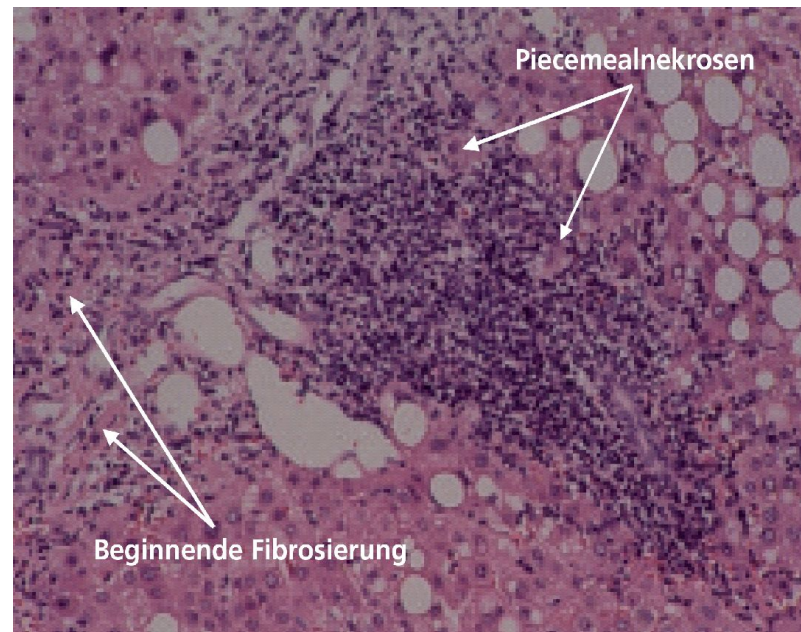


АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ



Эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

Ранние симптомы заболеваний печени неспецифичны

- Усталость, утомляемость
- Кожный зуд
- Тяжесть в эпигастрии и тошнота (часто неправильно трактуется как диспепсия)



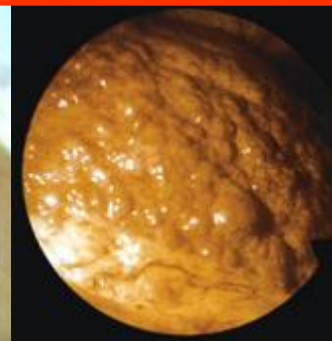
Заболевания печени протекают без боли!!



Эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

Заболевания печени в 10% случаев приводят к циррозу

- Следует всегда серьезно анализировать неспецифические симптомы
- Начинать лечить еще на ранней стадии!
- Алкоголь – **частая**, но не единственная причина !



Наиболее частые лабораторные показатели

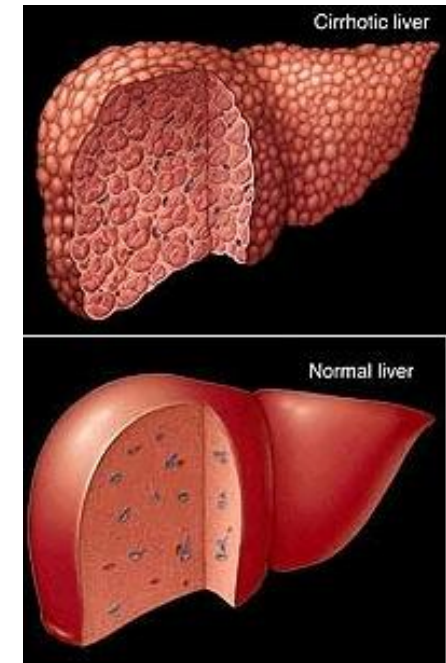


Функция печени	Маркер
Цитолиз	АЛТ (цитозоль)
Поражение мелких билиарных протоков	АСТ (митохондрии)/ ЩФ
Синтетические функции	Холинэстераза Протромбин, ПТИ, ПВ, МНО (свертывание)
Метаболизм	Билирубин



АИГ: почему и как часто ?

- **Этиология не известна до сих пор!**
- **Европа:**
 - **Заболеваемость: 0,1 – 2 / 100,000 в год**
 - **Распространенность: 5 - 20/100,000**
(как ПБЦ и коллагенозный колит)
- **Германия: 8,000 - 10,000 пациентов (на 80 млн. населения)**



АИГ: кто болеет ?

- В основном, **женщины** между 10-30 и 50-70 годами
- Но может развиваться **в любом возрасте**
- Соотношение в Европе:



4 : 1



Эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

АИГ: Какие симптомы ?

- **30-50% случаев: скрытое, медленное начало**
- **20-50% случаев: острое (иногда фульминантное) начало, желтуха**
- **Слабость, утомляемость**
- **Миалгии, артралгии, боль в животе, возвратная лихорадка**
- **Коагулопатии**
- **НО: 10% случаев протекают ПОЛНОСТЬЮ бессимптомно/случайная находка при обследовании!**

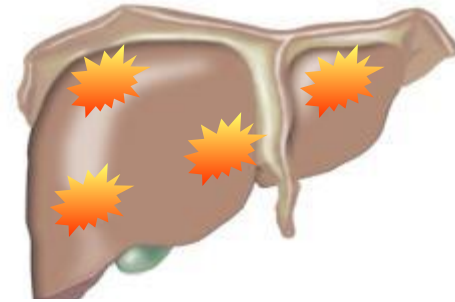


Критерии диагностики АИГ

<i>Критерий</i>	<i>Количество баллов</i>
Повышение уровня сывороточного IgG:	
- IgG > 16 г/л	1
- IgG > 18,5 г/л	2
Аутоантитела:	
- ANA, SMA или LKM > 1:40	1
- > 1:80 или SLA/LP+	2
Гистологическая картина	
- не противоречит диагнозу АИГ	1
- характерна для АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита	2
>5 – диагноз АИГ вероятен; >6 диагноз АИГ подтвержден	



Аутоиммунные заболевания печени



Заболевание

Аутоиммунный гепатит тип 1 и 2* (АИГ)

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)

Аутоиммунный холангит (АИХ)

Перекрестные синдромы (Overlap syndrome)

Основные диагностические показатели

АИГ тип 1 ↑ АНА (анти-нуклеарные антитела), ↑ АГМ (анти-гладкомышечные антитела)

АИГ тип 2 ↑ anti-LKM (печеночно-почечные микросомальные антитела)

АИГ тип 3* ↑ SLA (растворимый печеночный антиген)

↑ AMA (анти-митохондральные антитела), преимущественно фракция M2

↑ pANCA (перинуклеарные цитоплазматические антитела)

↑ АНА (анти-нуклеарные антитела)

Диагноз ставится на отличии от ПБЦ (отсутствие AMA) и АИГ (наличие синдрома холестаза)¹⁴

Выявляются маркеры обоих аутоиммунных заболеваний (например, и АИГ, и ПБЦ)

* Ранее также выделялся АИГ 3 типа, согласно последней классификации его принято считать вариантом 1 типа АИГ

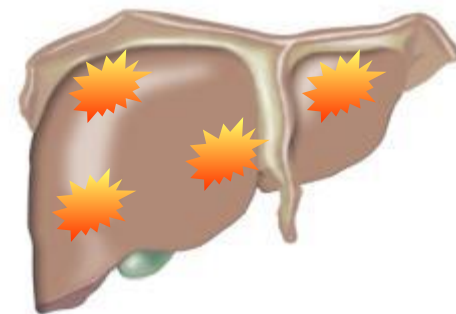
Новые диагностические критерии АИГ

Признаки	Величины	Баллы
АНА или АГМ	$\geq 1:40$	1
АНА или АГМ	$\geq 1:80$	2
или LKM-1	$\geq 1:40$	2
или SLA	положительный	2
IgG	$>N$	1
	$>1,1 N$	2
Гистология	вероятный АИГ	1
	типичный АИГ	2
	атипичный АИГ	0
Отсутствие вирусного ХГ	да	2

- ≥ 6 баллов - вероятный аутоиммунный гепатит
- ≥ 7 баллов – определенный аутоиммунный гепатит



Аутоиммунные заболевания печени: подходы к терапии



Заболевание	Традиционные схемы терапии	Возможность терапии Буденофальком
Аутоиммунный гепатит (тип I и II)	Преднизолон (до 60 мг/сут) и (при неэффективности) Азатиоприн (1-1,5 мг/кг/сут)	ДОКАЗАНА
Первичный билиарный цирроз	УДХК (Урсофальк®) 13-15 мг/кг/сут и (при неэффективности) преднизолон 10 мг/сут или азатиоприн 100 мг/сут	Есть положительные данные исследований
Первичный склерозирующий холангит	УДХК (Урсофальк®) 15-20 мг/кг/сут и баллонная дилатация протоков	Потенциально возможно
Аутоиммунный холангит	Преднизолон (10-20 мг/сут) и (при неэффективности) УДХК (Урсофальк®) 13-15 мг/кг/сут	Потенциально возможно
Перекрестные синдромы	Преднизолон + УДХК (Урсофальк®) Дозы зависят от варианта перехлеста	Есть положительные данные исследований



Эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

Как лечить АИГ ?

Так было

Лечение обострения

- Системные стероиды начало с высоких доз (60 мг преднизолона в день) с плавным снижением дозы до поддерживающей 5-10 мг в день через 6 недель
- При отсутствии ответа, увеличение дозы стероидов или комбинация с азатиоприном (1-1.5 мг/кг/д)
- Возможно сразу начинать комбинированное лечение

Поддержание ремиссии

- Продолжать минимально возможную дозу стероидов (можно в комбинации с азатиоприном) как минимум 12 месяцев или перейти на монотерапию азатиоприном (2-4 мг/кг/д) на 2 - 4 года



... а вот так теперь!

Budesonide Budenofalk®

First-line-corticosteroid



Будесонид (Буденофальк®) при аутоиммунном гепатите

VUC-38/AIH – Буденофальк при АИГ

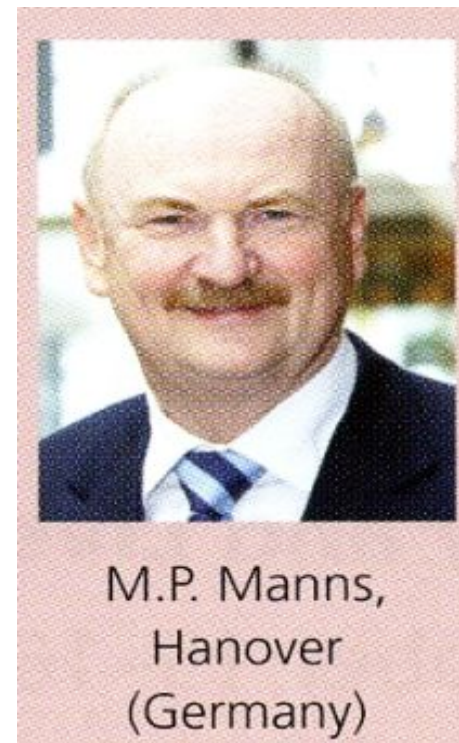
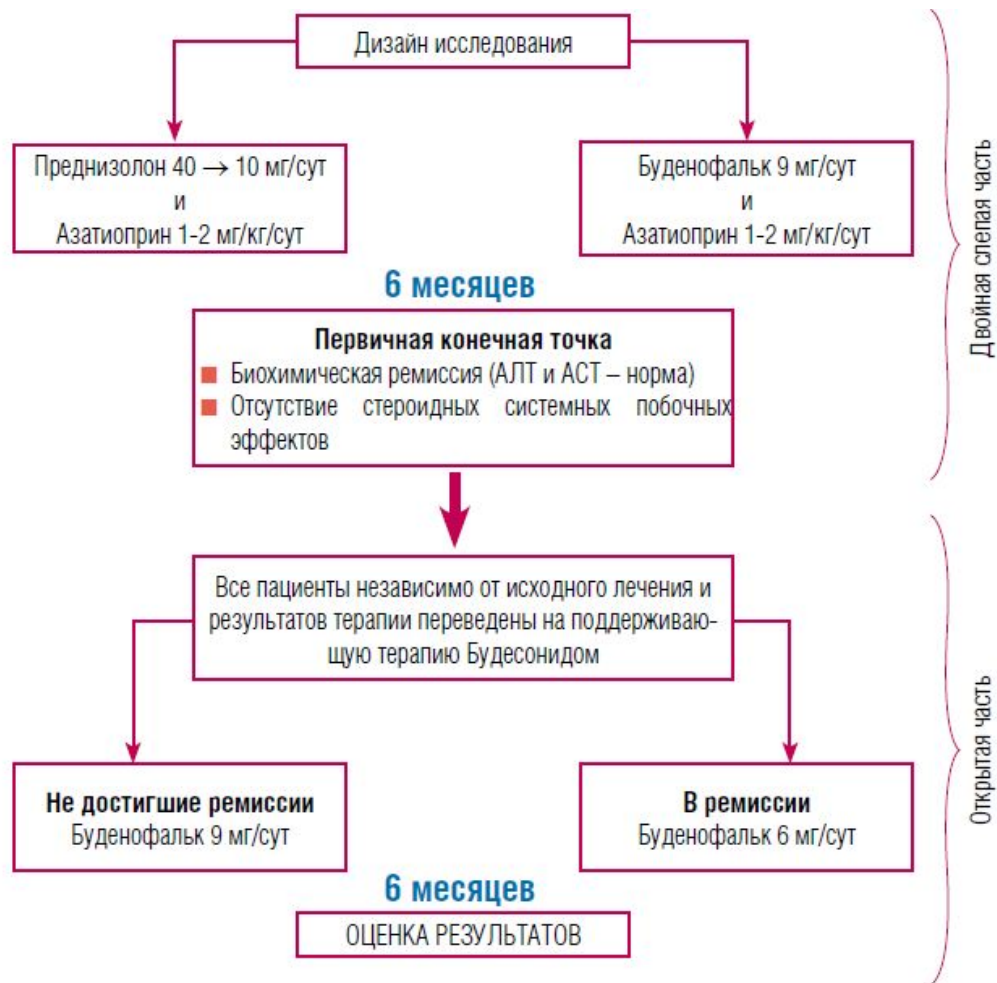
- **Самое большое исследование** по АИГ в истории!
- Проспективное, рандомизированное, двойное-слепое, мультицентровое
 - **Активный АИГ:** Буденофальк vs Преднизолон
 - Обе группы: комбинация с 1-2 мг/кг/сут азатиоприна
- Переход на открытую часть с назначением Буденофалька в комбинации с азатиоприном через 6 месяцев независимо от предшествующей терапии



Эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

Будесонид (Буденофальк®) при аутоиммунном гепатите

ВУС-38/АИГ – Буденофальк при АИГ



M.P. Manns et al. Budesonide Induces Remission More Effectively Than Prednisone in a Controlled Trial of Patients With Autoimmune Hepatitis GASTROENTEROLOGY 2010;139:1198–1206



Эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

Будесонид (Буденофальк) при аутоиммунном гепатите

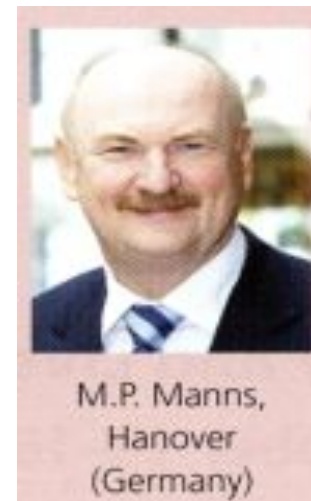
BUC-38/AIH – Буденофальк при АИГ

Пациенты

- 207 пациентов (10 – 70 лет) с активным АИГ (203 включено, 180 закончили)
 - Пациенты с циррозом, ХВГ, ПБЦ и ПСХ были исключены

Первичная конечная точка

- „ПОЛНЫЙ ОТВЕТ“
 - Трансаминазы в норме (АЛТ, АСТ) (= биохимическая ремиссия)
 - И**
 - Отсутствие стероидных системных побочных эффектов (SSSE) (лунное лицо, акне, стероидный горбик, гирсутизм, стрии, диабет, глаукома, повышение внутриглазного давления)



Будесонид (Буденофальк) при аутоиммунном гепатите

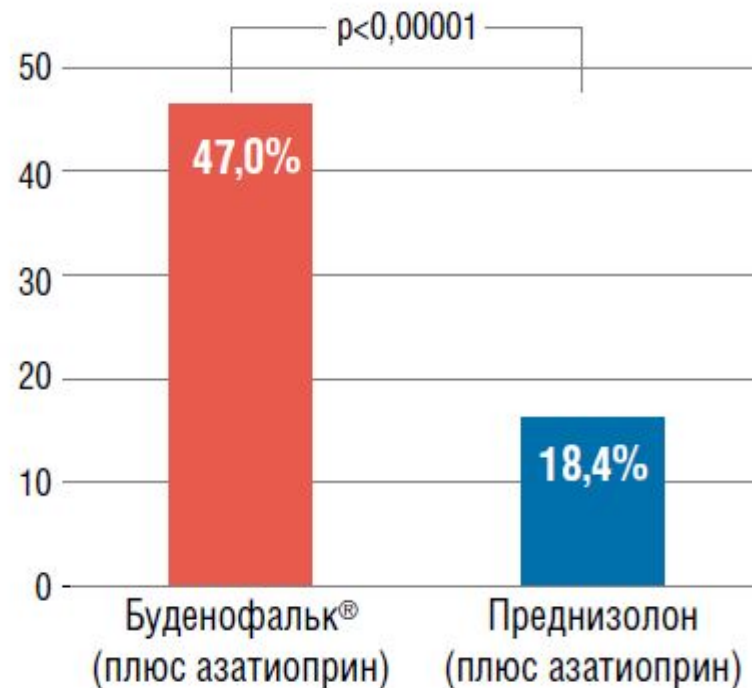


M.P. Manns,
Hanover
(Germany)

BUC-38/AIH – Буденофальк при АИГ

Результаты закрытой части через 6 месяцев терапии:

- Частота достижения биохимической ремиссии в группе Буденофалька была в **1,5 раза выше** (60,0% vs. 38,8%, $p = 0,00128$)
- Частота системных стероидных побочных эффектов в группе Буденофалька была в **2 раза ниже** (72,0% vs. 46,6%, $p = 0,00012$)
- Частота достижения ремиссии без стероидных побочных эффектов в группе Буденофалька была в **3 раза выше** через 6 месяцев терапии (47,0% vs. 18,4%, $p < 0,00001$)

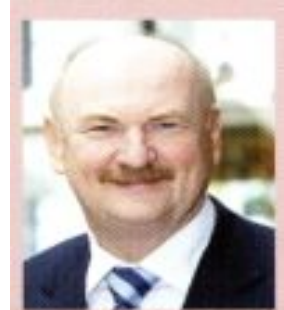


M.P. Manns et al. Budesonide Induces Remission More Effectively Than Prednisone in a Controlled Trial of Patients With Autoimmune Hepatitis GASTROENTEROLOGY 2010;139:1198–1206



Эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

ВУС-38/АИН Буденофальк при АИГ: Поддержание ремиссии



M.P. Manns,
Hanover
(Germany)

ВУС-38/АИН было продолжено

- **Открытое, проспективное**
- **Все пациенты были включены, независимо от того, достигли они ремиссии или нет**
- **176 включено, 173 закончили**

Лечение

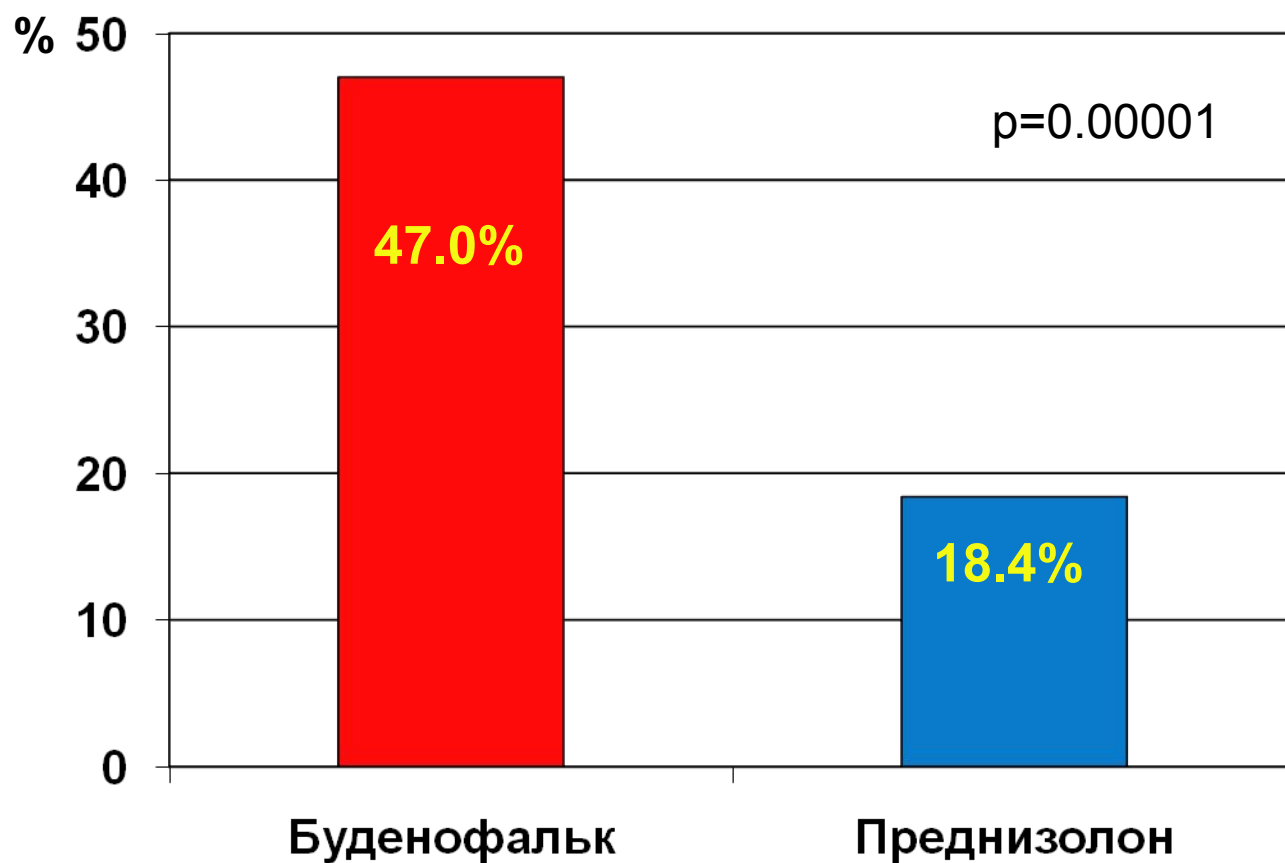
- **Буденофальк**
 - **3 мг х2 раза в день (6 мг/д) пациентам в ремиссии**
 - **3 мг х3 раза в день (9 мг/д) пациентам с неполной ремиссией**
 - **Длительность наблюдения 6 месяцев**

M.P. Manns et al. Budesonide Induces Remission More Effectively Than Prednisone in a Controlled Trial of Patients With Autoimmune Hepatitis
GASTROENTEROLOGY 2010;139:1198–1206

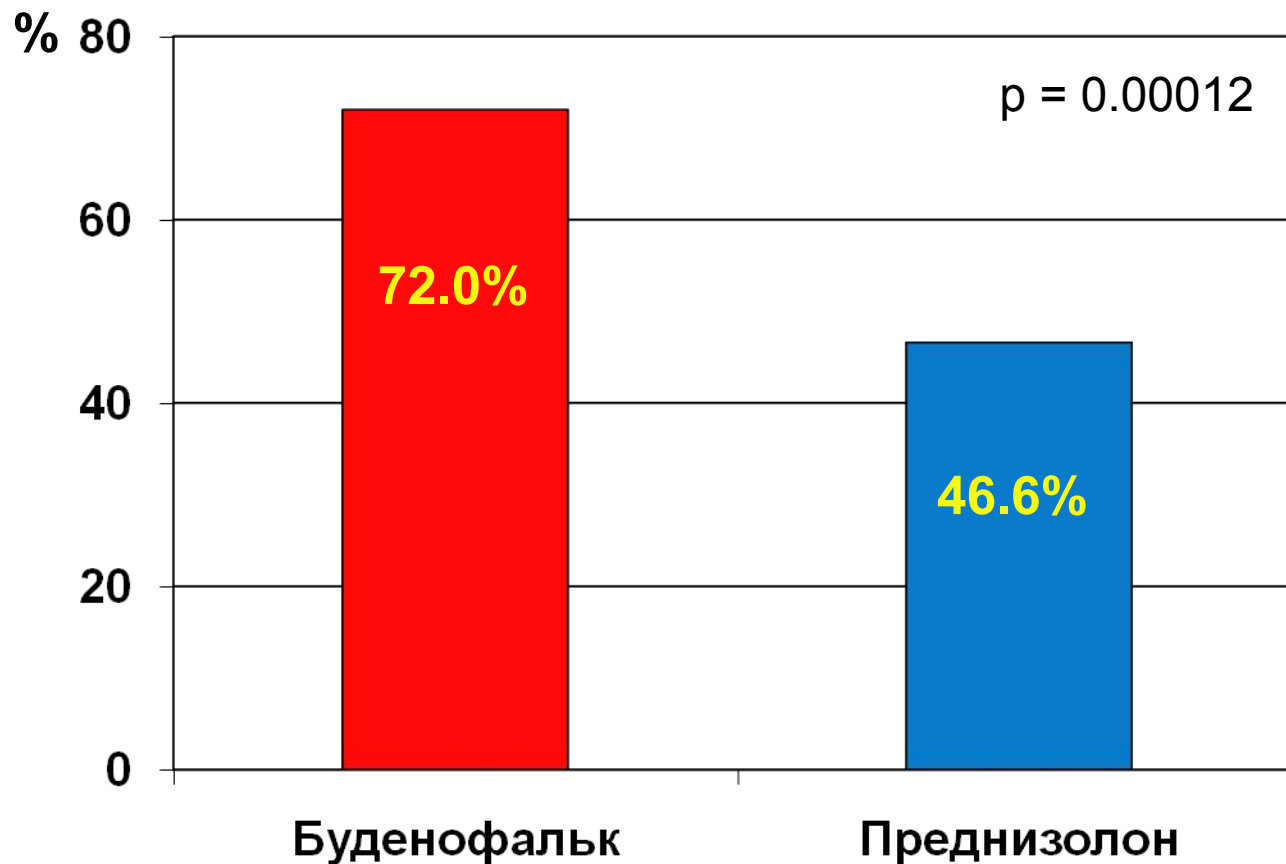


Эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

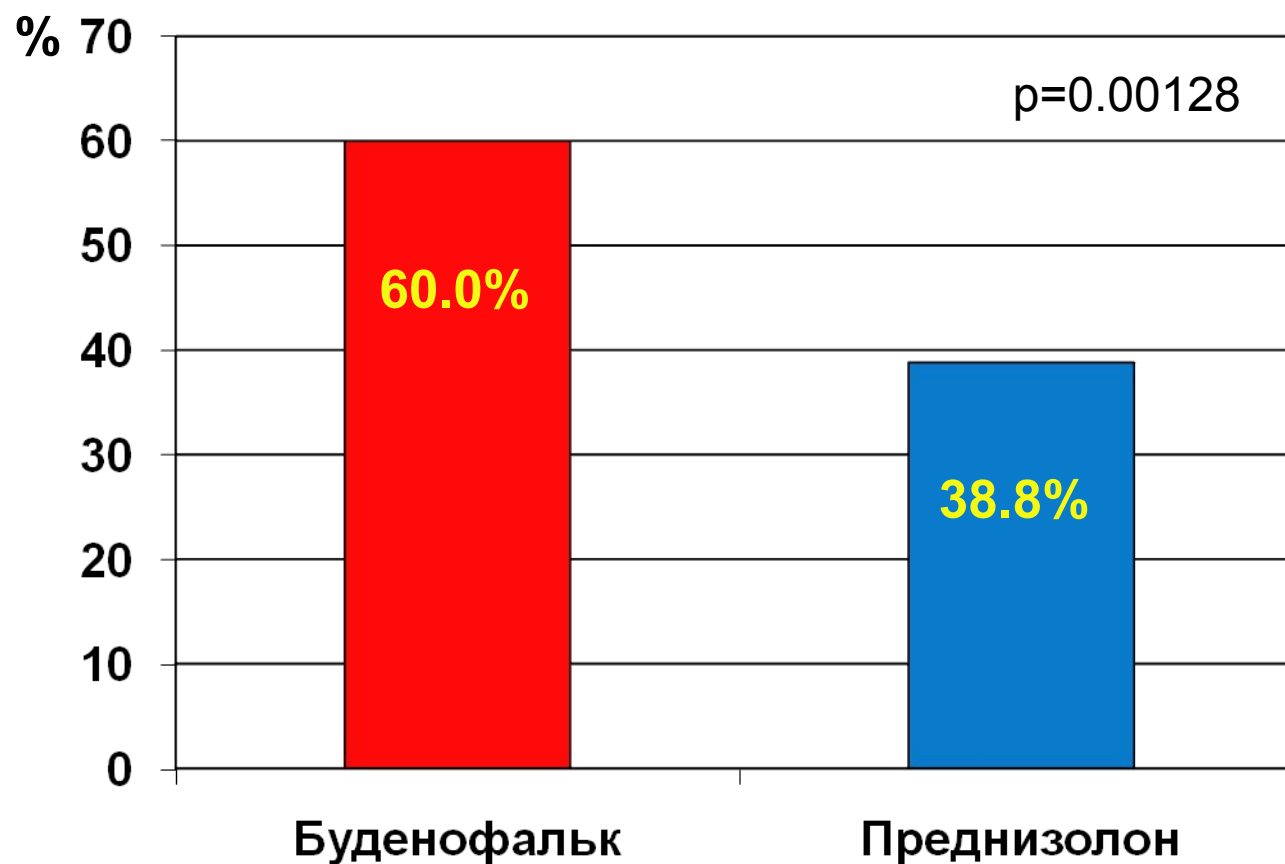
Полный ответ через 6 месяцев



Отсутствие стероидных побочных эффектов



Биохимическая ремиссия через 6 месяцев



ВУС-38/АИН Буденофальк при АИГ:

Индукция ремиссии

Выводы

Буденофальк **9 mg** (+ азатиоприн)

- **больше** пациентов достигли **биохимической ремиссии**
- **меньше** пациентов **страдали от стероидных побочных эффектов** чем на 40 мг преднизолона (+ азатиоприн)

Будесонид очевидно лучше для лечения активного АИГ

Вопросы:

- Можно ли поддерживать ремиссию АИГ будесонидом?
- Что делать с теми, кто достиг ремиссии на преднизолоне?



ВУС-38/АИН Буденофальк при АИГ:

Поддержание ремиссии

ВУС-38/АИН было продолжено

- Открытое, проспективное
- **Все** пациенты были включены, независимо от того, достигли они ремиссии или нет
- 176 включено, 173 закончили

Лечение

- Буденофальк
 - **3 мг x2 раза в день** (6 мг/д) пациентам в ремиссии
 - **3 мг x3 раза в день** (9 мг/д) пациентам с неполной ремиссией
 - Длительность наблюдения **6 месяцев**

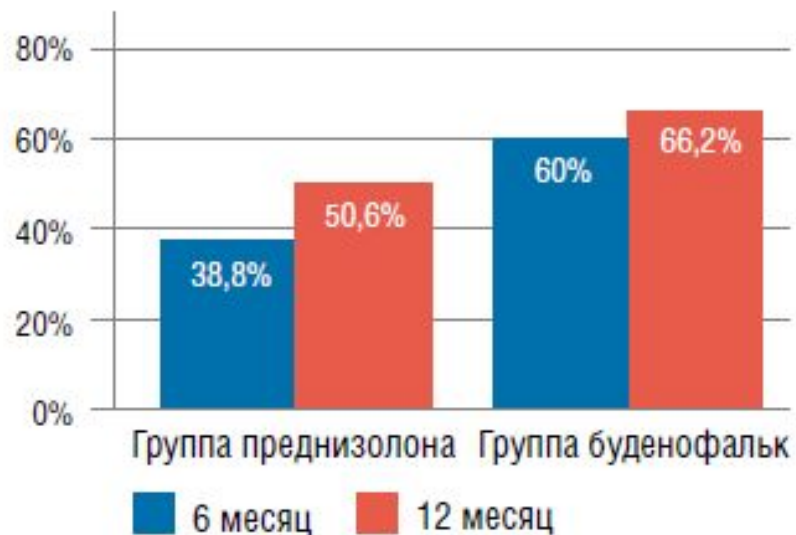


ВУС-38/АИН Буденофальк при АИГ:

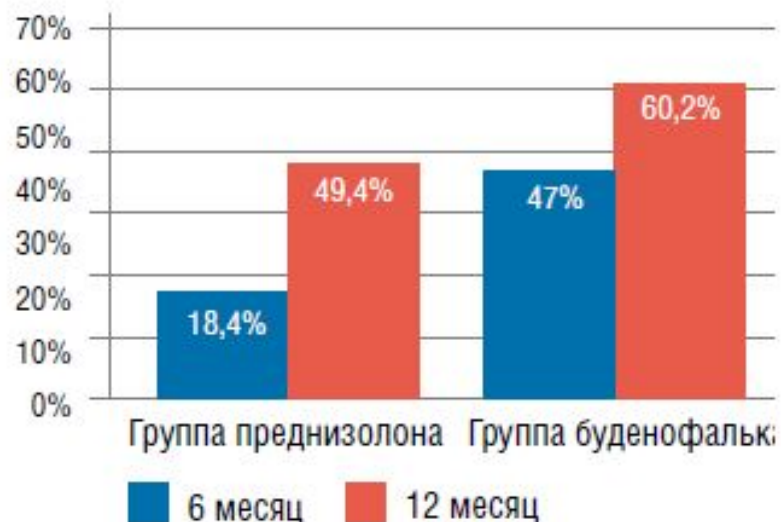
Поддержание ремиссии

- У ряда больных, не достигших ремиссии, за первые 6 месяцев терапии как в группе, ранее получавшей лечение преднизолоном, так и в группе, получавших Буденофальк, отмечалось достижение ремиссии
- При этом увеличилось число больных, достигших ремиссии без стероидных побочных эффектов, как в группе преднизолона (за счет перехода на Буденофальк), так и в группе Буденофалька (за счет перехода на поддерживающую дозу 6 мг/сут у больных, достигших ремиссии в первые 6 месяцев лечения)

Биохимическая ремиссия



Ремиссия без побочных эффектов

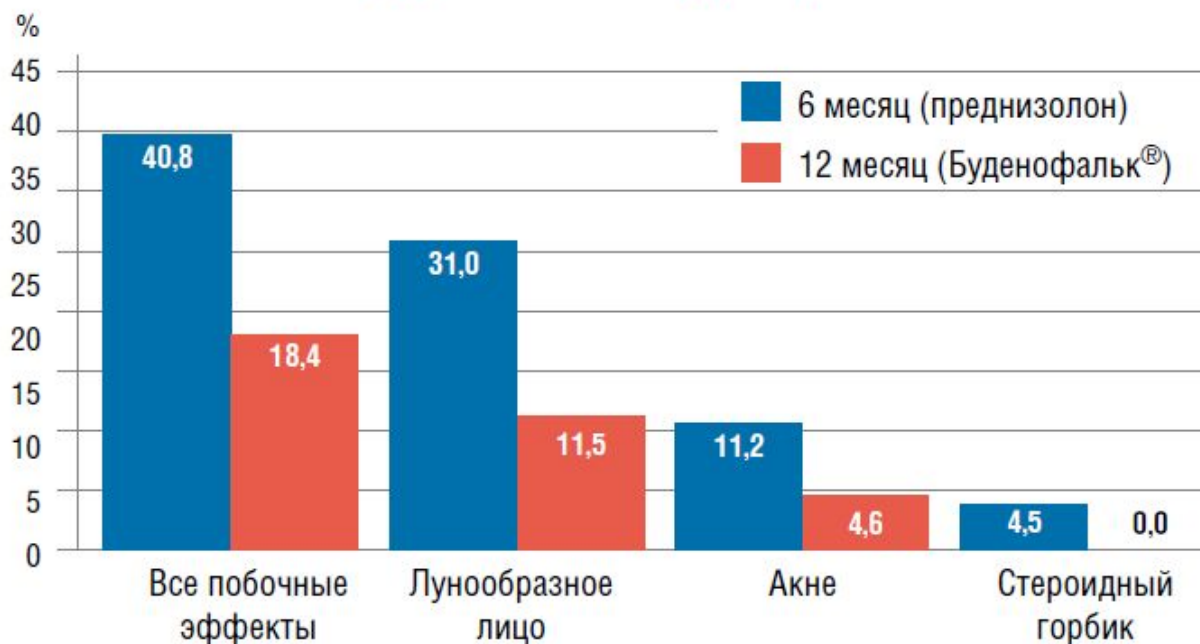


ВУС-38/АИН Буденофальк при АИГ:

Поддержание ремиссии

При переходе с преднизолона на Буденофальк более чем в 2 раза сокращается число побочных стероидных эффектов (с 41% до 18%)

Снижение частоты побочных эффектов при переходе с преднизолона на Буденофальк®



M.P. Manns et al. Budesonide Induces Remission More Effectively Than Prednisone in a Controlled Trial of Patients With Autoimmune Hepatitis GASTROENTEROLOGY 2010;139:1198–1206



Эксперт в гепатологии и гастроэнтерологии

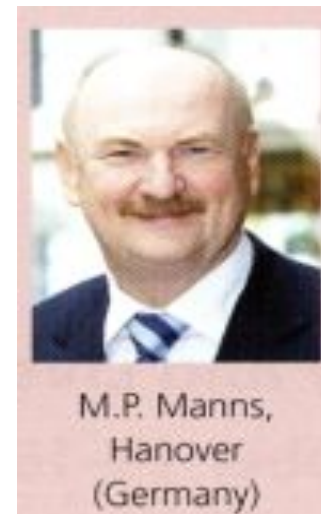
ВУС-38/АН Буденофальк при АИГ: Поддержание ремиссии

Выводы открытой части

Лечение АИГ 6-9 мг Будесонида + азатиоприн

- Эффективно поддерживает ремиссию
 - Даже у пациентов достигших ремиссии на преднизолоне
- Снижает число побочных эффектов, ранее вызванных преднизолоном

Низкие дозы Буденофалька (в комбинации с азатиоприном) поддерживают ремиссию у пациентов с АИГ независимо от того как она была достигнута.



BUC-38/AIN Буденофальк® при АИГ

Общее заключение и практические рекомендации:

В связи с **лучшим соотношением риск/польза** будесонид (Буденофальк®) является предпочтительным препаратом для лечения АИГ **у детей и взрослых**

Дозировки:

Индукция ремиссии:

3 мг x3 раза в день (9 мг/д)

Поддержание ремиссии:

3 мг x2 раза в день (6 мг/д)

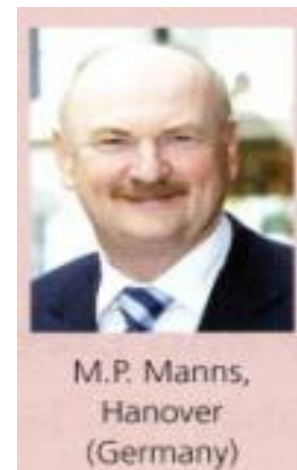
По возможности комбинировать с азатиоприном: **1-2 мг/кг/сут**

Длительность лечения:

Индукция ремиссии: до достижения биохимической ремиссии

Поддержание ремиссии: до достижения **СТАБИЛЬНОЙ**

биохимической и гистологической ремиссии (**≥ 2 лет, чаще ≥ 4 лет**)



M.P. Manns,
Hanover
(Germany)



Эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

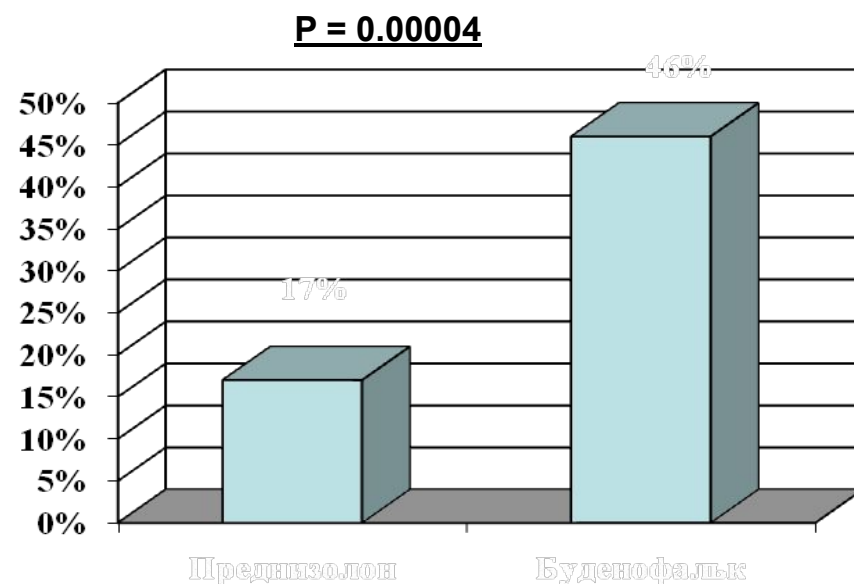
Буденофальк® эффективен и безопасен при лечении АИГ

Результаты самого крупного в истории исследования при АИГ*

- 207 пациентов с впервые выявленным аутоиммунным гепатитом без признаков цирроза
- Срок лечения – 6 месяцев
- Результаты:

Схема терапии	Преднизолон 40 мг/сут → 10мг/сут +азатиоприн 2 мг/кг/сут	Будесонид 9 мг/сут +азатиоприн 2 мг/кг/сут
Биохимическая ремиссия	39%	60%
Побочные эффекты	72%	47%

Ремиссия без системных стероидных побочных эффектов



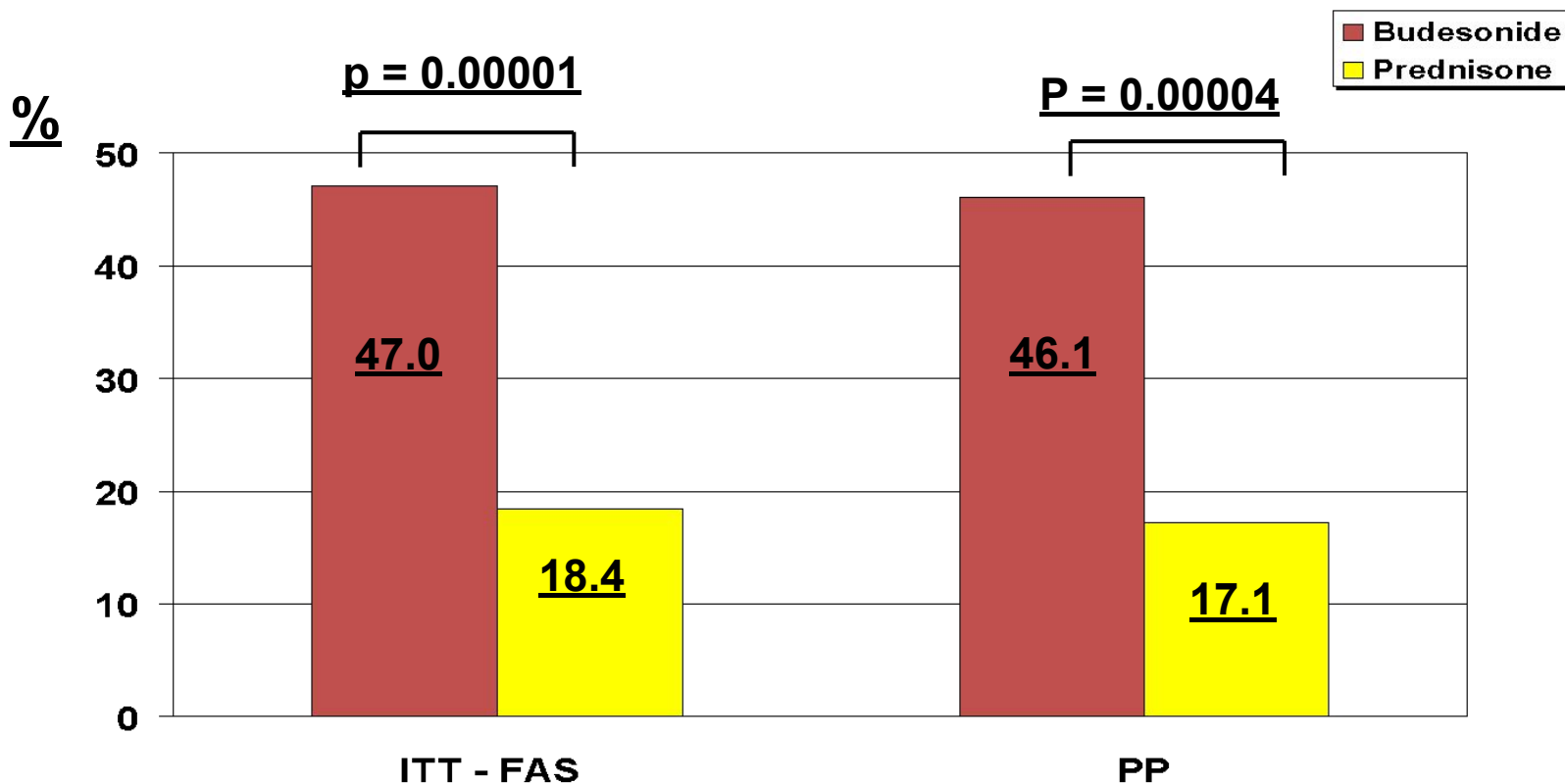
* Mannsl et al. (2008)



Эксперт в гепатологии и гастроэнтерологии

Будесонид эффективнее преднизолона при лечении АИГ

Ремиссия без системных стероидных побочных эффектов



Поддерживающая терапия при АИГ Рекомендации клиники им. Е.М. Тареева

«При нормализации показателей АСТ и АЛТ, уровня гамма-глобулинов и/или IgG сыворотки проводится подбор поддерживающей дозы Буденофалька 6 мг/сут предпочтительно в комбинации с азатиоприном 1-2 мг/кг веса, оптимально – 100 мг/сут»

Как переходить с преднизолона на Буденофальк при АИГ

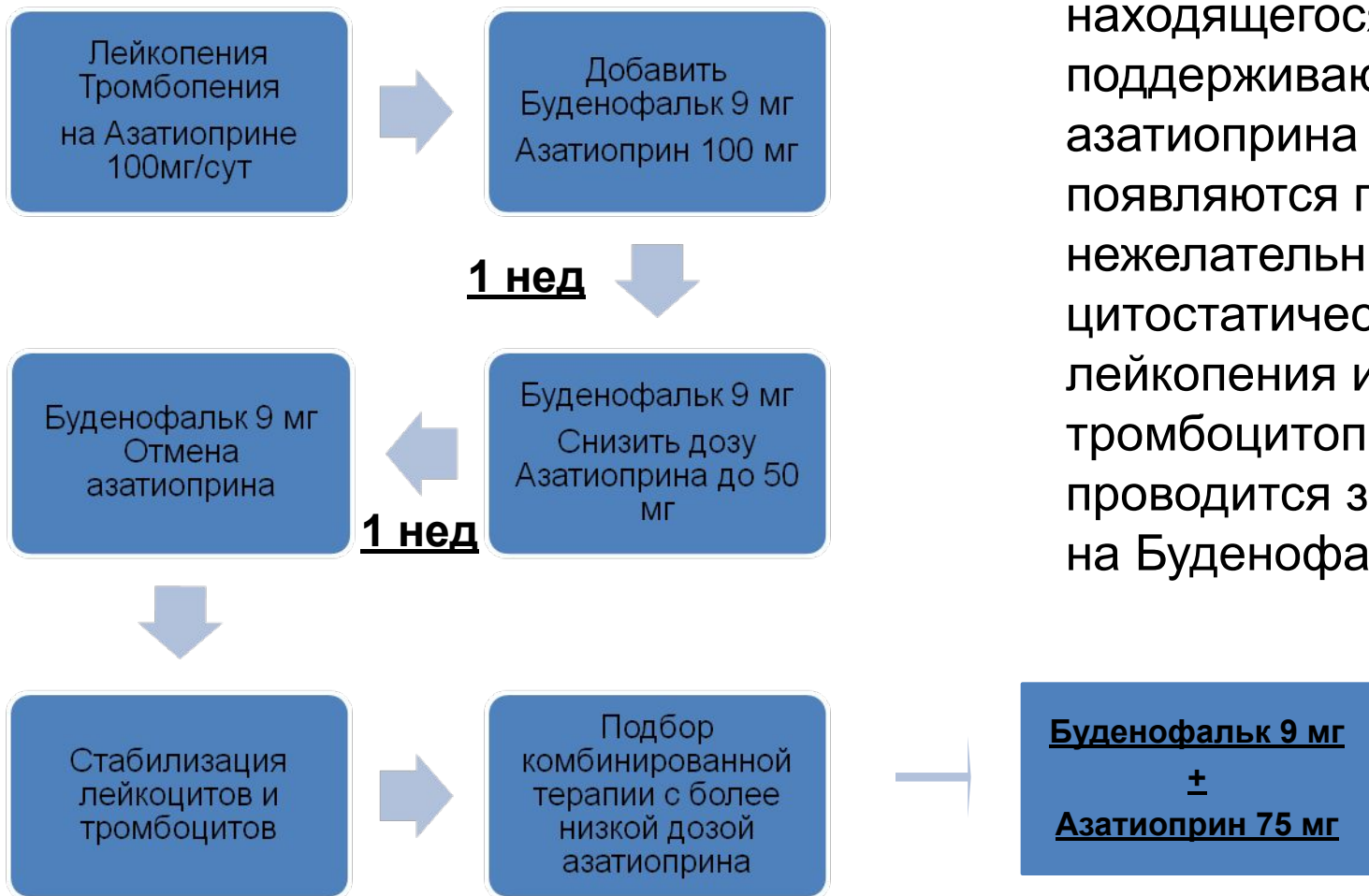
Рекомендации клиники им. Е.М. Тареева

Схема перехода с системных кортикостероидов на Буденофальк®

Этап	Преднизолон мг/сут	Буденофальк® мг/сут
1-я неделя	20	9
2-я неделя	15	9
3-я неделя	10	9
4-я неделя	5	9
5-я неделя	0	9

- «к принимаемой дозе преднизолона добавляем 9 мг/сут Буденофалька с равномерным приемом 3 мг препарата 3 раза в день и через неделю начинаем снижать преднизолон по 5 мг в неделю до полной отмены, сохраняя стабильную дозу Буденофалька »

Алгоритм действий при непереносимости азатиоприна Рекомендации клиники им. Е.М. Тареева



- «Если у больного, находящегося на поддерживающей дозе азатиоприна 100 мг/сут, появляются признаки нежелательных явлений цитостатической терапии – лейкопения или тромбоцитопения, <...> проводится замена азатиоприна на Буденофальк®»