

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

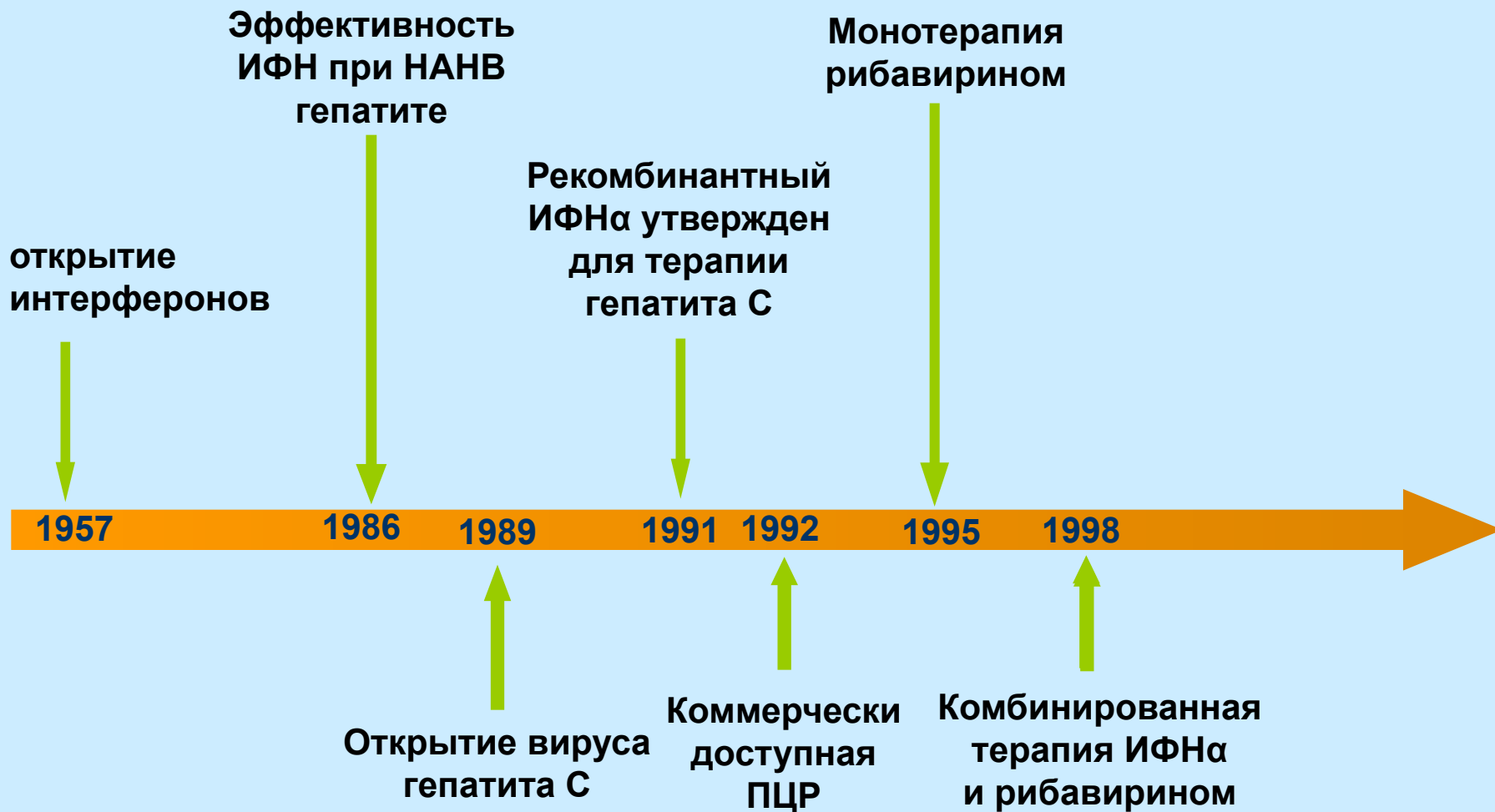
Кафедра внутренних болезней ФПО  
Зав. Кафедрой д. м. н. профессор Прибылова Н. Н.

**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 P<sub>450</sub>
- **Противоопухолевый эффект:**
  - ингибирование роста опухолевых клеток
  - ингибирование онкогенов
  - ингибирование ангиогенеза
- **Антипролиферативная активность**

# Лечение хронического гепатита С

Эффект противовирусной терапии      1990-е годы      2004 год  
6%            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<sup>®</sup>)  
цинк-содержащие мази (Тридерм<sup>®</sup>)  
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<sup>®</sup>)

## ■ 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- $\alpha$  (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> <sup>®</sup>	<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> <sup>®</sup>	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 <sup>®</sup>	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

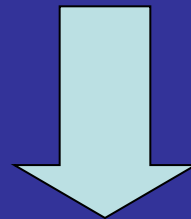
<b>Тип повреждения</b>	<b>Гормональный профиль</b>	<b>Лечение</b>	<b>Отношение к противовирусному лечению</b>
<b>Диффузный токсический зоб</b>	<b>ТТГ&lt;N; T4&gt;N T3&gt;N; aТТГ&gt;N</b>	<b>Тиреостатики (предпочтительнее пропицил)</b>	<b>Продолжение лечения</b>
<b>-мягкое течение</b>		<b>Радиойодтерапия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

## 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
- $\alpha$ -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- $\alpha_{2b}$  (Интрон А 10 млн МЕ 3 раза в неделю или 5 млн МЕ ежедневно)
  - 2005 г. Пегилированный интерферон- $\alpha_{2a}$  (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- $\alpha$  (ПЭГ-ИФН- $\alpha_{2a}$  180 мкг/нед)
- Интерферон- $\alpha$  (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- $\alpha$  + Ламивудин**
- **ПЭГ-ИФН- $\alpha$  + Ламивудин**
- **ПЭГ-ИФН- $\alpha$  + Адефовир**



**Благодарю за внимание !**