



Хронический гепатит В и С.

**Новые перспективы лечения
с использованием препарата
Ингарон**

***Сологуб Т.В.
Львов 2009***

Гепатит В – управляемая инфекция!

- В рамках Национального проекта «Здоровье» в 2006-2007гг. дополнительно привиты против гепатита В в РФ 25 миллионов человек, что позволило снизить заболеваемость острым гепатитом В в 2007г. на 24,6% среди взрослых и почти в 3 раза среди детей.

Г.Г.Онищенко . « О мерах по обеспечению биологической безопасности на территории РФ» , ЖМЭИ, 2008,- № 5.- с. 54-57

Почему гепатит В привлекает к себе внимание?

- Вирус гепатита В – наиболее часто встречаемый после табака канцероген. С ним связаны 80% случаев гепатокарциномы
- Риск передачи ВГВ в 2 раза выше, чем ВГС и в 10 раз – чем ВИЧ
- ВГВ в 100 раз контагиознее ВИЧ (в мире в 8 -10 раз больше людей больных ХГВ, чем больных ВИЧ/СПИД)
- ВГВ наносит значительный экономический ущерб обществу.
- Эпидемиология гепатита В постоянно
- Появились новые фармакопрепараты, способные изменить естественное течение ХГВ

Глобальные последствия распространения ХГВ

- *2 миллиарда жителей Земного шара имеют признаки HBV-инфекции*
- *В мире около 350 миллионов больных хроническим гепатитом В.*
- *Каждый год в Европе более 1 миллиона человек инфицируется и 36000 погибает от ВГВ.*
- *Гепатит В поражает вдвое больше людей, чем гепатит С.*
- *ГВ в 100 раз более контагиозен, чем ВИЧ-инфекция.*
- *25–40% - умирает от цирроза или рака печени*

География распространения генотипов ВГВ (А до Н)



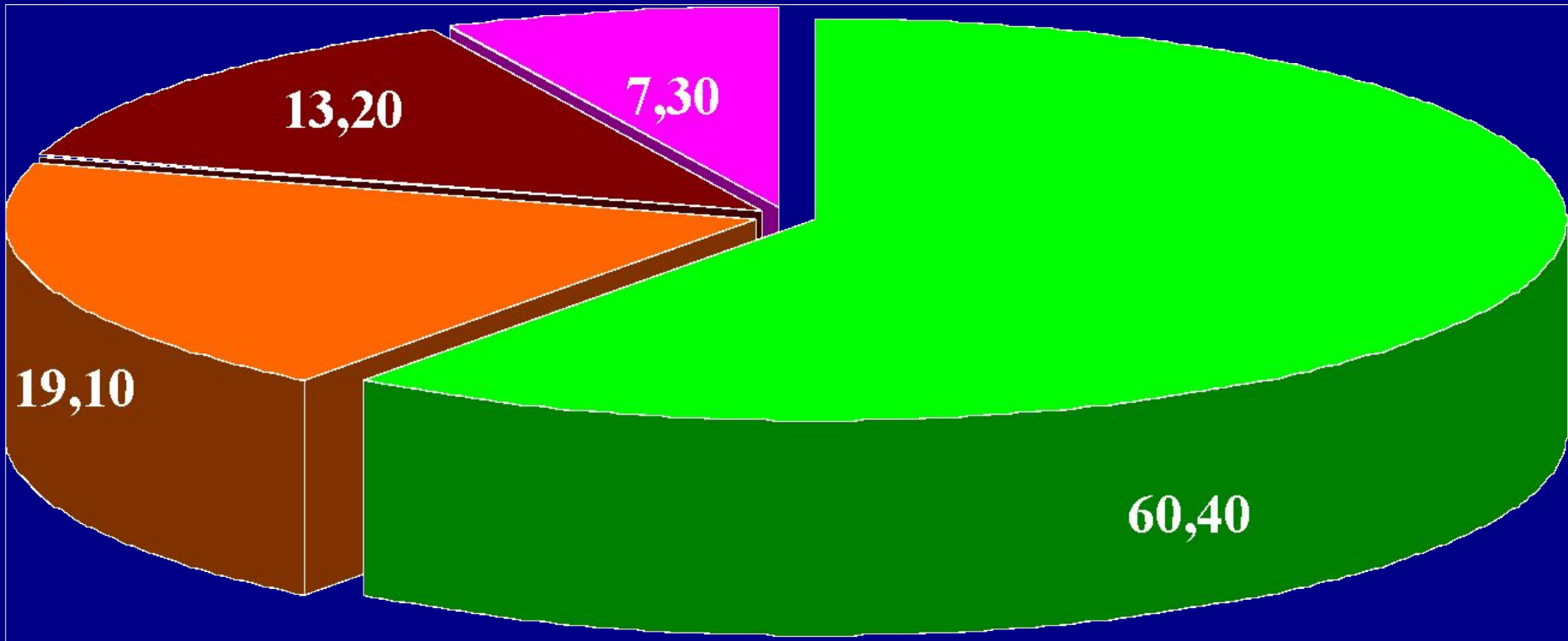
- «На сегодняшний день в России регистрируется свыше 3 миллионов «носителей» HBsAg, из них 750 тысяч нуждаются в противовирусной терапии»

Н.Т. Ивашкин

- В СЗФО больных ХВГ более 110 тыс.,
Носителей HBsAg более 16 тысяч

Структура «носителей» HBsAg по данным морфологического обследования (n=803)

(Сологуб Т.В., 1990)



■ ХГ с умеренной активностью

■ ХГ с минимальной активностью

■ Морфологически здоровая печень

■ ХГ с выраженной активностью

Пути прогрессирования гепатита В



У 23% больных циррозом в течение 5 лет развивается декомпенсация

Факторы прогрессирования HBV-инфекции

Факторы риска развития цирроза печени:

- Длительность инфекции
- Генотип «С» HBV
- Высокий уровень HBV ДНК
- Прием алкоголя
- Коинфекция HCV, HDV и ВИЧ

Факторы риска развития ГЦК:

- Мужской пол
- Случаи ГЦК в семье
- Длительность инфекции
- Возвращение от anti-HBe к HBeAg в анамнезе
- Наличие цирроза
- Генотип С HBV
- Коинфекция HCV

Диагностические критерии ВГВ

NIH, США 2006

Хронический гепатит В

- HBsAg+ >6 месяцев
- HBV ДНК 2000-20000 МЕ/мл (10^4 - 10^5 копий/мл)
- Постоянное или периодическое повышение уровня АЛТ/АСТ
- Признаки хронического воспаления при биопсии печени

Носительство HBsAg

- HBsAg+ >6 месяцев
- HBeAg-, anti-HBe +
- HBV ДНК <2000 МЕ/мл
- Нормальный уровень АЛТ/АСТ
- Отсутствие видимых признаков гепатита при биопсии

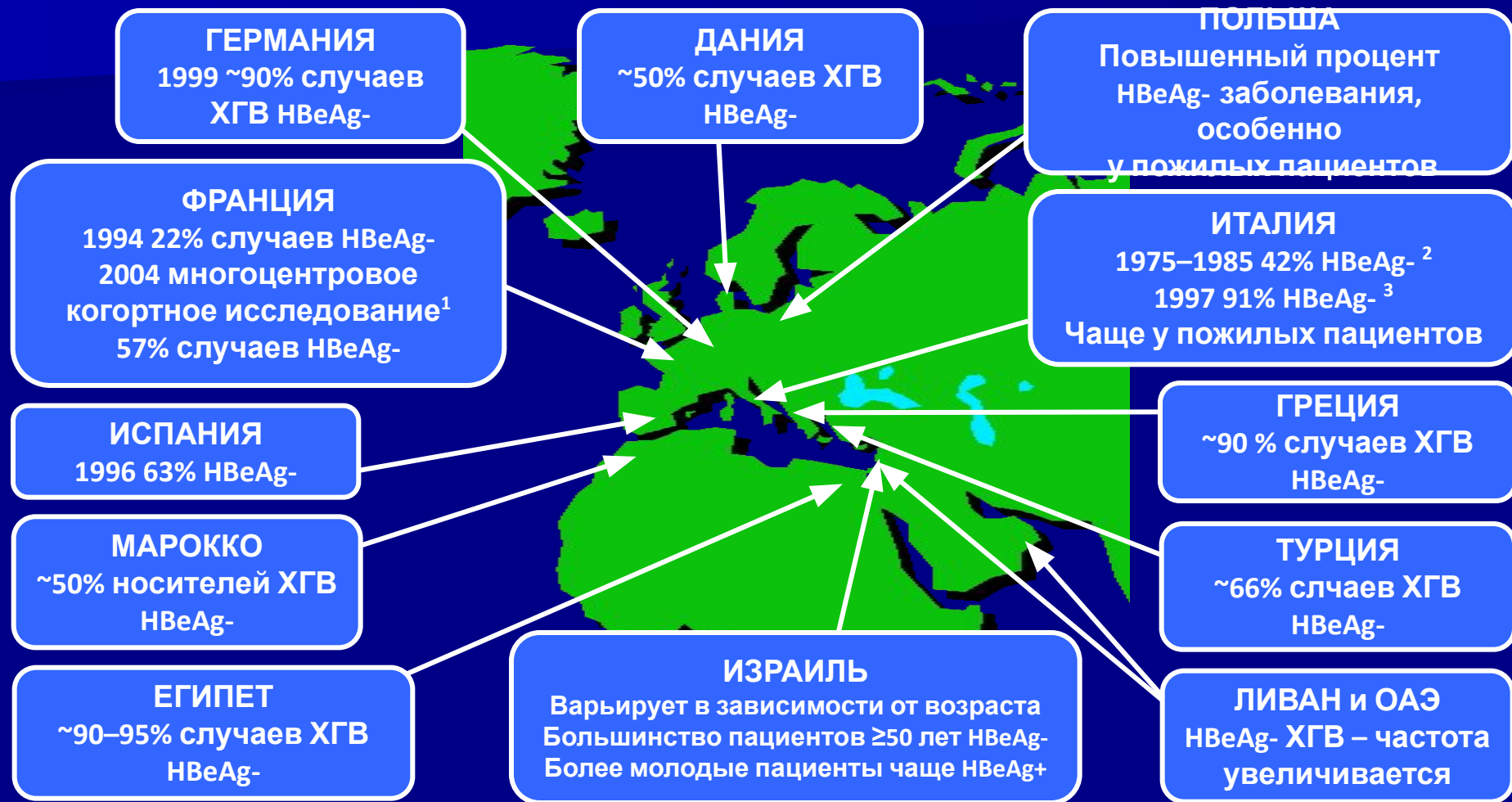
Реконвалесценты ВГВ

- ВГВ в анамнезе или наличие anti-HBc ± anti-HBs
- HBsAg-
- HBV ДНК не определяется
- Нормальный уровень АЛТ

Профилактика ГЦК

Воздействие на модифицируемые факторы риска, в частности употребление алкоголя и курение. Снижение вирусной нагрузки вследствие проведения противовирусной терапии.

Распространенность HBeAg-негативного ХГВ



1. Zoulim F *и соавт.* *J Hepatol* 2004; **40**(suppl 1):134, резюме 453

2. Giusti G *и соавт.* *Ital J Gastroenterol* 1991; **23**:111-118

3. Gaeta GB *и соавт.* *J Hepatol* 2003; **39**:1036-1041

Особенности клинического течения HBsAg⁺ и HBsAg⁻ форм ХГВ

HBsAg ⁺	HBsAg ⁻
Чаще спонтанное выздоровление	Спонтанное выздоровление крайне редко
Меньше вирусная нагрузка	Высокая вирусная нагрузка и более тяжелое поражение печени
Примерно одинаковая эффективность различных препаратов	Низкая эффективность интерферонов
Чаще встречается при генотипах А, В, С	Чаще при генотипе D

Лечение хронического гепатита В

Целями лечения является:

- *достижение длительной супрессии репликации HBV*
- *ремиссия патологического процесса в печени*

Отдаленными целями является предотвращение развития цирроза, печеночной недостаточности и ГЦК.

Параметры, используемые для оценки ответа на лечение:

- *Нормализация уровня АЛТ*
- *Снижение уровня HBV ДНК*
- *Отсутствие HBeAg*
- *Улучшение гистологической картины в печени*

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХГВ (EASL, 2009)

HBsAg (+), HBsAg (-)

HBV ДНК <2000 МЕ/мл
Биопсия (неинвазивные
тесты) <A2F2 (METAVIR)
АЛТ ≤ N

HBV ДНК >2000 МЕ/мл
Биопсия (неинвазивные
тесты) ≥A2F2 (METAVIR)
АЛТ ≥ N

■ Лечение не показано

■ Мониторинг (каждые 3-6
мес)

Лечение

Категории безопасности лекарственных средств против гепатита В при беременности, одобренных FDA

Лекарство, рассматриваемое к применению при беременности	Категории безопасности лекарственных средств при беременности
IFN alfa-2b	C
PegIFN alfa-2a	C
Адефовир	C
Энтекавир	C
Ламивудин	C
Телбивудин	B
Тенофовир	B

Ответ на лечение хронического гепатита В

С 2006 года ответ на противовирусную терапию хронического гепатита В классифицируется как:

- *Биохимический*
- *Вирусологический*
- *Гистологический*

Препараты для лечения хронического гепатита В

*В настоящее время одобрено шесть
лекарственных препаратов для лечения
больных хроническим гепатитом В:*

- *Интерферон альфа и гамма (ИНГАРОН)*
- *Пегилированный интерферон альфа2а*
- *Адефовир*
- *Энтекавир*
- *Телбивудин*

Механизм действия интерферонов

- Противовирусное действие за счет подавления репликации вируса гепатита В
- Воздействие на иммунный ответ (усиление цитотоксического действия лимфоцитов Т, клеток НК)
- Подавление пролиферации клеток

Длительность терапии интерферонами

- Простые интерфероны альфа и гамма :
ИФН-альфа 5 -10 МЕ 3 раза в неделю в
сочетании с ИФН-гамма (Ингарон) по 500
тыс. МЕ 4-6 месяцев
- Пегелированные интерфероны альфа 2a -
Пегасис
180 мкг 1 раз в неделю 12 месяцев

Преимущества и недостатки интерферонов

Плюсы

- Короткий курс от 4 до 12 месяцев
- В процессе лечения реже возникает резистентность к терапии

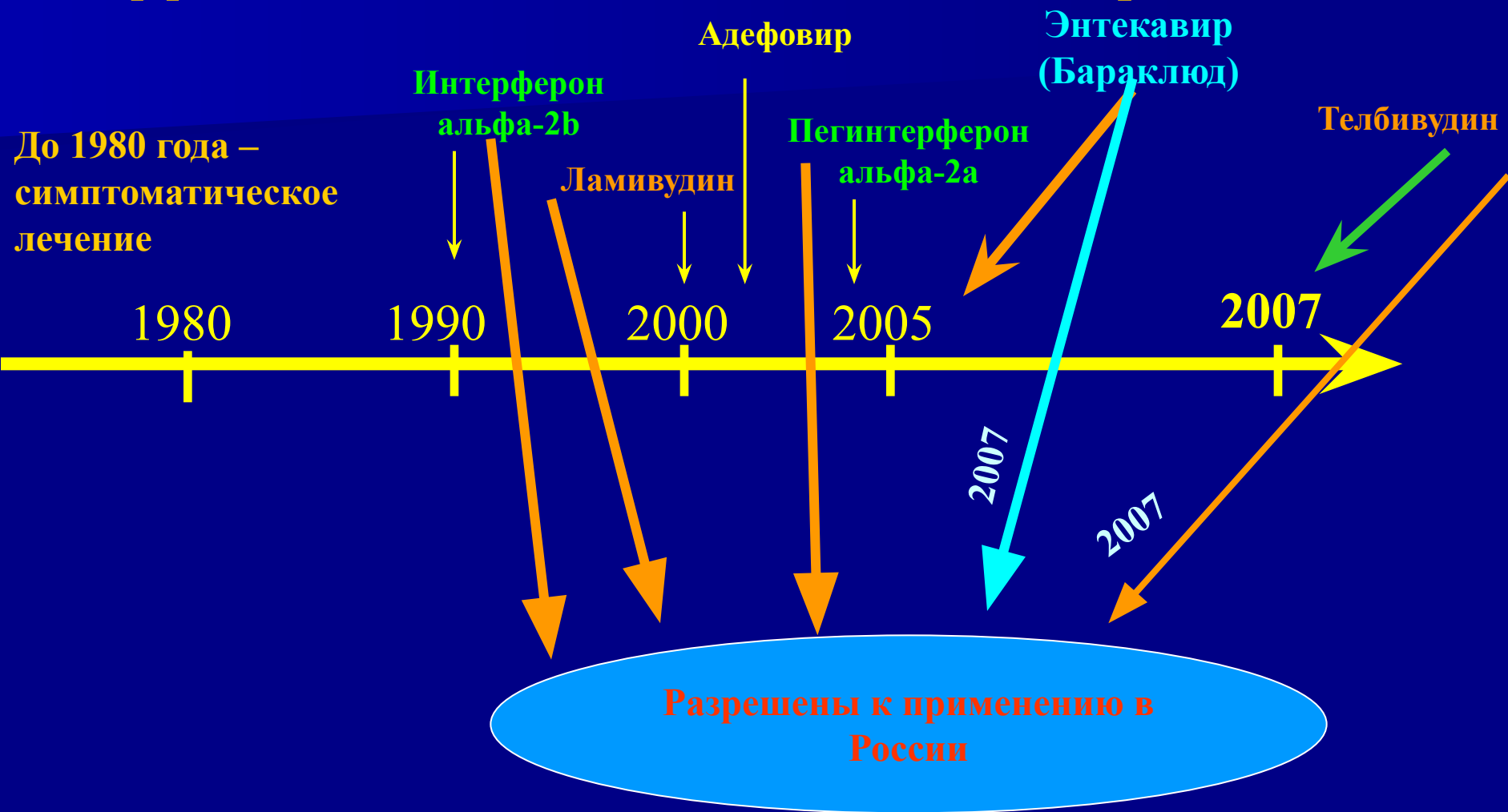
Минусы

- Инъекционный путь введения
- Высокая стоимость
- Значимые побочные действия (88 %)
- Применение при декомпенсированных циррозах опасно
- Противопоказаны после трансплантации печени

Аналоги нуклеоз(т)идов

Препарат	Фаза исследования
Ламивудин (Зеффикс) Адефовир (Гепсера) Энтекавир (Бараклюд) Телбивудин (Себиво)	Зарегистрирован В РФ не зарегистрирован Зарегистрирован Зарегистрирован
Эмтрицитабин Тенофовир Клевудин	Фаза III
Валторцитабин Прадефовир Амдоксовир	Фаза II

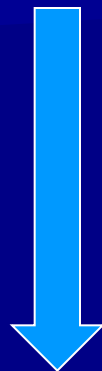
Этапы регистрации противовирусных препаратов, эффективных в отношении HBV (США, Европа, Россия)



Механизм действия нуклеозидов

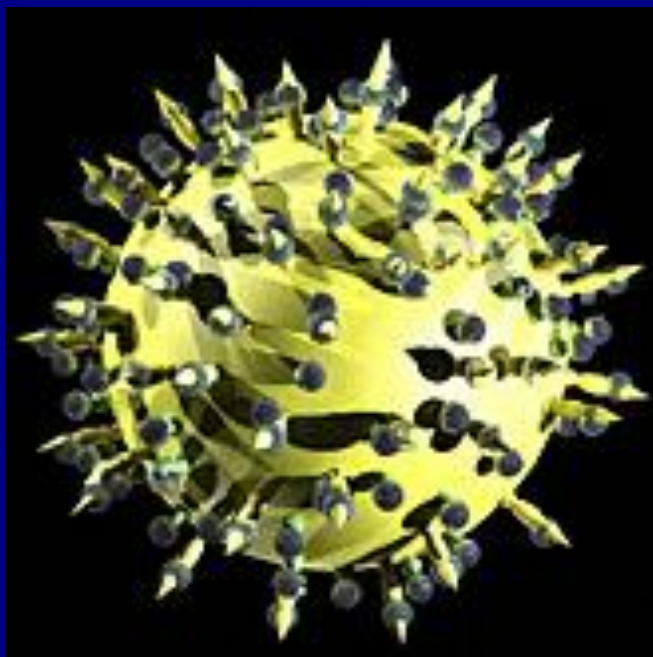
- В гепатоците препарат фосфорилируется в активный трифосфат, который ведет себя как субстрат ДНК-полимеразы вируса гепатита В и блокирует дальнейшее образование ДНК вируса и его репликацию

Основной недостаток нуклеозидов



Развитие резистентности
вируса гепатита В

HSV-инфекция- иммуноопосредованное заболевание



Историческая справка

- Prince в 1972 г. предложил называть гепатит ни А, ни В – гепатитом С
- Вирус открыт Choo и Houghton с соавт. в 1989 и официально назван ВГС
- Официально в России диагностика началась с 1994 г., а в Санкт-Петербурге с 1992 года
- Однако сам вирус в трансфицированных клетках был выделен и культивирован в Японии в 2006 году

Генотипы

- Вирусные изоляты имеют более 52 подтипов HCV, но для целей клинической практики достаточно разграничивать 6 генотипов вируса: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a и 4
- В России и Европе доминирует 1b генотип
- 1a и 3a генотипы ассоциируются с наркогенным механизмом заражения
- 1b- с переливанием кантаминированной крови

Естественное течение ХГС

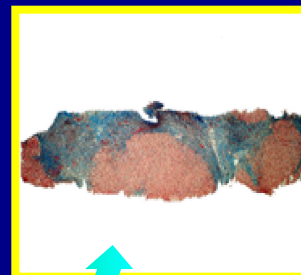
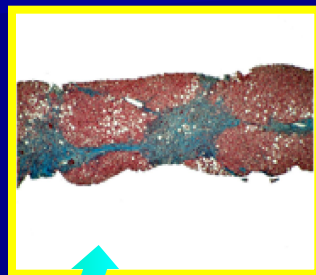
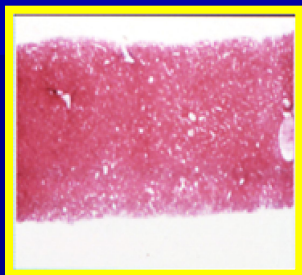
No fibrosis

Fibrosis 1

Fibrosis 2

Fibrosis 3

Fibrosis 4



1 - 6
лет

5 - 15
лет

5 - 15
лет

1 - 6
лет

Цирроз может быстро прогрессировать в
ГЦК

**Эффект
от
терапии**

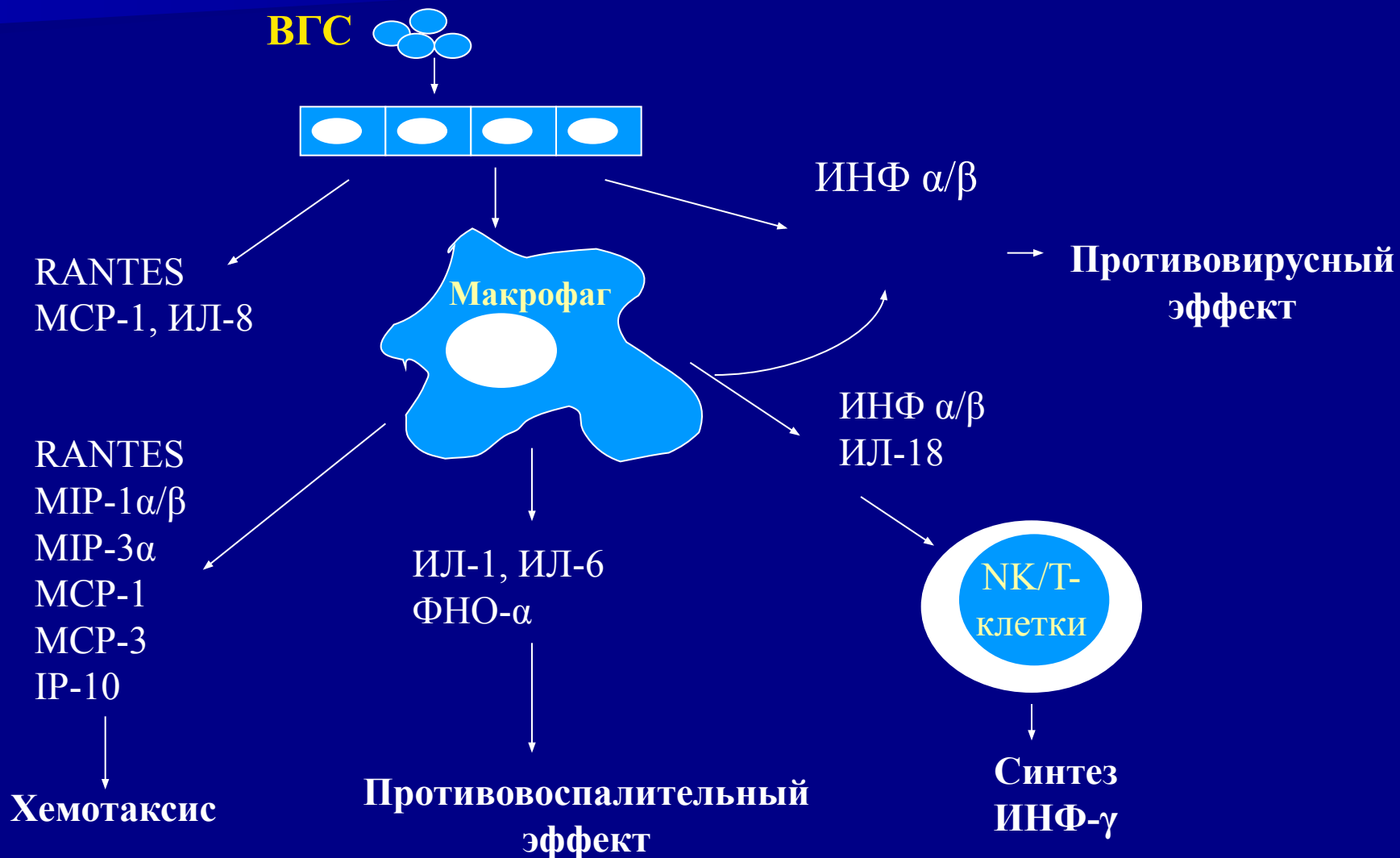
- Подавление / снижение репликации вируса
- Снижение активности процесса
- Снижение риска ГЦК
- Повышение качества жизни

Иммуннопатогенетические механизмы при HCV-инфекции

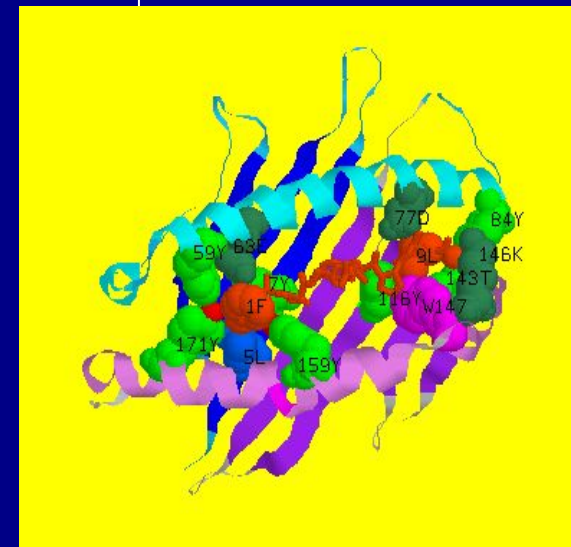
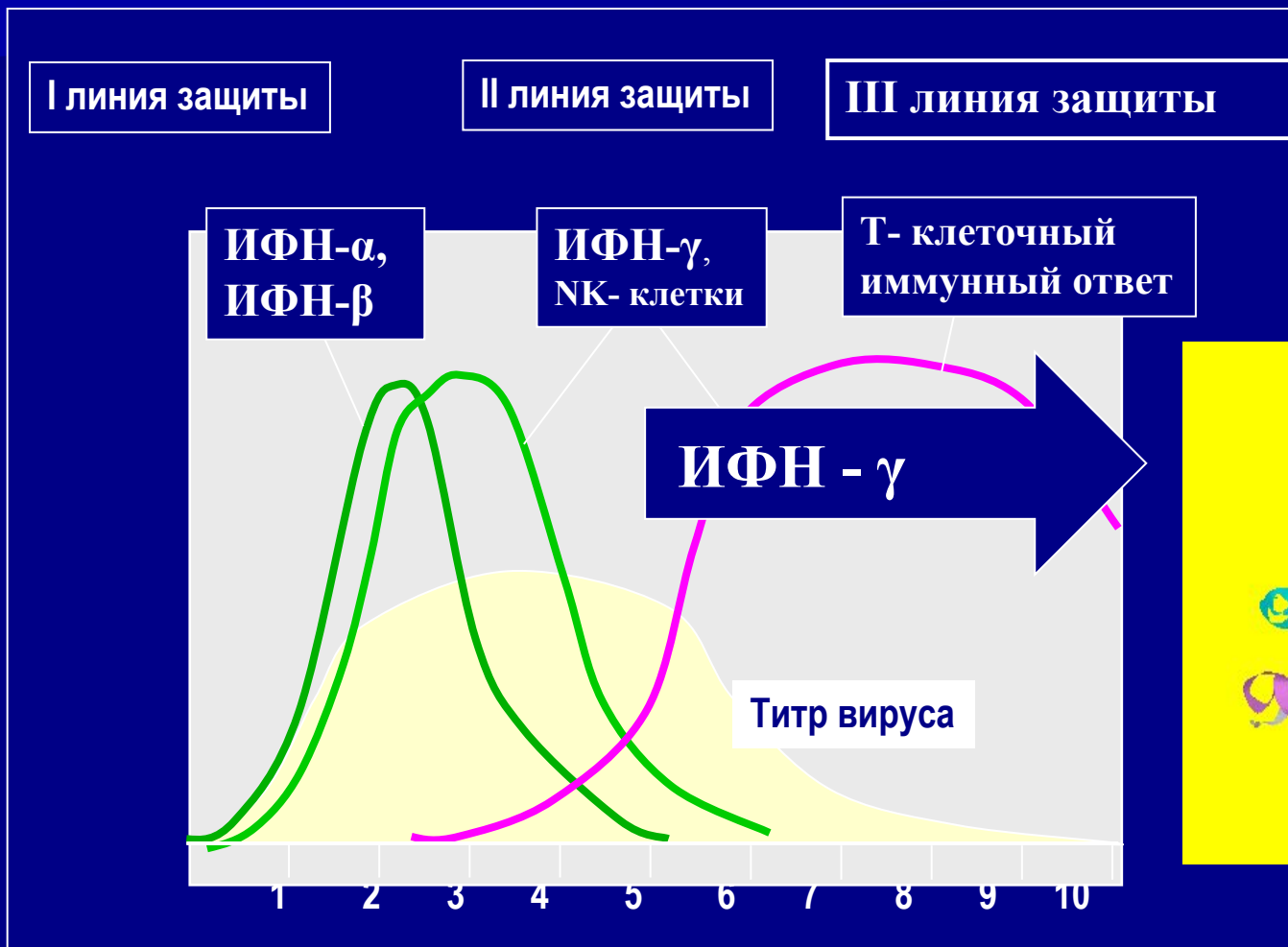
Цитолиз гепатоцитов связан не только с активной репродукцией вируса, или действием его белков на клеточные функции, но и с характером иммунного ответа.

1. Презентация вирусных антигенов на поверхности гепатоцитов приводит к активации иммунных реакций, направленных на лизис зараженных клеток.
2. Включаются CD8-Т-лимфоциты и CD4-Т-хелперы, которые распознают Т-клеточные эпитопы в структурных и неструктурных белках вируса гепатита С.

Формирование противовирусной защиты при ВГС



Три стадии противовирусного ИММУННОГО ОТВЕТА



Классификация наиболее широко используемых препаратов ИНФ

Типы ИНФ	Препараты
<i>Природные ИФН (1-е поколение)</i>	
Альфа-фероны	Человеческие лейкоцитарные ИФН, эгиферон, виллферон, лейкоферон
Бета-фероны	Человеческие фибробластные ИФН, ферон
Гамма-фероны	Человеческие иммунные ИФН (γ -ИНФ)
<i>Рекомбинантные интерфероны (2-поколение)</i>	
Альфа-2А	Реаферон, роферон А, виферон, реальдирон
Альфа-2В	Интрон А, интрек
Альфа-2С	Берофор
Альфа-2А-пегилированный	Пегасис
β -ИНФ	Рекомбинантные β -ИНФ
γ -ИНФ	Рекомбинантные γ -ИНФ

Биологический эффект ИФН

- Антипролиферативный;
- Антитуморогенный;
- Антитоксический;
- Стимуляция макрофагов, усиление фагоцитоза;
- Усиление цитотоксического действия сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени;
- Иммуномедиаторные свойства;
- Усиление цитотоксического действия двухнитевых РНК;
- Стимуляция выработки факторов и молекул адгезии;
- Индукция процессов дифференцировки и пролиферации лимфоцитов и макрофагов.

Препараты интерферона, представленные на российском рынке

Интерферон-альфа

Интрон А (Schering-Plough, США)

Роферон (Hoffman - La Roche, Швейцария)

Реальдирон (Тева, Израиль)

Альфаферон (AlfaWassermann, Италия)

Реаферон (Вектор, Россия)

Интераль (НИИ ОЧБ, Россия)

Альтевир (Фармапарк, Россия)

Альфарона (Фармаклон, Россия)

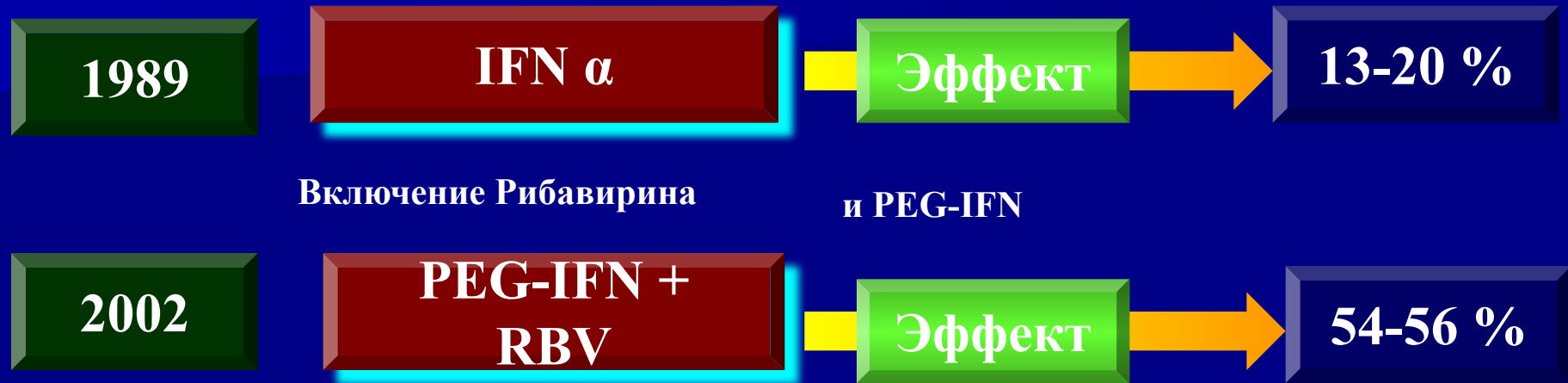
Эбирон (Эбер биотек, Куба)

Назначение ПВП требует:

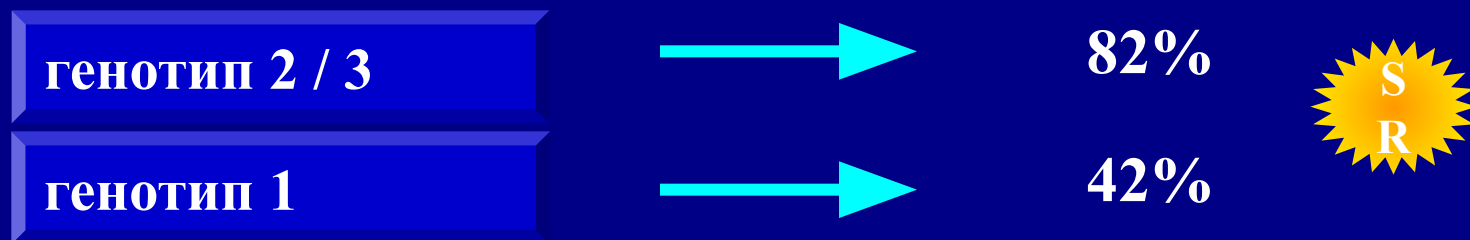


Исторические этапы лечения ХГС

Достижения в лечении

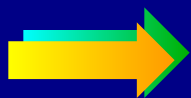


Эффективность терапии

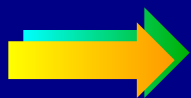


Генотипы- важные предикторы устойчивого ответа

Некоторые факторы, которые следует учитывать для повышения эффективности терапии



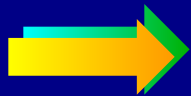
Включение Рибавирина



Динамика вирусной нагрузки в процессе лечения



Нивелирование Н Я



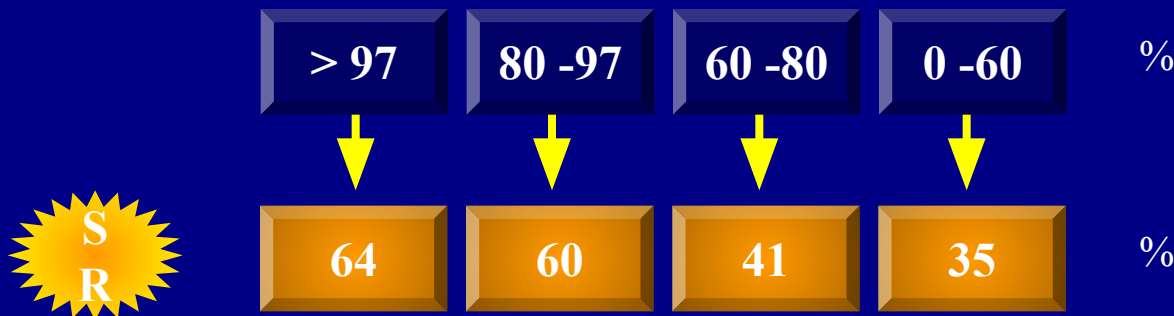
Новые препараты

Рибавирин следует назначать в адекватной дозе с первых дней лечения и до окончания терапии

Start patient on the appropriate dose of RBV

Genotype 1

Early RBV exposure (ws 1-12)

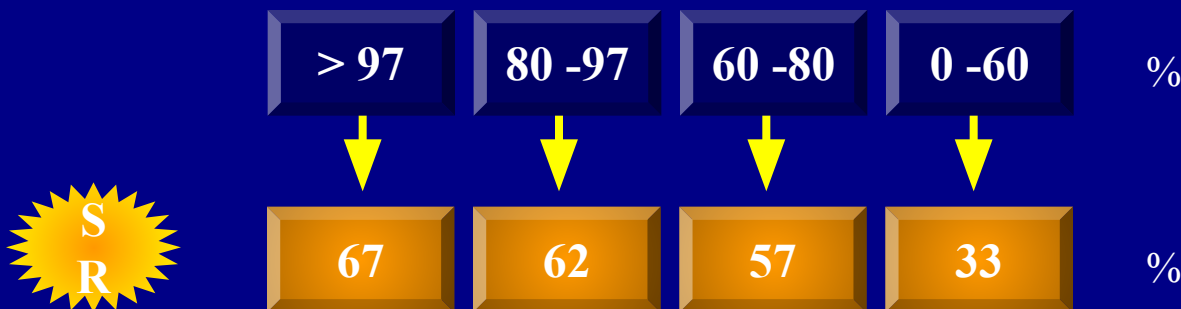


Bain 2006

Maintain the patient on this dose for as long as possible

Genotype 1

Comulative RBV exposure



Reddy
2007

Рибавирин

Синтетический аналог нуклеозидов с выраженным противовирусным действием. Обладает широким спектром активности против РНК-содержащих вирусов.

Рибавирин: механизмы действия

- Рибавирин-монофосфат ингибирует инозин-монофосфат-дигидрогеназу, что приводит к синтезу РНК с аномальными 5'-концами, т.о. имеет место прямое ингибирующее действие на вирусную РНК-полимеразу
- Подавление синтеза белка и нуклеиновых кислот
- Снижение выработки провоспалительных цитокинов
- Индуцирование апоптоза инфицированных клеток

Препараты рибавирина , представленные на российском рынке

Ребетол (Schering-Plough, США)

Рибавирин-Медуна (Meduna Arzneimittel
GmbH, Германия)

Рибавин (Lupin Ltd, Индия)

Веро-рибавирин (Верофарм, Россия)

Рибапег (Макиз-фарма, Россия)

Рибаמידил (Россия, Биофарма)

Триворин (Тева, Израиль)

Рибавирин-верте (Вертекс, Россия)



Управление нежелательными явлениями

Анемия

19–22 % пациентов принимавших PEG-IFN and RBV требуют уменьшения дозы RBV в связи с анемией.



У 88% пациентов, получавших Эпоитин, удалось сохранить начальную дозу Рибавирина

Уровень Hb повысился с 10.6 ± 0.9 до 13.2 ± 1.2 g/dL

Депрессия при лечении ХГС

Депрессия

IFN

30 %

PEG-IFN

20 %

→ При наличии истинной депрессии

- Назначение антидепрессантов
- Прекращение терапии

→ При депрессивном состоянии

- Коррекция антидепрессантами не обязательна
- Требуется наблюдение в динамике

82- 94 % больных не имеют выраженных клинических проблем

Мониторинг вирусной нагрузки в процессе лечения ХГС

**НСV-RNA негатив через 12 недель
(РВО)**

Стандартный показатель успеха терапии

НСV-RNA негатив через 4 недели

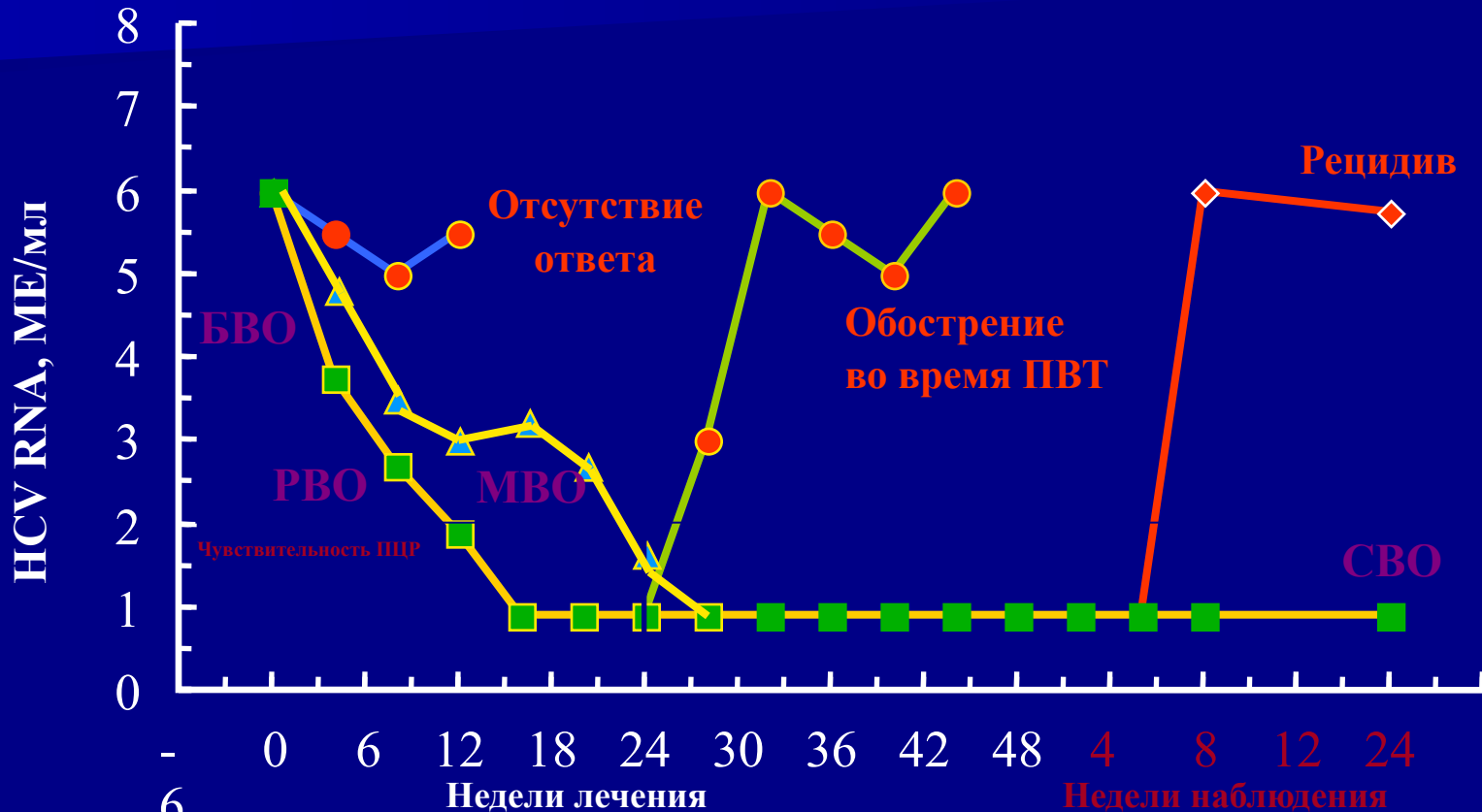
БВО

РВО и БВО-предиктора успеха терапии

96 %

Возможность индивидуализации терапии

Вирусологический ответ



СВО – стойкий вирусологический ответ

МВО – медленный вирусологический ответ

РВО – ранний вирусологический ответ

БВО – быстрый вирусологический ответ

Индивидуализация терапии

Отсутствие эффекта
на 24 неделе



Генотип

1

В отдельных случаях оправдано увеличение
продолжительности лечения

НСV-RNA негатив

12 нед

24 нед

48
нед

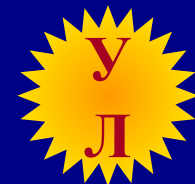
53 %

17 %

72не
д

54 %

29 %



Лечение следует продолжать

Недостатки стандартной противовирусной терапии

- 1. Длительность лечения.
- 2. Высокая стоимость.
- 3. Формирование резистентных штаммов вируса.
- 4. Плохая переносимость препаратов и побочные эффекты.
- 5. Развитие гемолитической анемии вследствие применения рибавирина.

Необходимость новых препаратов:



Наличие пациентов, не ответивших на стандартную терапию



Высокая стоимость, токсичность, вирусная резистентность

Противовирусные препараты



Polymerase inhibitors
Protease inhibitors

Вакцины

Immunomodulator drugs

Boceprevir 800 mg TID + PEG-IFN + RBV 48 weeks

Phase II

Polymerase inhibitors

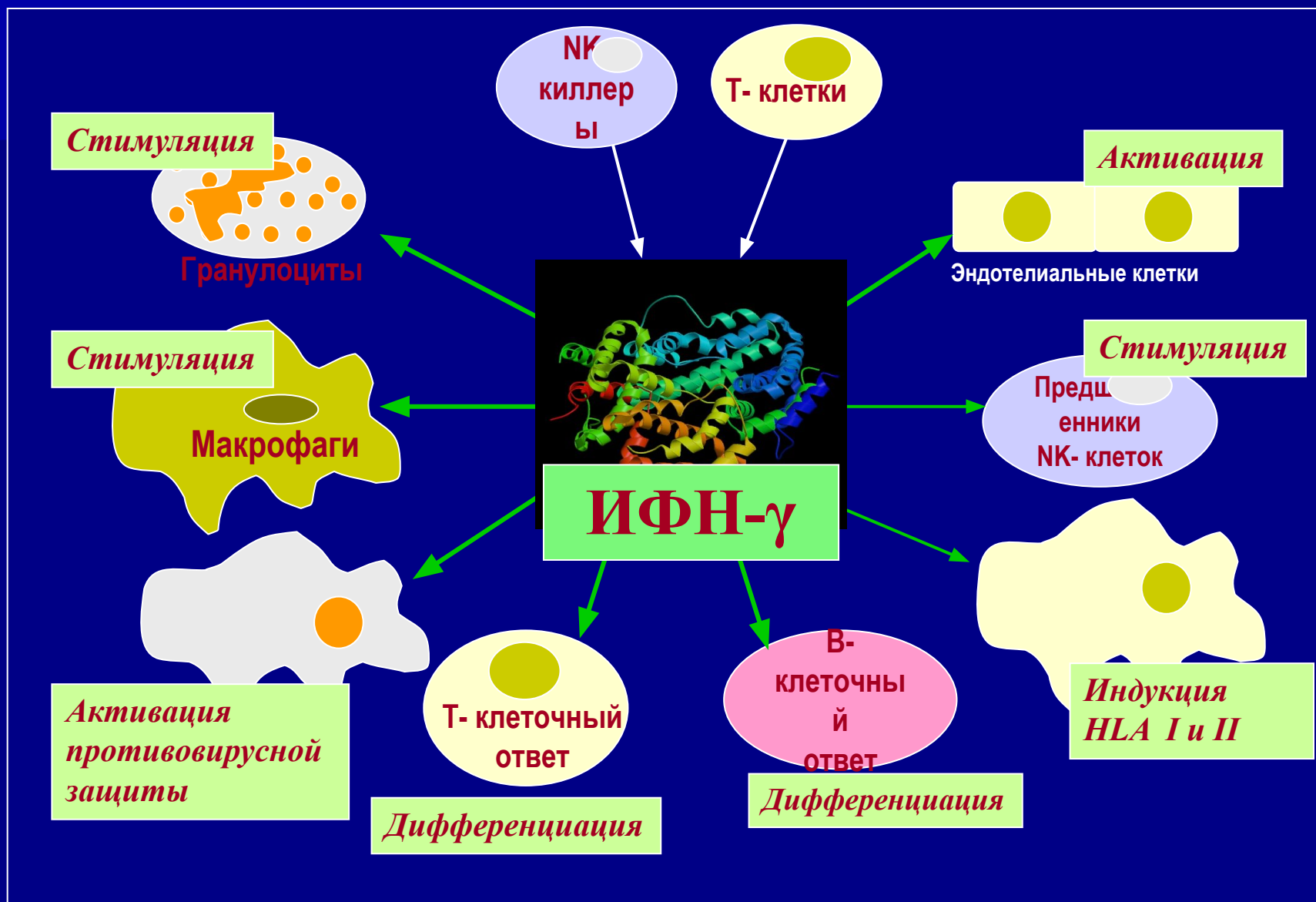
Naive GT
1

SR 48
WS



75
%

Интерферон- γ - полипотентный иммуноцитокин



Интерферон- γ – ИНГАРОН

Интерферон гамма активирует макрофаги, усиливает активность натуральных киллеров; снижает экспрессию субпопуляции В-клеток, моноцитов и эозинофилов, индуцированных ИЛ-4; а также уменьшает продукцию JgE; стимулирует рост и дифференцировку В-клеток.

Ingaron (Russia)

Imucin (Germany)

Actimmune (USA)

ИНГАРОН – рекомбинантный интерферон гамма человека получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией.



Ингарон в лечении ХГС

Эффективность Ингарона при ХГС

Через 1-3 месяца снижение вирусной нагрузки до минимального уровня

Рибавирин



Ингарон
ИФН-альфа

2-3 недели нормализации
печеночных ферментов

Снижение
вирусной
нагрузки

Продолжение
терапии до 24
недель

Ремиссия



Лечение больных ХГС с включением ИНГАРОНА

Альфарона 3 млн. МЕ
Ингарон 500 тыс МЕ
Рибавирин 1200 мг

6 мес

Альфарона 3 млн. МЕ
Рибавирин 1200 мг

12 мес

Альфарона 3 млн. МЕ
Рибавирин 1200 мг

Альфарона 3 млн. МЕ
Рибавирин 1200 мг

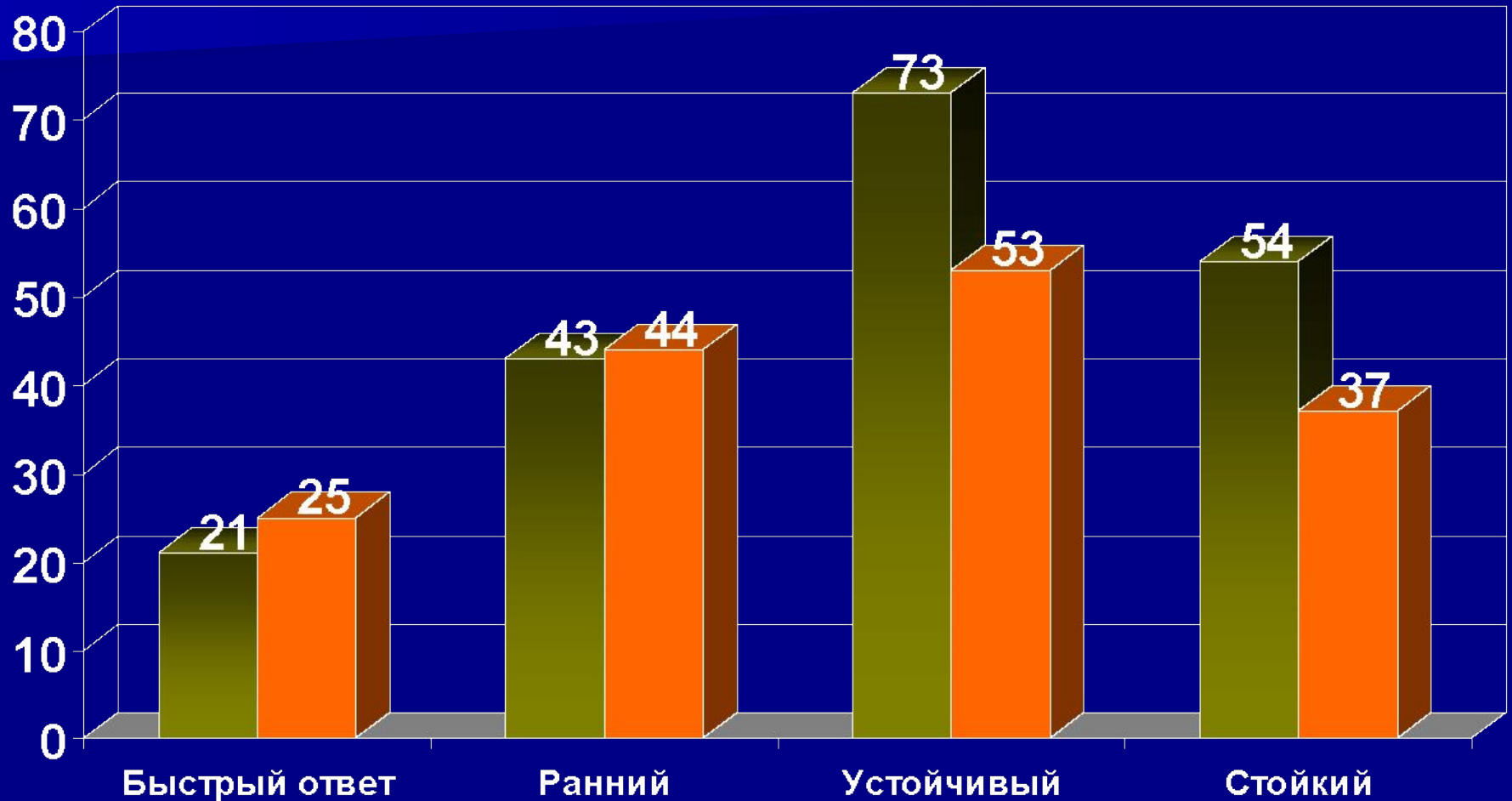


Сроки лечения

Результаты терапии ингароном в сравнении со стандартной терапией 1

%

генотип (n=68)

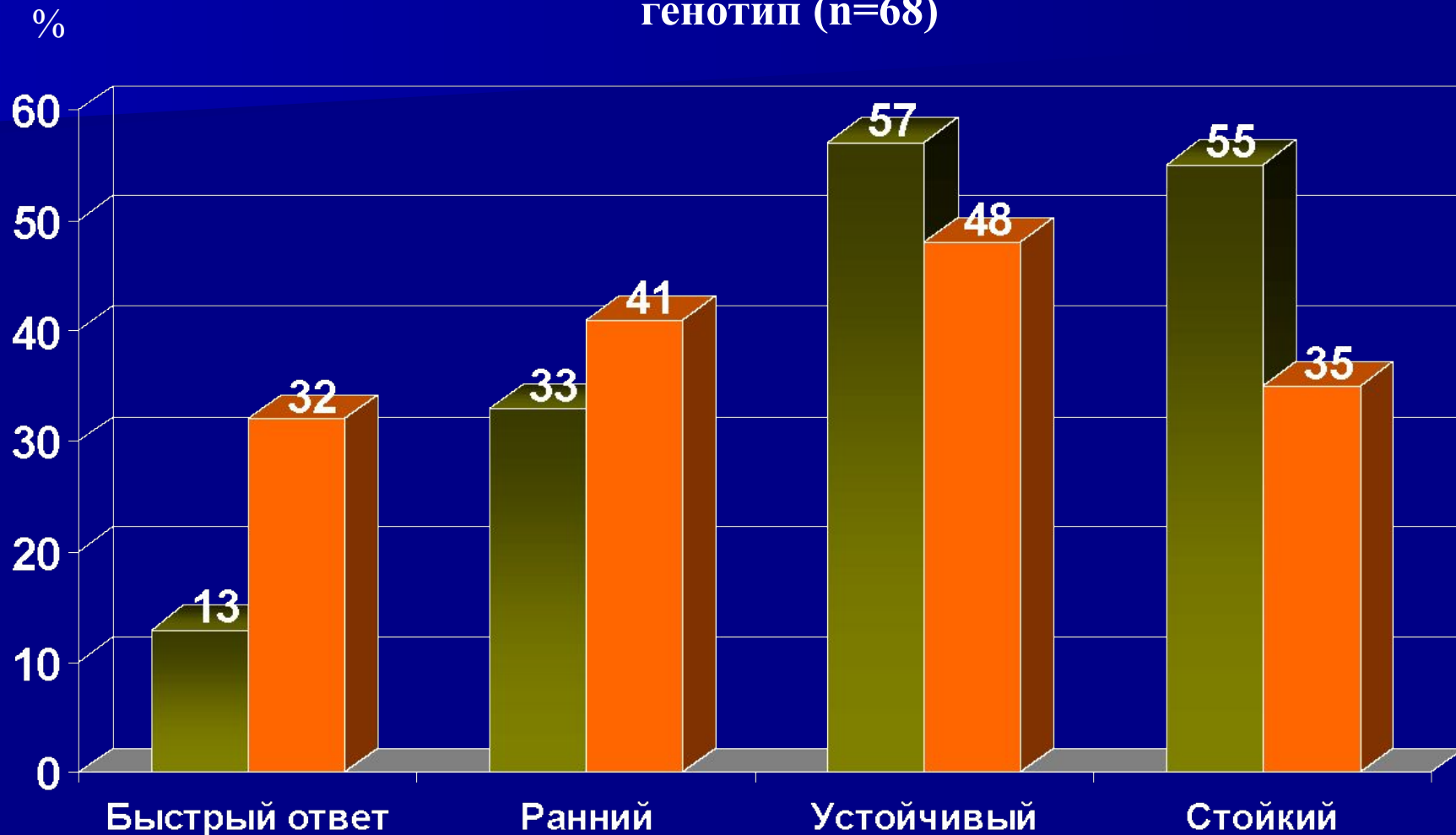


■ Альфарона+Рибавирин+ Ингарон

■ Альфарона+Рибавирин

Результаты терапии ингароном в сравнении со стандартной терапией не 1

генотип (n=68)



■ Альфарона+Рибамидилг+ Ингарон

■ Альфарона+Рибамидил

Индукторы интерферонов

Полинуклеотиды	Полигуацил Полудан
Природного происхождения	Ларифан, Ридостин
Ароматические углеводороды	Амиксин, Неовир, Циклоферон
Полифенолы растительного происхождения	Гозалидон, Мегасин, Кагоцел, Саврац, Рагосин

Препараты опосредованного воздействия

- **Иммуномодуляторы.**
 - **Агонисты TLR-рецепторов:**
 - **CPG 10101 (индуктор цитокинов, в т.ч. ИФН-альфа)**
 - **Изаторибин (аналог гуанозина)**
 - **Лечебные вакцины:**
 - **Белковая вакцина IC41.**
 - **Тимозин-альфа-1.**
 - **Циклоспориноподобные препараты (циклофилины: NIM811 и DEBIO-025).**
- **Препараты, воздействующие на метаболизм липидов.**
- **Ингибиторы каспазы.**

Патогенетическая терапия

- Пробиотики, эубиотики, симбиотики
- Иммуномодулирующие и противовоспалительные препараты (Галавит, Тамерит)
- Витаминотерапия
- Гепатопротекторы (Хофитол, Экстрахолм, Тиалепта, Гептрал, Эссливер форте)



- **Терапия больных ХГВ и С должна быть максимально персонализированной, с учетом чувствительности организма к противовирусным препаратам.**
- **Учитывая развивающуюся резистентность к ИНФ- α необходимо в стандартную терапию включать ИНФ-гамма, препарат Ингарон, а также индуктор ИНФ- Циклоферон, ДНК-содержащие препараты, которые позволят повысить эффективность терапии и сократить сроки лечения.**



**Благодарю за
внимание!**