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 фамакопрепараты, 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*

Информация ВОЗ и Центра по контролю за заболеваниями (www.who.int и www.cdc.gov)

География распространения генотипов ВГВ (А до Н)

Редкие типы:

F – Латинская Америка

G – Франция, США

H – Мексика, Латинская Америка

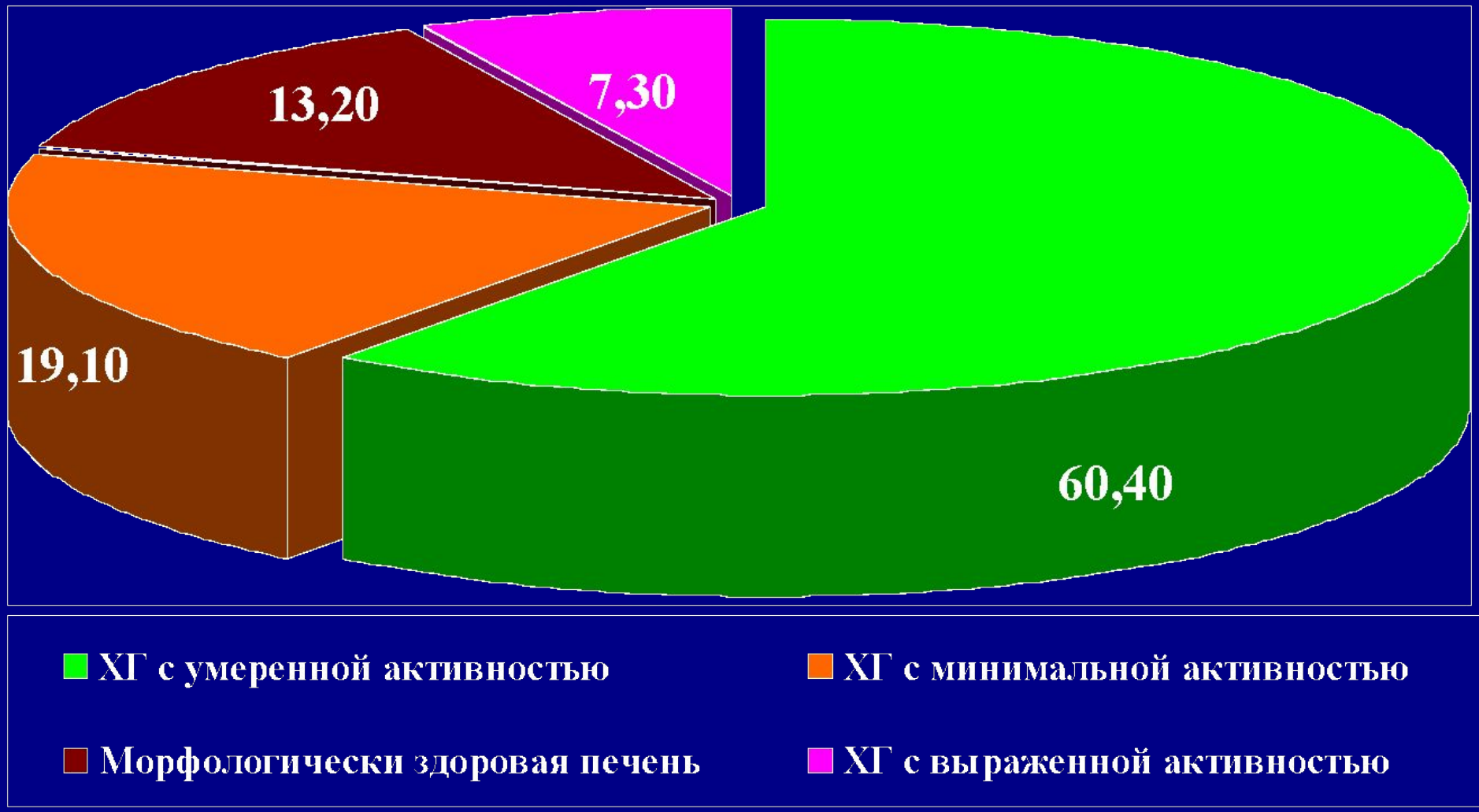
- «На сегодняшний день в России регистрируется свыше 3 миллионов «носителей» HBsAg, из них 750 тысяч нуждаются в противовирусной терапии»

  Н.Т. Ивашкин

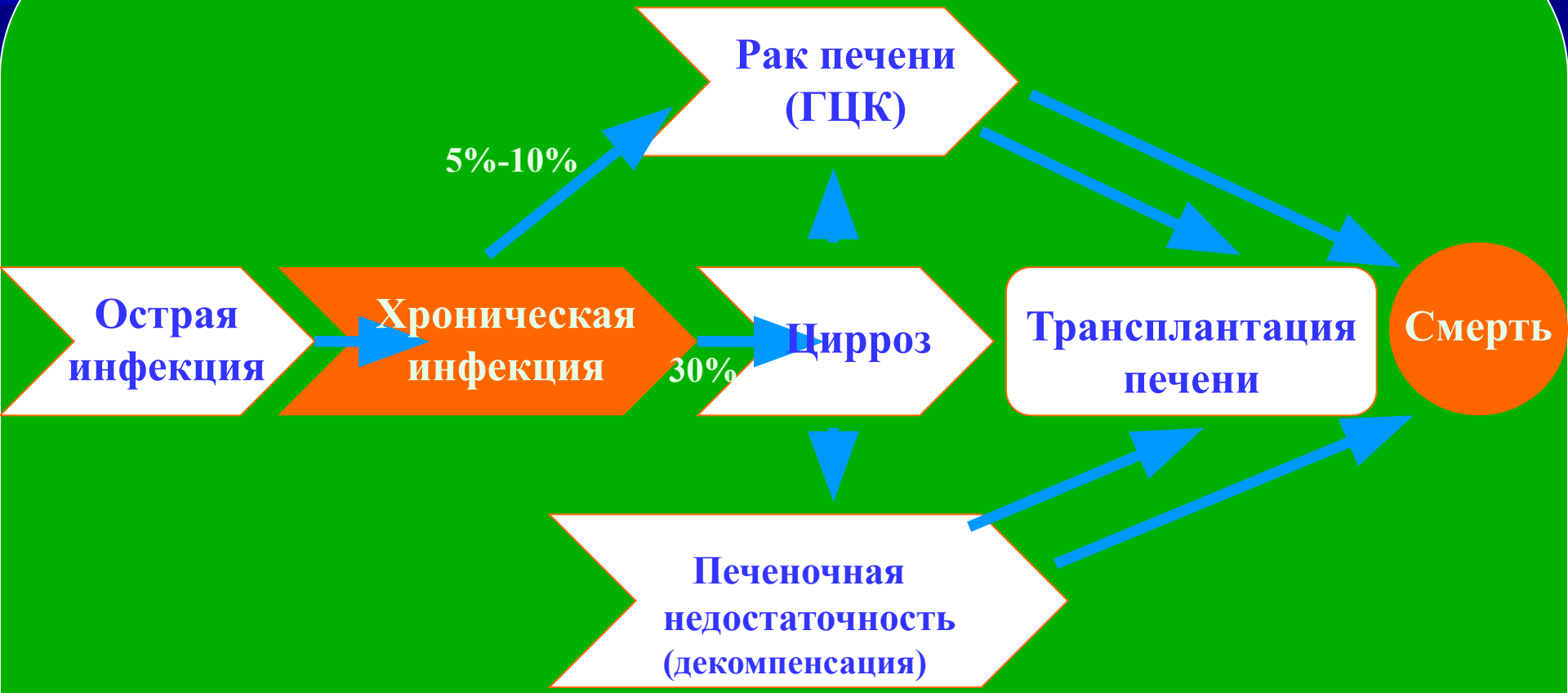
- В СЗФО больных ХВГ более 110 тыс., Носителей HBsAg более 16 тысяч

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

(Сологуб Т.В., 1990)



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

ГЕРМАНИЯ
1999 ~90% случаев ХГВ HBeAg-

ДАНИЯ
~50% случаев ХГВ HBeAg-

ПОЛЬША
Повышенный процент HBeAg- заболевания, особенно у пожилых пациентов

ФРАНЦИЯ
1994 22% случаев HBeAg-
2004 многоцентровое когортное исследование[1]
57% случаев HBeAg-

ИТАЛИЯ
1975–1985 42% HBeAg- [2]
1997 91% HBeAg- [3]
Чаще у пожилых пациентов

ИСПАНИЯ
1996 63% HBeAg-

ГРЕЦИЯ
~90 % случаев ХГВ HBeAg-

МАРОККО
~50% носителей ХГВ HBeAg-

ТУРЦИЯ
~66% слчаев ХГВ HBeAg-

ЕГИПЕТ
~90–95% случаев ХГВ HBeAg-

ИЗРАИЛЬ
Варьирует в зависимости от возраста
Большинство пациентов ≥50 лет HBeAg-
Более молодые пациенты чаще HBeAg+

ЛИВАН и ОАЭ
HBeAg- ХГВ – частота увеличивается

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

HBeAg+	HBeAg-
Чаще спонтанное выздоровление Меньше вирусная нагрузка Примерно одинаковая эффективность различных препаратов Чаще встречается при генотипах A, B, C	Спонтанное выздоровление крайне редко Высокая вирусная нагрузка и более тяжелое поражение печени Низкая эффективность интерферонов 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)

HBeAg (+), HBeAg (-)

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

EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatology 2009: 50; DOI: 10.1016/J.J Hep 2008-10.001

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 NK)
- 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 2а - 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

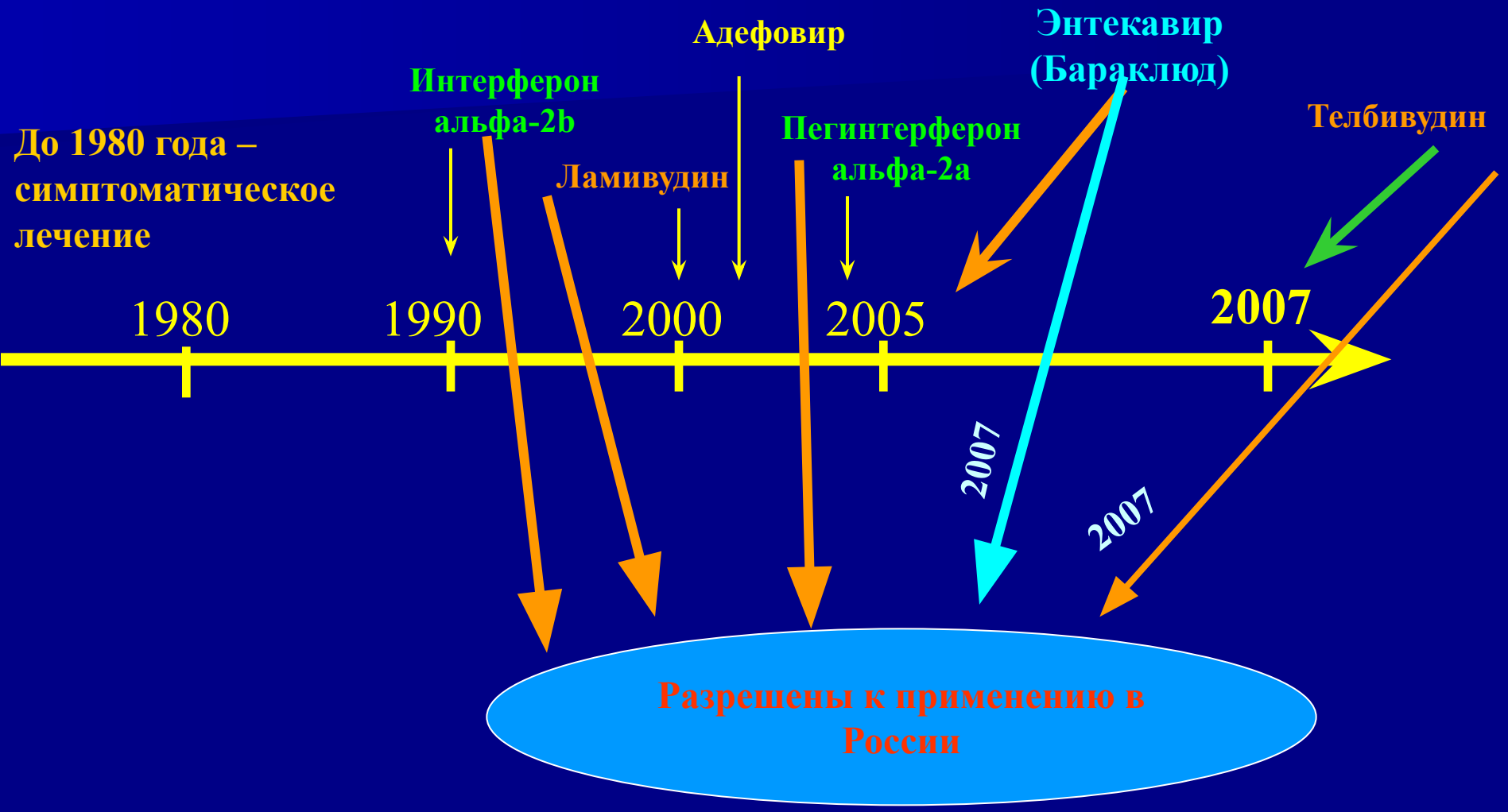
Минусы

- 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)



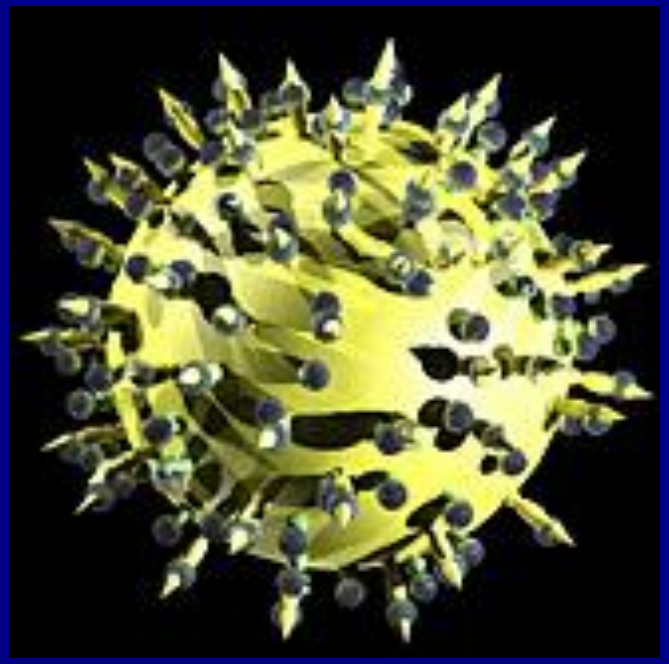
Механизм действия нуклеозидов

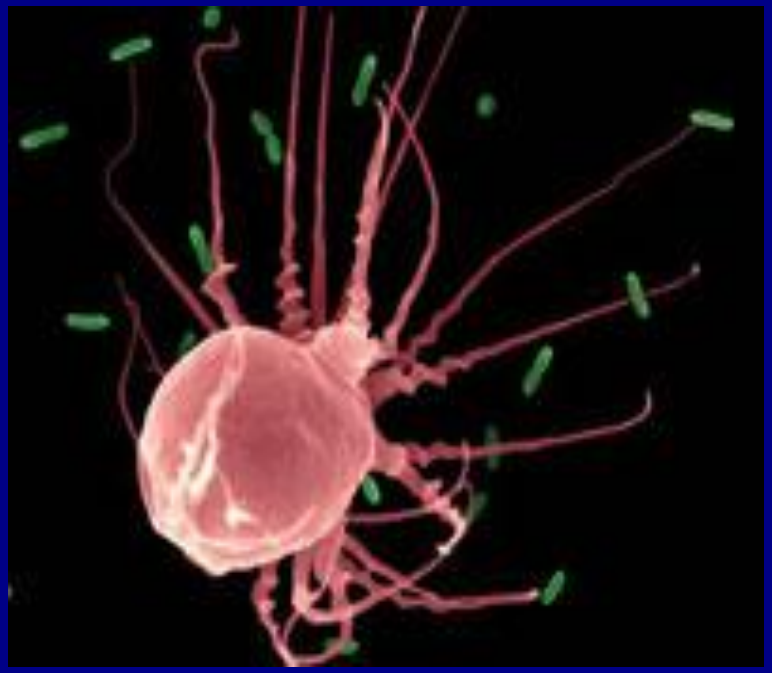
- В гепатоците препарат фосфорилируется в активный трифосфат, который ведет себя как субстрат ДНК-полимеразы вируса гепатита В и блокирует дальнейшее образование ДНК вируса и его репликацию

Основной недостаток нуклеозидов

Развитие резистентности вируса гепатита В

HCV-инфекция-иммуноопосредованное заболевание





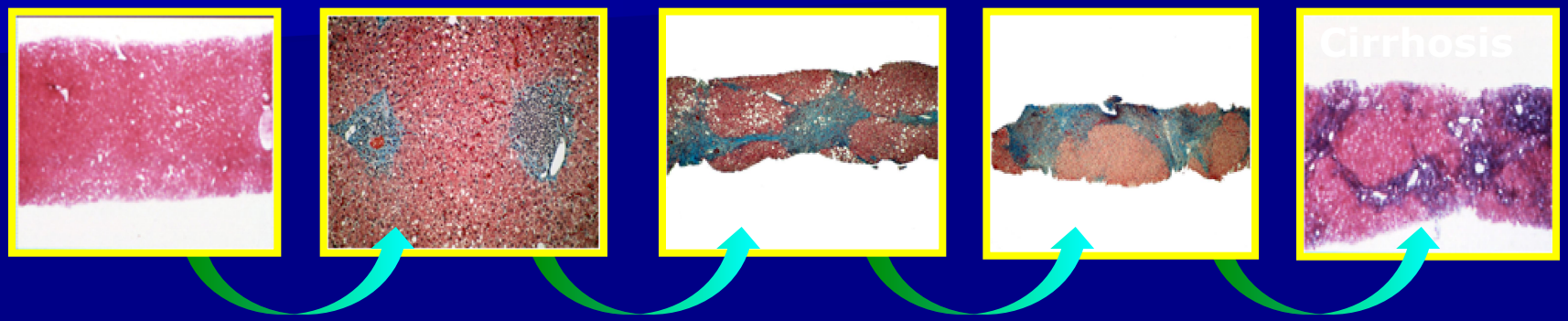
Историческая справка

- 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 3 а генотипы ассоциируются с наркогенным механизмом заражения
- 1b- с переливанием кантаминированной крови

Естественное течение ХГС



Цирроз может быстро прогрессировать в ГЦК

Эффект от терапии

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

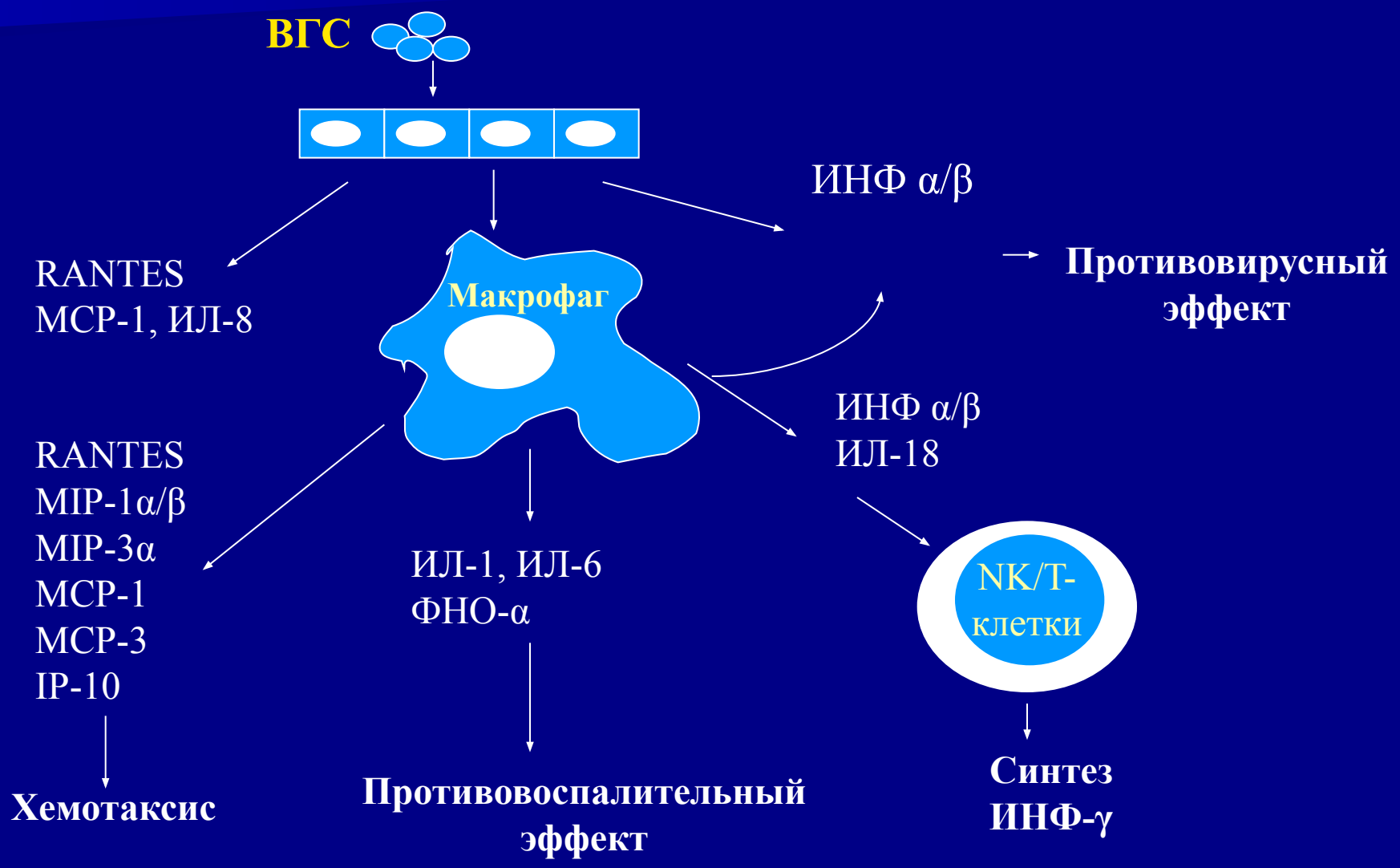
Иммуннопатегенетические механизмы при HCV-инфекции

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

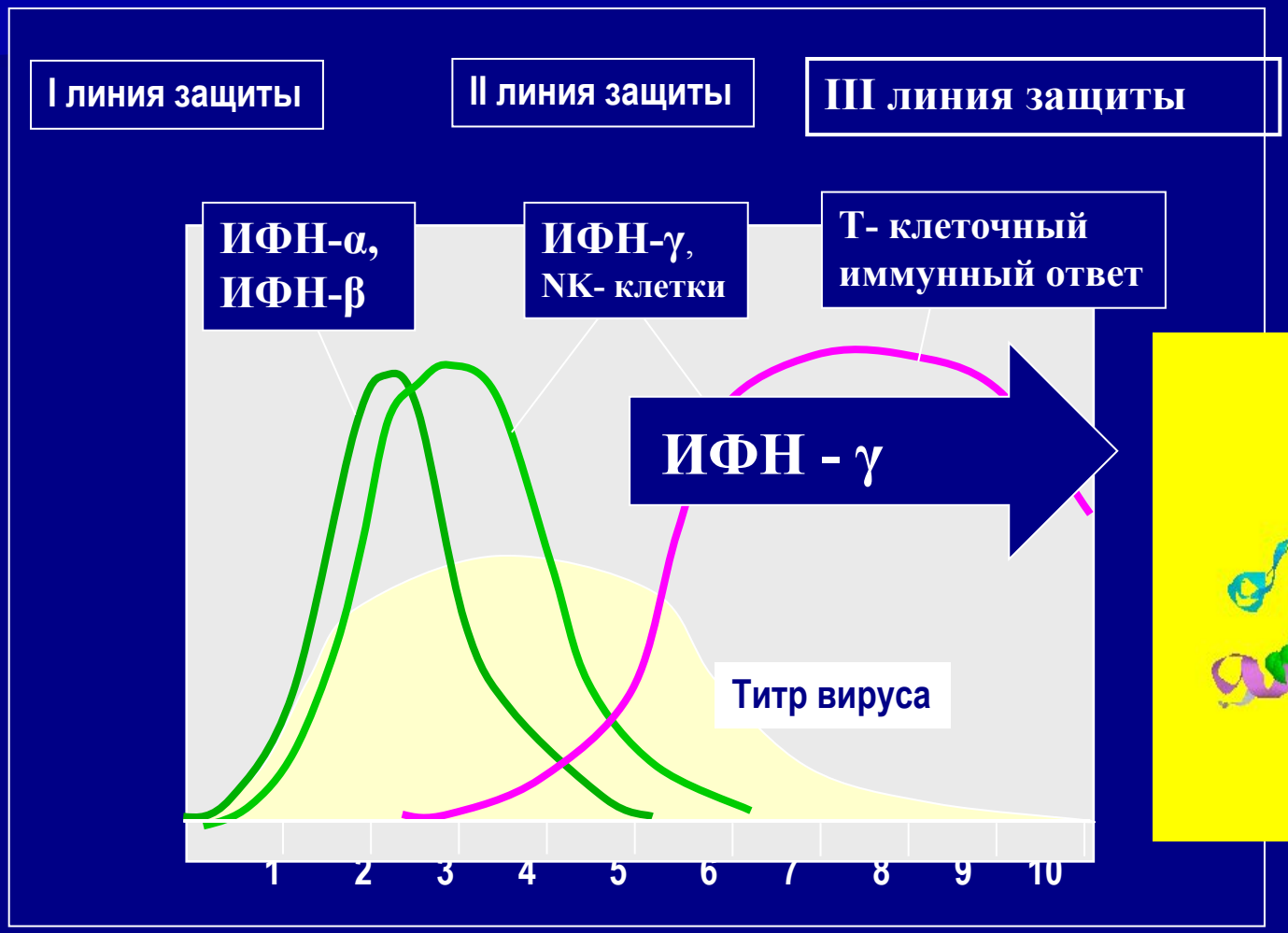
1. Презентация вирусных антигенов на поверхности гепатоцитов приводит к активации иммунных реакций, направленных на лизис зараженных клеток.

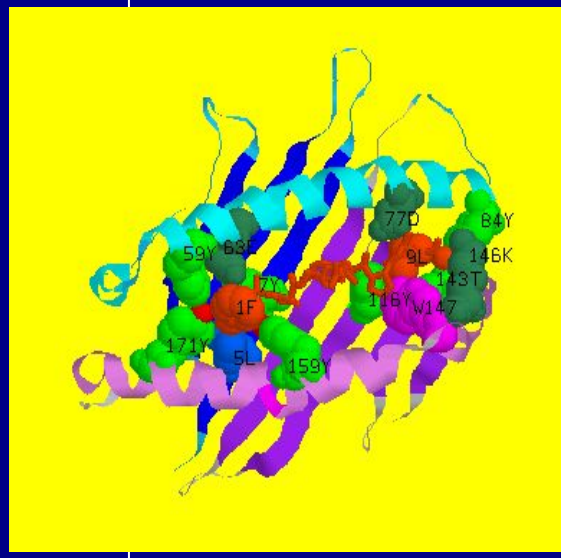
2. Включаются CD8-Т-лимфоциты и CD4-Т-хелперы, которые распознают Т-клеточные эпитопы в структурных и неструктурных белках вируса гепатита С.

Формирование противовирусной защиты при ВГС



Три стадии противовирусного иммунного ответа





Классификация наиболее широко используемых препаратов ИНФ

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

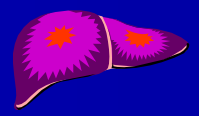
Биологический эффект ИФН

- Антипролиферативный;
- Антитуморогенный;
- Антитоксический;
- Стимуляция макрофагов, усиление фагоцитоза;
- Усиление цитотоксического действия сенсибилизированных 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:



Диагностика
Лечение

Генотипы

Вирусная нагрузка

Исследование на клеточные ферменты

Гормоны щито-видной железы, Глюкозу, железо

Не инвазивное обследование на Фиброз

Исторические этапы лечения ХГС

Достижения в лечении

1989 → IFN α → Эффект → 13-20 %

Включение Рибавирина и PEG-IFN

2002 → PEG-IFN + RBV → Эффект → 54-56 %

Эффективность терапии

генотип 2 / 3 → 82%

генотип 1 → 42%

S
R

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)

	> 97	80 -97	60 -80	0 -60	%
SR	64	60	41	35	%

Bain 2006

Maintain the patient on this dose for as long as possible

Genotype 1

Comulative RBV exposure

	> 97	80 -97	60 -80	0 -60	%
SR	67	62	57	33	%

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
- Снижние 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)

Рибамидил (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.

Epoetin α

40 000–60 000 МЕ в неделю

У 88% пациентов, получавших Эпоитин, удалось сохранить начальнуюдозу Рибавирина

УровеньHb повысился с 10.6 ± 0.9 → до 13.2 ± 1.2 g/dL

Afdhal 2004

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

HCV-RNA негатив через12 недель (РВО)

Стандартный показатель успеха терапии

HCV-RNA негатив через 4 недели

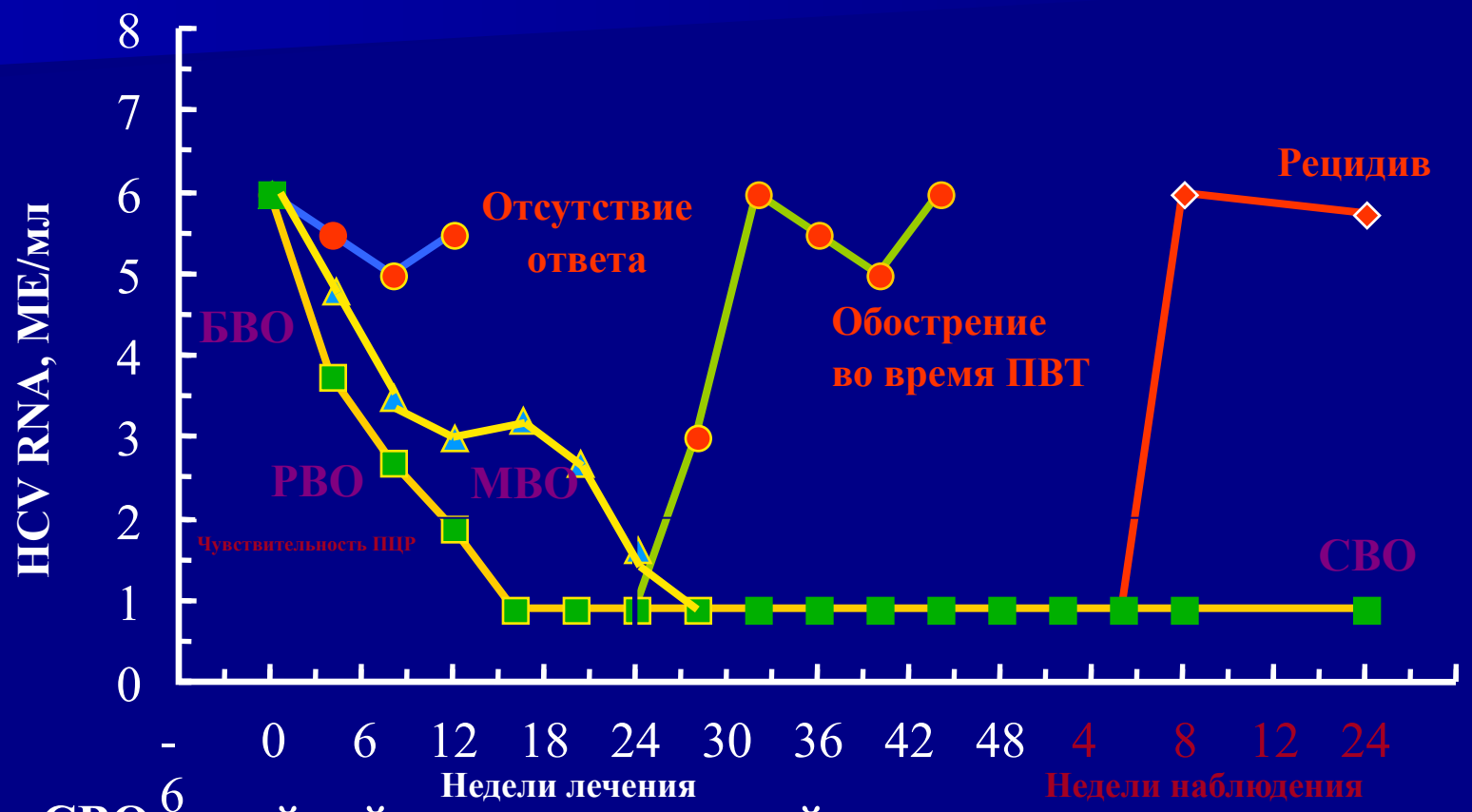
БВО

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

HCV-RNA негатив	48 нед	72нед
12 нед	53 %	54 %
24 нед	17 %	29 %

УЛ

Лечение следует продолжать

Berg, 2006

455 pts

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 inibhitors, Protease inibhitors

Вакцины

Immunomodulator drugs

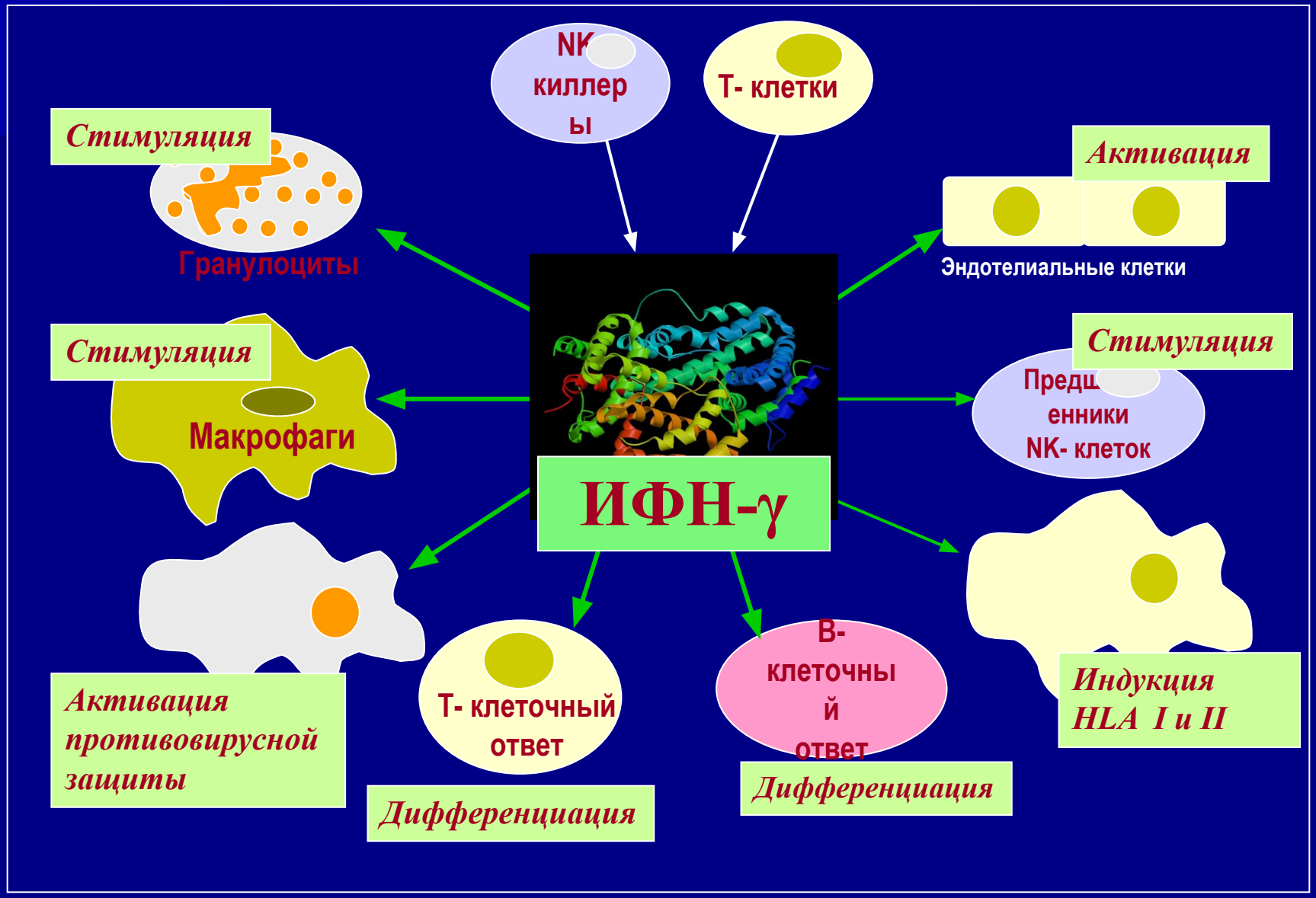
Polymerase inibhitors

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

Phase II

Naive GT 1 | SR 48 ws → 75 %

Интерферон-γ - полипотентный иммуноцитокин



Интерферон-γ – ИНГАРОН

<u>Интерферон гамма</u> 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 Echerichia coli и очищен колоночной хроматографией.

Ингарон в лечении ХГС

Эффективность Ингарона при ХГС

Лечение больных ХГС с включением ИНГАРОНА

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

Альфарона 3 млн. МЕ
Рибавирин 1200 мг

6 мес

12 мес

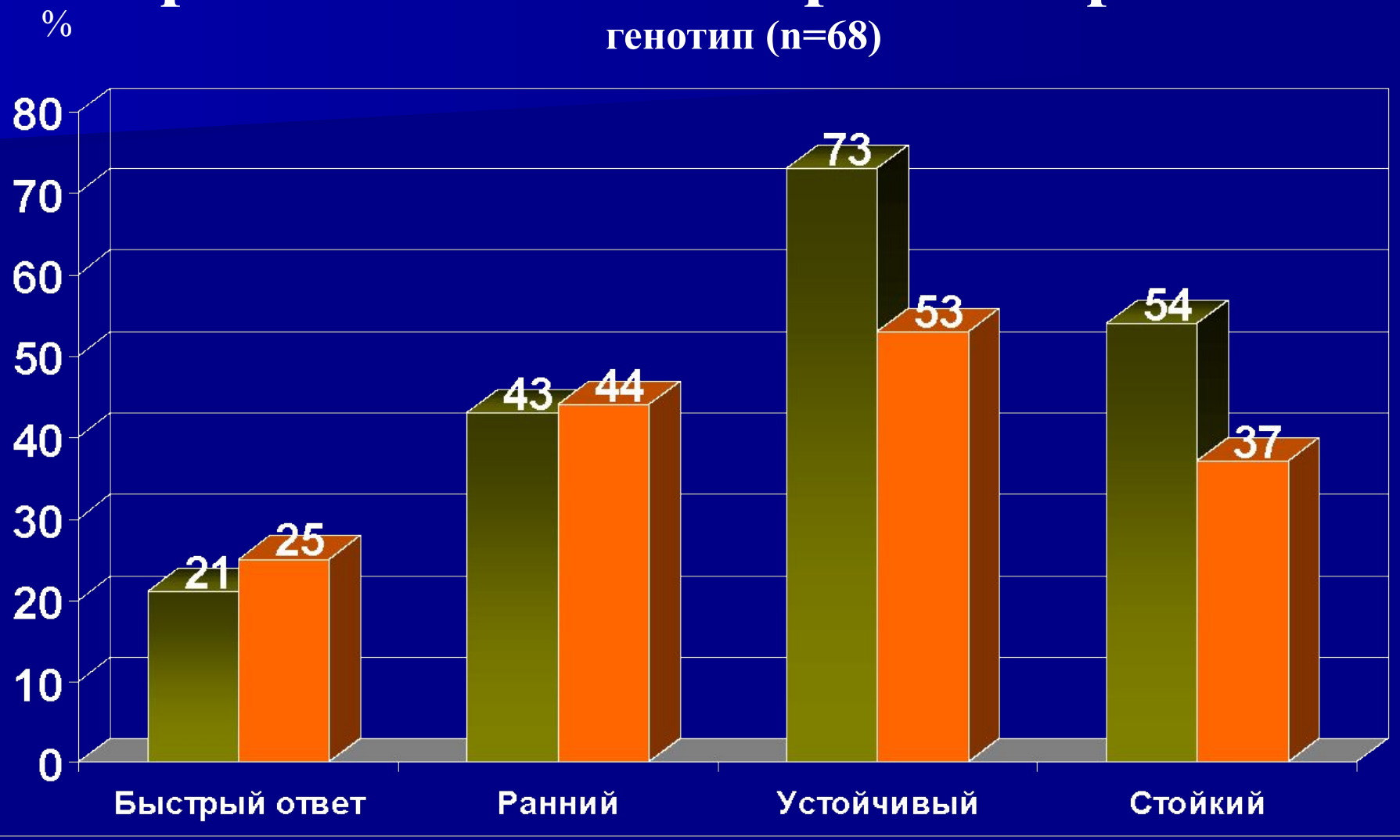
Альфарона 3 млн. МЕ
Рибавирин 1200 мг

Альфарона 3 млн. МЕ
Рибавирин 1200 мг

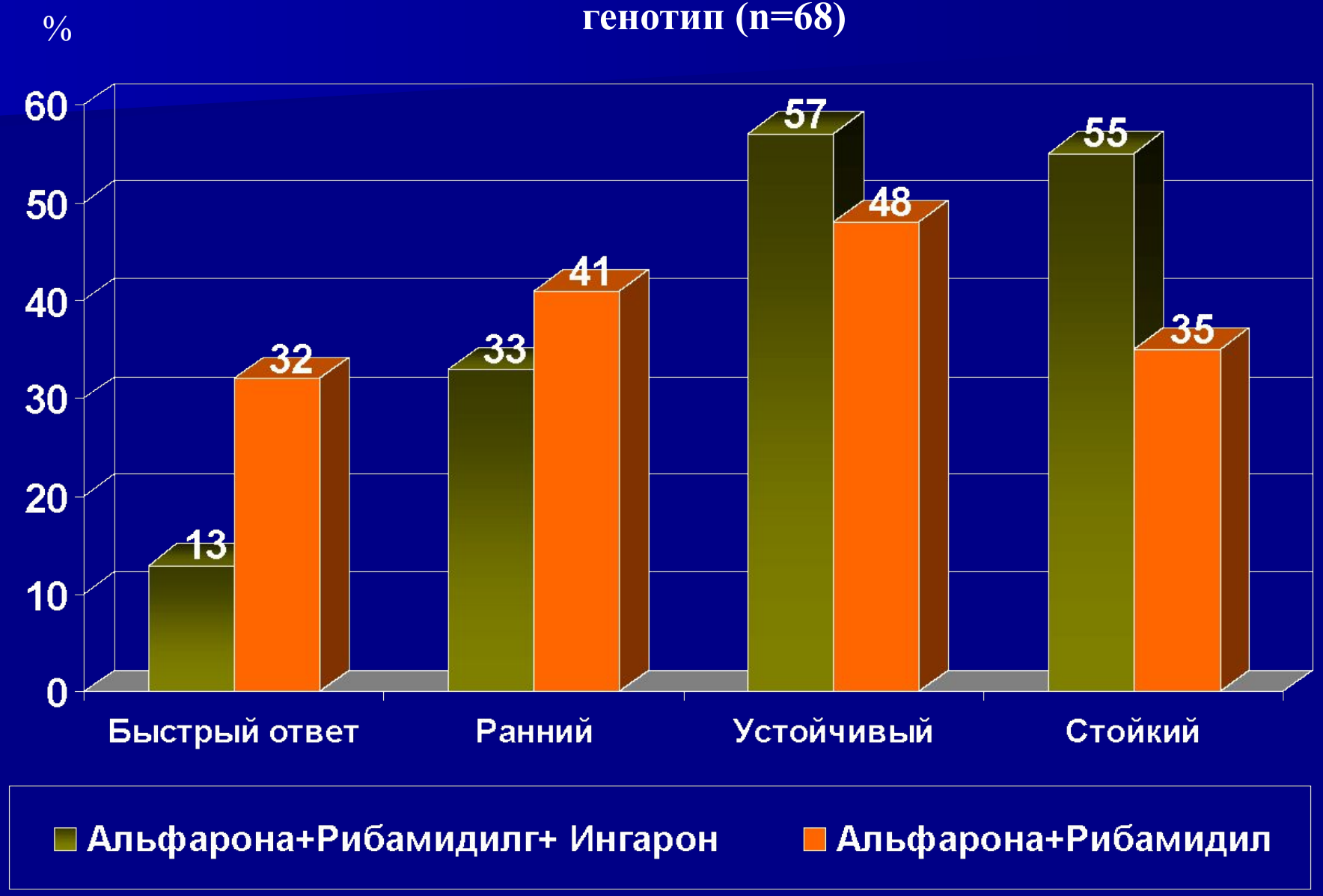
0 3 6 9 12

Сроки лечения

Результаты терапии ингароном в сравнении со стандартной терапией 1 генотип (n=68)



Результаты терапии ингароном в сравнении со стандартной терапией не 1 генотип (n=68)



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 ИФН-гамма, препарат Ингарон, а также индуктор ИФН- Циклоферон, ДНК-содержащие препараты, которые позволят повысить эффективность терапии и сократить сроки лечения.

Благодарю за внимание!