циррозом печени
- Пациенты с неудачей предшествующей терапии
- Пациенты с противопоказаниями к ПВТ
- Осложнения (лихорадка, лейкопения, анемия, аутоиммунный тиреоидит, депрессия)



Необходимость новых подходов в лечении пациентов с ХГС, инфицированных 1 генотипом вируса



Новые подходы в лечении и противовирусные препараты прямого действия значительно увеличивают УВО^{1,2}

ПР=пегинтерферон альфа и рибавирин; УВО=устойчивый вирусологический ответ.

1. Bacon BR et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1207–1217. 2. Poordad F et al. *N Engl J Med.*

2011;364:1195–1206. 3. Manns MP et al. *Lancet.* 2001;358:958–965. 4. Fried MW et al. *N Engl J Med.*

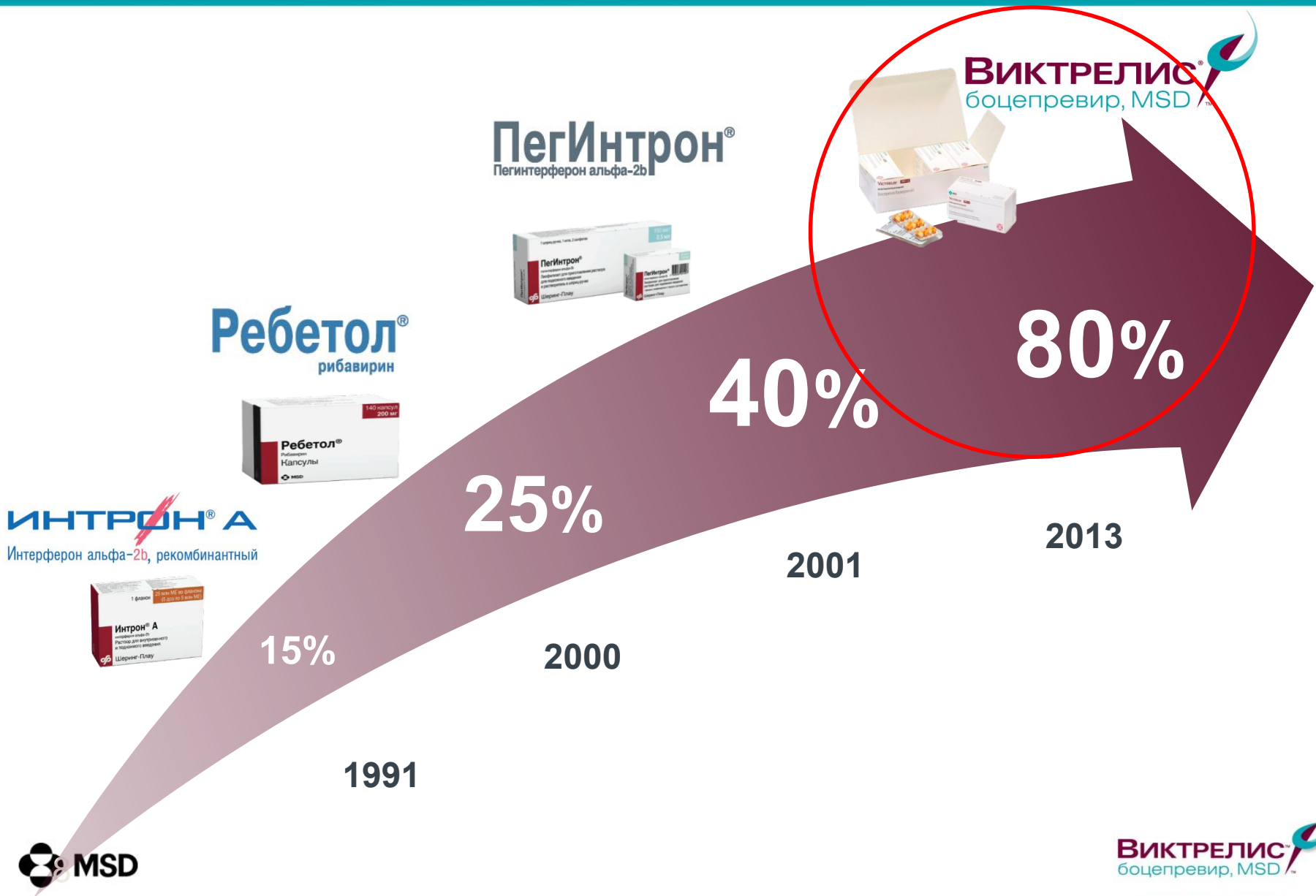
2002;347:975–982. 5. Poynard T et al. *Gastroenterology.* 2009;136:1618–1628. 6. Bode JG et al. *Arch*

Biochem Biophys. 2007;462:254–265. 7. Brillanti S et al. *Dig Liver Dis.* 2011;43:425–430.





Возможности терапии хронического гепатита С





Семипревив применение

- 1 капсула 150 мг ежедневно в теч 3 месяцев
- в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином
- Вводный период отсутствует
- Длительность терапии 24 недели у ранее не получавших ПВТ, в том числе у пациентов с циррозом печени
- Длительность терапии 48 недель у ранее получавших ПВТ
- При «+» РНК через 4 недели препарат отменяется



Возможные нежелательные явления на фоне приема телапревира и боцепревира

Телапревир:¹

- Анемия
- Тошнота
- Сыпь, зуд
- Аноректальные симптомы
- Диарея

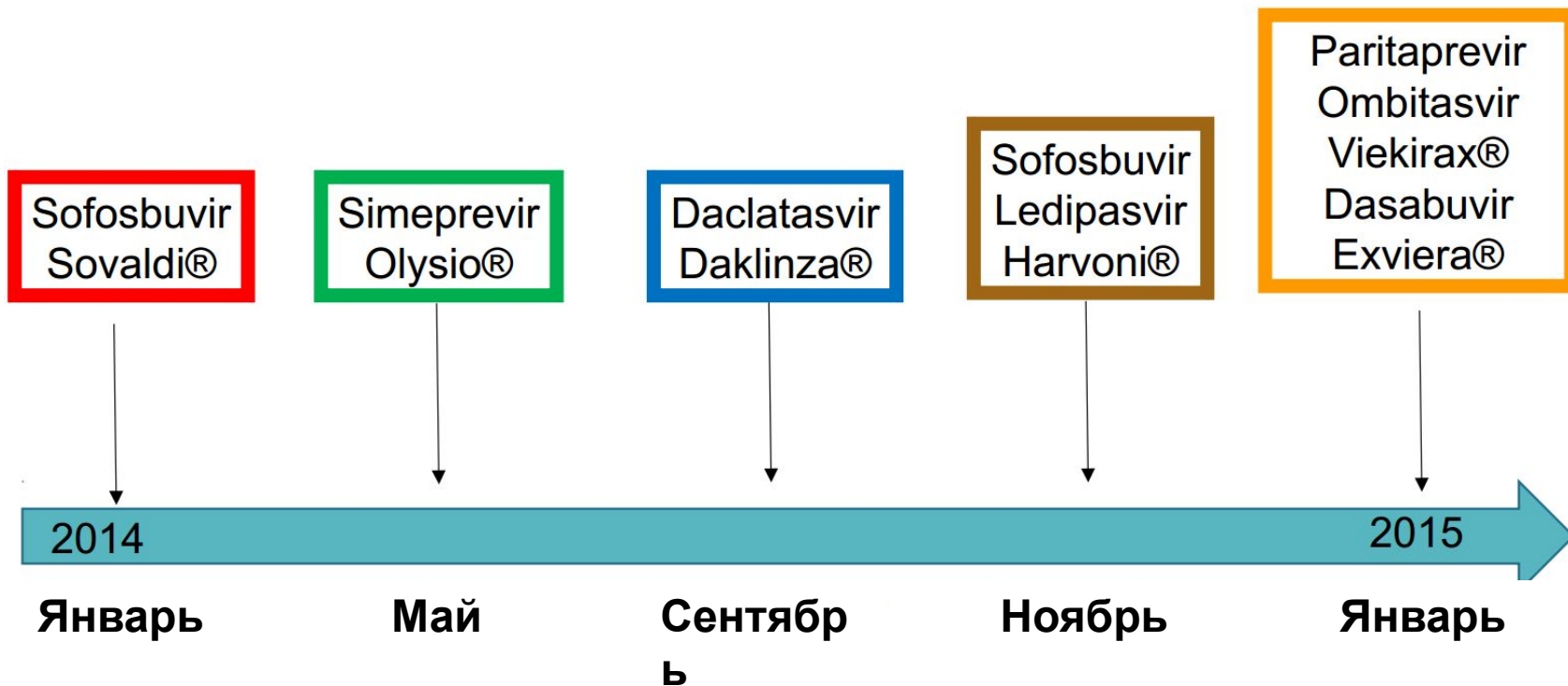
Боцепревир:²

- Анемия
- Тошнота
- Нарушение вкуса
- Нейтропения
- Головная боль

1. Teloprevir EU SmPC; 2. Boceprevir EU SmPC



Регистрация препаратов в Европе

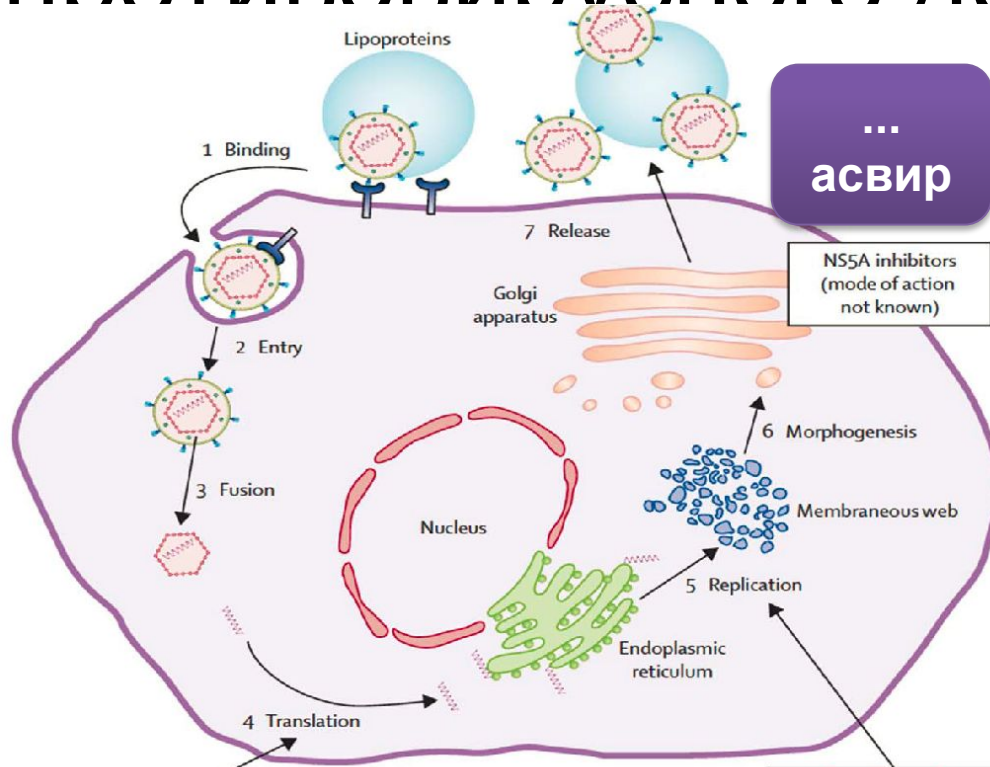




Мишени для препаратов прямого

ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

P
R



...
асвир

NS5A

Даклатасвир (BMS)
Омбитасвир (Abbvie)
Ледипасвир (Gilead)

NS5B polymerase inhibitors

...
бувир

NS5B

Дасабувир (Abbvie)
Софосбувир (Gilead)

NS3/4A protease inhibitors

...
превир

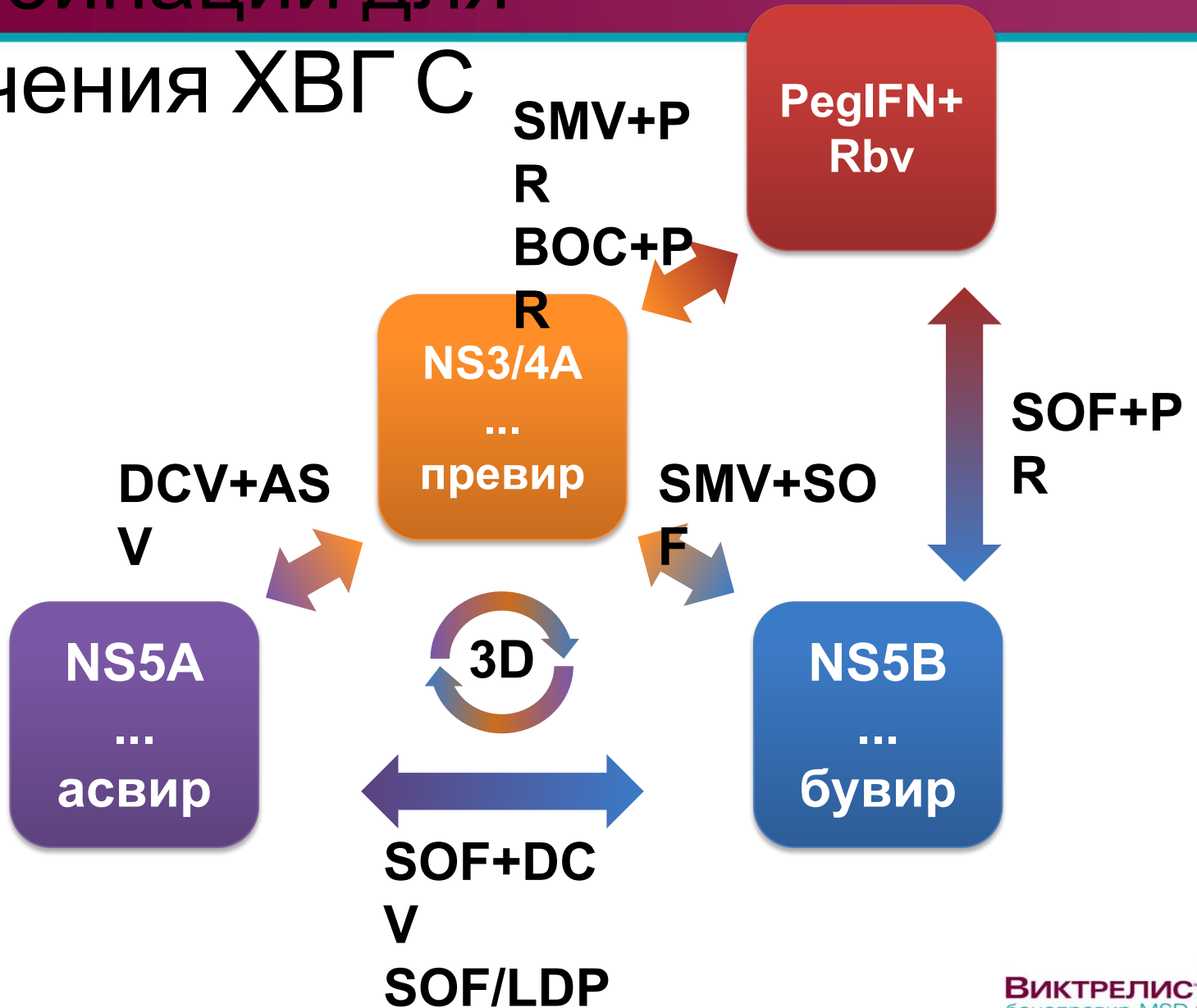
NS3/4A

Симепревир (Janssen)
Асунапревир (BMS)
Боцепревир (MSD)
Паритапревир (Abbvie)





Комбинации для лечения ХВГ С





Лечение гепатита С (препараты, зарегистрированные в РФ)

- Интерферон (пегинтерферон) + рибавирин
- Пегинтерферон + рибавирин + семипревир

Безинтерфероновые схемы:

- Викейра Пак (омбитасвир, паритапревир, ритонавир) -12 недель без ЦП, 24 недели с рибавирином с ЦП, только 1 генотип
- Даклатасвир + асунапревир
- Даклатасвир + софосбувир (все





Заключение (преимущества препаратов)

- **Семипревир** – или с пегинтерфероном и рибавирином, или с софосбувиром. Проблема: побочные эффекты интерферона и рибавирина

Безинтерфероновые схемы:

- **Викейра Пак** (омбитасвир, паритапревир, ритонавир) - безинтерфероновая схема 12 недель без ЦП, 24 недели с рибавирином с ЦП
- **Даклатасвир с асунапревиром** безинтерфероновая схема 24 недели
- **Даклатасвир с софосбувиром** безинтерфероновая схема 12 недель без ЦП, 24 недели с ЦП



ВИЧ/ХГС

пациенты без цирроза^a

Patients	PegIFN- α , RBV and sofosbuvir	PegIFN- α , RBV and simeprevir	Sofosbuvir and RBV	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
Genotype 1a	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	8-12 wk, without RBV	12 wk with RBV		12 wk without RBV	12 wk without RBV
Genotype 1b					12 wk without RBV	No		
Genotype 2	12 wk	No	12 wk	No	No	No	No	12 wk without RBV
Genotype 3	12 wk	No	24 wk	No	No	No	No	12 wk without RBV
Genotype 4	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	12 wk without RBV	No	12 wk with RBV	12 wk without RBV	12 wk without RBV
Genotype 5 or 6	12 wk							

^aTreatment-naïve patients and patients who failed a treatment based on PEG-IFN α +RBV.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>; Accessed April 2015.





Безинтерфероновые схемы, заключение

- 12 недель без цирроза печени, 24 недели с циррозом, иногда с рибавирином
- Высокая эффективность (свыше 90%, УВО12 был достигнут в 94% у пациентов с рецидивом гепатита С и трансплантацией печени на фоне даклатасвира и софосбувира 12 недель)
- Высокая безопасность
- Применимы при циррозах печени

Лечение хронического гепатита С

1. Пегилированный интерферон (пегасис, пегинтрон, альгерон)+рибавирин.
Эффективность 40-85%
2. Ингибиторы протеаз (викейра пак, даклатасвир + софосбувир) 90-95%
3. При противопоказаниях к ПВТ и наличии биохимической активности урсосан 15 мг/кг

Лечение хронических болезней печени

Этиотропное:

- противовирусная терапия
- абстиненция
- отмена лекарства

• Патогенетическое:

- удаление избытка железа и меди
- иммунодепрессивная терапия
- лечение холестаза
(урсодезоксихолевая кислота-урсосан
15 мг/кг)

• Симптоматическое (при циррозах):

- лечение печеночной энцефалопатии
(лактолоза, гепа-мерц),
- коррекция электролитных нарушений,
анемии

• Заместительное (альбумин, плазма)

Урсодезооксихолевая кислота (Урсосан) Показания к применению:

- Холестатические заболевания печени (ПБЦ, ПСХ)
- Холестаза беременных
- ЖКБ (холестериновые камни, сладж, постхолецистэктомический синдром)
- Лекарственный гепатит
- Стеатогепатит
- Алкогольная болезнь печени
- Вирусные гепатиты



УРСОСАН (URSOSAN)

код АТХ:

A05AA02

ursodeoxycholic acid

УРСОСАН (урсодезоксихолевая* кислота),

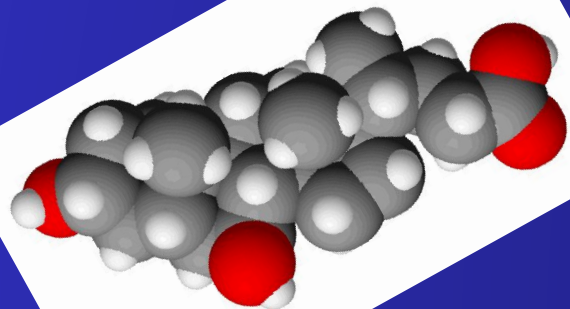
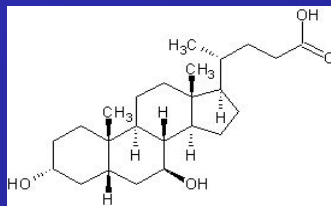
выпускается в капсулах по 250 мг,

в упаковках №10, №50 и №100 капсул

* - непатентованное международное наименование, в РФ принято написание международного наименования - урсодезоксихолевая кислота, раньше писалась как урсодеоксихолевая кислота.

Действие:

Гепатопротективное с желчегонным и холелитолитическим действием



Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является стереоизомером хенодеоксихолевой кислоты и является гидрофильной, тогда как другие желчные кислоты (ХДХК, холевая, литохолевая) гидрофобны

Именно поэтому УДХК является единственной нетоксичной среди всех желчных кислот

Пероральный прием УДХК (УРСОСАНА) на протяжении 2 недель и более приводит к тому, что она становится доминирующим компонентом желчи, вследствие чего начинают проявляться ее лечебные свойства

Состав желчи перед началом терапии УДХК



Состав желчи через 2 месяца терапии УДХК



Table 1. Summary of changes (mol %) in bile acid composition in patients with gallstones during therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) [studies of more than 2 months duration]

Dosage (mg/day)	Total bile acids ¹	Cholic acid ²	Deoxycholic acid ²	Chenodeoxycholic acid ²	Lithocholic acid ²	UDCA ²	References
Pretreatment	62-75	26-39	16-33	38-54	0.1-4.0	0.8-5.4	a, b, c, d, e, f, g, h, i, j
150	70-77.5	14-31	11-20.5	33-43.5	1.0-2.8	19-29	a, e, j
250-300	70-72	21-27	11-25	22-34.5	1.3-3.0	26	a, c, f
450-500	66-76	17.5	15	30	2.9	29-35	b, c, i
600-750	66-77	8-16	13-18	18.5-26	1.4-3.3	42-53	c, d, e, j
> 750	67-75	16	8-12	15.5-23	0.4-4.1	50-64	b, c, f, g, h

¹ Expressed as percentage of total biliary lipids.

² Expressed as percentage of total bile acids.

References: a = Attili et al. (1980); b = Bateson (1980a); c = Bateson et al. (1980a); d = Kanazawa et al. (1982); e = Makino and Nakeçawa (1978); f = Salen et al. (1980); g = Stiehl et al. (1978); h = Stiehl et al. (1980); i = Tanikawa et al. (1978); j = Tokyo Cooperative Gallstone Study Group (1980).



Ursodeoxycholic Acid A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy

A. Ward, R.N. Brogden, R.C. Heel, T.M. Speight and G.S. Avery

Drugs 27: 95-131 (1984)

Лекарственный гепатит

Актуальность проблемы

Частота побочных эффектов лекарств:

- 1-10 на 1000 случаев
- ОВГ : ОЛГ = 4–6 : 1

Частота ОЛГ
(фульминантная форма):

- Западная Европа
– 15-20%
- Япония – 10%
- Россия – 5%

Позднее установление
гепатотоксичности:

- аспирин – спустя 100 лет
- папаверин – спустя 40 лет
- амиодарон – спустя 25 лет

Лекарственная гепатотоксичность – одна из основных причин трансплантации печени в США, из них 15% случаев – **парацетамол**.

M. Russo et al., 2004

Хронологическая связь между приемом лекарств и поражением печени

Гепатит и холестаза через 5-90 дней после первого приема

Отмена препарата \Rightarrow

\Rightarrow улучшение б/х показателей:

- гепатоцеллюлярный тип
– в течение 2-х недель;
- холестатический тип
- смешанный тип



через
4 недели и
более

Формы лекарственных поражений печени

Фульминантная
печеночная
недостаточность

Парацетамол, фиалуридин,
кетоконазол, флуконазол, галотан,
изониазид, метилдофа,
никотиновая кислота

Внутрипеченочный
холестаз

Амитриптилин, ампициллин,
карбамазепин, аминазин,
циметидин, ранитидин,
каптоприл, эстрогены

Принципы лечения лекарственной гепатотоксичности

1. При тяжелых аллергических реакциях – кортикостероиды.
2. Немедленная отмена препарата, который может быть причиной
3. Холестатическое поражение печени:
 - урсодезоксихолевая кислота (урсосан 15 мг/кг)
 - адеметионин
4. Специфических антидотов для лечения тяжелых гепатотоксических реакций не существует. Кроме, **N-ацетилцистеин** (донатор свободной SH-группы) в первые 8-10 ч. после передозировки парацетамола.
5. Трансплантация печени

Основные механизмы действия УДХК при лекарственных холестатических гепатитах



Индукция цитохрома
P450 3A4 (CYP3A4)
(метаболизм желчных
кислот, лекарств и
холестерина)

Снижение
концентрации
гидрофобных желчных
кислот в холангиоцитах

K.Bodin et al., 2001
K.N.Lazaridis et al., 2001
G.Paumgartner, U.Beners, 2002

Холестатический тип медикаментозного гепатита



повреждение гепатоцита



апоптоз

(запрограммированная гибель клетки при участии
внутриклеточного механизма самодеструкции)

УДХК – подавляет апоптоз:

- ↓ проницаемости митохондриальных мембран;
- ↓ высвобождения цитохрома С из митохондрий путем уменьшения входа Ca^{2+} ;
- активация рецепторов эпидермального фактора роста;
- подавление иммуноопосредованного апоптоза

Первичный билиарный цирроз

Болеют преимущественно женщины

Заболевание начинается с зуда

Характерна гепатомегалия

Холестаз (повышение щелочной
фосфатазы, ГГТ)

AMA

Лечение холестатических циррозов (ПБЦ)

Урсодезоксихолевая кислота (урсосан 15 мг/кг/сутки, суточная доза разделена на 3 приема)

- Уменьшает симптомы заболевания
- увеличивает продолжительность жизни

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХОЛЕСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ

ВХБ: дебют в третьем триместре (с 28 недель), в среднем — на 30–32 неделе беременности

- кожный зуд, (от легкой до выраженной степени интенсивности) опережающий появление желтухи, типичная локализация кожный зуд передней брюшной стенки, предплечья, кистей рук, голеней
- желтуха в 10-20% случаев
- потемнением мочи, осветление кала
- бессоница, утомляемость, эмоциональные расстройства
- Для ВХБ не характерны гепатоспленомегалия, диспепсия и болевой синдром
- Риск прерывания беременности

Дифференциальный диагноз с:

- обтурационной желтухой
- холестатической формой острого вирусного гепатита
- лекарственным гепатитом
- некоторыми формами хронических заболеваний печени

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ (КЛИНИКА МЕЙО, США)

Table 5. Drug Therapy During Pregnancy for Chronic Liver Disease

Drug	FDA Pregnancy Category	Uses and Safety
Prednisone	C	Low risk: increased cleft palate, adrenal insufficiency
Azathioprine	D	Data suggest low risk
Cyclosporine	C	Most safety data of immunosuppressants
Tacrolimus	C	Probably safe—use as needed
Mycophenylate mofetil	C	Not recommended—limited data
Sirolimus	C	Not recommended
Lamivudine	C	Low risk
Adefovir	C	Few data—minimal toxicity
Entecavir	C	Few data—not recommended
Interferon	C	Not recommended
Ribavirin	X	Contraindicated—severe fetal toxicity
Penicillamine	D	Embryopathy but need to maintain therapy for Wilson disease
Trientine	C	Limited data—potential toxicity
Ursodeoxycholic acid	B	Low risk; use in ICP
Beta blockers	C (1st trimester) D (2/3rd trimesters)	Fetal bradycardia; risk of intrauterine growth retardation
Octreotide	B	Probably safe—limited data
Vasopressin	X	Contraindicated, uterine ischemia

- УДХК по FDA классификации относится к группе В
- Урсодеоксихолевая кислота (УДХК – УРСОСАН) имеет **низкий риск развития побочных эффектов и рекомендована для терапии холестаза беременных!** Применение Урсосана в III триместре беременности не только облегчает зуд и улучшает состояние матери, не вызывая при этом побочных эффектов, но и значительно улучшает прогноз для плода.



J. Eileen Hay, *From the Division of Gastroenterology and Hepatology, The Mayo Clinic, Rochester, MN; HEPATOLOGY, March 2008*

Урсосан в кардиологии

Совместное применение статинов и урсосана более эффективно снижает уровень холестерина, ЛПНП, трансаминаз, ЩФ, ГГТ (исследование Ракурс), особенно у пациентов с нарушением функции печени

При исходном повышении ТА более 3 норм, рекомендовано начинать с терапии урсосаном 15 мг/кг в теч 3 месяцев

При исходном уровне ТА менее 3 норм рекомендовано одновременное применение

ПЕРОРАЛЬНАЯ ЛИТОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НА ЭТАПЕ БС, ЖКБ и ПХЭС: применяется препарат УДХК - УРСОСАН



НОЗОЛОГИИ	Схема, курс, длительность терапии
Билиарный сладж	<i>Препарат УРСОСАН назначают в стандартной суточной дозе 10 мг/кг массы тела однократно на ночь (период максимального функционального покоя желчного пузыря)*. Длительность терапии от 1-го до 3-х месяцев*</i>
Желчно-каменная болезнь	<i>Препарат УРСОСАН назначают в стандартной дозе – 10–15 мг/кг/сут. Схема – вся суточная доза принимается однократно на ночь Курс – прием препарата осуществляется непрерывно от нескольких месяцев до нескольких лет (в среднем 6–12 месяцев). Длительность приема – до полного растворения камней плюс еще 3 месяца для профилактики рецидивов камнеобразования.</i>
Постхолецистэктомический синдром	<i>После холецистэктомии для профилактики повторного холелитиаза назначается УРСОСАН по 250 мг 2 р/сутки в течение нескольких месяцев.</i>

«На сегодняшний день единственным фармакологическим средством, обладающим доказанным воздействием на реологию желчи, является урсодезоксихолевая кислота. Наш собственный опыт лечения больных с ЖКБ связан с препаратом Урсосан» **

ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ НАУЧНАЯ БАЗА

- Химическая структура УДХК была открыта в середине 30-х годов и в 1954 г японцами был описан метод ее синтеза
- В 1957 году появился первый – оригинальный препарат – УРСО 100 (Япония) и началась эра клинического исследования эффективности УДХК
- В настоящее время опубликовано более 4 000 статей о свойствах и клиническом использовании УДХК

Ежегодное количество статей по УДХК
(по данным MEDLINE, PUBMED, EMBASE)

