

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

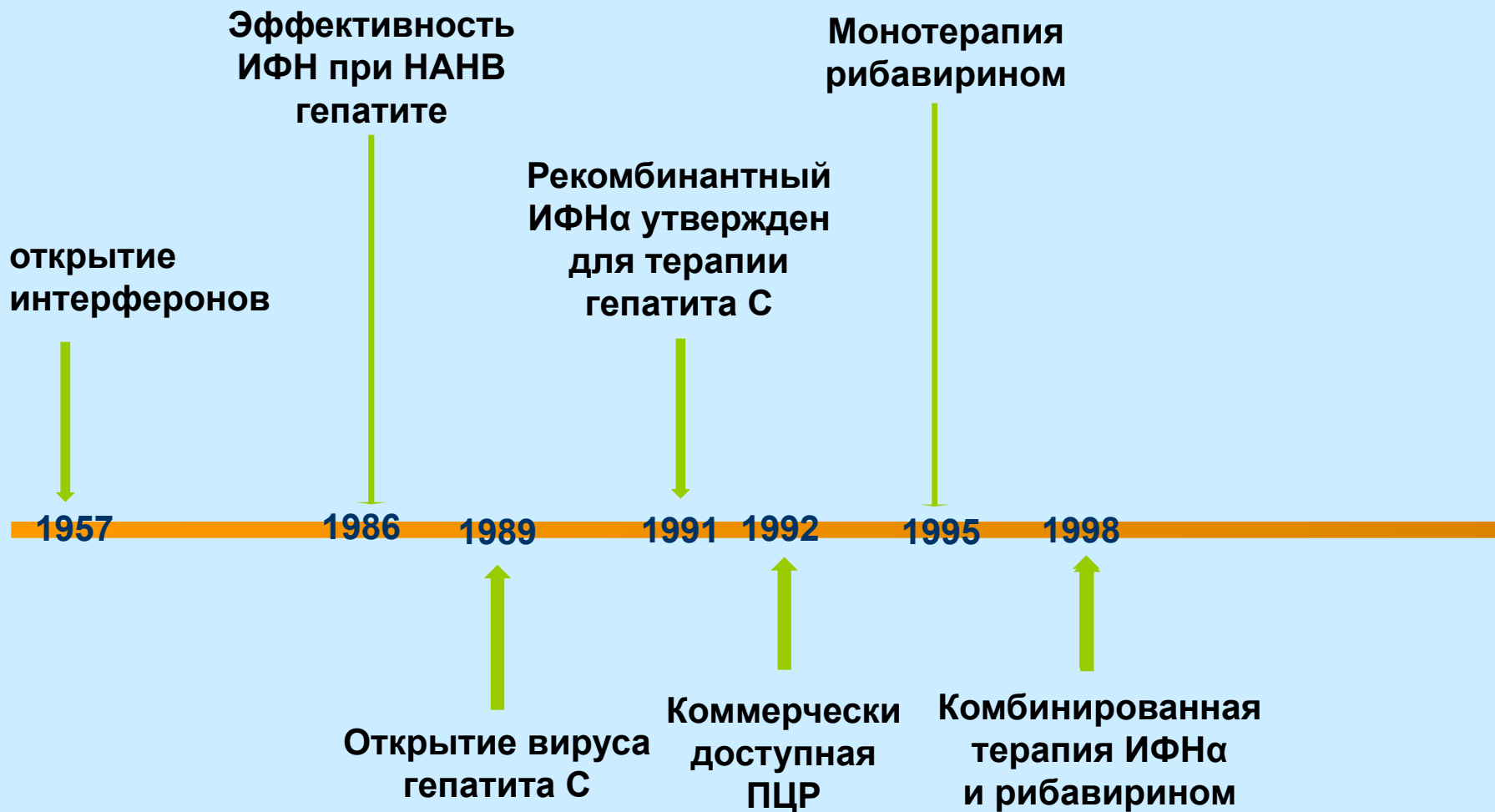
Кафедра внутренних болезней ФПО
Зав. Кафедрой д. м. н. профессор Прибылова Н. Н.

Лечение вирусного гепатита С и В

Выполнила: клин. интерн 1 группы
Бабина Е. В.

Курск, 2013 г.

Интерферон альфа в лечении ХГС



Эффекты действия интерферона-α

- **Противовирусный эффект:**
 - подавление репликации вирусов
 - предотвращение инфицирования гепатоцитов
 - передача противовирусной активности клеткам
 - повышение чувствительности клеток-мишеней к ИФ-α
- **Иммуномодулирующий эффект:**
 - повышение экспрессии HLA I класса
 - повышение активности NK-клеток
 - стимуляция продукции ИФ- α Т-лимфоцитами
 - снижение продукции антител
 - ингибция цитохрома P₄₅₀
- **Противоопухолевый эффект:**
 - ингибирование роста опухолевых клеток
 - ингибирование онкогенов
 - ингибирование ангиогенеза
- **Антипролиферативная активность**

Лечение хронического гепатита С

Эффект противо-
вирусной терапии

1990-е годы

6%



2004 год

71%

Кого лечить?

- ОВГ-С Да !
- ХГ-С с нормальным уровнем АЛТ Да !
- ХГ-С умеренной степени активности Да !
- ХГ-С высокой степени активности Да !
- Компенсированный ЦП-С Да !
- Декомпенсированный ЦП-С Да !

Все больные ХГС являются кандидатами для ПВТ !

Основные противопоказания к противовирусной терапии ГС

- тяжелые сопутствующие заболевания (колит, заболевания сердца, рак, почечная недостаточность (креатинин $> 1,5$) и др.)
- сопутствующие аутоиммунные заболевания (тяжелая дисфункция щитовидной железы)
- злоупотребление алкоголем, активное употребление наркотиков
- психические заболевания
- беременность
- кормление грудью
- возраст моложе 18 лет – **не является**
- гиперчувствительность к одному из препаратов

Противопоказания к терапии ГС

- Лейкопения (<1500 мкл)
- Нейтропения (<1000 мкл)
- Тромбоцитопения (<50 000 мкл)
- Анемия (гемоглобин <100 г/л)
- Количество лимфоцитов <200 кл/мкл
(относительное противопоказание)
- Манифестные формы оппортунистических заболеваний

Прогностические факторы высоких результатов комбинированной терапии ПегИнтроном и рибавирином

Не 1 генотип HCV

Низкая вирусная нагрузка

Масса тела

Возраст

Женский пол

Отсутствие цирроза

Отсутствие ступенчатого фиброза

Комбинированная терапия

Оптимальные дозы препаратов

ПегИФН альфа-2а 180 мкг/нед

Рибавирин 1000/1200 мг 1 генотип
800 мг 2,3 генотип

ПегИФН альфа-2в 1,5 мкг/кг

Рибавирин > 10,6 мг/кг 2,3 генотип
13-15 мг/кг 1 генотип

(золотой стандарт)

Правила противовирусной терапии хронического гепатита С

Этапы лечения ХГС при инфицировании 1 генотипом HCV



Лечение больных ХГ С с 1 генотипом НСV ПегИФН и рибавирином

- Оптимальные дозы ПегИФН 1,5 мкг/кг и рибавирина 13-15 мг/кг
- Лечение 48 недель независимо от вирусной нагрузки
- Лечение 72 недели при отсутствии РВО на 12 неделе

Правила противовирусной терапии хронического гепатита С

Этапы лечения ХГС при инфицировании 2 или 3 генотипами HCV



Лечение больных ХГ С со 2 и 3 генотипом НСV ПегИФН и рибавирином

- Длительность лечения 24 недели независимо от вирусной нагрузки
- Доза рибавирина 800 мг достаточна; оптимальна - $> 10,6$ мг/кг веса
- Изучается более короткий период лечения – 16 недель

Weiland et al, 2004

Лечение «неответчиков» на первый курс Интерферон - Рибавирин

Вариант лечения	Длительность	УВО
ПегИФН 1,5 мкг/кг Рибавирин > 10,6 мг/кг Амантадин 200 мг	48 нед	30%
ПегИФН 3 мкг/кг 1 нед 1,5 мкг/кг 3 нед 1,0 мкг/кг 44 нед Рибавирин > 10,6 мг/кг	48 нед	67%
ПегИФН 0,5 мкг/кг Рибавирин > 10,6 мг/кг	48 нед	52%

Коррекция нежелательных эффектов ПВТ ХГС

- Гриппоподобный синдром
парацетамол
НПВП
- Миалгии, артралгии
НПВП
- Головная боль
увеличение приема жидкости
лечение анемии
- Кожный зуд и сыпь, раздражение в местах инъекций
кортикостероидные мази
местные НПВП-средства (Дипросалик[®])
цинк-содержащие мази (Тридерм[®])
смена места введения препарата

Коррекция нежелательных эффектов ПВТ ХГС

■ Кашель

гидратация организма (прием не менее 2 л жидкости в сутки)
корень солодки (глицирризин)
чебрец

■ Выпадение волос, алопеция

цинк- или миноксидил-содержащие средства для укрепления
волос (Фридерм[®])

■ Общая слабость (астенический синдром)

физическая активность
увеличение объёма принимаемой жидкости

■ Бессонница

тетрациклические антидепрессанты (Леривон, Ремерон)

Нежелательные эффекты рибавирина

- Гемолитическая анемия
- Тошнота
- Кожная сыпь
- Зуд
- Диарея
- Бессонница
- Одышка
- Кашель
- Тератогенные и эмбриотоксические эффекты

Анемия

- снижение дозы рибавирина нежелательно до 12 недели
- эритропоэтин- α (30-100 МЕ/кг 3 р/нед)

Эритропоэтин-альфа

- *Эпрекс*
- *Рекормон*
- *Эритростим*

Эритропоэтин-бета

- *Дарбепоэтин*

Нейтропения

- отсутствует связь между нейтропенией и развитием бактериальных или грибковых инфекций
- гранулоцитарный (G-CSF) колониестимулирующий фактор (300 мкг 3 р/нед)

Международное название	Коммерческое название	Производитель	Форма выпуска	Дозы
<u>Ленограстим</u>	<u>Граноцит[®]</u>	<u>Aventis-Pharma, Рон-Пуленк-Рорер</u>	<u>33,6 млн МЕ (263 мкг)</u>	5-10 мкг (0,64-1,28 млн МЕ)/кг массы тела/сут, за 2 дня до ПегИФН п/к , по требованию
Филграстим	<u>Нейпоген[®]</u>	Хоффман-Ла-Рош, Amgen, США	33,0 млн МЕ	5-10 мкг (0,64-1,28 млн МЕ)/кг массы тела/сут, за 2 дня до ПегИФН п/к , по требованию
Pegfilgrastim	Neulasta [®]	Amgen, США		

Тромбоцитопения

- отсутствует связь между тромбоцитопенией и риском геморрагических осложнений
- интерлейкин-11 - фактор роста мегакариоцитов

Международное название	Коммерческое название	Дозы
Интерлейкин-11 Oprelvekin	Neumega	50 мкг/кг подкожно 1 раз в день

Тактика ведения пациентов с развитием интерферон – индуцированного повреждения щитовидной железы

<i>Тип повреждения</i>	<i>Гормональный профиль</i>	<i>Лечение</i>	<i>Отношение к противовирусному лечению</i>
Гипотиреоз	ТТГ > N аТПО>N; аТГ>N	L- T4	Продолжение лечения
Деструктивный тиреотоксикоз нет симптомов	ТТГ < N; Т3>N Т4>N;	лечение не требуется	Продолжение лечения
-есть симптомы тиреотоксикоза		бета – блокаторы	Продолжение лечения (при контроле ситуации) Ситуация не контролируется Отмена интерферона

Тактика ведения пациентов с развитием интерферон – индуцированного повреждения щитовидной железы

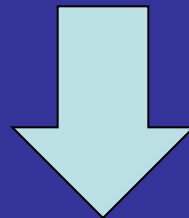
Тип повреждения	Гормональный профиль	Лечение	Отношение к противовирусному лечению
Диффузный токсический зоб	ТТГ<N; T4>N T3>N; aТТГ>N	Тиреостатики (предпочтительнее пропицил)	Продолжение лечения
-мягкое течение		Радиойодтерапия	Отмена лечения
- выраженные симптомы тиреотоксикоза			

Клинико-серологические варианты хронической HBV-инфекции, требующие лечения

- Классическая форма (“wild” – “дикий” тип)
- HBeAg-негативная форма (pre/core-мутант)
- Неактивное носительство HBsAg (“inactive carrier”)

Неактивное носительство HBsAg в лечении не нуждается

- АЛТ
- УЗИ печени
- α -фетопротейн
- Спектр маркеров HBV (в т.ч. HBV ДНК)



1-2 раза в год

Основные показания к противовирусной терапии хронического гепатита В (HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного)

- повышение активности АЛТ $\geq 2N$
- умеренная или высокая активность печеночного процесса по данным биопсии
- перипортальный фиброз

Зарегистрированные противовирусные препараты для лечения хронического гепатита В

- 1992 г. Интерферон- α_{2b} (Интрон А 10 млн МЕ 3 раза в неделю или 5 млн МЕ ежедневно)
 - 2005 г. Пегилированный интерферон- α_{2a} (Пегасис 180 мкг/нед)
-
- 1998 г. Ламивудин (Зеффикс 100 мг/сут)
 - 2002 г. Адефовир (Гепсера 10 мг/сут)
 - 2005 г. Энтекавир (Бараклуд 0,5-1 мг/сут)

Монотерапия HBeAg+ хронического гепатита В

Препараты первой линии:

- Пегилированный интерферон-α (ПЭГ-ИФН-α_{2а} 180 мкг/нед)
- Интерферон-α (10 млн МЕ 3 раза в неделю или 5 млн МЕ ежедневно)

16-24 нед

Препараты второй линии

- Ламивудин (100 мг/сут)
- Адефовир (10 мг/сут)
- Энтекавир (0,5 мг/сут)

Минимум
48-52 нед

Монотерапия HBeAg-негативного хронического гепатита В

– Интерферон-α (10 млн МЕ 3 раза в неделю или 5 млн МЕ ежедневно)

– Ламивудин (100 мг/сут)

– Адефовир (10 мг/сут)

Минимум
48-52 нед

Комбинированная терапия хронического гепатита В

- **ИФН- α + Ламивудин**
- **ПЭГ-ИФН- α + Ламивудин**
- **ПЭГ-ИФН- α + Адефовир**



Благодарю за внимание !