

**Современные представления о
хроническом гепатите и циррозе
печени №3 (а) - лечение**

**кафедра гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ
УД Президента РФ,
профессор Зверков И.В.**

ЛЕЧЕНИЕ ХГ.

■ **1. РЕЖИМ:** обычный образ жизни с ограничением физических нагрузок с запрещением инсоляций; при декомпенсации ЦП – постельный режим.

■ **2. ДИЕТА:** Были приняты **5-ть** новых диет за приказом №**330** от **05.08. 2003** г. вместо **15** лечебных столов:

■ **«стандартная»** диета вне обострения (**1 вариант**) (столы: **1, 2, 3,5,6,7,9,10,13,14,15**)

■ **«стандартная»** диета с механическим и химическим щажением при обострении (**2 вариант**) (столы: **1б,4аб,5..**);

■ **«высокобелковая»** диета (столы: **4а, 5п, 7в,7г,9б,10б**),

■ **«низкобелковая»** диета (столы: **7а, 7б**),

■ **«низкокалорийная»** диета (столы: **8, 8а, 8б, 9а, 10с**) и

■ недавно (три года назад) **6 диета** (при туберкулезе) +

■ **10 специализированных** меню (или диет - при кровотечении и т.д.), комплекс витаминов группы В и С

■ **3. ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ**

■ -АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (**ХГ ВИРУСНЫЙ**).

■ -АУТОИММУННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (**ХГ АУТОИММУННЫЙ**)

■ -ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМОВ (**ХОЛЕСТАЗА - ПСХ, ПБЦ, СТАДИЙ ПЕЧЕНОЧНО - КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ и ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**), ХАСГ, НАСГ.

■ **4. ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ.**

■ **5. АНТИФИБРОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ.**

■ **6. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ** (ПРОКИНЕТИКИ, СПАЗМОЛИТИКИ, ФЕРМЕНТЫ...., ОГРАНИЧИТЬ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ И ЛФК, ПРОФИЛАКТИКА СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....).

4. Основные гепатопротекторы - разнородная группа лекарств, предотвращающих повреждение гепатоцита и восстанавливающих нарушенную

- **Эссенциальные фосфолипиды**, после перенесенных болезней.
- **Препараты урсodeоксихолевой кислоты (УДХК)**
- **Препараты «расторопши пятнистой».**
- **Препараты артишока.**
- **Препараты α -липоевой кислоты.**
- **Препараты метадоксина.**
- **Препараты S-аденозил-L-метионина (аденометионина)**
- **Препараты глицирризиновой кислоты.**
- **Витамины**
- **Новые препараты:** лаеннек, ропрен и другие. **Комбинированная терапия:** эслидин (ЭФЛ+метионин), фос-фоглив (ЭФЛ+глицирризин), сибектан (силимар+танацехол), фосфонциале (ЭФЛ+ силимарин), УДХК + витамин Е.....

Классификации гепатопротекторов- Морозов С.В, Кучерявый Ю.А.(2011); Минушкин О.Н, Масловский Л.В.(2012); Симаненков В.И, Порошина Е.Г(2013).

Характеристика гепатопротекторов.

| Протекторы (эффекты) | ЭФЛ эслидин+ метионин) | УДХ К | Сили- мар | Мета- доксин | Геп- трал | Ропрен | Фосф- оглив | Хофи-тол |
|-----------------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|---------------|------------------------|-----------------|
| Гепатопротекция | +++ , ++ | ++ | ++ | + | ++ | + | + | + |
| Антихолестаз | -, - | ++ | ++ | - | ++ | - | - | + |
| Иммуномодулир | ±, ± | ++ | - | - | - | + | + | - |
| Антиоксидантны | ++, ++ | + | + | ++ | +++ | + | + | + |
| Антифибротич. | ++, ++ | ++ | +++ | - | + | + | - | - |
| Детоксикация | +, ++ | + | + | + | ++ | + | - | - |
| Нейротропный | -, - | - | - | - | + | + | - | - |
| Психотропный | -, - | - | - | + | ++ | + | - | - |
| Антивирусный | +, + | - | - | - | ++ | - | ++ | - |
| ↓ холестерин | -, ++ | + | - | - | - | - | - | + |
| ↓ стеатоза | ++, ++ | - | - | - | + | - | - | - |

4. ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ.

- 1. ПРОЗВОДНЫЕ “РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ” (В ОСНОВЕ-СИЛИМАРИН):** ЛЕГАЛОН, ЛЕГАЛОН **SIL**, **КАРСИЛ**, СИЛИМАР, СИБЕКТАН (СИЛИМАР + ТАНАЦЕХОЛ), ГЕПАТОФАЛЬКА-ПЛАНТА, ГЕПАБЕНЕ (СИЛИМАР + ОДЕСТОН), СИЛИБИН А и В, СИЛИБАРИН, СИЛИМАРОЛ, СИЛИДИАНИН, СИЛИКРИСТИН.
МЕХАНИЗМ: **ВЫРАЖЕННОЕ** АНТИФИБРОТИЧЕСКОЕ, **УМЕРЕННЫЕ** ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ И АНТИОКСИДАНТНОЕ, **СЛАБЫЕ** ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЕ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЕ.
ДОЗА **100-200** мг **3** раза/сутки, курс **3 – 6** мес),
ПОКАЗАНИЯ: ХГ С СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА, ЦП.
- 2. ПРОИЗВОДНЫЕ “АРТИШОКА”:** ХОФИТОЛ
МЕХАНИЗМ: **УМЕРЕННЫЕ** ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ, ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЕ, АНТИОКСИДАНТНОЕ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЕ, **СЛАБЫЕ** ДИУРЕТИЧЕСКОЕ И АНТИХОЛЕСТЕРИНОВОЕ.
ДОЗА: по **2** таб.**3** раза/сутки **10** дней, затем **1** таб. **3** раза/сутки, курс 1 мес.
ПОКАЗАНИЯ: ХГ С СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА.
- 3. ПРОИЗВОДНОЕ S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА:** ГЕПТРАЛ, ГЕПТЕРА. **МЕХАНИЗМ:** **УМЕРЕННЫЕ** ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ, ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЕ, АНТИОКСИДАНТНОЕ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЕ, **СЛАБЫЕ** АНТИДЕПРЕССИВНОЕ, АНТИВИРУСНОЕ.
ДОЗА: **400** мг в капсуле и в ампуле (**800** мг, **1600** мг, **3200** мг): ПАРЕНТЕРАЛЬНО **2** недели, ЗАТЕМ ПЕРОРАЛЬНО до **4** недель. **ПОКАЗАНИЯ:** Стеатоз, ХГ с синдромом холестаза, ЦП.

4. ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ.

4. ПРОИЗВОДНЫЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ: УРСОФАЛЪК (Германия), УРСОСАН (Чехия), УРДОКСА (РФ), ЛИВОДЕКСА (300 мг, Индия), ЭКСХОЛ (250 мг, 500 мг) (РФ), ГРИНТЕРОЛ (250 мг, Литва), УРСОДЕЗ (250 мг, РФ), УРСОЛИВ (250 мг, РФ), УРСОРОЛ (250 мг, Румыния), ХОЛЕДЕКСАН (250 мг, Египет).

МЕХАНИЗМ: **УМЕРЕННЫЕ** гепатопротективное, иммуномодулирующее (снижение экспрессии молекул **HLA 1-2** классов и провоспалительных цитокинов) и антилитогенное (увеличение в желчи гидрофильных желчных кислот) и **ВЫРАЖЕННЫЕ** на внутрипеченочный холестаза и противоопухолевое (торможение всасывание токсических гидрофобных желчных кислот в повздошной кишке), антихолестериновое (подавление синтеза и секреции ХС в желчь, в кишку) и антиапоптозное.

ДОЗА: по 1 капсуле 3 раза/сутки или 3 капсулы после ужина (10-15 и даже 25 мг/кг веса; курсы: 3 и 6 мес, до 12 мес).

ПОКАЗАНИЯ: ХГ с синдромом холестаза, ПСХ, ПБЦ, «вариантные» формы АИГ, ХАСГ, НАСГ.

5. ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТАДОКСИНА: МЕТАДОКСИЛ.

МЕХАНИЗМ: **СЛАБЫЕ** гепатопротективное и антидепрессивное, **УМЕРЕННЫЕ** антиоксидантное (ликвидирует дефицит глутатиона), антифибротическое (тормозит образование фибронектина и проколлагена) и дезинтоксикационное (через стимуляцию, активирует холинергическую и ГАМК – системы, тормозит выброс дофамина – «ПОХМЕЛЬНЫЙ» СИНДРОМ)

ДОЗА: 300 и 500 мг, по 2-3 таблетки/сутки в течение 3 мес

ПОКАЗАНИЯ: ХГ с синдромом холестаза, ЦП.

4. ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ.

6. ПРОЗВОДНЫЕ “ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ” ФОСФОЛИПИДОВ (В ОСНОВЕ-ФОСФАТИДИЛХОЛИНЫ-ФХ): ЭССЕНЦИАЛЕ-ФОРТЕ (**250** мг ФХ), ЭССЕНЦИАЛЕ-ФОРТЕ Н и ЭССЕНЦИАЛЕ Н (**300** мг ФХ), ЛИВОЛИН-ФОРТЕ (**250** мг ФХ), ФОСФОГЛИВ, ЭССЛИВЕР-ФОРТЕ (**100** мг ФХ), ЭССЕЛ-ФОРТЕ (**100** мг ФХ), БРЕНЦИАЛЕ-ФОРТЕ (**90** мг ФХ), РЕЗАЛЮТ (**300** мг ФХ), ЛИВОЛАЙФ-ФОРТЕ (**300** мг ФХ).

■ **МЕХАНИЗМ:** **ВЫРАЖЕННОЕ** ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ (ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ МЕМБРАНЫ – ФХ), **УМЕРЕННЫЕ** АНТИОКСИДАНТНОЕ (УМЕНЬШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЦИТОХРОМА P450 2E1) И АНТИФИБРОТИЧЕСКОЕ (ТОРМОЖЕНИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТОК ИТО – ЗАМЕДЛЕНИЕ СИНТЕЗА КОЛЛАГЕНА И АКТИВАЦИЯ КОЛЛАГЕНАЗЫ), НОРМАЛИЗАЦИЯ ЛИПИДОВ (СНИЖЕНИЕ ХС И ТГ, ПОВЫШЕНИЕ ЛПВП - СНИЖЕНИЕ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ), И УЛУЧШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ (УМЕНЬШЕНИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И ЭРИТРОЦИТОВ), **СЛАБЫЕ** ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ И АНТИВИРУСНОЕ.

■ **ДОЗА:** ПЕРОРАЛЬНО ПО **2** КАПСУЛЫ **2-3** РАЗА/СУТКИ В ТЕЧЕНИЕ **3** МЕС.

■ **ПОКАЗАНИЯ:** ХГ С УМЕРЕННОЙ И ВЫРАЖЕННОЙ СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ, АИГ, ПБЦ, ПСХ, ХАСГ, НАСГ. **СМ. ПРИМЕР →**

7. ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ СОЛОДКИ: НЕОМИНОФАГЕН, ФОСФОГЛИВ.

■ **МЕХАНИЗМ:** **УМЕРЕННЫЕ** ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ (ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ-ФХ) И АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ, **СЛАБЫЕ** АНТИВИРУСНОЕ (ИНГИБИРУЕТ ПРОНИКНОВЕНИЕ ВИРУСА В КЛЕТКУ ЗА СЧЕТ БЛОКАДЫ ФЕРМЕНТОВ РНК ВИРУСА) И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЯ.

■ **ДОЗА:** ПЕРОРАЛЬНО - **2** КАПСУЛЫ **2-3** РАЗА/СУТКИ ИЛИ ПАРЕНТЕРАЛЬНО

■ **ПОКАЗАНИЯ:** ХГ С УМЕРЕННОЙ И ВЫРАЖЕННОЙ СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ, ХАСГ, НАСГ

Больные получали «Эссенциале форте Н» по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 6 месяцев -
(1-я группа 70 больных с АБП и НЖБП – до 8 недель; 2-я группа 30 больных =20 больных с АБП и 10 - с НЖБП - до 24 недель)

Контролем за эффективностью лечения:

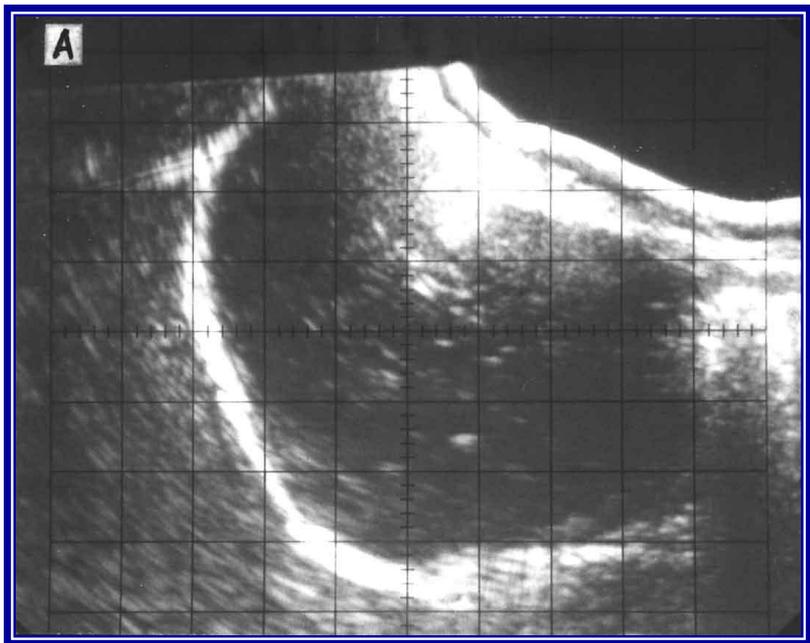
- Биохимические тесты: АЛТ, АСТ, Билирубин, ЩФ, ГГТ (исходно, каждый месяц терапии);
- УЗИ (исходно и на 4ой, 8ой, 12ой, 18ой и 24ой неделях лечения) по **результаты лечения** ~~УЗИ: «столба затухания»~~ и размеры печени не изменились.

КРОВЬ: у больных АБП и НЖБП лечение приводит к нормализации печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ, ГГТ) и к дальнейшему уменьшению «столба затухания», что свидетельствует об снижении степени жировой дистрофии печени, поэтому показана длительная терапия **(24 недели)**.

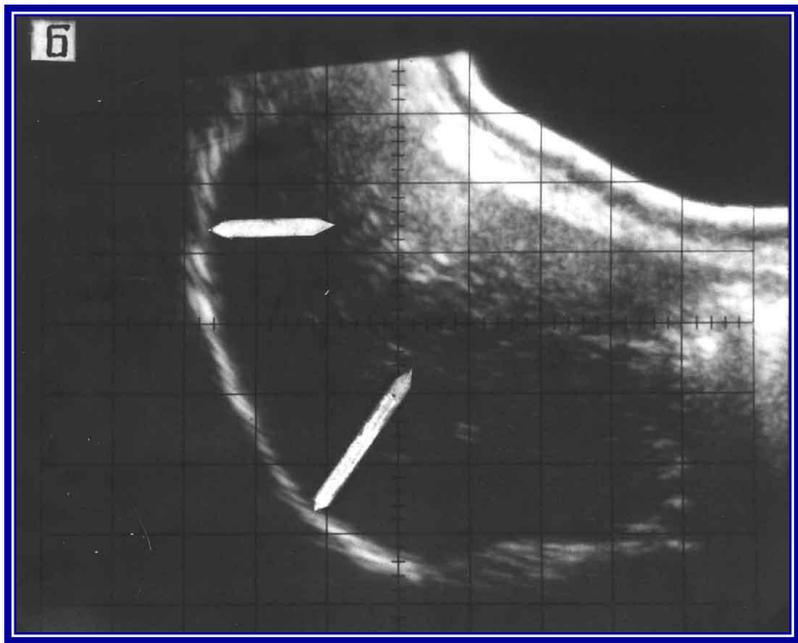
| Исходно 4 недель/ 8 недель | 12 недель | 18 недель | 24 недели |
|-------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| 63.6±5,4 37.4±4,9/ 25.4 ±6.2 | 18.6 ±4.3 | 12.8 ±6.5 | 9.8 ±4.2 |

Диагностика гепатоза.

1. Ультразвуковая картина гепатоза
2. Стеатотест из системы ФиброМакс

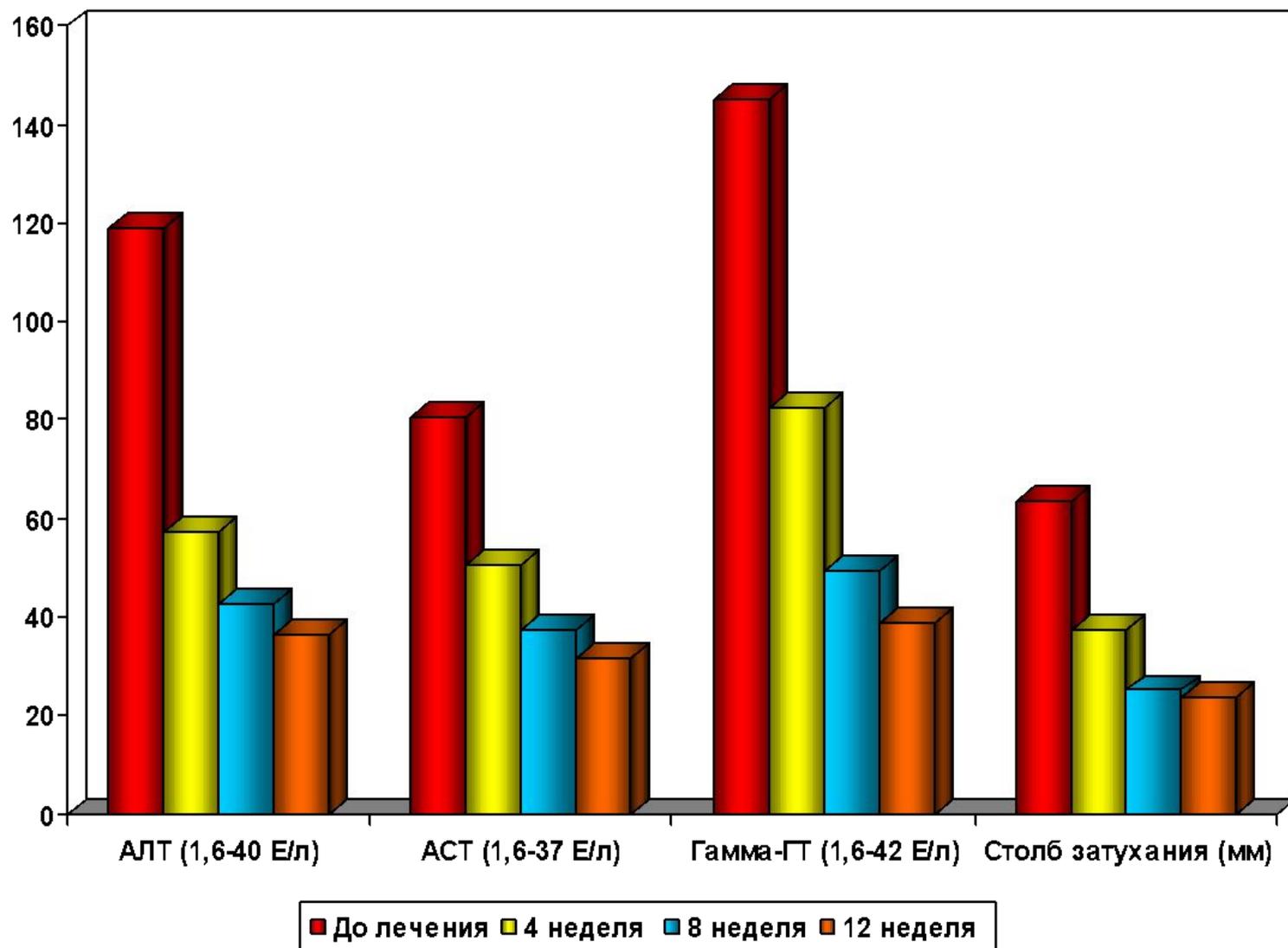


А. Продольный срез печени по среднеключичной линии (масштаб 1:2), выполненный в режиме усиления эхосигналов по глубине



Б. Тот же срез, выполненный в отключенном режиме усиления (стрелками показан столб затухания эхо-сигналов и линия диафрагмы)

Динамика биохимических и ультразвуковых («столб затухания») показателей.



4. ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ.

8. ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИПРЕНОЛОВ ИЗ ХВОИ ЕЛИ (В ОСНОВЕ - ДОЛИХОЛ БЛИЗОК К ФОСФАТИДИЛХОЛИНАМ): РОПРЕН.

- **МЕХАНИЗМ:** УМЕРЕННЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ, АНТИОКСИДАНТНОЕ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ И АНТИФИБРОТИЧЕСКОЕ, **СЛАБОЕ** ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ.
- **ДОЗА:** 3 капли (на хлеб) 3 раза/сутки 3 месяца, 8 капель 3 раза/сутки 1 месяц. **ПОКАЗАНИЯ:** ХГ и ЦП.
- **мембранопротективный:** участие в процессах регенерации поврежденных клеточных мембран печени, обеспечение реакции гликозилирования в долихолфосфатном цикле во время синтеза гликопротеинов.
- **антиоксидантный:** поглощение образующихся на мембране перекисных липидов, улучшение энергетического обмена клетки, участие в окислительном фосфорилировании, активация функции митохондрий.
- **иммуномодулирующий:** участие в биосинтезе гликопротеинов, поддержание иммунного статуса клетки, транспорта иммуноглобулинов, участие в индукции интерферонов, генерации нейтрофилов и активировании макрофагов РЭС;
- **гиполипидемический:** снижение уровня холестерина за счет активации транспорта долихола из эндоплазматического ретикулума в лизосомы;
- **нейропротективный** : улучшение прохождения нервного импульса при повреждениях миелинового волокна
- **психотропный** антидепрессивное действие
- **антифибротический:**

4. ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ.

9. ПРОИЗВОДНЫЕ ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ: ТИОКТАЦИД

10. ПРОИЗВОДНЫЕ БИОФЛАВОНОИДОВ ИНДИЙСКОЙ АКАЦИИ И АЛКАЛОИДОВ ЧАЯ (В ОСНОВЕ-ЦИАНИДАНОЛ-3): КАТЕРГЕН,

- **МЕХАНИЗМ:** УМЕРЕННЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ И АНТИОКСИДАНТНОЕ, СЛАБОЕ ДЕЗИНТОКСАЦИОННОЕ
- **ДОЗА:** по 1 таблетке (500мг) 3 раза/сутки в течение 3-х месяцев.
- **ПОКАЗАНИЯ:** ХГ любой этиологии.

11. АПИ-ТЕРАПИЯ: КРИОМЕЛТ МН.

- **МЕХАНИЗМ:** ВЫРАЖЕННОЕ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ, УМЕРЕННЫЕ АНТИОКСИДАНТНОЕ, АНТИВИРУСНОЕ И АДАПТОГЕННОЕ (УБИРАЕТ СЛАБОСТЬ ПРИ ХГ).
- **ДОЗА:** по 1-5 мл подкожно или внутримышечно через день в течение 1 месяца.
- **ПОКАЗАНИЯ:** ХГ вирусные при антивирусном лечении,

4. ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ.

12. ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОКСИМЕТИЛА: ЦИТРАТ БЕТАИНА, ГАСТРОФЕКТ.

- **МЕХАНИЗМ:** УМЕРЕННЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ И АНТИОКСИДАНТНОЕ (УВЕЛИЧИВАЕТ УРОВЕНЬ АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА-S), СНИЖАЕТ ЖИРОВУЮ ДИСТРОФИЮ.
- **ДОЗА:** по 1 пакету 3 раза/сутки в течение 3 месяцев.
- **ПОКАЗАНИЯ:** ХГ, ХАСГ, НАСГ.

13. ЭКСТРАКТ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТЫ: ЛАЕННЕК →

14. ТЕРАПИЯ КИСЛОРОДОМ: ГБО.

- **МЕХАНИЗМ:** УМЕРЕННЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ И АНТИОКСИДАНТНОЕ.
- **ДОЗА:** 10-12 сеансов (НА КУРС).
- **ПОКАЗАНИЯ:** ХГ любой этиологии.

15. ПРОИЗВОДНЫЕ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ (В ОСНОВЕ – ЦИКОРИЙ, КАПЕРСЫ, ТЫСЯЧЕЛИСТНИК, КАССИЯ, ТЕРМИНАЛИЯ...+АНАБОЛИКИ): ЛИВ-52.

- **МЕХАНИЗМ:**
- **ДОЗА:** по 1 таблетке 3 раза/сутки в течение 3 месяцев.
- **ПОКАЗАНИЯ:** ХГ.

16. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ: фосфоглив (ЭФЛ + глициризин), сибектан (силимар + танацехол), фосфонциале (ЭФЛ + силимарин), УДХК + витамин Е; эслидин (ЭФЛ + метионин) и др. →

Плацентек – экстракт человеческой плаценты

Состав:

◆ Фактор роста



HGF ФРГ *фактор роста гепатоцитов*
NGF ФРН *фактор роста нервов*
EGF ФРЭ *фактор роста эпидермиса*
FGF ФРФ *фактор роста фибробластов*
CSF ФРК *фактор роста колоний*
IGF ИФ *инсулиноподобный фактор роста*
TGF ТФ *трансформирующий фактор роста*

◆ Цитокины



интерлейкины 1-6, 8, 10, 12
эритропоэтин
интерферон

◆ низкомолекулярные пептиды

◆ нуклеиновые кислоты

◆ органические кислоты

◆ аминокислоты (всего 18)

◆ аминогликозиды



уроновая кислота
гиалуроновая кислота

◆ **витамины: В1, В2, В3, С, D, РР**

Эслидин® - уникальный гепатопротектор с мощным детоксицирующим действием.

**Эслидин® - комбинированный состав
(ЭФЛ + метионин)**

1 капсула содержит

Эссенциальные
фосфолипиды
300 мг



Метионин
100 мг

Вспомогательный
компонент –
масло соевое
до **550** мг

Эслидин® - уникальный гепатопротектор с мощным детоксицирующим действием.

Эслидин® - мощная детоксикация

Метионин – активный участник

II фазы обезвреживания ксенобиотиков



Биотрансформация ксенобиотиков может осуществляться, преимущественно, за счет II фазы: при патологии печени, при поступлении алкоголя, при наличии кетоновых тел.

Эслидин® позволяет обезвредить токсичные вещества за счет II фазы

Эслидин доступен всем, включая детей с 3-х лет.



Рекомендованный режим приема
2 капсулы 3 раза в день

Рекомендованный минимальный курс
1 месяц

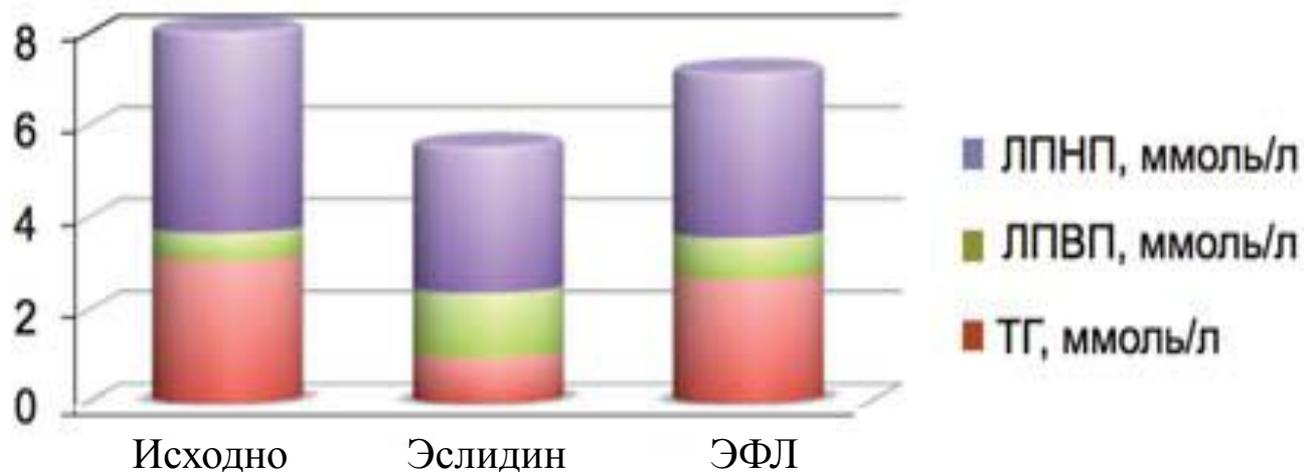
Без рецепта
разрешен с 3 лет

| Показатель | До лечения | В процессе лечения, дни | |
|--------------------------------------|------------|-------------------------|-----------|
| | | 28 дней | 84 дня |
| Триглицериды До 1,7 ммоль\л | 2,1±0,3 | 1,9±0,2 | 1,3±0,2 |
| Холестерин До 5,2 ммоль\л | 7,2±1,2 | 6,3±0,5 | 4,9±0,3 |
| Холестерин ЛПВП До 2 ммоль\л | 1,96±0,5 | 1,87±0,8 | 1,84±0,6 |
| Холестерин ЛПНП До 4,11 ммоль\л | 4,23±1,2 | 4,11±0,86 | 3,79±0,12 |
| Холестерин ЛПОНП До 0,78 ммоль\л | 1,1±0,6 | 0,88±0,4 | 0,42±0,7 |
| Индекс атерогенности До 4 ммоль\л | 4,98±1,2 | 4,2±0,7 | 3,73±0,9 |

Эслидин более выражено нормализует липидный спектр, чем просто ЭФЛ.

Отмечена более интенсивная динамика в группе пациентов, получающих комбинированное лечение, по сравнению с монотерапией ЭФЛ

Длительность наблюдения и лечения – **3** мес



* Вялов С.С. "Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени". «Кардиосоматика», Том **2**, № **3**, **2011**.

5. Антифибротическая терапия на рассасывание стадии фиброза печени – с помощью лекарств → на ингибирование активации или активированных звездчатых клеток печени (ЗКП);

- стимуляцию апоптоза ЗКП,
- повышение репарации тканей,
- активацию фибролиза для разрушения избытка белков коллагенового матрикса.....

Антифибротическую терапию делят на **2-е** большие группы лекарств:

- **первое** – препараты, действующие на конкретные механизмы фиброгенеза, специфического действия
- **второе** – препараты, действующие на конкретные механизмы фиброгенеза, неспецифического действия

Betaller R, Brenner D, 2005.

Антифибротическая терапия: первая группа

лекарств.

- **ИНТЕРФЕРОНЫ:** стандартные и пегилированные,
- **АНАЛОГИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДО (HCV, HCV):** ЛАМИВУДИН (ЗЕФФИКС, ЭПИВИР, ЭМТРИЦИТАБИН), АДЕФОВИР ДИПИВОКСИЛ (ГЕПСЕРА), ЭНТАКАВИР (БАРАКЛЮД), ТЕЛБИВУДИН (СЕБИВО), ТЕНОФОВИР, РИБАВИРИН (РЕБЕТОЛ, ВЕРО-РИБАВИРИН, РИБАПЕГ, РИБАВЕРИН МЕДУНА, РИБАМЕДИЛ, ВИРАЗОЛ, ВИРАЗИД, ТРИВОРИН, КОПЕГУС, ЛЕВОВЕРИН ЛЕВОВРАЩАЮЩИЙ),
- **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ:** ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ СБОРКИ **HCV** (ПРОТЕАЗЫ, РНК - ПОЛИМЕРАЗЫ, ГЕЛИАКАЗЫ, ЦИКЛОФИЛИНА В) БЕЗ ИФН-альфа и РИБАВИРИНА.
- **ИНГИБИТОРЫ АКТИВАЦИИ TNF-a** (ПЕНТОКСИФИЛИН, ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ КИСЛОТА, БИГУАНИДЫ),
- **ИНГИБИТОРЫ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ и TGF-b** (ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА),
- **АНТАГОНИСТЫ ЭНДОТЕЛИНА** (АМБРИСЕНТИН, БОЗЕНТАН, СИТАКСЕНТАН, ТЕЗОСЕНТАН),
- **ИНГИБИТОРЫ:** КАСПАЗ (**GS9450**), АПОПТОЗА (**TRO19622**), ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ (**ASP9831**).
- **ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ**, В ОСНОВНОМ, ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ (ПРЕДНИЗОЛОН, МЕТИПРЕД) И ИЗУЧАЮТСЯ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЙ (БУДЕСОНИД).

Антифибротическая терапия: вторая группа лекарств.

- **МЕМБРАНОСТАБИЛИЗАТОРЫ И АНТИОКСИДАНТЫ (В ОСНОВНОМ, ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ):**
препараты α -липоевой кислоты, препараты **S**-аденозил-**L**-метионина, препараты метадоксина, **ВИТАМИНЫ, ПРЕПАРАТЫ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ.....**
- **ФЛАВОНОИДЫ (ПРЕПАРАТЫ «РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ»):** ЛЕГАЛОН, ЛЕГАЛОН **SIL**, **КАРСИЛ**, СИЛИМАР, СИБЕКТАН (СИЛИМАР + ТАНАЦЕХОЛ), ГЕПАТОФАЛЬКА-ПЛАНТА, ГЕПАБЕНЕ (СИЛИМАР + ОДЕСТОН), СИЛИБИН А и В, СИЛИБАРИН, СИЛИМАРОЛ, СИЛИДИАНИН, СИЛИКРИСТИН....
- **препараты «артишока»:** хофитол
- **ФОСФАДИЛХОЛИН (ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ):**
ЭССЕНЦИАЛЕ-ФОРТЕ (**250** мг ФХ), ЭССЕНЦИАЛЕ-ФОРТЕ Н и ЭССЕНЦИАЛЕ Н (**300** мг ФХ), ЛИВОЛИН-ФОРТЕ (**250** мг ФХ), ФОСФОГЛИВ, ЭССЛИВЕР-ФОРТЕ (**100** мг ФХ), ЭССЕЛ-ФОРТЕ (**100** мг ФХ), БРЕНЦИАЛЕ-ФОРТЕ (**90** мг ФХ), РЕЗАЛЮТ (**300** мг ФХ), ЛИВОЛАЙФ-ФОРТЕ (**300** мг ФХ).
- **ПРЕПАРАТЫ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ (УДХК):** УРСОФАЛЬК (Германия), УРСОСАН (Чехия), УРДОКСА (РФ), ЛИВОДЕКСА (Индия), ЭКСХОЛ (РФ), ГРИНТЕРОЛ (Литва), УРСОДЕЗ (РФ), УРСОЛИВ (РФ), УРСОРОЛ (Румыния), ХОЛЕДЕКСАН (Египет).....

Betaller R. et al, 2008.

Антифибротическая терапия - новые препараты.

- -Ингибиторы активации ЗКП (лиганды, **PPR-γ.....**).
- Ингибиторы действия активированных ЗКП (ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы синтеза коллагена, антагонисты β -ТФР, ингибиторы протеазы - камостат, мезилат, гепатоцитарный фактор роста, донаторы аксида азота.....),
- Стимуляторы апоптоза ЗКП (глитоксин, «интегрированные» антагонисты.....)
- Препараты, повышающие деградацию рубцового матрикса (антагонисты тканевого ингибитора металлопротеиназ, антагонисты β -ТФР.....)
- Ингибиторы ЦОГ **2 (JTE-522)**
- Амилорид..... около **50** препаратов.

Betaller R. et al, 2008.

Цель и причина лечения хронических вирусных гепатитов (**HBV, HDV, HCV**).

- **Цель лечения:** стойкое подавление репликации вирусов (**HBV, HDV, HCV**) и достижение УВО или СВО, хотя при отсутствии вирусов в крови вирусная инфекция остается пожизненной.
- Почему от вирусов (**HBV, HDV, HCV**) надо избавляться?
- Вирусы являются канцерогенами (н-р, **HBsAg** при **HBV** причиной рака печени- **Brunetto M. et al, 2009**),
- Ускоряют прогрессирование трансформации ХГ в ЦП и рак печени, их декомпенсацию и смерть от осложнений (**3-4** млн. больных в год) (**Lau G et al, 2009**).

ПРОИЗВОДНЫЕ АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОНА (HВV, HСV):

СТАНДАРТНЫЕ (1 тип) доза подкожно через 1 день: РЕАФЕРОН (РФ), РОФЕРОН А (Швейцария), ИНТРОН А (США), ИНТЕРМАКС А (Германия), ВЕЛЛФЕРОН (Англия), АЛЬФАФЕРОН (Италия), РЕАЛЬДИРОН (Литва), ИНФЕРГЕН-А (Шотландия), ОМНИФЕРОН-А (Шотландия), АЛЬБУФЕРОН-А (США), РЕБИФ (Испания), **АЛЬТЕВИР (ИФН – альфа)** в дозе по **3** или **5** млн. ед. через день, **ВИФЕРОН** в свечах (дозы: от **250** тыс. до **3** млн. в свече).

ПЕГИЛИРОВАННЫЕ (2 тип) доза подкожно 1 раз в неделю: **ПЕГИНТРОН А (США)** в дозе **1.5** мкг/кг/неделя, **ПЕГАСИС А (Швейцария)** в дозе **180** мкг/неделя, **АЛЬГЕРОН (цепэг-ИФН альфа-2в, РФ)** в дозе **1.5-2.0** мг/кг веса, **ПегАЛЬТЕВИР (РФ)** в дозе **150** мкг

ПЕГИЛИРОВАННЫЕ (3 тип) или **ИФН (СТАТ-С)** доза парентерально 1 раз/ мес

DNK HDV: МУТАНТНЫЙ ВАРИАНТ ИФН–альфа2 (в **28500** раз активнее СТАНДАРТНЫХ ИФН - альфа); **ИФН-ЛЯМБА-1: 2** фаза клинических испытаний.

РНК HСV: НЕРТОЗУМЕ (БЛОКИРУЕТ CORE-HСV).

АНАЛОГИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДОВ (HВV, HСV):

DNK HВV: ЛАМИВУДИН (ЗЕФФИКС, ЭПИВИР, ЭМТРИЦИТАБИН-1998), АДЕФОВИР ДИПИВОКСИЛ (ГЕПСЕРА-2002), ЭНТАКАВИР (БАРАКЛЮД-2005), ТЕЛБИВУДИН (СЕБИВО-2006), ТЕНОФОВИР (2008).

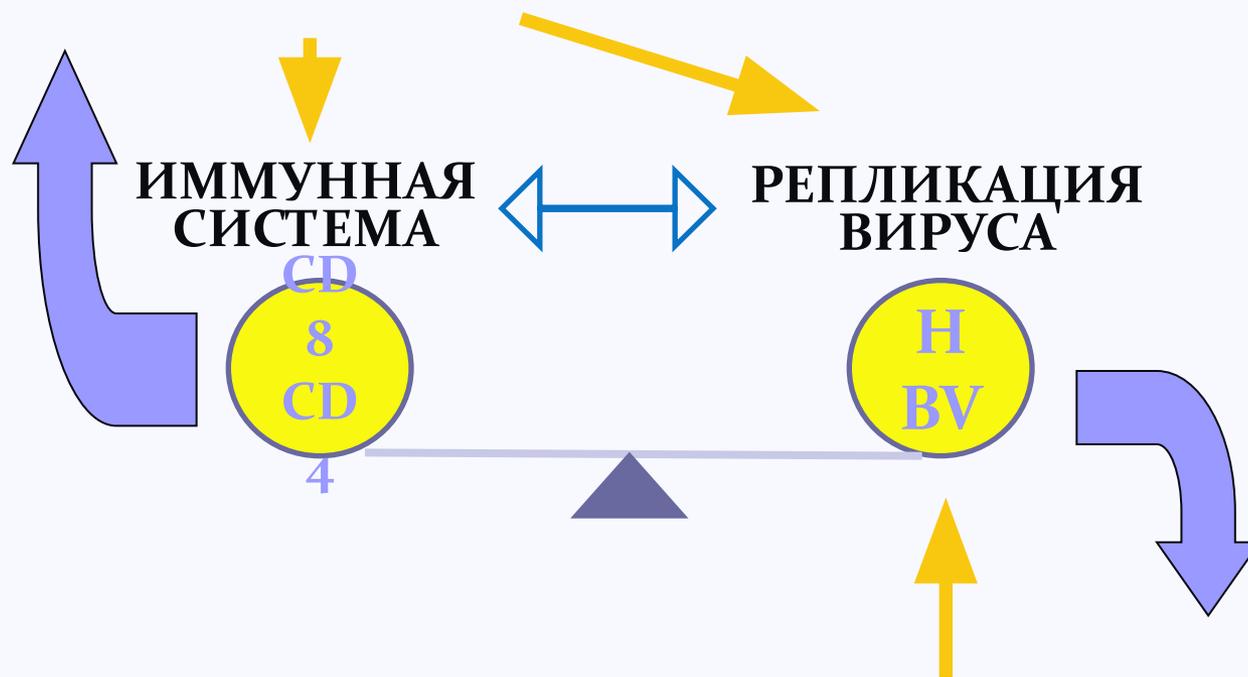
РНК HСV: РИБАВИРИН (РЕБЕТОЛ, ВЕРО-РИБАВИРИН, РИБАПЕГ, РИБАВЕРИН МЕДУНА, РИБАМЕДИЛ, ВИРАЗОЛ, ВИРАЗИД, ТРИВОРИН, КОПЕГУС, ЛЕВОВЕРИН ЛЕВОВРАЩАЮЩИЙ), + ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ NS3 РНК HСV генотип 1: ЛИНЕЙНЫЕ КОВАЛЕНТНЫЕ (ТЕЛАПРЕВИР, БОЦЕПРЕВИР) с 2011 по 2014 гг.

РНК HDV: КЛЕВУДИН

Механизм действия ИФН-альфа и аналогов нуклеоз(т)идов

Иммуностимуляторы

ИФН/ПЕГ-ИФН



Аналоги нуклеоз(т)идов

*ЛАМИВУДИН, АДЕФОВИР,
ЭНТЕКАВИР, ТЕЛБИВУДИН, ТЕНОФОВИР*

Хронический вирусный гепатит (HBV): показания к лечению и оценка ее эффективности

- Наличие **маркеров репликации: HBV (ДНК HBV, HBsAg, HBeAg, антиBsAg класса IgM, антиBeAg класса IgM, антиBcAg класса IgM).**
- Оценка **критериев эффективности лечения:**
- **виремии (>2000 МЕ/мл или 10 000 копий/мл ДНК HBV – 1 МЕ эквивалента 5.6 копий/мл: степени виремии - очень низкая: <10³, низкая: от 10³ до 10⁶, умеренная: от 10⁶ до 10⁸, высокая: >10⁸ копий/мл), в крови - концентрации ккзДНК HBV - будущее !**
- **уровня АЛТ (лучше ↑ от 2 до 5 норм),**
- **морфологии на фиброз: (ИГА по Knodell > 4 балла, стадии фиброза F1 и более по Metavier) или неинвазивные методы (ДСШ по Боначини, УЗИ фиброскан, система ФиброМакс - 5 тестов с пересчетом на стадии фиброза по Metavier).**
- **Клиренс или сероконверсия HBsAg.**

Длительность лечения **HBsAg**-позитивного гепатита В.

- ПВТ «первой» линии: **ПЭГ-ИФН-альфа**: доза **180** мкг/неделя, срок - **48** недель, лучше назначать молодым и **со** стадиями фиброза **F1-F3 Metavir**
- **Результат**: сероконверсия по **HBsAg** – около **75%**, а **HBsAg** – около **9-20%**; нормализация уровня АЛТ, уменьшение ИГА по **Knodell** у **78%** и стадии фиброза по **Metavir** у **60%** пациентов.
- ПВТ «второй» линии: (**аналоги нуклеоз(т)идов**) длительность лечения до наступления сероконверсии **HBsAg** и еще в течение **6-12** мес (**«консолидирующая терапия»**): лучше энтакавир- **0.5-1.0** мг/сутки (бараклюд), тенофовир-**300** мг/сутки, телбивудин-**600** мг/сутки (себиво), реже ламивудин -**100** мг/сутки и адефовир -**10** мг/сутки по схеме лечения **«Дорожная карта»**.
- Показания для лечения сразу ПВТ «второй» линии **«ТРУДНЫХ» БОЛЬНЫХ HBV**: резистентных к ламивудину, больным **с** генотипом **D**, **с** резистентностью к ПВТ «первой» линии, **со** стадиями фиброза **F3-4** по **Metavir** (в том перед или после трансплантацией печени), больным с высоким риском реактивации или для профилактики реактивации ХГВ после иммуносупрессивной терапии.

Частота отсутствия ДНК HBV при лечении HBeAg- позитивного гепатита В.

| Препараты | 1 год | 4 год |
|-----------------------------------|---------------|---------------|
| ПЭГ-ИФН: пегасис 180 мкг/н | 82% | 80%* |
| Ламивудин, 100 мг/сутки | 70–80% | 10-40% |
| Адефовир, 10 мг/сутки | 91% | 60% |
| Энтекавир, 0.5–1.0 мг/сут. | 82-90% | 84-86% |
| Телбивудин, 600 мг/сутки | 88% | 80% |
| Тенофовир, 300 мг/сутки | 84% | 78-80% |

* без лечения

Dienstag J., 2008

Длительность лечения **HBsAg** - негативного **HBV**.

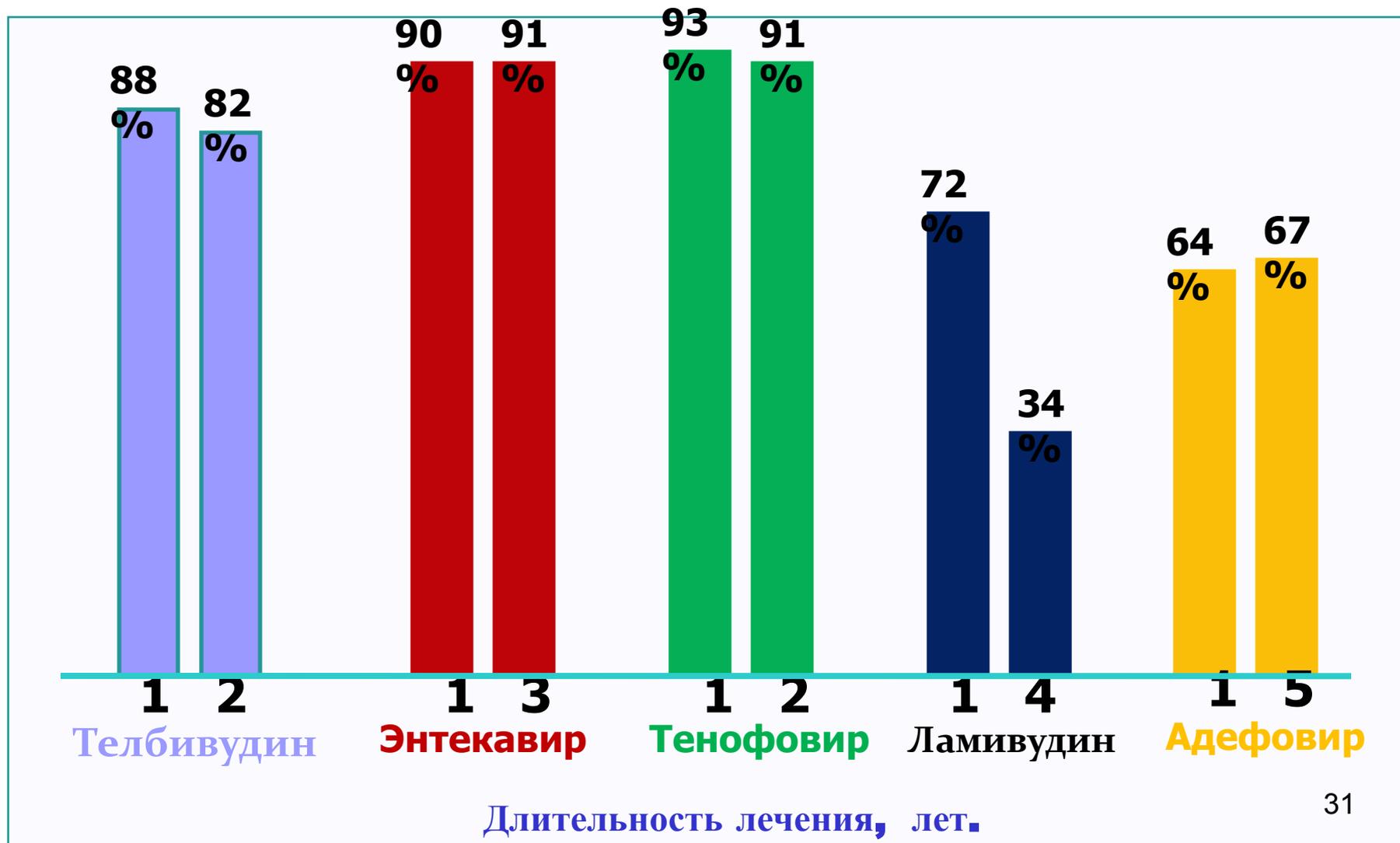
- **Критерии эффективности лечения:**
- Подавление вирусной нагрузки (**<2000** МЕ/мл, лучше-**<50** МЕ/мл)!!!
- Нормализация активности АЛТ/АСТ
- Улучшение гистологической картины (ИГА по **Knodell** + стадии фиброза по **Metavir**).
- Клиренс или сероконверсия **HBsAg**.

ПВТ «первой» линии: аналоги нуклеоз(т)идов: лучше энтакавир (бараклюд) **0.5 - 1.0** мг/сутки, тенофовир **300** мг/сутки, телбивудин (себиво) **600** мг/сутки по схеме лечения: **«Дорожная карта»**.
Длительность лечения не определена (годы): не менее **3-5** лет после наступления авиремии или пожизненно;

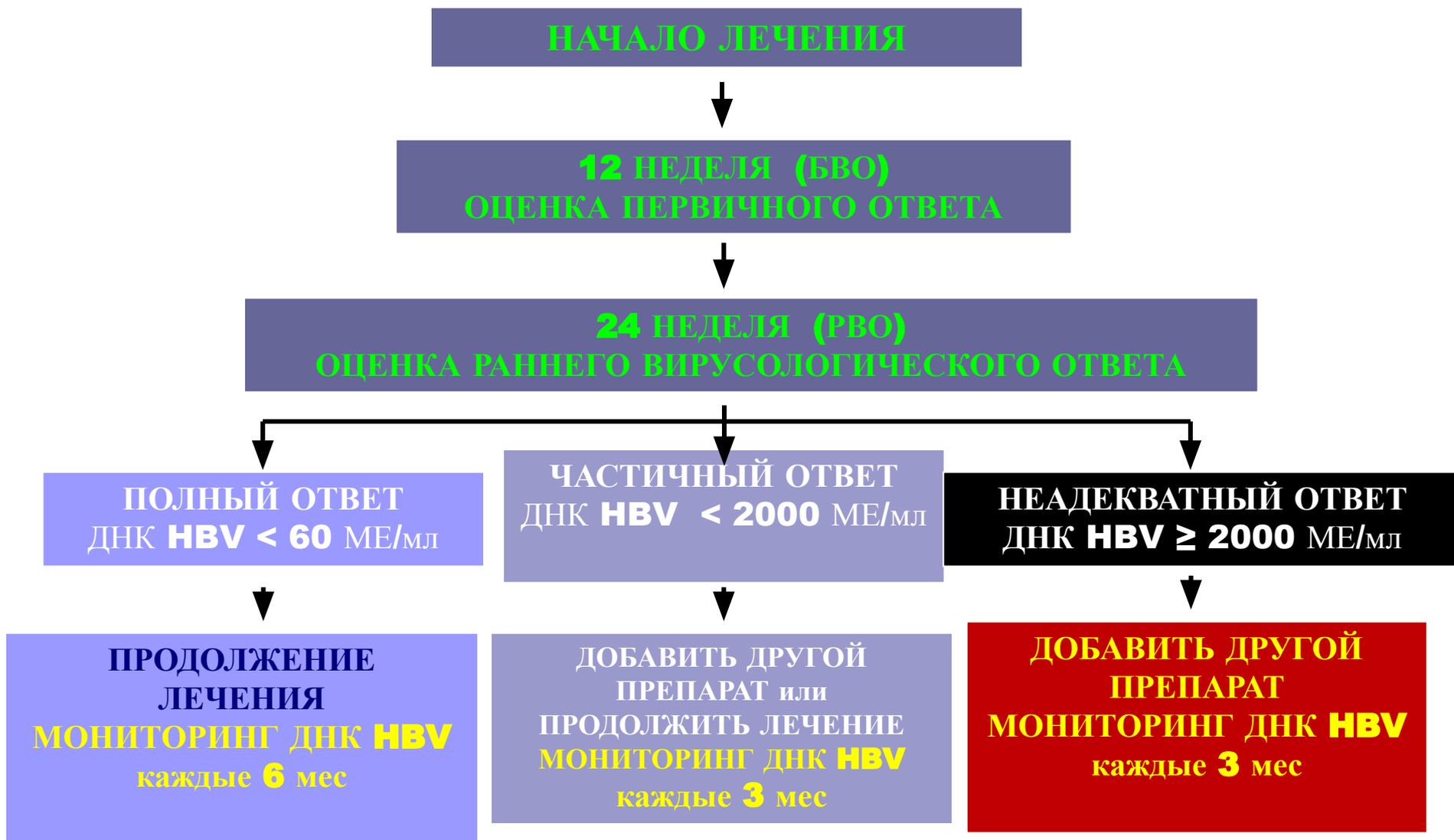
ПВТ «вторая» линия «трудных» больных **HBV:** см. выше

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПВТ: мутация в локусе **YMDD** **HBV**- полимеразы:
ламивудин – ч/з **4** года (**67-100%**) адефовир – ч/з **4** года (**32%**), телбивудин – ч/з **4** года (**10-20%**), тенофовир – ч/з **4** года - **2-4%**. энтакавир – ч/з **4** года **1-2%**.

Частота отсутствия ДНК **HBV** при лечении хронического **HBsAg** - негативного **HBV**.



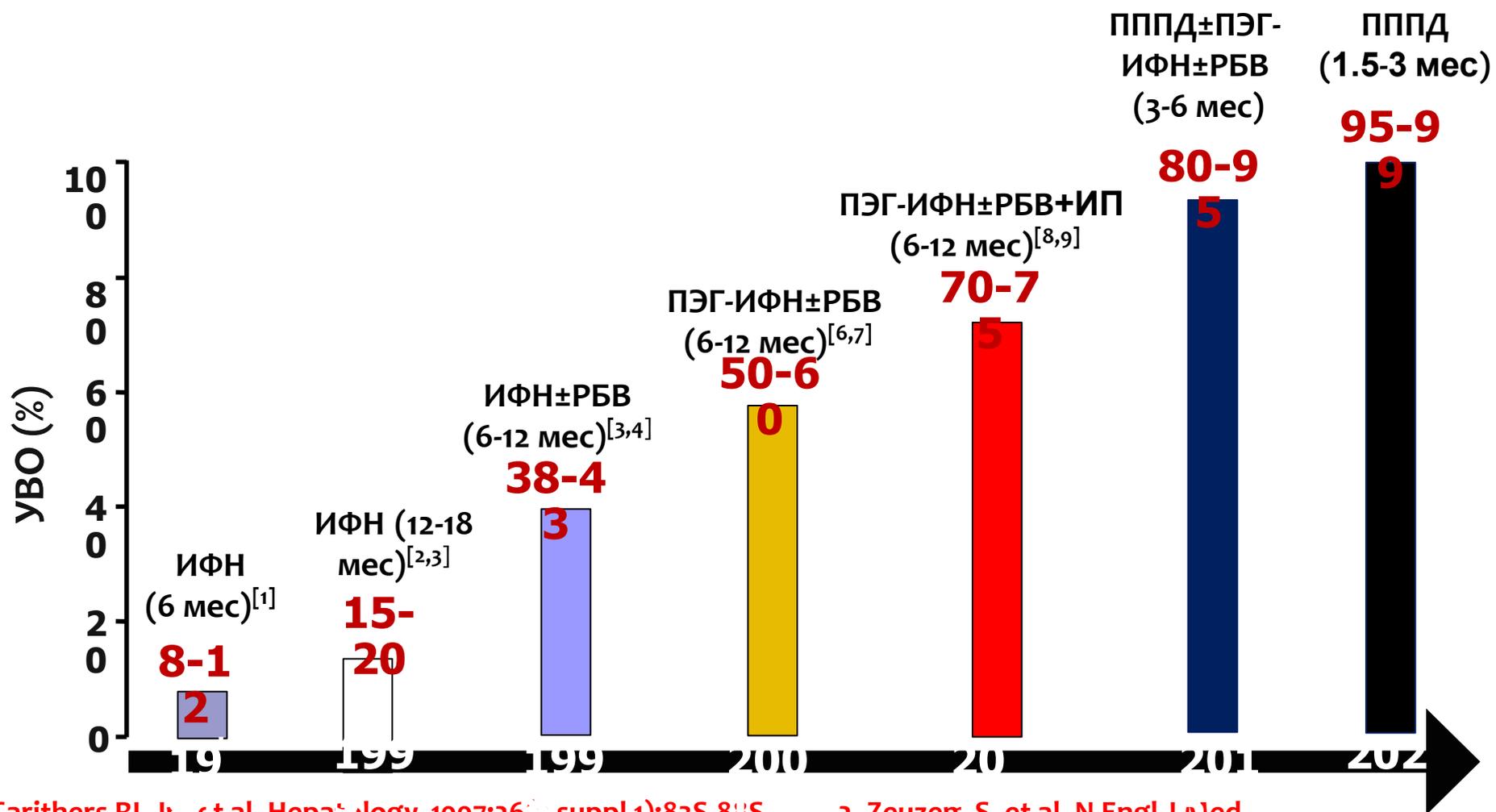
Принцип «дорожной карты».



Хронический вирусный гепатит (HCV): показания к лечению и оценка ее эффекта

- Наличие **маркеров репликации: HCV (РНК HCV, антиHCV IgM)**
- Оценка **критериев эффективности лечения:**
- **виремии (>2000 МЕ/мл или 10 000 копий/мл ДНК HBV – 1 МЕ эквивалента 5.6 копий/мл: степени виремии - очень низкая: <10³, низкая: от 10³ до 10⁶, умеренная: от 10⁶ до 10⁸, высокая: >10⁸ копий/мл), в крови - концентрация ккзРНК HCV.**
- **уровня АЛТ (лучше ↑ от 2 до 5 норм),**
- **морфологии фиброза: (ИГА по Knodell > 4 балла, стадии фиброза F1 и более по Metavier) или неинвазивные методы (ДСШ по Боначини, УЗИ фиброскан, система ФиброМакс - 5 тестов с пересчетом на стадии фиброза по Metavier) .**

Лечение хронического гепатита С.



1. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(suppl 1):83S-88S.
2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672.
3. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 2001;34:395-403.
4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492.
5. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 2001;34:395-403.
6. Lindsay KL, et al. Hepatology. 2011;364:1195-1206.
7. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982.
8. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.
9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.

АНТИВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ HCV.

■ ПЭГ- ИФН-альфа + РИБАВЕРИН – «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ».

ГЕНОТИП ГЕПАТИТА С (HCV) 1В:

■ ПЭГ- ИФН - альфа (**180** мкг/неделя) + РИБАВЕРИН **800** мг/сутки (<**65** кг), + **1000** мг (**65-85** кг), + **1200** мг (>**85** кг).

■ БВО + НИЗКАЯ ВИРЕМИЯ:

24 НЕДЕЛИ.

■ БВО + ВЫСОКАЯ ВИРЕМИЯ:

48 НЕДЕЛЬ.

■ РВО:

48 НЕДЕЛЬ.

■ МВО:

72 НЕДЕЛИ.

■ УВО или СВО: **42-54%** (ЧЕРЕЗ **24** НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ПВТ).

■ ПЭГ- ИФН-а + РИБАВЕРИН + ТЕЛАПРЕВИР фирмы «Janssen» **6** таблеток/сутки - **12** недель, (БОЦЕПРЕВИР фирмы «Merck» **12** таблеток/сутки от **24** до **36** недель): УВО **70-80%**.

ГЕНОТИП ГЕПАТИТА С (HCV) 2/3:

■ ПЭГ- ИФН - альфа (**180** мкг/неделя) + РИБАВЕРИН **800** мг/сутки

■ БВО + НИЗКАЯ ВИРЕМИЯ:

16 НЕДЕЛЬ.

■ БВО + ВЫСОКАЯ ВИРЕМИЯ:

24 НЕДЕЛИ.

■ РВО:

48 НЕДЕЛЬ.

■ УВО или СВО: **80-90%** (ЧЕРЕЗ **24** НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ПВТ).

■ **Одни из основных недостатков ПВТ:** низкий УВО для генотипа **1 HCV** и частые побочные эффекты от действия ИФН и рибаверина.

“РАННИЕ” (ЧЕРЕЗ 1-3 ЧАСА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИНФ):

1. ГРИШПОДОБНЫЙ СИНДРОМ - в 90%.

“ПОЗДНИЕ”:

1. СО СТОРОНЫ КОЖИ: АЛОПЕЦИЯ (ВЫПАДЕНИЕ ВОЛОС), СУХОСТЬ КОЖИ, СЫПЬ,

2. КОСТНО-МЫШЕЧНЫЕ: МИАЛГИЯ, АРТРАЛГИЯ,

3. СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ: КАШЕЛЬ, ФАРИНГИТ, РЕЖЕ - ПНЕВМОНИТЫ, ПНЕВМОНИИ.

4. СО СТОРОНЫ ЖКТ: ТОШНОТА, АНОРЕКСИЯ, ПОХУДЕНИЕ, РЕЖЕ - ГЕПАТИТ, ПАНКРЕАТИТ.

5. СО СТОРОНЫ ЦНС: АСТЕНИЯ, ДЕПРЕССИЯ, БЕССОНИЦА, ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ЛАБИЛЬНОСТЬ - **35%.**

6. СО СТОРОНЫ КРОВИ: АНЕМИЯ, ЛЕЙКОПЕНИЯ, ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ - **41%.**

7. СО СТОРОНЫ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ: АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ С ГИПЕРТИРЕОЗОМ ИЛИ ГИПОТИРЕОЗОМ, РЕЖЕ – САХАРНЫЙ ДИАБЕТ.

8. ОБРАЗОВАНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К ИНФ и реже – **СЕПСИС.**

9. Телапревир: сыпь, зуд, анемия, аноректальные симптомы, тошнота и диарея - **47%.**

10. Боцепревир: анемия, сухая кожа, нарушение вкуса (дисгевзия) и сыпь, нейтропения - **55%**

Мировые тенденции в лечении НСV.

Эволюция ПВТ



ИФН –
содержащие
схемы

Безинтерфе-
роновая
терапия

Этапы противовирусной терапии.

- **Мишени воздействия препаратов**
- Предикторы эффективности
- Путь введения
- Длительность терапии
- Ожидаемая эффективность (частота УВО)
- Безопасность и переносимость

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С (НСV): безинтерфероновые схемы состоят из препаратов прямого противовирусного действия («ППД»), действуют на ферменты вируса, участвующие в его репликации.

Структурная часть

Неструктурная часть



Ядер
ный

Оболочеч-
ный

Протеаза/геликаза

РНК-
поли-
мераза

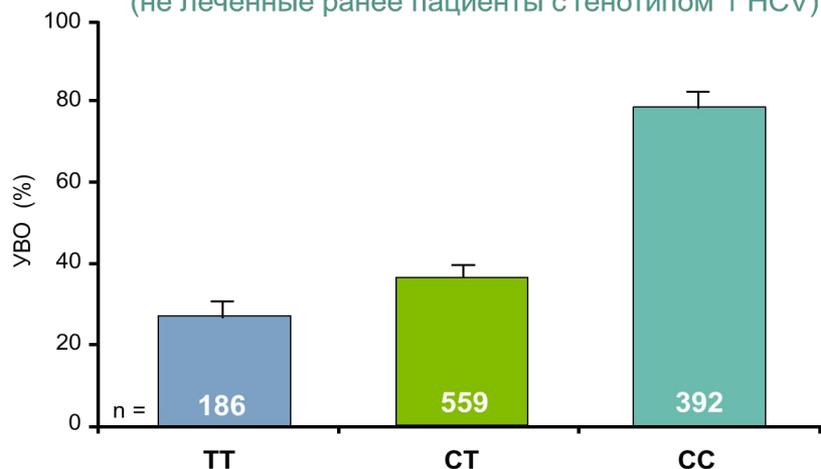


Этапы противовирусной терапии.

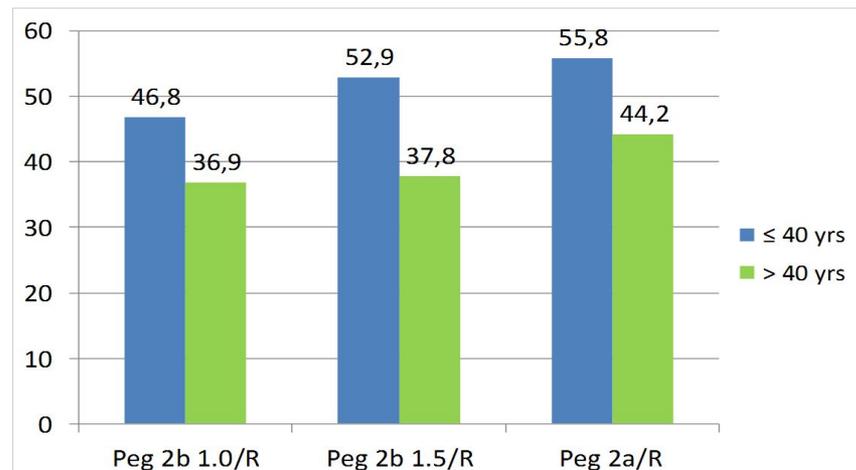
- Мишени воздействия препаратов
- **Факторы эффективности**
- Путь введения
- Длительность терапии
- Ожидаемая эффективность (частота УВО)
- Безопасность и переносимость

Прогностические факторы ИФН-терапии

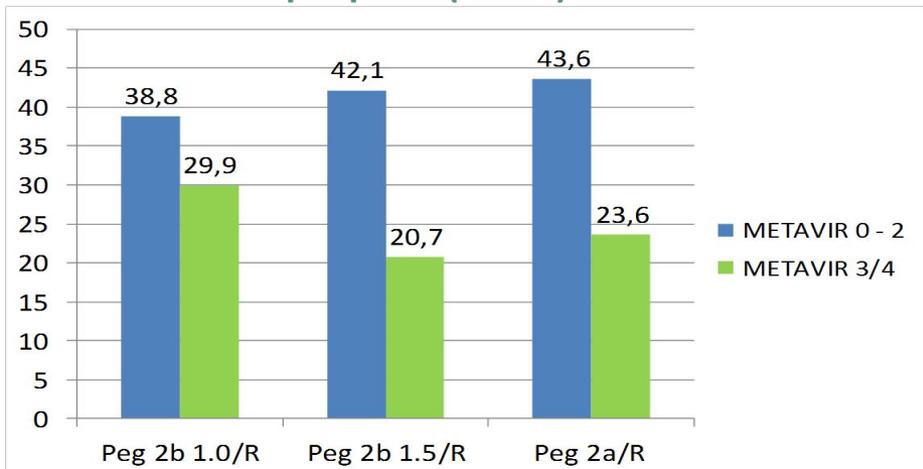
Исследование IDEAL, PegIFN/RBV
(не леченные ранее пациенты с генотипом 1 HCV)



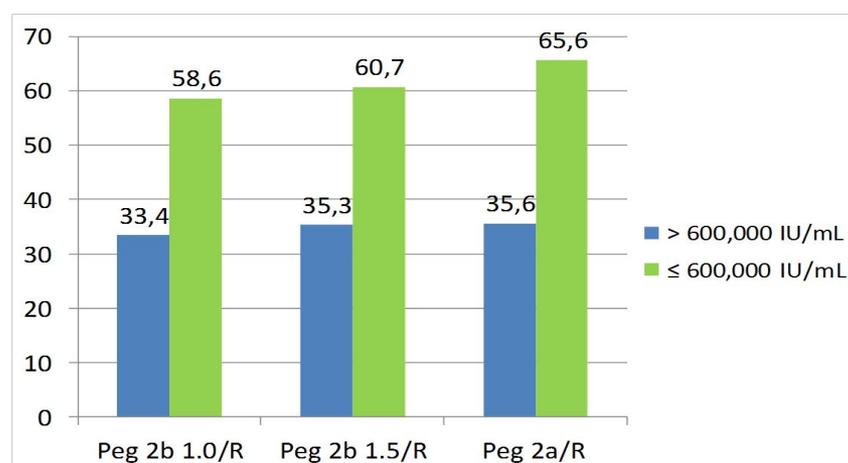
Частота УВО в зависимости от возраста (IDEAL)



Частота УВО в зависимости от стадии фиброза (IDEAL)

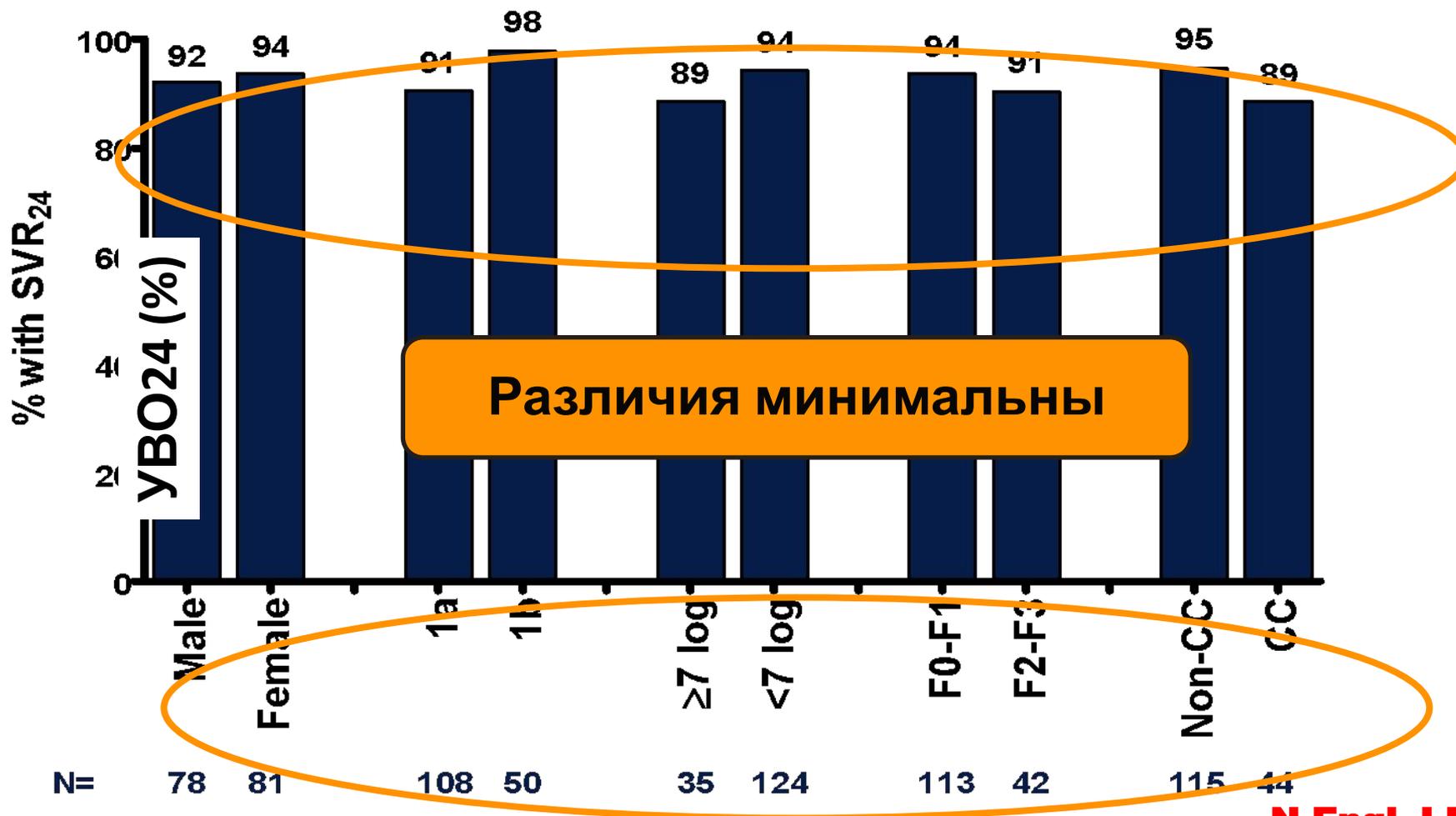


Частота УВО в зависимости от исходной вирусной нагрузки (IDEAL)



Значимость «привычных» факторов для эффективности безинтерфероновой терапии?

Исследование **AVIATOR** (безинтерфероновая терапия тремя ПППД)



**N Engl J Med.
2015; 370:222.**

Этапы противовирусной терапии.

- Мишени воздействия препаратов
- Предикторы эффективности
- **Путь введения**
- Длительность терапии
- Ожидаемая эффективность (частота УВО)
- Безопасность и переносимость

Путь введения

**ИФ
Н**



Инъекции

**Без
ИФН**

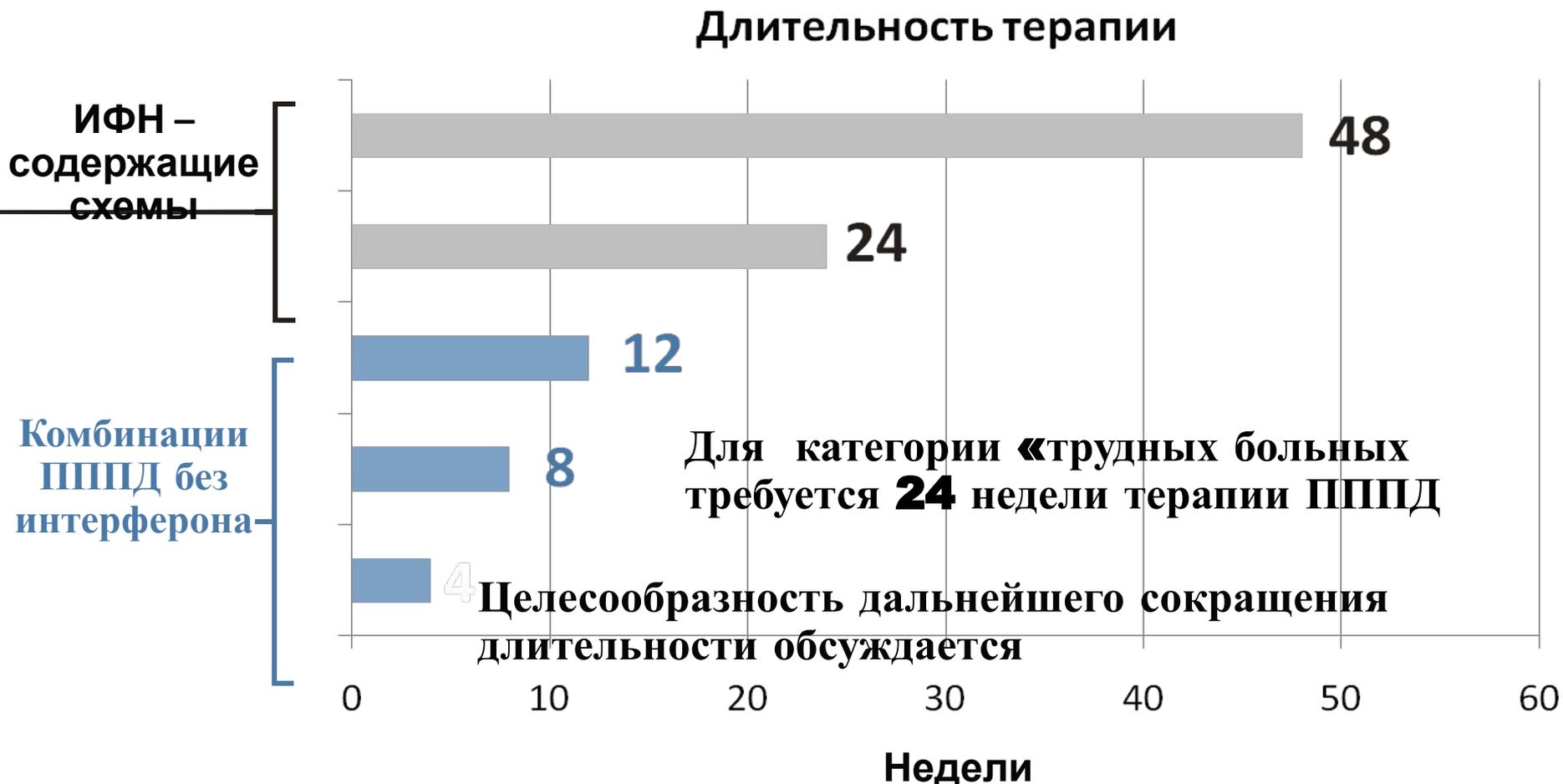


Прием *Per os*

Этапы противовирусной терапии.

- Мишени воздействия препаратов
- Предикторы эффективности
- Путь введения
- **Длительность терапии**
- Ожидаемая эффективность (частота УВО)
- Безопасность и переносимость

Длительность противовирусной терапии.



«Трудные» больные: «нулевой ответ» на терапию ПЕГ-ИФН ±РБВ и ПЕГ-ИФН ±РБВ+ИП, системные внепеченочные поражения, коморбидные состояния, ЦП, после трансплантации органов. **Adopted from Liver. 2015, Suppl 1:69-78.**

Этапы противовирусной терапии.

- Мишени воздействия препаратов
- Предикторы эффективности
- Путь введения
- Длительность терапии
- **Ожидаемая эффективность (частота УВО)**
- Безопасность и переносимость

НОВЫЕ АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

ППД: ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ СБОРКИ HCV (ПРОТЕАЗЫ, РНК - ПОЛИМЕРАЗЫ, ГЕЛИАКАЗЫ, ЦИКЛОФИЛИНА В) без ИФН ± РИБАВИРИН.

ПОКАЗАНИЯ для схем ППД:

схемы ППД без RBV - генотип 1аб HCV (12 недель), «Трудные» больные (24 недель);

схемы ППД + RBV- генотип 2/3аб HCV (12 недель), «Трудные» больные (24 недель);

- ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ NS3 РНК: **1 поколение: ТЕЛАПРЕВИР (6 таблеток/сутки), БОЦЕПРЕВИР (12 таблеток/сутки).** **2 поколение: АСУНАПРЕВИР (600 мг 2 раза/сутки), СИМЕПРЕВИР (150 мг утром/сутки), ПАРИТАПРЕВИР (150 мг утром/сутки)**
- ИНГИБИТОРЫ ПОЛИМЕРАЗЫ NS5A РНК: **ДАКЛАТАСВИР (доза 60 мг), ОМБИТАСВИР (25 мг/сутки).**
- ИНГИБИТОРЫ ПОЛИМЕРАЗЫ NS5B РНК: **1 поколение: МЕРИЦИТАБИН, ДАНОПРЕВИР** проходят **2-3** фазы клинических испытаний (**1-2** табл./сутки в **24-48** недель). **2 поколение: СОФОСБУВИР (400 мг утром/сутки), ДАСАБУВИР (250 мг 2 раза/сутки)**
- ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ NS3/4A РНК (паритапревир/ритобавир) + ПОЛИМЕРАЗЫ NS5A и NS5B РНК (омбитасвир и дасабувир): **ВИКЕЙРА ПАК.**
- ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛОФЕЛИНА В РНК: **ЛЕДИПАСВИР (доза 90 мг).**
- ИНГИБИТОРЫ ГЕЛИАКАЗЫ NS4B РНК : **ВЕЛПАТАСВИР с 01.2016.**

НОВЫЕ АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

СХЕМЫ:

1. СОФОСБУВИР (Sovaldi) в дозе **400** мг утром + **СИМЕПРЕВИР (Olysis, Sovriad - РФ)** в дозе **150** мг во время приема пищи – **КУРС: 12** недель (УВО **95%**). Одобрено в США (с **12.2014**) и в Европе (с **01.2015**).

2. ДАКЛАТАСВИР (Daklinza) в дозе **60** мг/сутки утром во время приема пищи + **АСУНАПРЕВИР (Сунвепра)** в дозе **100** мг утром и вечером во время приема пищи. Одобрено в США (с **01.2015**).

3. СОФОСБУВИР (Sovaldi) в дозе **400** мг + **ДАКЛАТАСВИР (Daklinza)** в дозе **60** мг/сутки утром во время приема пищи – **КУРС: 12** недель (УВО **97%**). Одобрено в США и в Европе (с **08.2015**).

4. ХАРВОНИ в дозе **1** таблетка (СОФОСБУВИР **400** мг + ЛЕДИПАСВИР **90** мг) во время приема пищи - **КУРС: 12** недель (УВО **96%**). Одобрено в США и в Европе (с **10.2015**).

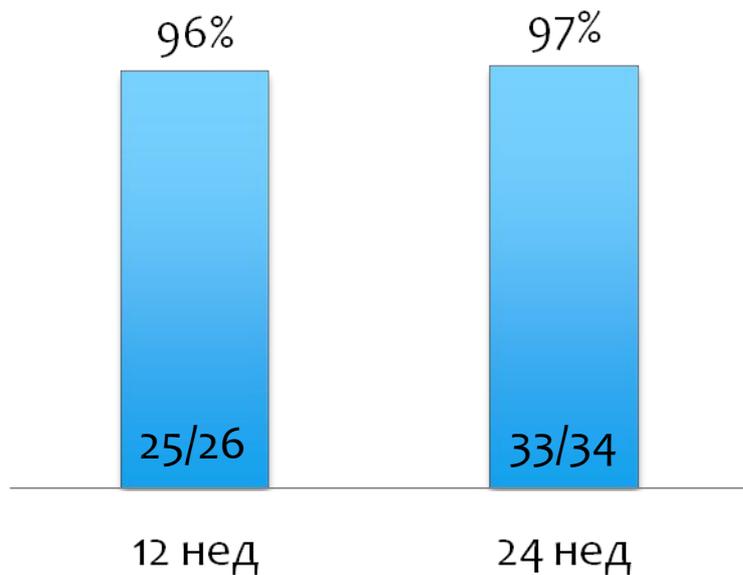
5. ВИКЕЙРА ПАК (США, РФ) в дозе **150** мг во время приема пищи - **КУРС: 12** недель (УВО **100%**) при HCV генотип **1б**; **ВИКЕЙРА ПАК (США, РФ)** в дозе **150** мг во время приема пищи + **РИБАВЕРИН** по схеме - **КУРС: 24** недель при HCV генотип **1в, 2** и **3** аб; ЦП с ФК «А-В» (УВО **96%**). Одобрено в США и в Европе (с **12.2015**).

ДЖЕНЕРИКИ

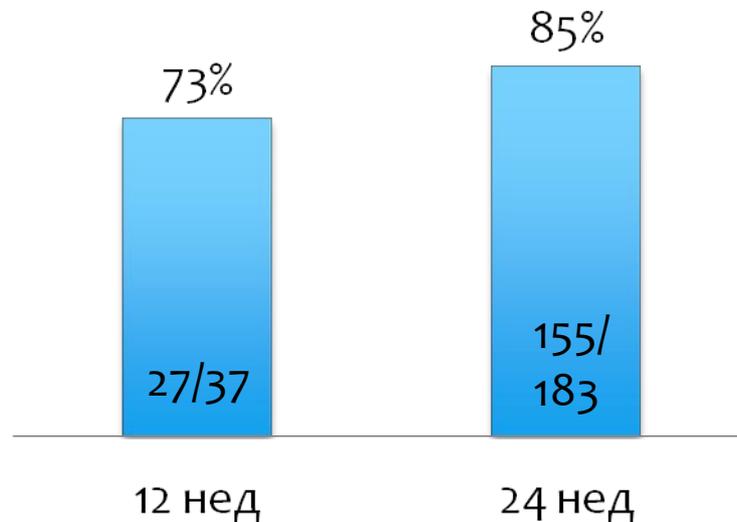
6. СОФОСБУВИР (Hercinat – Индия. Цена: 450 долларов **1** упаковка) в дозе **400** мг + **ДАКЛАТАСВИР (Sodac – КНР в Гонконге. Цена: 700** долларов **1** упаковка) в дозе **60** мг/сутки утром во время приема пищи – **КУРС: 12** недель (УВО **97%**). Одобрено в Индии и КНР (с **04.2015**).

СОФОСБУВИР/ДАКЛАТАСВИР у больных с генотипом 1 HCV.

Пациенты без ЦП



Пациенты с ЦП

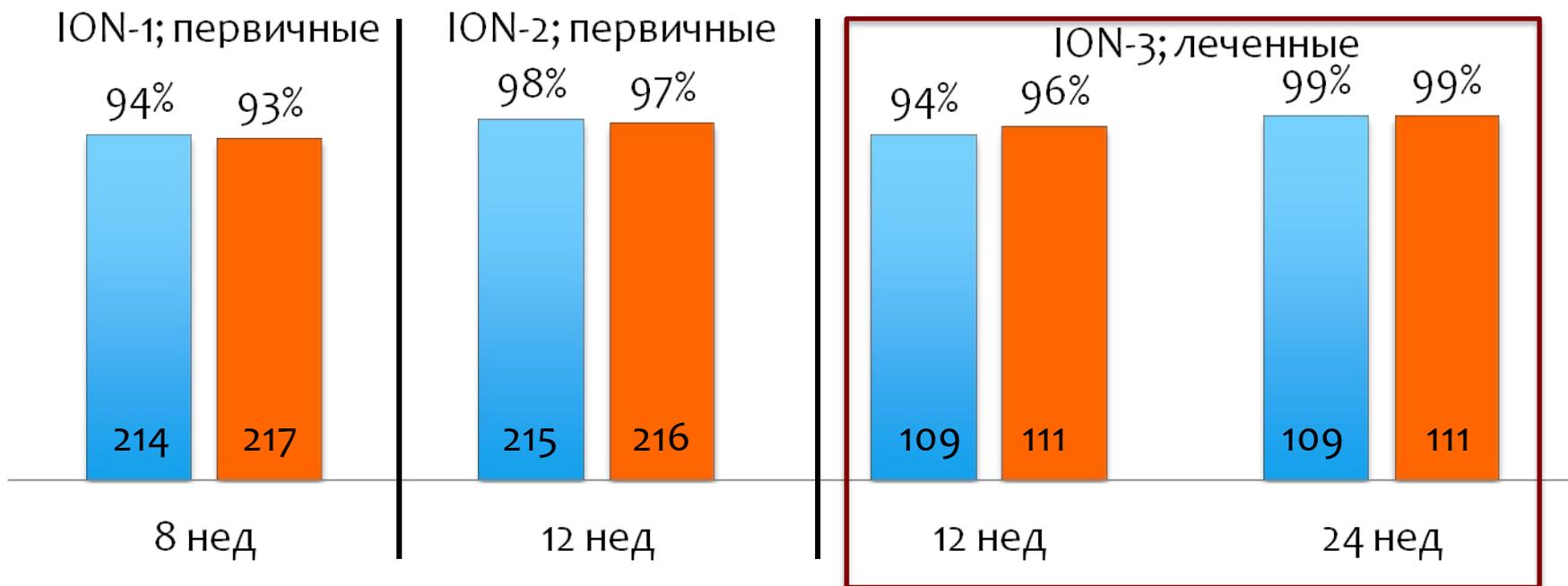


Hezode C. et al., AASLD, 2015

ION 1, 2 и 3: СОФОСБУВИР+ЛЕДИПАСВИР (ХАРВОНИ) ± РБВ у пациентов с генотипом 1 HCV

УВО₁₂ (%)

■ СОФ/ЛДВ ■ СОФ/ЛДВ/РБВ



1. УВО не отличается достоверно в группах **12** и **24** нед лечения
2. Применение рибавирин нецелесообразно
3. У первичных пациентов без ЦП возможно **8** недель терапии, а с ЦП - **24** недели

Mangia et al., Afdahl et al., Kowdley et al. EASL, 2015

Асунапревир и Даклатасвир: УВО₁₂ у пациентов с 1b генотипом HCV



^a РНК ВГС < нижнего предела определения (**25 МЕ/мл**).

^b Пациенты с отсутствием данных по УВО₁₂ расценивались как неудача терапии.

Manns M., Pol S., Jacobson I. et al. Lancet, 2014

Комбинированный препарат: Викеира Пак.

Утро Вечер



Дасабувир - ингибитор полимеразы в дозе **1**
таблетка **2** раза в сутки

ингибитор протеазы NS5A -

Паритапревир/ ritonavir + ингибитор
NS5A Омбитасвир в дозе **2** таблетки в
сутки

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, 150мг/100мг/25мг; dasabuvir, 250 mg BID

SAPPHIRE-2: леченные пациенты

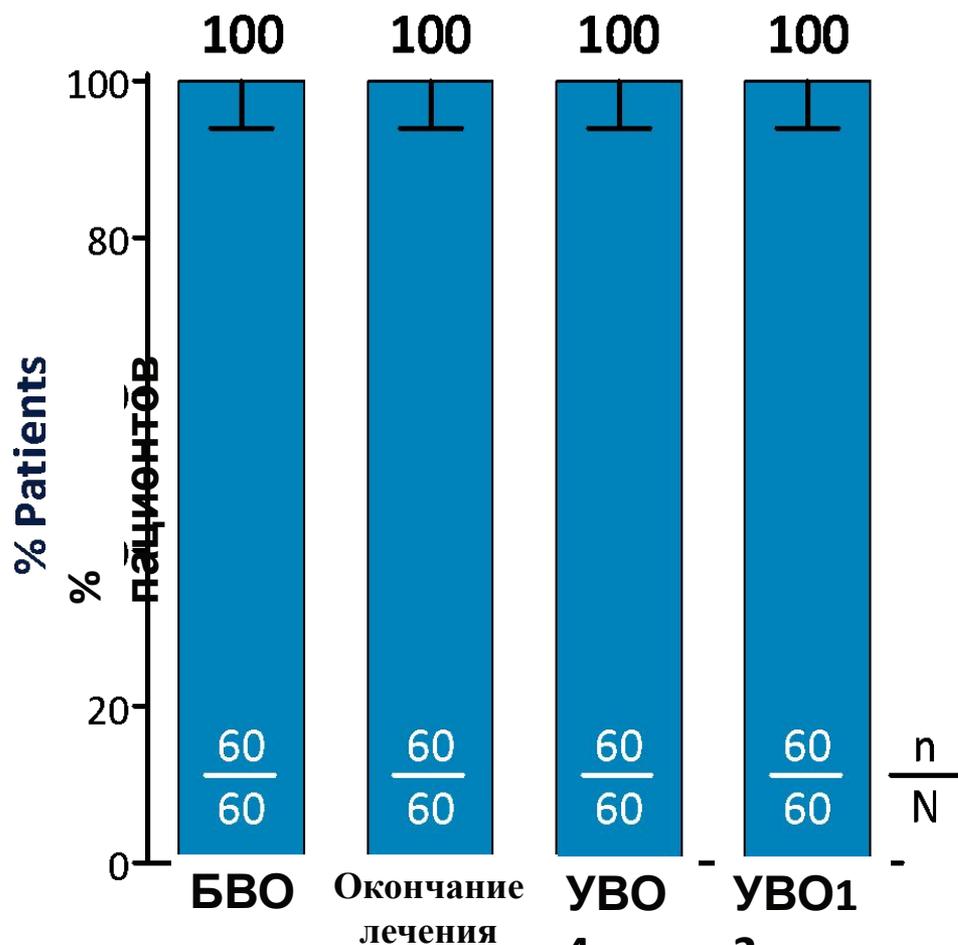
ABT-450/R/Ombitasvir, 150/100/25 мг 1 раз в сут + Dasabuvir 250 мг 2 раза в сутки (ВИКЕЙРА ПАК).

УВО (%), леченные пациенты, без цирроза печени (F0-F3)



Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2014; 370:1604.

TURQUOISE-III: 100% вирусологический ответ



- У всех 60 пациентов **ХГ** генотипом 1в в стадии компенсированного ЦП вирусологический ответ РНК ниже границы определения был достигнут к **4-ой** неделе лечения Викейра Пак.
- Все пациенты прошли полный курс (не было случаев отмены)
- УВО**12** достигнут у **100%** пациентов

Jordan J Feld et al, 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015

ASTRAL-1: Софосбувир/Велпатасвир в течение 12 недель

УВО12 (%), все генотипы (1-6)



12 недель

Feld J. et al., AASLD, 2016

Новые препараты для лечения **HCV** в РФ.

| | | Дополнительная терапия | Показания 1 генотип HCV |
|---|-----------------------------------|---------------------------|--|
| Телапревир 750 мг 3 раза/сутки | Ингибитор протеазы | ПЭГ-ИФН альфа/РБВ или РБВ | <ul style="list-style-type: none">▪ Первичные пациенты▪ Пациенты с неэффективностью первого курса▪ Компенсированный ЦП |
| Боцепревир 800 мг 3 раза/сутки | Ингибитор протеазы | ПЭГ-ИФН альфа/РБВ или РБВ | - |
| Симепревир 150 мг 1 раз/сутки | Ингибитор протеазы | ПЭГ-ИФН альфа/РБВ | - |
| Асунапревир/ Даклатасвир 2 раза/сутки | Ингибитор протеазы/ полимеразы | - | - |
| Викейра Пак 2 раза/сутки | Ингибитор протеазы/ полимеразы | - | ХГС, компенсированный ЦП (класс А по Ч-П) |

Этапы противовирусной терапии

- Мишени воздействия препаратов
- Предикторы эффективности
- Путь введения
- Длительность терапии
- Ожидаемая эффективность (частота УВО)
- **Безопасность и переносимость**

Больной Вовк А. 32 года. Диагноз: см. ниже

ДИАГНОЗ: HCV (генотип 1в, умеренная виремия) в стадии ЦП, ФК «А» по Чайлд-Пью (6 баллов), ПЭ 0 стадии, ПГ 2 стадии (умеренная спленомегалия)

- **КЛИНИКА:** исходная выраженная слабость уменьшилась к 4 неделе и исчезла к 12 нед. Доза Sofosbuvir (1 таб.-400 мг) и Simeprevier (1 таб.-150 мг)- 2таб. утром с едой
- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** от комбинации Simeprevier и Sofosbuvir тяжесть в правом боку, сонливость и легкое головокружение, сухость кожи возникли сразу и прошли самостоятельно к 5 дню лечения, в крови - см.ниже
- **АНАЛИЗ КРОВИ:** легкая анемия до 4,25 эритроцитов и тромбоцитопения до 127 появились на 4 неделе, затем их нормализация к 8 недели.
- **БИОХИМИЯ КРОВИ:** глюкоза, ЩФ, креатинин, мочевины, мочев. кислота, о.белок, МНО и электролиты в норме.

| | Исх. | 2 нед. | 4 нед. | 6 нед. | 8 нед. | 12 нед. | 4 нед. | 8 нед. | 12 нед. | 24 нед. | | |
|-----------|---------------------------|------------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|---------|---------|----|---------------------------|
| О.Б. | 69.8 | - | 15.6* | 27.3* | 29.2* | 26.2* | 10.3 | - | - | 21.8* | | |
| АЛТ | 185* | 32 | 29 | 34 | 38 | 31 | 28 | - | - | 142* | | |
| АСТ | 160* | 31 | 30 | 29 | 34 | 30 | 30 | - | - | 134* | | |
| ГГТ | 173* | 51* | 39 | 38 | 34 | 33 | 37 | - | - | 129* | | |
| Альбумин | 38* | - | - | - | 43 | 45 | 44 | - | - | 41 | | |
| АФП | 132.4* | ↑ в 19 раз | - | - | 30.4* | - | 15.4* | 10.4* | 7.6 | - | - | 91.7* в 13 раз |
| γ-глобул. | 22.5* | - | - | - | - | 16.2* | 14.1 | - | - | - | - | 17.2* |
| РНК HCV | ДА | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | ДА | |
| Виремия | 2.7x10 ⁶ МЕ/мл | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1.8x10 ⁵ МЕ/мл |

ВЫВОД: комбинация Simeprevier и Sofosbuvir перорально 2 таблетки утром во время приема еды в течение 12 недель выявила исчезновение HCV ч/з 2 недели и УВО через 12 недели, нормализацией АЛТ, АСТ и ГГТ, а также АФП и γ-глобулина, минимальных ПЭ (клиники, ↑ о. билирубина), рецидив HCV через 24 недели с б/х крови и виремией (см. выше)

Больной Вовк А. 32 года. Диагноз: см. выше

КЛИНИКА: исходная выраженная слабость уменьшилась к 4 неделе и исчезла к 12 неделе. Доза **Непсинат** (1 таб.-400 мг) и **Sodac** (1 таб.-60 мг)- 2 таб. утром с едой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: от комбинации **Sofosbuvir** (Непсинат) и **Daclatorsvir** (Sodac): головная боль была 1 день, головокружение и слабость возникли сразу и прошли сами к 4-5 дню, в крови – без патологии.

АНАЛИЗ КРОВИ: легкая анемия до 4,25 эритроцитов и тромбоцитопения до 127 появились на 4 неделе, затем их нормализация к 8 недели.

БИОХИМИЯ КРОВИ: глюкоза, ЩФ, креатинин, мочевины, мочев. кислота, о.белок, МНО и электролиты в норме.

| | Исх. | 2 нед. | 4 нед. | 12 нед. | 24 нед. | 12 нед. | 24 нед. | 48 нед. | 96 нед. |
|-----------|---------------------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| О.Б. | 21.8* | 16.7 | 16.6 | 17.4 | 14.3 | 12.3 | 11.6 | 13.3 | |
| АЛТ | 142* | 32 | 29 | 41 | 39 | 46* | 33 | 30 | |
| АСТ | 134* | 32 | 30 | 33 | 30 | 29 | 24 | 22 | |
| ГГТ | 129* | 85* | 69* | 53* | 49 | 44 | 28 | 32 | |
| Альбумин | 41 | 44 | - | - | 45 | 45 | 46 | 44 | |
| АФП | 91.7* в 13 раз | 64.6* | 30.4* | 8.4* | 6.4 | 6.2 | 5.3 | 5.7 | |
| γ-глобул. | 17.2* | 15.7* | - | - | - | 15.7* | 14 | 13.8 | |
| РНК HCV | ДА | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | |
| Виремия | 1.8x10 ⁵ МЕ/мл | | - | - | (ЩФ -80 | 73) | - | 0 МЕ/мл | 0 МЕ/мл |

ВЫВОД: комбинация **Непсинат** и **Sodac** перорально в таблетках утром во время приема еды (2 таблетки) в течение 24 недель выявила исчезновение HCV ч/з 2 недели и УВО через 24 недели, нормализацией АЛТ, АСТ и ГГТ, а также АФП и γ-глобулина, минимальных ПЭ (клиники, ↑ о. билирубина).

Побочные эффекты от комбинации **Sofosbuvir** и **Daclatorsvir**: головная боль, головокружение, слабость возникают сразу и проходят сами к 4-5 дню, у женщин – задержка менструаций (как правило, на 1 мес), в крови – без патологии.

Аутоиммунный гепатит, ассоциированный с применением софосбувира (наблюдение)

Gupta N et al. Am J Ther. 2015

Больная 65 лет

2012 г

Диагноз:
Хронический
гепатит С
(генотип 2).
Сахарный
диабет 2 типа.

Биопсия:
низкая
активность
HCV, стадия
F1 по
Metavir

2014

Софосбувир 400мг
Рибавирин 1000мг

γ
Через 3-4 недели
ПВТ–повышение
АСТ/АЛТ +
Повышение IgG, γ-
глобулинов и ауто-
АТ (ANA+, SMA+)

Биопсия:
Межуточный гепатит,
плазмноклеточная
инфильтрация,
Розеткообразование

Диагноз:
Лекарственно-
индуцированный
АИГ



Отмена ПВТ
Назначение ГКС

M. Reig, Z. Marifio. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus – related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy-free note of caution. J. of Hepatology-2016-S.58.

- Между **2014** и **2015** гг. **103** больных с ХВГ С были оперированы по поводу первичного рака печени. В **2016** году **58** из **103** больных получили терапию противовирусными препаратами прямого действия («ППД») с положительным эффектом. В течение **5-6** мес после лечения препаратами «ППД» отмечен рецидив первичного рака в **27%** случаев, а у оставшихся **57** больных без «ППД» рецидива не было вообще.