

Аутоиммунный гепатит

- Аутоиммунный гепатит- хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител и в большинстве случаев отвечающим на иммунодепрессивную терапию

Аутоиммунный гепатит

Патогенетические признаки АЗП

- множественные нарушения клеточного и гуморального иммунитета, сенсibilизация Т и В лимфоцитов к аутоантителам
- Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями
- Выраженный в различной степени ответ на иммунодепрессивную терапию

Аутоиммунный гепатит

Чаще у женщин молодого возраста (10-30 лет). Соотношение женщин и мужчин -12:1.

Различают 3 типа АИГ:

1 тип: классический. Прогноз благоприятный

2 тип: полисистемные проявления, в молодом возрасте

3 тип: без четкой клинической очерченности

Лекарственный гепатит (ЛГ)

ЛГ – это длительно протекающее воспалительное заболевание печени, обусловленное негативным эффектом медикаментов

Лекарственный гепатит

Метаболизм лекарств:

I этап: создание полярных групп за счет окислительных реакций;

II этап: связывание метаболитов 1-ой стадии с различными субстратами: глюкуранидами, сульфатом и глутатионом и выведение их с мочой и желчью.

Классификация лекарственных поражений печени

Острые:

- вирусоподобный (цитолитич.) ОГ.
- Простой (каналикулярный) холестаз
- Холангиолитический
(гепатоканаликулярный) гепатит
- Гранулематозный гепатит

Лекарственные поражения печени

Хронические:

- Активный гепатит
- Хронический холестаз
- Стеатогепатит
- Фиброз печени
- Фосфолипидоз
- Цирроз печени

Лекарственные поражения печени

Гепато-васкулярные поражения:

- Вено-окклюзионная болезнь (с-м Б-К)
- Пелиоз
- Тромбоз печеночной вены
- **Опухоли:**
- Фокальная нодулярная гиперплазия
- Аденома
- Гепатоцеллюлярный рак
- Ангиосаркома

Биохимические синдромы поражения печени

	Синдром цитолиза	Синдром холестаза	Синдром иммуно- воспаления	Синдром печеночно- клеточной недостаточности
Лабораторные изменения	↑АЛТ, АСТ, ЛДГ (ЛДГ4,5), ГлДГ, СДГ, альдолаза, холинэстераза, церулоплазмин	Гипербилирубинемия за счет прямой фракции, ↑ФЛ, ЛП, ГТТ, ЩФ	↑СОЭ, СРБ, тимоловой пробы, гамма-глобулинемия, IG гипоальбуминемия	Гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, снижение уровня мочевины, холинэстеразы, протромбина и др. факторов свертывания, ур. амиака, эстрогенов и альдестерона ↑

Методы диагностики HBV

- **Определение антигенов и антител в сыворотке крови методом ИФА**
- **Определение наличия и сывороточной концентрации ДНК HBV методами молекулярной биологии**

Методы диагностики HCV

- *Определение антигенов и антител в сыворотке крови методом ИФА*
- *Выявление и определение сывороточной концентрации HCV РНК методами молекулярной биологии*
- **Определение антигенов HCV в ткани печени методами иммуногистохимии**
- **Определение РНК HCV и репликативных форм HCV в ткани печени методами молекулярной биологии**

Серологические маркеры HBV-инфекции и их интерпретация

Трактовка результатов	HBsAg	Анти-Н Bs	Анти-Н Bc IgM	Анти-Н Bc сумм.	HBeAg	Анти-Hbe	HBV
Активная репликация HBV (дикий штамм)	+	-	+	+	+	-	+
Активная репликация HBV (мутантный штамм)	+	-	+	+	-	+/-	+
Циклически протекающий острый гепатит В	+/-	-/+	+	+	+/-	-/+	+/-
Иммунитет после перенесенного гепатита В	-	+	-	+	-	+/-	-
Иммунитет после вакцинации	-	+	-	-	-	-	-
Хронический носитель HBsAg или больной ХГВ	+	-	-	+	+/-	-/+	+/-

Серологические маркеры вирусного гепатита D

	Фаза интеграции	Фаза репликации
HDV	Анти-HDV IgG	HDAg, Анти-HDV IgM

Серологические маркеры при разных фазах HCV-инфекции

Фаза инфекции	Интеграция	Репликация
HCV	Анти-HCV IgG	Анти-HCV IgM

КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

- Классическая форма (“wild” – “дикий” тип)
- HBeAg-негативная форма (pre/core-мутант)
- Неактивное носительство HBsAg (“inactive carrier”), HBsAg-носительство
- Латентная форма (“occult”, “silent”)
- Вакцино- или диагностикум-ускользающая форма (“escape”-mutant)

КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Вариант HBV-инфекции	Сывороточные маркеры HBV	Уровень виремии	Клинико-морфологическая характеристика
1. Классическая форма (“wild” – “дикий” тип)	HBsAg+ HBeAg+/HBeAb-	HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ копий/мл ($\geq 2 \times 10^4$ МЕ/мл)	Гепатит различной степени активности (от мягкой до высокой), требует проведения ПВТ
2. HBeAg-негативная форма (pre/core-мутант)	HBsAg+ HBeAg-/HBeAb+	HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ копий/мл ($\geq 2 \times 10^3$ МЕ/мл)	
3. Неактивное носительство HBsAg (“inactive carrier”), HBsAg-носительство	HBsAg+ HBeAg-/HBeAb+	HBV DNA $< 10^4$ копий/мл ($< 2 \times 10^3$ МЕ/мл), у некоторых – отсутствует	“Резидуальный” гепатит с отсутствием активности по клинико-морфологическим данным ПВТ не показана.

КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ (III)

Вариант HBV-инфекции	Сывороточные маркеры HBV	Уровень виремии	Клинико-морфологическая характеристика
4. Латентная форма (“occult”, “silent”)	HBsAg- HBeAb+ и/или HBcAb+ или отсутствие всех маркеров HBV. Спектр идентичен “past”-infection.	Очень низкий (HBV DNA < 10 ³ копий/мл)	Чаще всего отсутствие активности, однако описаны случаи поражения печени различной степени активности. ПВТ не показана.

КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ (IV)

Вариант HBV-инфекции	Сывороточные маркеры HBV	Уровень виремии	Клинико-морфологическая характеристика
5. Вакцино- или диагностиком-ускользающая форма (“escape”-mutant)	HBsAg- (не выявляется обычными тест-системами из-за дефекта строения)	HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ копий/мл ($\geq 2 \times 10^4$ МЕ/мл)	Гепатит различной степени активности (от мягкой до высокой); распространенность изучена мало; вызывает развитие заболевания несмотря на вакцинацию или профилактику специфическим HBV Ig. Показана ПВТ.

Оценка статуса HBV инфекции – ПЦР

- **Высококчувствительный метод определения уровня HBV ДНК**
- **COBAS Amplicor HBV Monitor® (Roche Molecular Systems),**
 - **(может определять минимальный уровень HBV ДНК 100 копий/мл)**

- **Методики различаются по степени определения наивысшего и**
 - **минимального уровня HBV ДНК Это затрудняет интерпретацию**
 - **результатов различных исследователей, пользующихся различными методиками**

- **ВОЗ разработала специальные международные стандарты оценки**
- **HBV ДНК – результаты должны указываться в международных единицах в мл пробы**
- **(IU/ml)**

- **Современная оценка – технология ПЦР «реального времени»**
 - **(оценка продукции ДНК в каждом цикле) COBAS TaqMan™ HBV (Roche**
 - **Diagnostics), с нижним порогом в 50 копий/мл**

Оценка статуса HBV инфекции

• HBV ДНК

- Уровень HBV ДНК обычно описывается в числе Log
- Log – аббревиатура (логарифм). Каждый Log = сила кратная 10
- Log – это способ описания экспоненты:
 -
- *Например:*
- 100 копий/мл = 10^2 копий/мл = 2 \log_{10} копий/мл
- 100,000 копий/мл = 10^5 копий/мл = 5 \log_{10} копий/мл
- 230 копий/мл = $10^{2.3}$ копий/мл = 2.3 \log_{10} копий/мл

Оценка статуса HBV инфекции

•HBV ДНК - пример

•У пациента до лечения выявлена вирусная нагрузка в 100 000 (10^5) копий/мл

•На фоне лечения вирусная нагрузка снизилась на :

□ 1 log или в 10 раз (1×10) = 10 000 (10^4)

□ 2 log или в 100 раз (10×10) = 1000 (10^3)

□ 3 log или в 1000 раз ($10 \times 10 \times 10$) = 100 (10^2)

□Если больной не получает лечения вирусная нагрузка может увеличиться на 1 log

□(в 10 раз) до 1 000 000 (10^6)

Оценка статуса HBV инфекции

- **Обеспечение уровня HBV ДНК ниже определенного критического - критерий оценки**
 - **эффективности терапии** (в настоящее время 300 копий/мл – пороговая величина, определяемая ПЦР в реальной клинической практике, этот маркер обозначается как вирусологический ответ)
 - **Уровень HBV ДНК ниже 10^5 копий/мл – пограничный уровень (активность-носительство)**
 - **Уровень HBV ДНК должен контролироваться повторно для подтверждения достигнутого эффекта**
 - **Возрастание уровня HBV ДНК после достигнутого начального ответа на противовирусную терапию может означать развитие резистентности**
 -

Другие методы обследования

- Неинвазивные – радиография, ультразвуковое исследование,
- компьютерная томография, магнитный резонанс
- Инвазивные- холангиография (эндоскопическая ретроградная),
- биопсия, фиброэластография
 - *Биопсия дает достоверную информацию*
 - *о стадии фиброза, степени некроза и*
 - *воспаления, но.....*
 - *Возможны осложнения*
 - *Высок риск получения*



Антитела при различных формах аутоиммунного гепатита (АИГ)

Антитела

АИГ

- ANA; SMA

I тип

- Анти-LKM-1;

II тип

иногда в сочетании

с анти-SLA

- Анти – SLA;

III тип

анти - LP

Антитела при различных формах аутоиммунного гепатита (АИГ)

Антитела

АИГ

- ANA; SMA

I тип

- Анти-LKM-1;

II тип

иногда в сочетании

с анти-SLA

- Анти – SLA;

III тип

анти - LP

Балльная система диагностики АИГ

Параметры	Баллы
1.Пол: жен.	+2
муж.	0
2.Соотношение активности ЩФ и АЛТ:	
больше 3	-2
меньше 3	+2
3. Концентрация гамма-глобулинов:	
выше N более, чем в 2 раза	+3
выше N более, чем в 1,5-2 раза	+2
выше N до 1,5 раз	+1
ниже N	0

Балльная система диагностики АИГ

4. Титр ANA:	баллы
больше 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
меньше 1:40	0
5. Наличие AMA:	
да	-2
нет	0
6. Наличие HBsAg, антиHAV IgM	-3
7. Наличие HCV РНК или др гепатотропные вирусы	-3
8. Наличие анти-HCV	-2

Балльная система диагностики

АИГ

9. Все указанные (6,7,8,) негативные +3

10. Наличие сопутствующих иммунных заболеваний +1

11. Применение гепатотоксичных препаратов: да -2
нет +1

12. Гемотрансфузии в анамнезе: да -2
нет +1

Балльная система диагностики АИГ

13. Употребление алкоголя:

Муж. < 35г, жен. ≤ 25г в день	+2
Муж. 35-50г, жен. 25-40г в день	0
Муж. 50-80г, жен. 40-60г в день	-1
Муж. > 80г, жен. > 60г в день	-2

14. Гистологические признаки:

Лобулярный гепатит+мостовидный некроз	+3
Только ступенчатые некрозы	+2
Розетки	+1
Плазматические клетки	+1
Поражение желчных протоков	-1
Другие этиологические факторы	-3

Балльная система диагностики АИГ

15. Наличие антигенов HLA B8-DR3

или DR4 +1

Ответ на лечение кортикостероидами:

полный +2

частичный 0

отсутствие -2

обострение -3

Сумма баллов, определяющая диагноз:

до лечения: определенный >15

вероятный 10-15

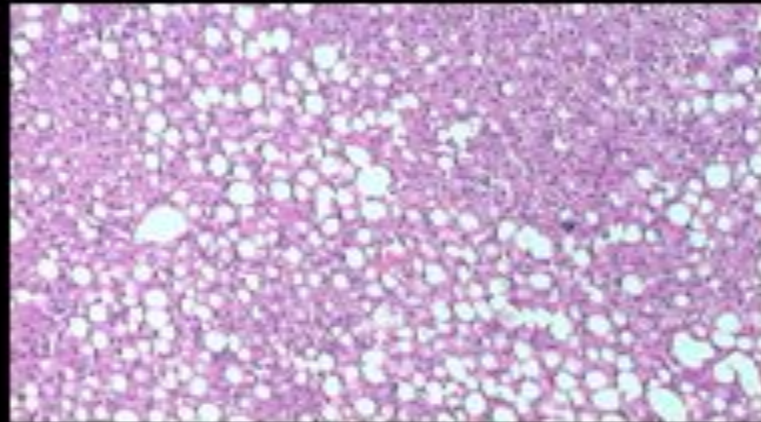
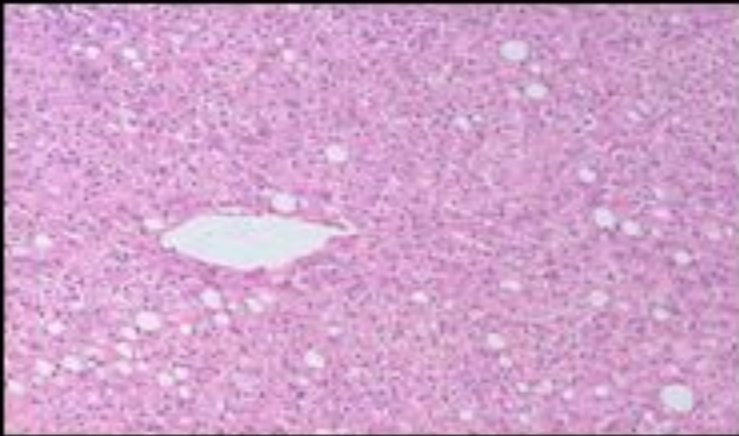
после лечения: определенный >17

вероятный 12-17

Этиологическая структура ЖБП

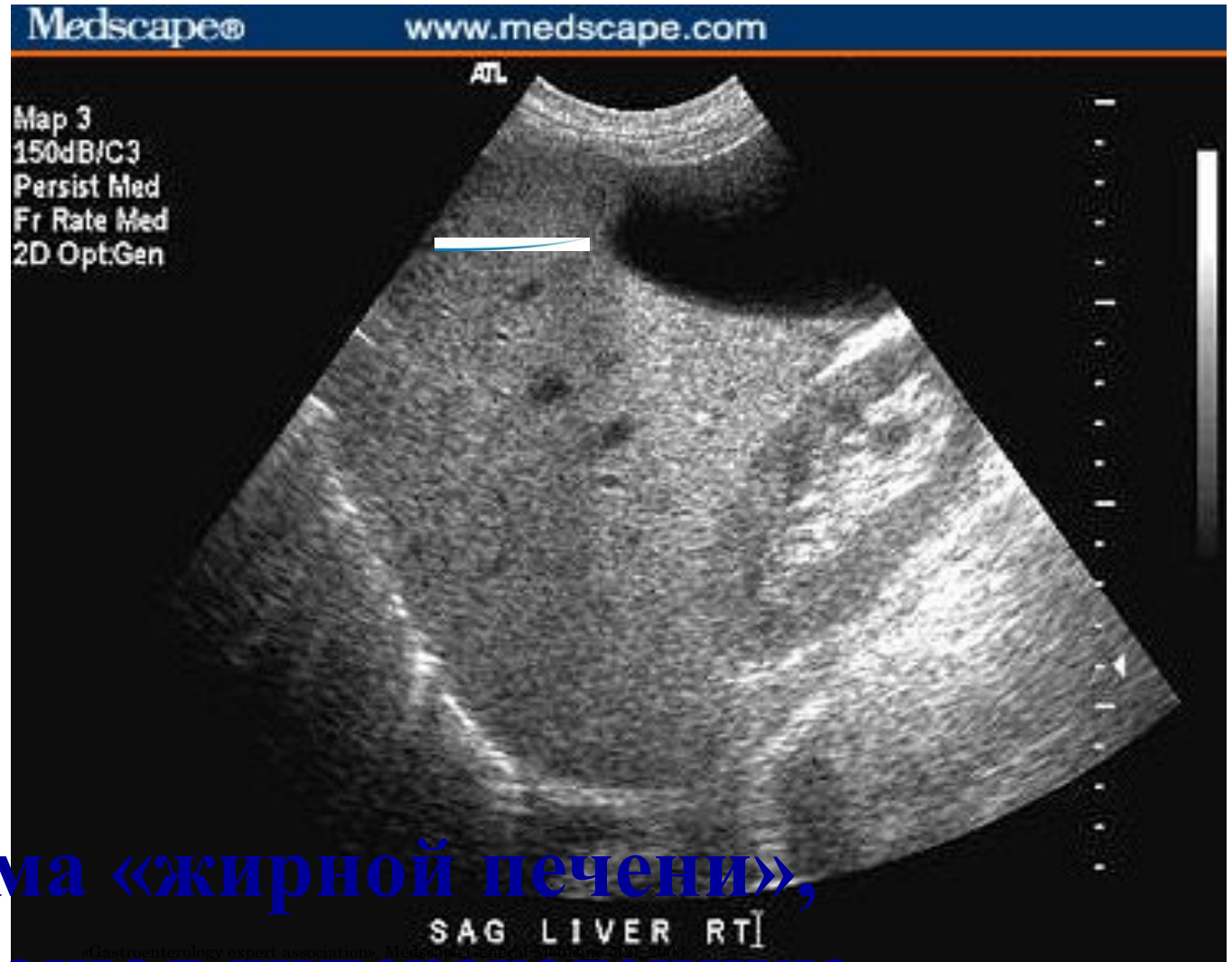


Морфологическое исследование



Содержание жира в печени при ЖГ может превышать 25%-50%, **в норме печень содержит 5% жира**

УЗ исследование



**Сонограмма «жирной печени»,
показывающая гиперэхогенную
структуру**

Лечение хронических гепатитов

I. Режим

II. Диета

III. Этиотропное лечение

При вирусных гепатитах

- ПВТ (при активной репликации вируса: интерфероны и аналоги нуклеозидов);
- В фазу интеграции – патогенетическое и симптоматическое лечение, препараты, улучшающие метаболические процессы в печени

При АЖБП

- полный отказ от приема алкоголя;
- Дезинтоксикационные мероприятия;
- ферментные препараты; антисекреторные, антацидные препараты; препараты, улучшающие метаболические процессы в печени

При НАЖБП

- снижение массы тела;
- сахароснижающие препараты; гипотензивные препараты; нормализующие уровень ХС крови; отмена гепатотоксических препаратов; препараты, улучшающие метаболические процессы в печени

Лечение хронических гепатитов

Классификация гепатопротекторов:

- I Растительные (расторопша, артишок);
- II Органопрепараты (комплексные, в состав которых входят вытяжки из печени крупного рогатого скота);
- III Синтетические;
- IV Препараты, содержащие ЭФЛ.

Хофитол - стандартизированный экстракт артишока

- Артишок – один из чертополохов, семейства астровых, растущих в странах Южной Европы и Средиземноморья.
Высота до 1,5 – 2 м.
d цветков до 10-15 см.

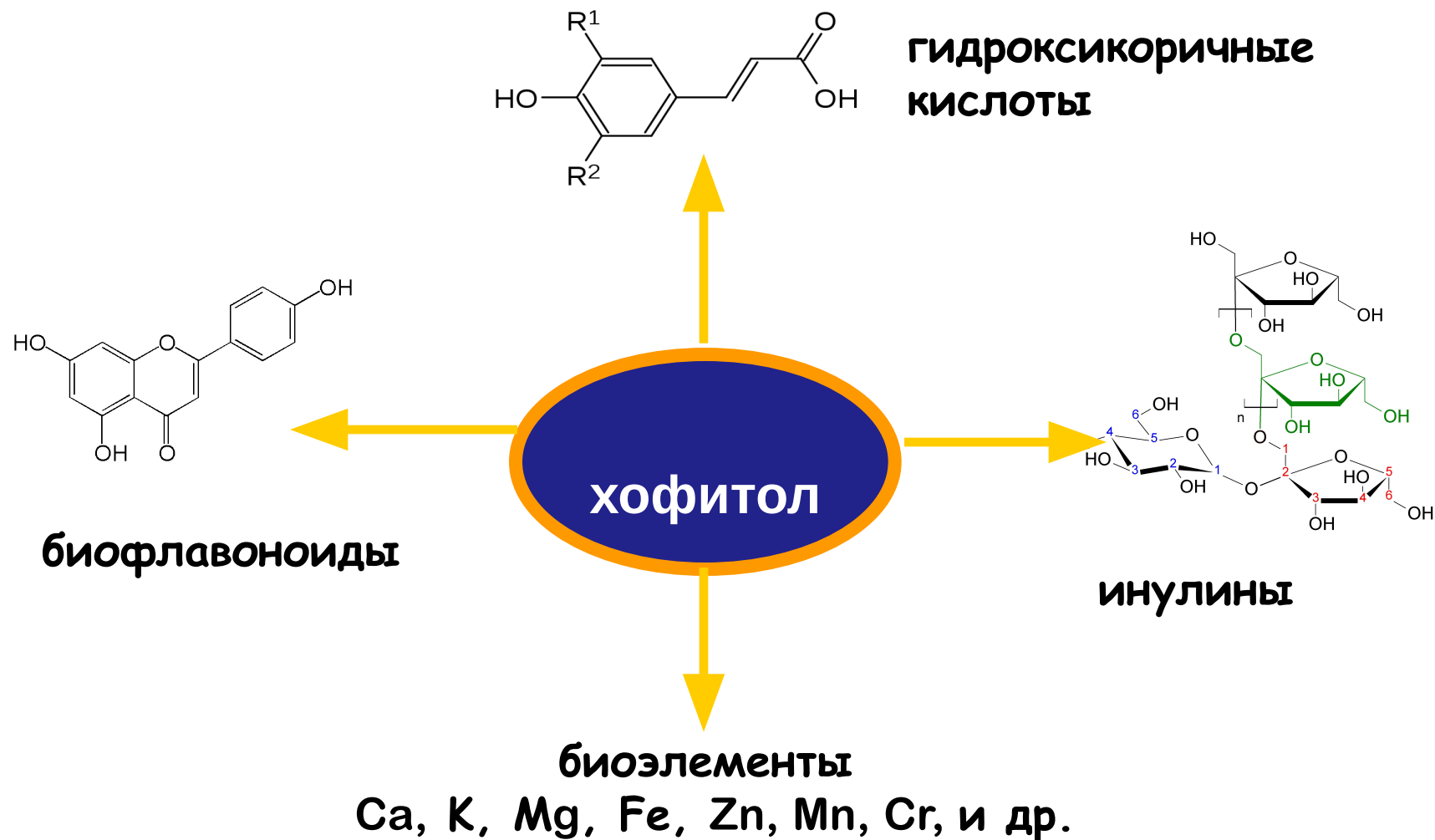


Историческая справка

- IV в. до н.э. - первые упоминания об артишоке;
- XVIII и XIX вв. – лечение желтухи и печеночной недостаточности;
- с 1929г.- физиологические исследования по экстрактам артишока.
- с 1933г. – при гиперхолестеринемии;
- с 1955г. – доказан холеретический эффект артишока;
- с 1995г. – антиоксидантный и цито – протективный эффект.



Активные компоненты экстракта артишока



«Хофитол – стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты». О.А. Громова, И.Ю. Торшин инс. ЮНЕСКО г. Москва 2009

СХЕМА ПОЛУЧЕНИЯ ХОФИТОЛА

Трёхкратная экстракция измельчённой свежей травы артишока термальной водой $t=90\text{ }^{\circ}\text{C}$ методом мацерации

Фильтрация экстракта на кизельгуре

Концентрация в вакууме при $t=65\text{ }^{\circ}\text{C}$

Пастеризация при $t=65\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин

1. Густой экстракт артишока

Высушивание при температуре $45\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$

2. Сухой экстракт артишока

Таблетирование,
Капсулирование

Анализ экстрактов и лекарственных форм осуществляется согласно ЕРн

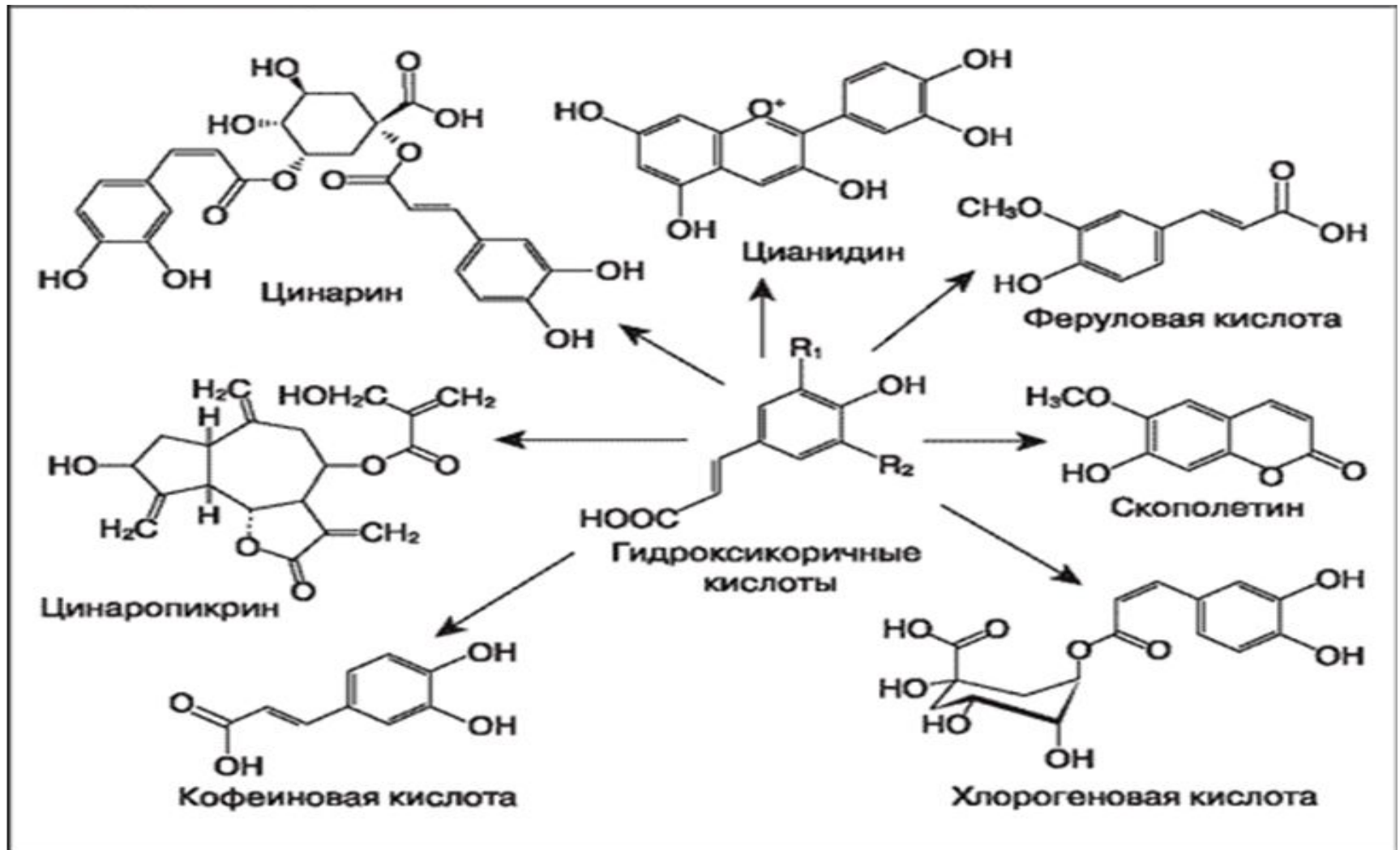
Нутриенты в составе артишока

Макронутриент	Масса в 100 г.
Вода	84,1 г.
Углеводы, из них: диетических волокон	12,1 г. 8,6 г.
Жиры	0,34 г.
Белки	2,89 г.
Осн. микронутриенты:	% от суточной потребности
Фолиевая кислота, 89 мкг.	22
Витамин С, 7,4 мк.	12
Магний, 42 мг.	11
Фосфор, 73 мг.	10

Физиологические эффекты инулина (глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП), глюкогоноподобный пептид-1 (ГПП-1))



Производные гидроксикоричных кислот



Флавоноидные антиоксиданты экстракта артишока

Флавоноид	Физиологические эффекты
Лютеолин	Противовоспалительный, стимулирование метаболизма, вазодилатация
Апигенин	↓ секрецию ФНО- α , ИЛ-1 β , Ил-6, ИЛ-4; антиоксидант; противовоспалит. и противоопухолевый эффект; вазодилатация
Гесперидин	↓ Общ. ХС и АД; противовосп., антисептический эффект.
Кверцетин	Противовоспалит. Д-е; ингибирование СУР3А4
Рутин	Транспорт минералов, укрепляет капилляры, ↓цитотоксичность окисл.форм ЛПНП

Физиологические эффекты экстрактов артишока

«Хофитол – стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты». О.А. Громова, И.Ю. Торшин инс.ЮНЕСКО г.Москва 2009г.



Влияние Хофитола на липидный обмен

- Исследование липидного профиля 75 добровольцев, употреблявших 1200 мг СЭА (12 недель), показало снижение ОХС плазмы на 4,2%, а в контроле – повышение на 1,9% ($p=0,025$).

Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Wallis C. et al. Artichoke leaf extract reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial // Phytomedicine. 2008; 15: 9: 668–675.

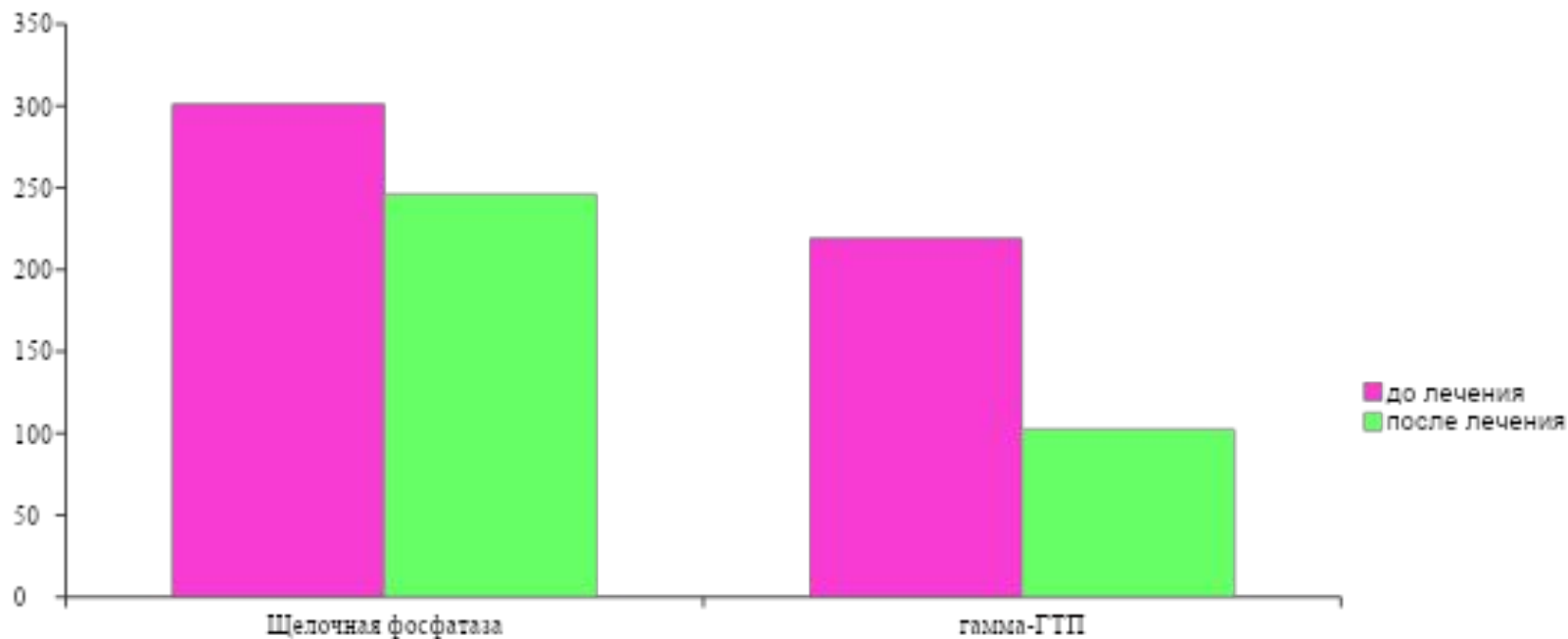
Исследование липидного профиля 143 пациентов с хр. заболеваниями печени, употреблявшими 1800 мг СЭА (6 недель), показало снижение ОХС на 19%, а в контроле на 8,6% ($p<0,05$).

Englisch W., Beckers C., et al. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia // Arzneimittelforschun 2000; 50: 3: 260–265

Исследование липидного профиля пациентов с хр. заболеваниями печени, употреблявшими 1800 мг СЭА (8 недель), показало снижение ОХС с 7,74 до 6,31, а в контроле с 7,69 до 7,03 ($p=0,00001$).

Pittler M.H., Thompson C.O., Ernst F. Artichoke leaf extract for treating

Лабораторная эффективность ХОФИТОЛа (на показатели холестаза)



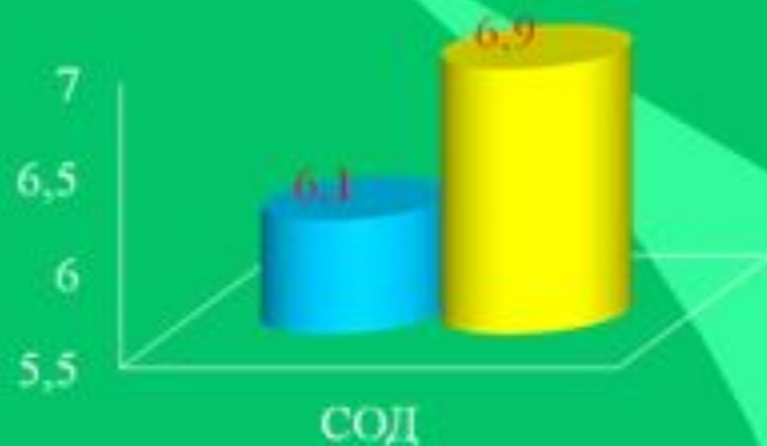
Лабораторная эффективность Хофитола (влияние на показатели цитолиза)



Влияние ХОФИТОЛА на показатели оксидантно-антиоксидантной системы



■ до лечения ■ после лечения



■ до лечения ■ после лечения

Лив.52

таблетки и сироп

**Надежный защитник
печени**

Лив.52

Препарат – легенда, используемый с 1955г.

Проведено более 300 клин.испытаний.

Лив-52 содержит лекарственные растения:

- | | |
|------------------------------|--------|
| - каперс колючий | - 65мг |
| - цикорий обыкновенный | - 65мг |
| - терминалия арджуна | - 32мг |
| - тысячелистник обыкновенный | - 16мг |
| - тамарикс галльский | - 16мг |
| - паслен черный | - 32мг |
| - кассия западная | -16мг |
| - оксид железа | - 33мг |

Каперсы колючие (Capparis spinosa)

Содержит р-метоксибензойную кислоту (гепатозащитное действие) и флавонолы, оксикоричные-кофейная, феруловая, коричная кислоты (антиоксиданты), стимуляторы аппетита-гликозиды, рутин, витамин

Оказывают действие:

- Антиоксидант
- Антианорексическое
- Противовоспалительное (сравнимо с оксифенбутином)
- Диуретическое
- Противогрибковое , противомикробное



Цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus*)

Содержит азелаиновую кислоту, бета-ситостерин, инулин, цинк, горечи-лактолин, гликозид цикорнин.

Оказывает действие:

- Гепатопротективное (сравнимая с силимарином)
- Антиоксидантное
- Гипогликемическое
- Снижение дисбактериоза
- Противовоспалительное
- Противомикробное
- Диуретическое
- Аппетитстимулирующее
- Седативное



Терминалия аржуна (Terminalia arjuna)



**Содержит аржунетозид,
олеановую и аржуниковую
кислоты-флавоноиды,
сапонины, коэнзимQ10, танин.**

Действие:

- **антиоксидант**
- **желчегонное**
- **аппетитстимулирующее**
- **вяжущее**
- **диуретик**
- **противо-вирусное и микробное**

Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*)

Содержит эфирные масла,
флавоноиды, алкалоиды,
сапонины, дубильные вещества,
горечи.

Действие:

- Антиоксидант
- Стимулятор аппетита
- Диуретическое
- Противовоспалительное
- Антибактериальное
- Жаропонижающее
- Спазмолитическое
- Желчегонное



ДЕЙСТВИЕ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ:

- ***Кассия западная (Cassia occidentalis)*** содержит антрагликозиды: антибактериальное, противогрибковое, иммуномодулятор, холеретик, диуретик, мягкое слабительное средство
- ***Тамарикс гальский (Tamarix gallica)*** стимулятор функций печени и пищеварения, гепатопротектор, вяжущее, желчегонное, диуретическое средство, улучшает перистальтику.
- ***Паслен черный (Solanum nigrum)*** содержит сапонины: антиоксидант, диуретик, мягкое слабительное средство, спазмолитик, противовоспалительное действие

Лив.52®

Комплексное действие

Гепатопротекторное

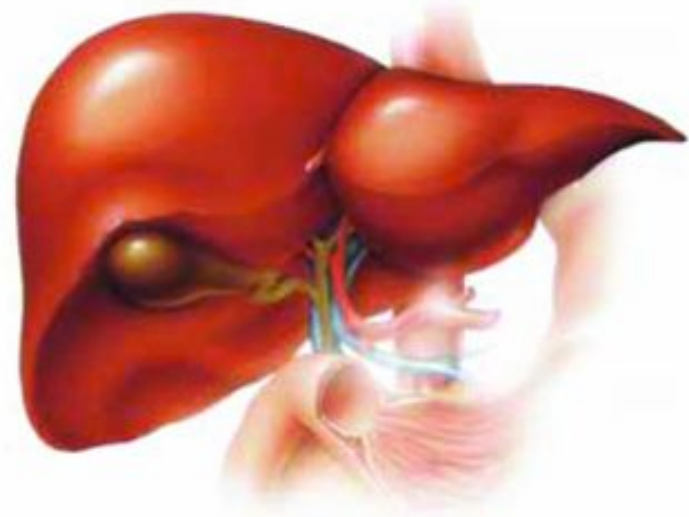
- **мембраностабилизирующее:** нормализация активности $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФ-азы, характеризующей функциональное состояние мембраны гепатоцитов;
- **антиоксидантное:** увеличение уровня клеточных токоферолов, снижение уровня перекисного окисления липидов;
- **антитоксическое:** индукция цитохрома Р-450, повышение активности ацетальдегиддегидрогеназы, ускоренное выведение токсинов из организма за счет усиления диуреза.

Желчегонное

Стимуляция желчеобразования и желчеотделения, устранение симптомов гипомоторной дискинезии ЖВП, уменьшение литогенных свойств желчи.

Антианорексическое

Нормализация пищеварительного ритма за счет влияния на центр аппетит/насыщение, увеличение синтеза альбуминов, повышение уровня гемоглобина в крови.



Показания к применению

1. Профилактика и лечение:

- вирусных гепатитов
- анорексии и потери аппетита
- белково-энергетической недостаточности
- алкогольного поражения печени

2. Как вспомогательное гепатопротективное средство в курсе комплексной терапии гепатотоксичными лекарственными средствами:

- противотуберкулезными
- антибактериальными и противоамебиазными
- оральными контрацептивами
- антидиабетическими, статины

3. В период реконвалесценции после тяжелых заболеваний, химиотерапии

Годекс

Состав:	1 капсула
Карнитина оротат	150 мг
Антитоксическая фракция экстракта печени	12,5 мг
Аденина гидрохлорид	2,5 мг
Пиридоксина гидрохлорид	25 мг
Цианокобаламин	0,125 мг
Рибофлавин	0,5
Бифенилдиметилдикарбоксилат	25 мг

Годекс

Антитоксическая фракция экстракта печени

- **очищенная антитоксическая вытяжка из печени крупного рогатого скота, представляющая собой комплекс аминокислот, участвующих в процессе связывания и выведения токсинов.**

Годекс

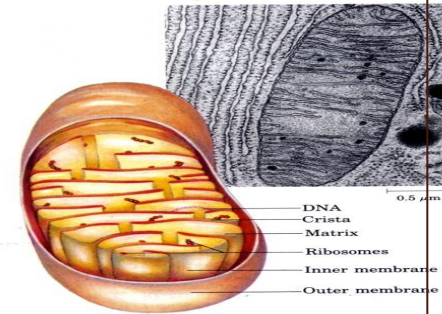
Карнитина оротат (DAN-221) – активное органическое соединение, содержащее карнитиновую (витамин Вт) и оротовую кислоту.

Основные функции карнитина оротата:

- **Предотвращение некроза гепатоцитов**
- **Клеточная регенерация и пролиферация гепатоцитов**

Карнитин выполняет функцию транспортера, который переносит жирные кислоты внутрь митохондрий, где они сгорают с образованием большого количества энергии.

При дефиците карнитина этот процесс становится невозможным и организм испытывает энергетическое голода.



Годекс

Бифенилдиметилдикарбоксилат (БДД)

Является вытяжкой, получаемого из плодов Лимонника китайского.

Бифенилдиметилдикарбоксилат способствует увеличению синтеза цитохрома P450 2B

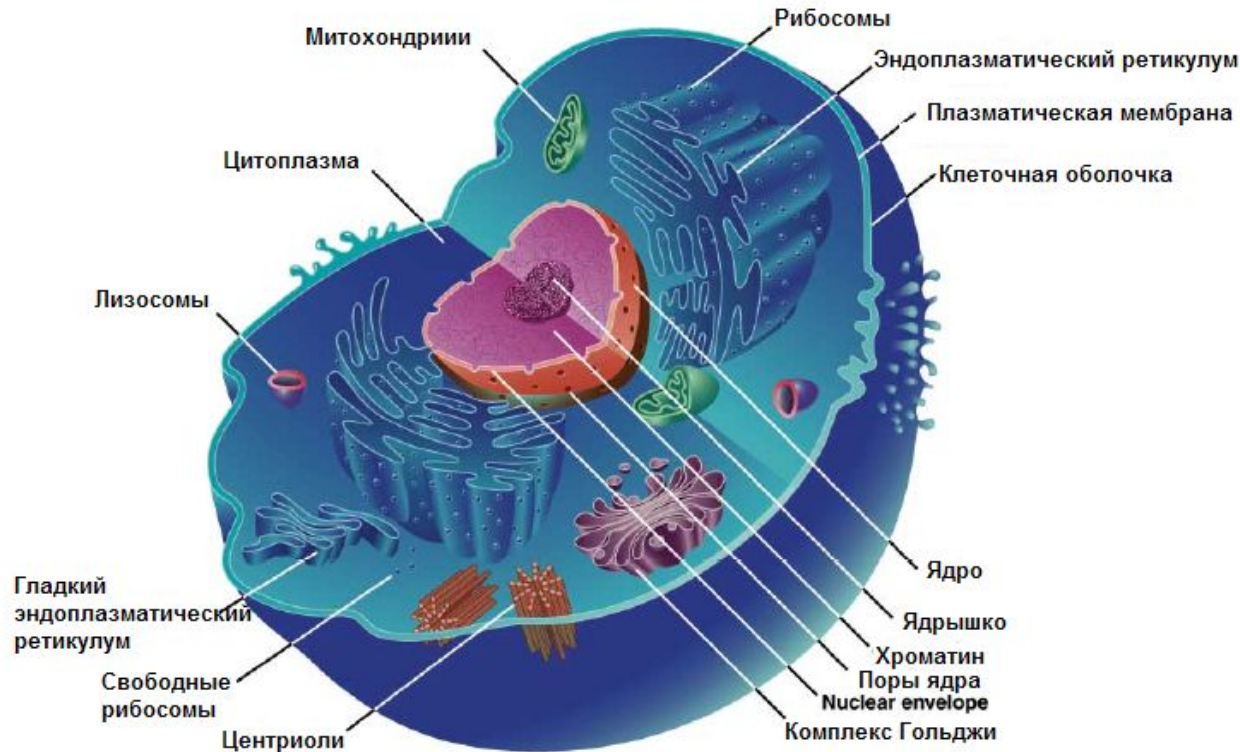
- **Повышение синтеза цитохромов P450 приводит к усилению детоксической функции печени за счет ускорения метаболизма токсических веществ с последующей биотрансформацией и выведением их из организма.**
- **БДД стабилизирует проходимость клеточной мембраны гепатоцита и нормализует мембранный потенциал митохондрии.**
- **БДД может ингибировать преждевременный апоптоз гепатоцита, и это действие связывают с быстрой нормализацией АЛТ**



Где мы можем найти фосфолипиды в клетке?

Функции ФЛ:

- Структурная функция
- Стимуляция активности ферментных систем
- Участие в процессах транспорта, деления и дифференцировки клетки



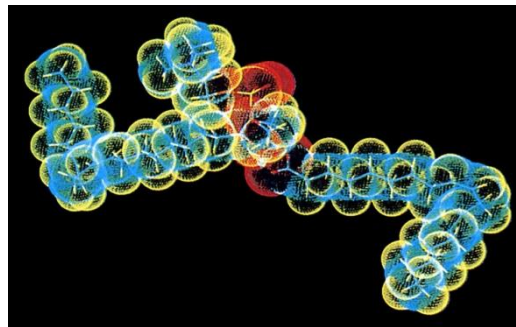
Активное вещество:

Экстракт из соевых бобов



фосфатидилхолин.

1 грамм EPL – 15,0 кг. сои

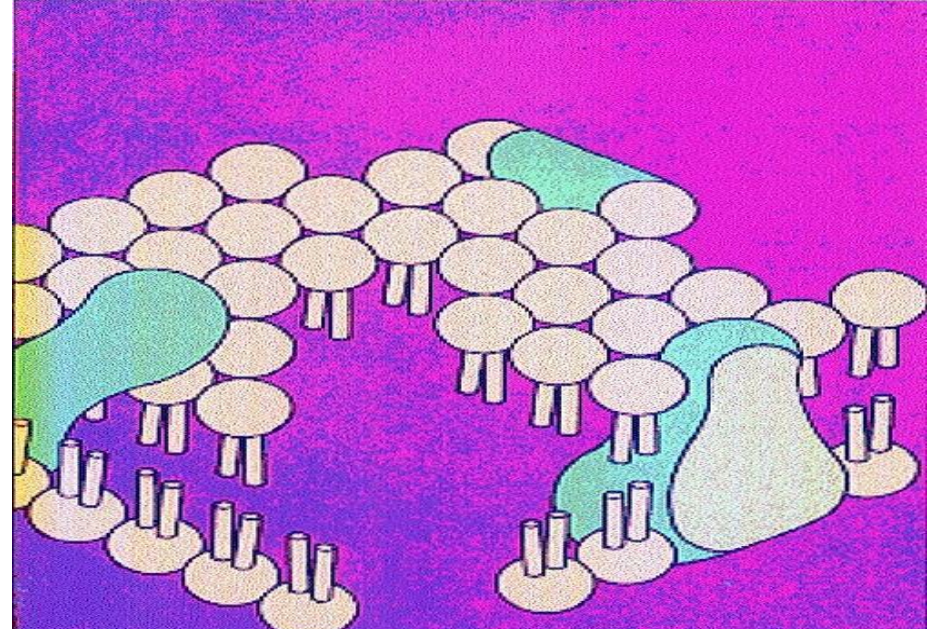


Основные терапевтические эффекты EPL

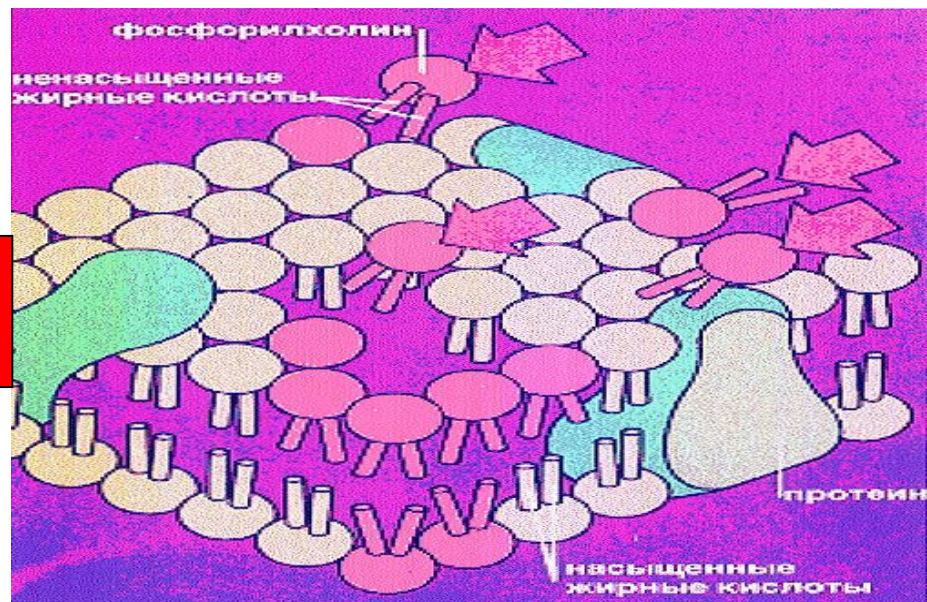
- Восстановление клеточных мембран
- Нормализация обмена липидов (↓ холестерина и триглицеридов, ↑ липопротеинов высокой плотности)
- Антифибротический эффект
- Улучшение реологических свойств крови, уменьшение агрегации эритроцитов и тромбоцитов, улучшение микроциркуляции
- Антиоксидантный эффект

ЭССЕНЦИАЛЕ® Н

- Заполнение щелей в мембранах клетки и органелл
- Замена эндогенных фосфатидилхолинов на более активный полиненасыщенный ФХ
- Повышение активности и текучести мембраны
- Активация расположенных в мембране ферментных комплексов



Пораженная мембрана печеночной клетки



Восстановленная мембрана при помощи EPL

Международные контролируемые исследования по эффективности Эссенциале Н

□ **200** клинических исследований, из них **18** РКИ
(рандомизированные контролируемые двойные слепые исследования)

□ **Всего пациентов – более 11 000 человек**

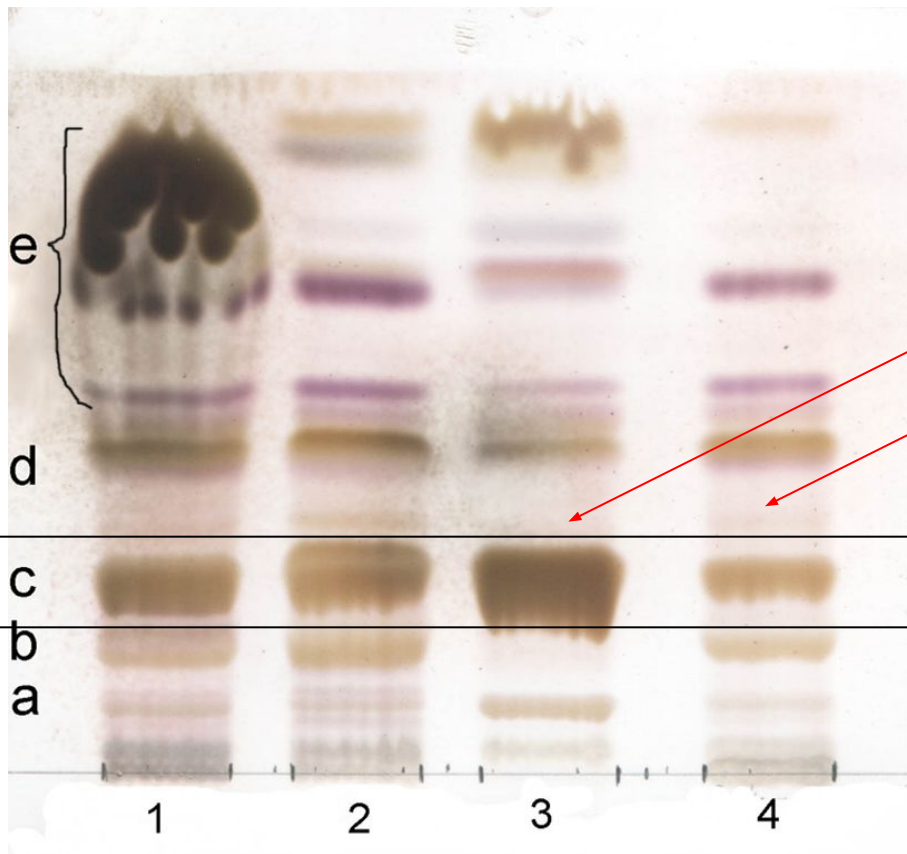
Сравнительное изучение капсул Эссенциале Н (Sanofi-Aventis Group) против других капсул ЭФЛ

Германия / PQ / WHe / Кологне / Август, 2002

Для идентификации субстанции ЭФЛ (определение различий между соевым лецитином-сырцом и очищенной субстанцией ЭФЛ) использовался метод количественной тонкослойной хроматографии

Для определения фосфолипидов использовался метод определения светового рассеивания

Thin-layer chromatography (1)



1 – Яйцо

2 – ЭФЛ 1

3 – Эссенциале

4 – ЭФЛ 2

a) lysophospholipids;

b) phosphatidylinosit;

c) **фосфатидилхолин;**

d) phosphatidyletanolamin;

e) non-polar lipids

ЭССЕНЦИАЛЕ® Н
против других ЭФЛ

**Сравнительное изучение капсул Эссенциале Н (Sanofi-Aventis Group)
против других капсул ЭФЛ
Германия / PQ / WNe / Кологне / Август, 2002**

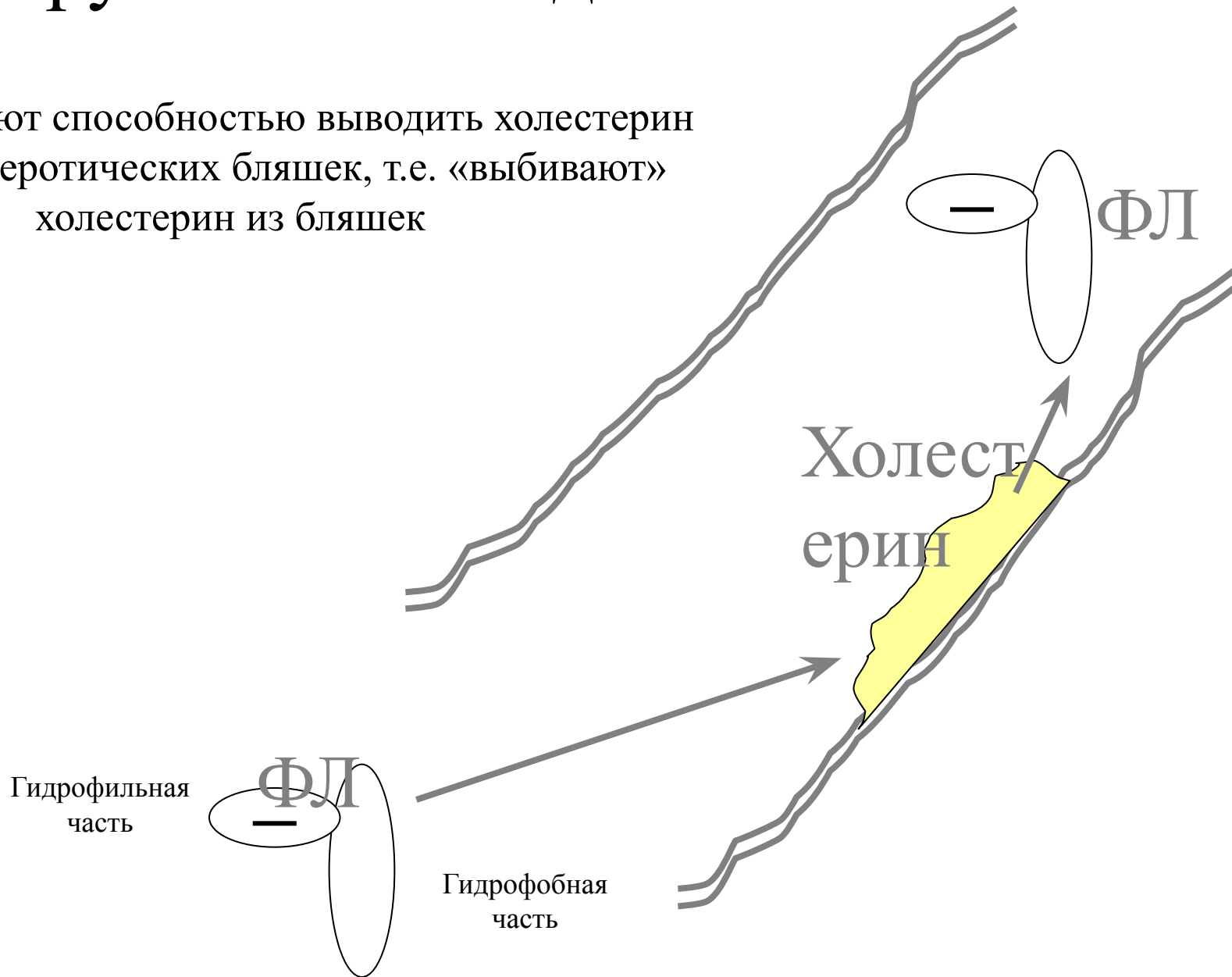
Тесты (заявлено)	Эссенциале Н	ЭФЛ
Дианолеилфосфатидилхолин (РС)	219 мг	61 мг
Лизофосфатидилхолин (LPC)	22 мг	7 мг
Фосфатидная кислота (РА)	-	15 мг
Фосфатидилэтаноламин (РЕ)	-	48 мг

Нарушение липидного обмена

- **Гиперлипидемия** (гиперлипопротеинемия, дислипидемия) — аномально повышенный уровень липидов и/или липопротеинов в крови человека. Нарушение обмена липидов и липопротеинов встречается довольно часто в общей популяции. Гиперлипидемия является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в основном в связи со значительным влиянием **холестерина** на развитие **атеросклероза**.

Нарушение липидного обмена

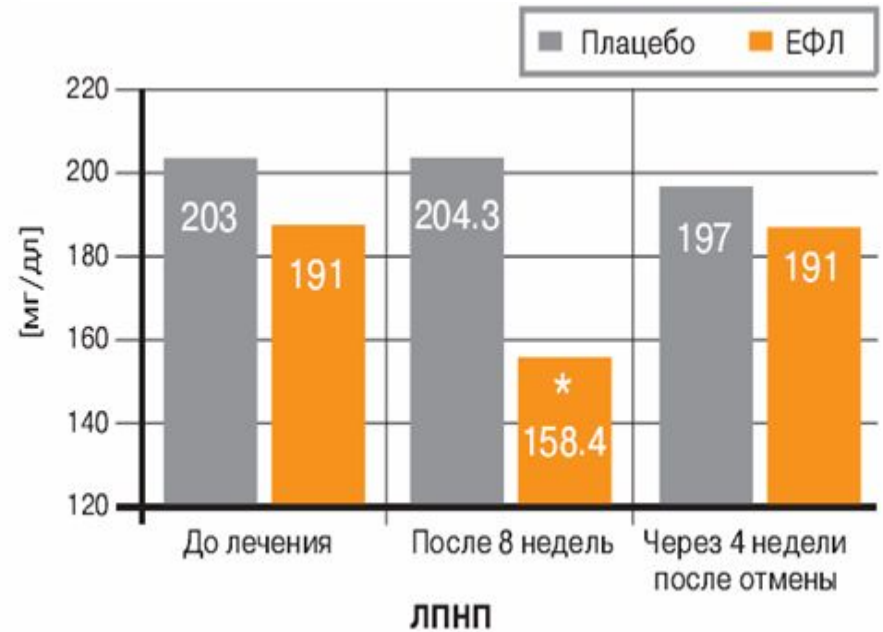
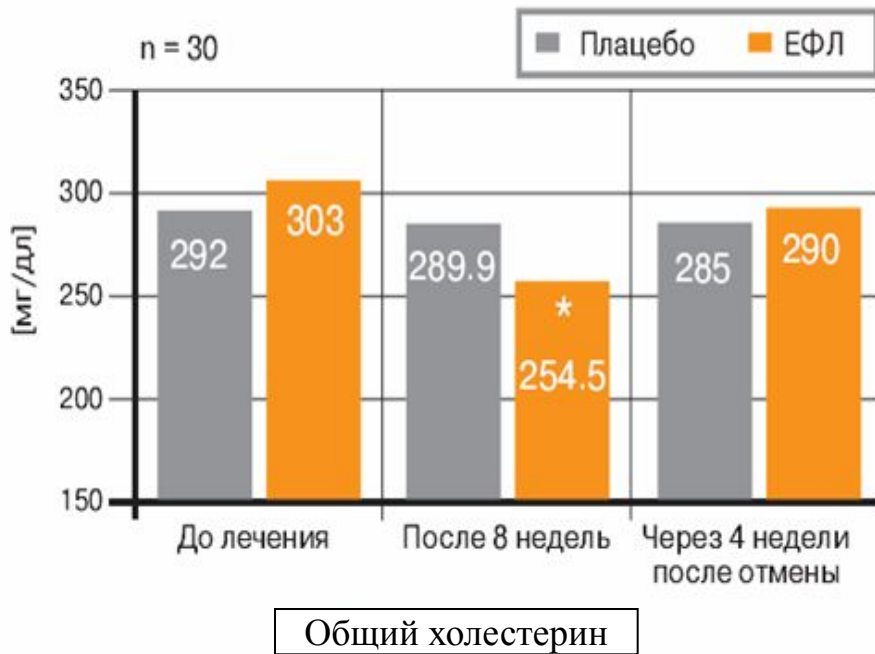
ЭФЛ обладают способностью выводить холестерин из атеросклеротических бляшек, т.е. «выбивают» холестерин из бляшек



Холестеринснижающий эффект ЭФЛ

- Существуют следующие механизмы действия:
- Фосфатидилхолин встраиваясь в сывороточные липопротеины, в частности, в ЛПВП и повышает их способность к обратной транспортировке холестерина из ЛПНП, а также из тканей в печень.
- Активность связанного с ЛПВП и фосфолипидзависимого фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) повышается.
- В результате этого повышается образование эфиров холестерина и линолевой кислоты, которые могут легче захватываться HDL и выводиться.

Пациенты с гиперлипидемией



Положительный эффект на
липидный профиль у пациентов с СД
vs

РЕЗАЛЮТ ПРО

- **Новый гепатопротектор в форме мягких желатиновых капсул**
 - *технология изготовления капсул исключает прямой контакт содержимого капсулы с воздухом*
- **Каждая капсула содержит 300 мг обезжиренных и обогащенных соевых фосфолипидов, которые:**
 - *нормализуют функцию клеток печени*
 - *способствуют восстановлению клеток печени*
 - *защищают от жирового перерождения печени*
- **РЕЗАЛЮТ ПРО снижает повышенный уровень липидов крови**
- **Капсула РЕЗАЛЮТ ПРО не содержит красителей**



Механизм действия ЭФЛ



ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ РЕЗАЛЮТ ПРО

- Хронические гепатиты различной этиологии
- Токсико-нутрицивные поражения печени, в том числе в результате неправильного питания
- Алкогольные поражения
- Поддерживающая терапия легких форм гиперхолестеринемии



Дозировка и способ применения

- Взрослым и подросткам в возрасте ≥ 12 лет назначают внутрь по 2 капсулы **Резалюта про** 3 раза в сутки до еды, запивая достаточным количеством жидкости (напр., стакан воды).
- Продолжительность лечения зависит от течения болезни и определяется индивидуально.



Ответ на терапию ВГС ПР может зависеть от нескольких факторов.

Вирусные факторы¹

Генотип
Вирусная нагрузка

Социальные факторы^{1,2}

Приверженность лечению
Прием алкоголя

Факторы хозяина¹

Возраст на момент заболевания

Пол

ИМТ

Раса

Резистентность к инсулину

Фиброз

Генетический полиморфизм



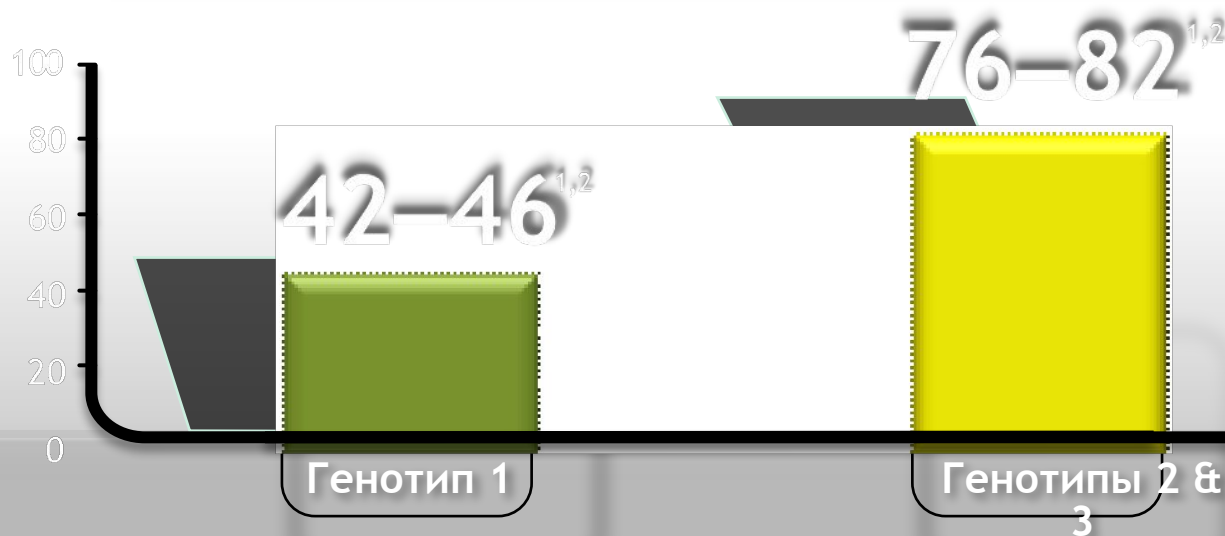
ПР – ПегИнтерферонá и рибавирин

ИМТ – индекс массы тела
INFC-1051159-0000

У примерно от 130 до 170 миллионов населения в мире с хроническим вирусным гепатит С и более чем 350,000 человек умирают от заболеваний печени, вызванных хронической инфекцией гепатита С каждый год³

Хронический ВГС 1 генотипа намного сложнее лечить чем ВГС других

Устойчивый Вирусологический Ответ (УВО %) Частота при лечении ПР



- Пациенты с хроническим ВГС с 1 генотипом хуже отвечают на терапию ПР (ПегИнтерферон Рибавирин) по сравнению с другими генотипами ВГС^{1,2}
- Более часто ВГС 1 генотипа - G1b встречается у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени³

Неспецифическая иммунная терапия с ПР не решает множества потребностей лечения

УВО % при хроническом гепатите С (ХГС) у пациентов с 1 генотипом, леченных ПР

Новое лечение, которое будет действовать напрямую на механизмы вируса может улучшить УВО.



- ПегИнтерферон не влияет прямо на вирус гепатита С⁶
- Рибавирин может воздействовать прямо на ВГС также как и модулировать иммунный ответ⁷
- ПР не достигает УВО в большинстве случаев у пациентов с хроническим

INFC-1051159-0000

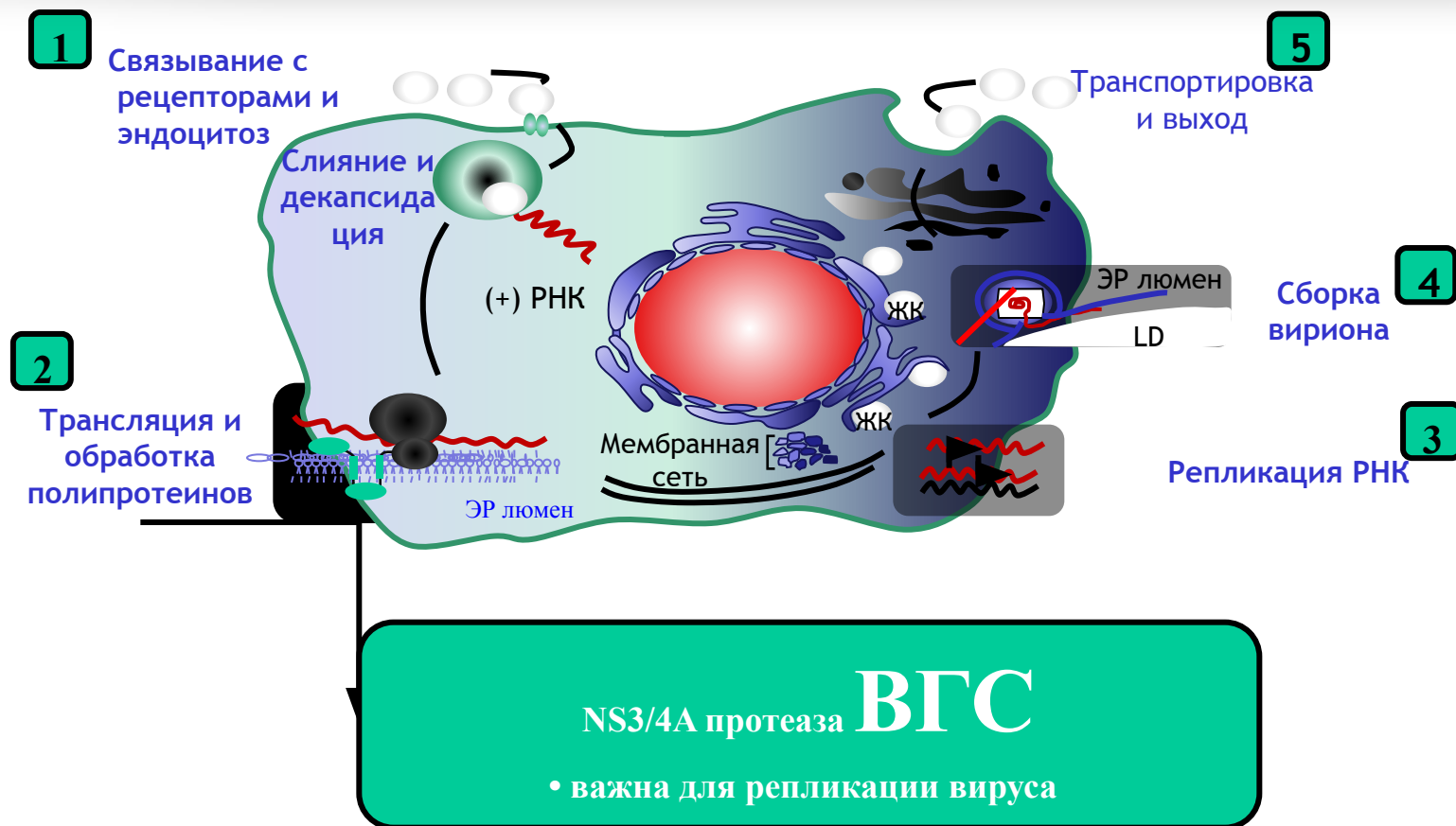
G1 = генотип 1; ВГС = вирус гепатита С; ПР = ПегИнтерферон альфа и рибавирин; УВО = устойчивый вирусологический ответ.

1. Bacon BR et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1207–1217. 2. Poordad F et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195–1206. 3. Manns MP et al. *Lancet.* 2001;358:958–965. 4. Fried MW et al. *N Engl J Med.* 2002;347:975–982. 5. Poynard T et al. *Gastroenterology.* 2009;136:1618–1628. 6. Bode JG et al. *Arch Biochem Biophys.* 2007;462:254–265. 7. Brillanti S et al. *Dig Liver Dis.* 2011;43:425–430.

08.2014

Влияние на NS3/4A протеазу ВГС может задерживать жизненный цикл вируса^{1,2}

Жизненный цикл ВГС



ВИКТРЕЛИС (боцепревир) это противовирусный препарат прямого действия Ингибитор Протеаз ВГС NS3/4А точкой

приложения которого является жизненный цикл ВГС¹⁻³

• **ВИКТРЕЛИС** ковалентно, но обратимо связывается с активным участком NS3 ВГС, прерывая расщепляющую активность и ингибируя процесс репликации вируса^{1,2}

• **ВИКТРЕЛИС** вместе с ПР составляют дополняющую терапию, которая²

- Прямо воздействует на ВГС
- Усиливает защитные механизмы хозяина против вируса



INFC-1051159-0000

08.2014

82

HCV = hepatitis C virus; NS = non-structural; PR = peginterferon and ribavirin; RNA = ribonucleic acid.

1. Bacon BR et al. *N Engl J Med*. 2011;364:1207–1217. 2. Data on file, MSD. 3. Lopez-Labrador F. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2008;3:157–167. 4. Ray SC et al. In: Mandell GL et al. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2010:2157–2185.

ВИКТРЕЛИС (боцепревир) для лечения хронического гепатита С 1 генотипа (G1)

1

- **ВИКТРЕЛИС** в комбинации с ПР показан для лечения хронического вирусного гепатита 1 генотипа
 - У взрослых пациентов (≥ 18 лет) с компенсированными заболеваниями печени, включая ЦП, ранее не леченных или предыдущей неэффективной ПВТ
 - **ВИКТРЕЛИС** – дозировка 800 мг (четыре 200-мг капсулы) принимается перорально три раза в день с едой или легкой закуской
- **ВИКТРЕЛИС** должен приниматься в комбинации с ПР
- Снижение дозы **ВИКТРЕЛИС**а не рекомендуется.

Эффективность и безопасность ВИКТРЕЛИСА (боцепревир) в комбинации с ПР были продемонстрированы в 2 основных исследованиях 3 фазы

- Эффективность и безопасность ВИКТРЕЛИСа в комбинации с ПР оценивалась в 2 основных исследованиях 3 фазы^{1,2}
 - SPRINT-2: не леченные пациенты²
 - RESPOND-2: пациенты с неэффективным лечением ПР¹
- Оба исследования включали пациентов с хроническим гепатитом С генотипом 1 и сравнивали лечение ВИКТРЕЛИСом плюс ПР и лечение только ПР^{1,2}
- Оба лечения терапия модифицируемая в зависимости от выраженности ответа с ВИКТРЕЛИС против 48 недельной терапии с фиксированной длительностью^{1,2}
- Лечение в обоих исследованиях начиналось с 4-недельного вводного периода ПР терапии^{1,2}

В клинических исследованиях, лечение с ВИКТРЕЛИСОМ (боцепревир) начинается с 4-недельного ПР вводного периода терапии

ПВТ, основанная на вирусологическом ответе (ПВТ, основанная на ВО) с ВИКТРЕЛИСОМ (SPRINT-2)¹



ПВТ, основанная на ВО с ВИКТРЕЛИСОМ (RESPOND-2)²



08.2014

INFC-1051159-0000

85
 ПР = ПегИнтерферон альфа и рибавирин; НЛ = неделя лечения ВО - вирусный ответ RESPOND-2 = Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Bosceprevir and Peginterferon alfa/Ribavirin-2; SPRINT-2 = Serine Protease Inhibitor Therapy-2.

1. Poordad F et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195–1206. 2. Bacon BR et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1207–1217.

SPRINT-2 Study Design¹

1,097 Ранее не получавшие лечение пациенты



INFC-1051159-0000

08.2014

SPRINT-2 Основные критерии включения и исключения^{1,2}

Основные критерии включения

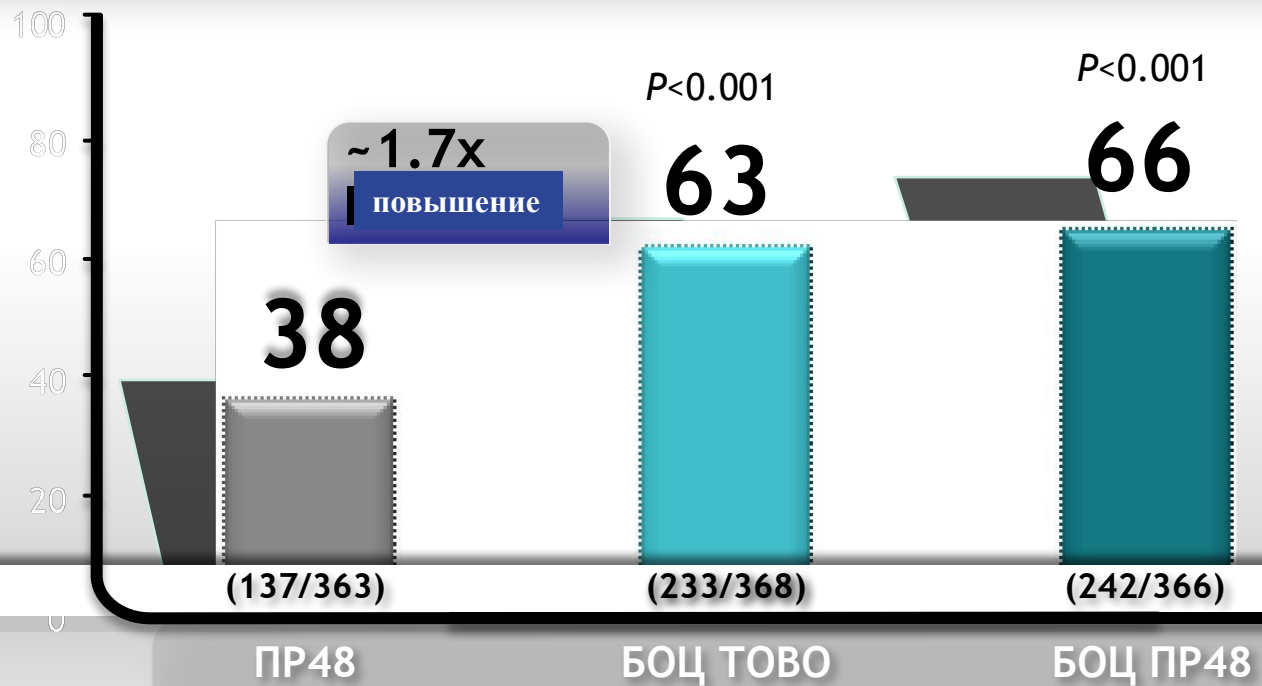
- Мужчины или женщины, ≥ 18 лет
- Вес от 40 до 125 кг
- Пациенты с хроническим ВГС генотипом 1 ранее не получавшие ПВТ
 - РНК ВГС $\geq 10,000$ МЕ/мл

Основные критерии исключения

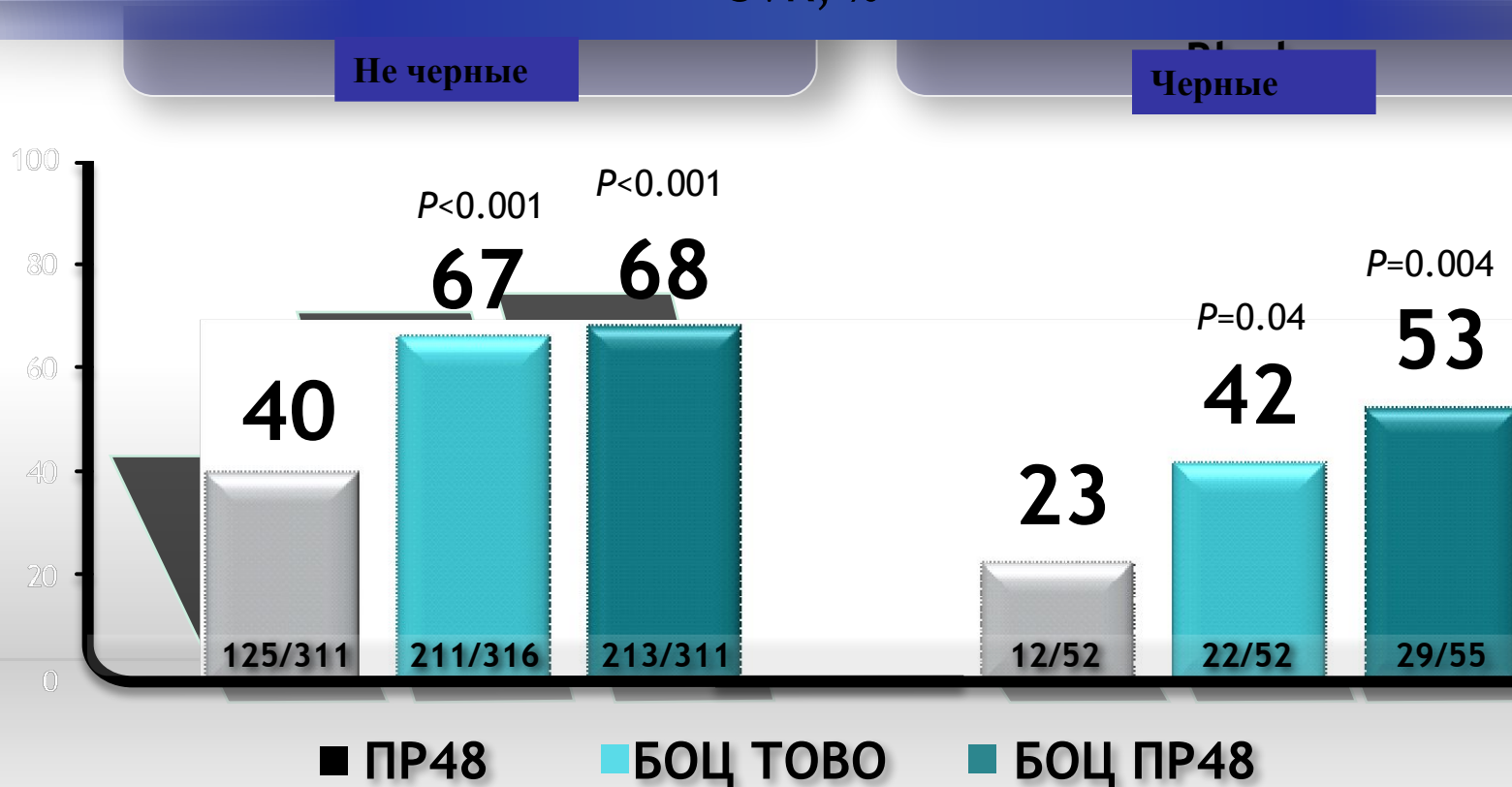
- Наличие ВИЧ или коинфекция гепатита В
- Декомпенсированные заболевания печени
- Диабет/гипертензия, с клинически значимыми находками при офтальмологическом осмотре
- Беременные/кормящие женщины
- Кардиоваскулярные заболевания, инсульт/транзиторная ишемическая атака.
- Активное злокачественное заболевание

Комбинированное лечение с ВИКТРЕЛИСОМ (боцепревиром) УВО улучшилось почти вдвое в сравнении с ПР при лечении наивных пациентов

УВО, комбинированные группы (не черные и черные), %

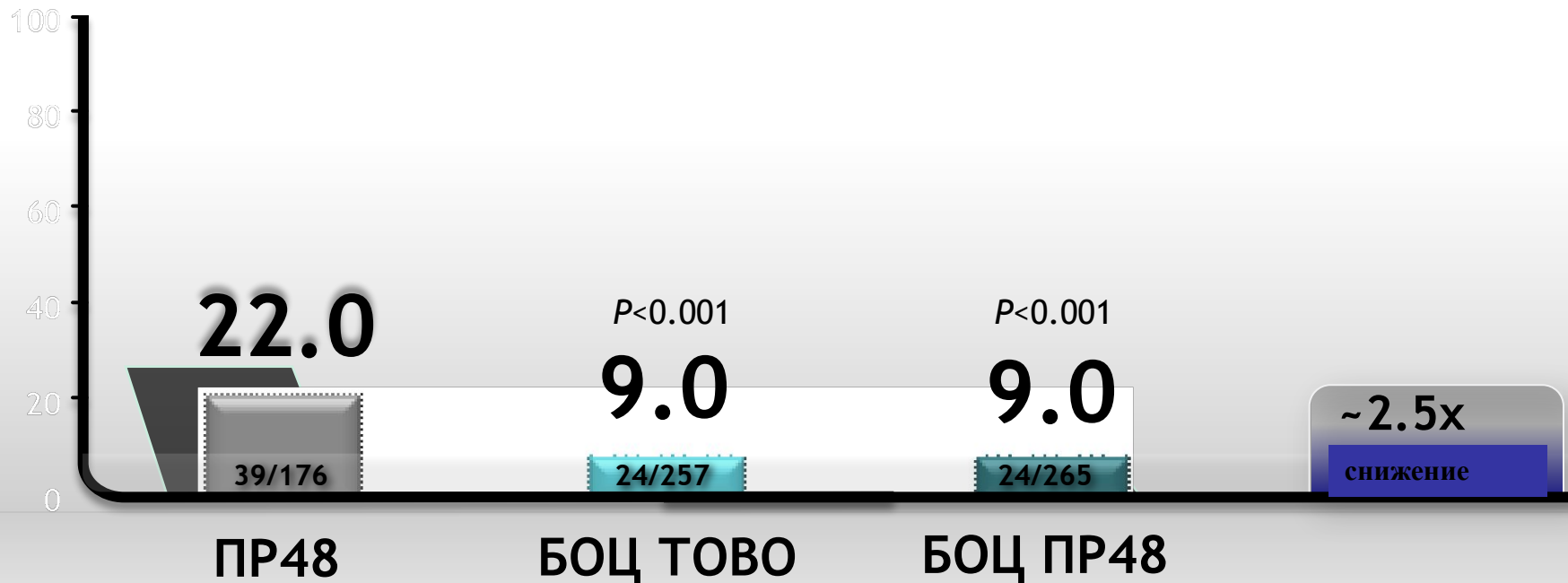


Комбинированная терапия ВИКТРЕЛИСОМ (боцепревиром) Значительно улучшает уровень УВО у пациентов «наивных» к SVR, %



Комбинированная терапия с ВИКТРЕЛИСОМ (боцепревир) снижение частоты рецидивов более чем в два раза у ранее не лечившихся пациентов¹

Частота рецидивов (когорта не черные и черные), %



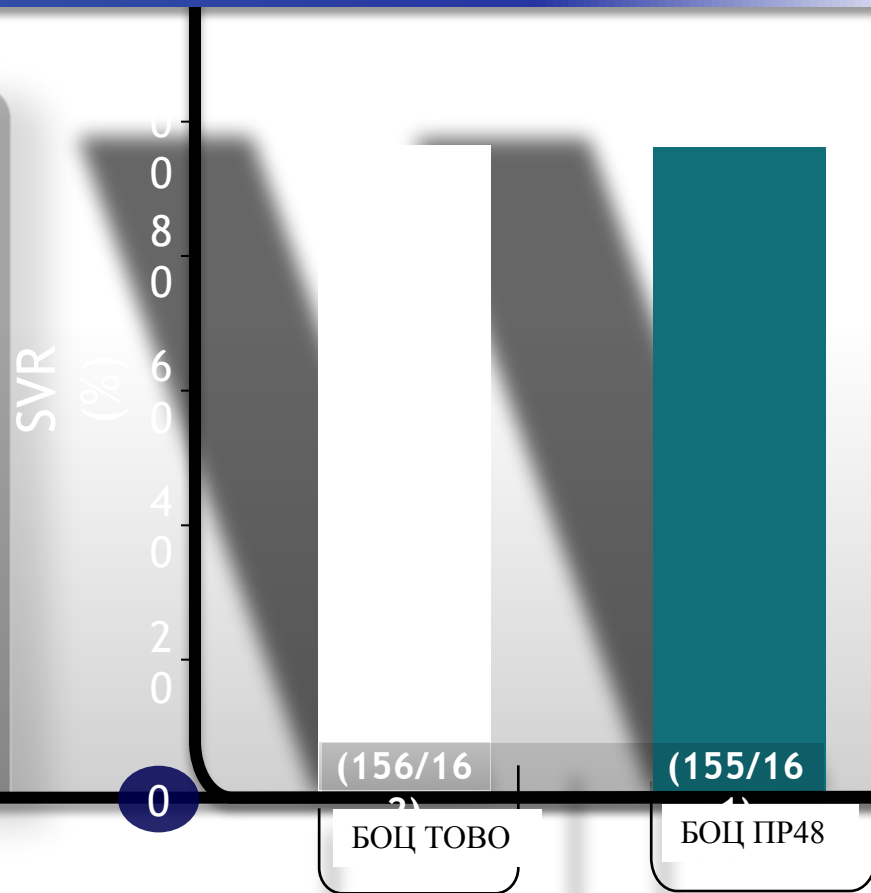
В SPRINT-2, с ВИКТРЕЛИС (боцепревир) плюс ПР

достигнута высокая частота УВО у ранних ответчиков^a

Частота УВО у ранних ответчиков, которых был неопределяемый уровень РНК ВГС через 24 недели лечения^{1,2}

■ Длительность лечения сократилась на 5 месяцев у ранних ответчиков^{1,a}

- Ранние ответчики характеризовались как пациенты с неопределяемой С вирусной нагрузкой на 8 неделе лечения²
- 57% (208/368) пациентов в группе БОЦ ТОВО и 56% (204/366) пациентов в группе БОЦ ПР48 были ранними ответчиками^{1,2}



INFC-1051159-0000

08.2014

ВГС = вирус гепатита С; ПР = ПегИнтерферон альфа и рибавирин; ТОВО = терапия основанная на вирусологическом ответе; РНК = рибонуклеиновая кислота; SPRINT-2 = Serine Protease Inhibitor Therapy-2; УВО = устойчивый вирусологический ответ.

^aРанние ответчики те у кого неопределяемый уровень РНК ВГС был на 24 закончили все лечение на 5 месяцев раньше (28 недель лечения).¹

1. Poordad F et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195–1206. 2. Data on file, MSD_____.

SPRINT-2: Резюме основных полученных данных в обоих когортах

- ВИКТРЕЛИС (боцепревир) в комбинации с ПР повысил частоту УВО в 1.7раза у «наивных» к лечению пациентов по сравнению с применением только ПР терапии¹
- От 63% до 66% УВО в общем против 38% с применением только ПР48 терапии ($P < 0.001$)
 - Значительное увеличение частоты УВО получено в обоих когортах: черных и не черных

Снижение вирусной нагрузки в период вводной терапии ПР было мощным предиктором уровня УВО

- От 56% до 57% пациентов «наивных» к лечению в обеих группах, принимавших ВИКТРЕЛИС были ранними ответчиками с неопределяемым РНК ВГС на 8 неделе лечения^{1,2}
- Ранние ответчики - это пациенты с неопределяемым РНК ВГС через 24 недели лечения, закончившие лечение полностью на 5 месяцев раньше (на 28 неделе) в группе БОЦ ТОВО и достигшие частоты УВО 96%.

- От 18% до 20% пациентов «наивных» к лечению в обеих группах, получавших ВИКТРЕЛИС были поздними ответчиками с определяемым РНК ВГС на 8 неделе лечения, но позднее с неопределяемым РНК ВГС на 24² неделе лечения
- При комбинированной терапии с ВИКТРЕЛИС достигнуто примерно 70% частота УВО у поздних ответчиков