

# Лечение хронического вирусного гепатита С согласно новым рекомендациям Европейского общества по изучению печени 2020 г. (EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2020)

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко, Е.В. Семенихина

## Treatment of chronic viral hepatitis C according to the new guidelines of the European Society for the Study of the Liver 2020

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, Y.A. Moshko, E.V. Semenikhina

*Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, цирроз печени, трансплантация печени межлекарственное взаимодействие.*

**ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь**

### Резюме

Лечение хронического вирусного гепатита С согласно новым рекомендациям Европейского общества по изучению печени 2020 г. (EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2020)

*И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко, Е.В. Семенихина*

Статья посвящена новым Европейским рекомендациям 2020 г. по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С. С учетом появления новых эффективных пангенотипных препаратов ПППД появилась возможность не определять генотип вируса С перед началом лечения в регионах и группах пациентов, где это затруднительно. Для правильного выбора схемы противовирусной терапии и тактики наблюдения после лечения с целью предотвращения развития ГЦК необходимо до назначения оценить стадию фиброза с помощью эластометрии или любой панели биомаркеров фиброза. При наличии продвинутого фиброза и признаков портальной гипертензии оценить класс ЦП (по классификации Child-Pugh). Эффективность новых схем терапии чрезвычайно высока и на стадии цирроза печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, цирроз печени, трансплантация печени межлекарственное взаимодействие

*Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*Шелихова Елена Олеговна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ya.shelih@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

## Abstract

## Treatment of chronic viral hepatitis C according to the new guidelines of the European Society for the Study of the Liver 2020

*I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, YA. Moshko, E.V. Semenikhina*

The article is devoted to the new 2020 European guidelines for the diagnosis and treatment of chronic viral hepatitis C. Due to appearance of new effective pangenotypic DAA drugs, it became possible not to determine the C virus genotype before starting treatment in regions and patient groups where it is difficult. For the correct choice of antiviral therapy regimen and follow-up tactics after treatment in order to prevent the development of HCC before prescribing it is necessary to assess the stage of fibrosis using elastometry or any panel of fibrosis biomarkers. In the presence of advanced fibrosis and signs of portal hypertension, assess the cirrhosis class (according to the Child-Pugh classification). The effectiveness of new therapy regimens is extremely high at the stage of liver cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis C, liver fibrosis, liver cirrhosis, liver transplantation drug-drug interactions

## Сокращения

ПППД- препараты прямого противовирусного действия; ЦП- цирроз печени; ГЦК- гепатоцеллюлярная карцинома; ВГС-вирус гепатита С; ВГВ- вирус гепатита В; ВГА- вирус гепатита А; ЖНВЛП- жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; УВО- устойчивый вирусологический ответ; СКФ- скорость клубочковой фильтрации; Р-гр – Р-гликопротеин, ПВТ- противовирусная терапия

**И**нфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), является основной причиной хронического заболевания печени, при этом во всем мире насчитывается около 71 миллиона хронически инфицированных людей. Последнее время помощь таким пациентам значительно улучшилась благодаря более глубокому пониманию патофизиологии заболевания, развитию диагностических методов, усовершенствованию терапии и профилактики. Новые методы лечения позволяют устранить гепатит С, как серьезную угрозу общественному здоровью, в соответствии с целевым показателем Всемирной организации здравоохранения, хотя сроки и осуществимость данной программы варьируют от региона к региону. Настоящие рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени по лечению гепатита С посвящены оптимальному ведению пациентов с недавно приобретенной и хронической инфекцией ВГС [1].

«Количество выявляемых случаев заболеваемости хроническим гепатитом С в России сокращается, в 2019 году их число составило более 45 тысяч, – сообщил на пресс-конференции, посвященной Всемирному дню борьбы с гепатитом, главный внештатный инфекционист Минздрава Владимир Чуланов. – Пик хронического гепатита С в РФ был в 2009 году, и с того момента заболеваемость медленно начала снижаться. Но динамика не очень быстрая. Если мы обратим внимание на абсолютные цифры, поймем, что проблема является очень значимой для России», – добавил инфекционист [2,3].

Общее количество россиян, инфицированных ви-

русом гепатита С составляет 2,2-4,9 млн. Эксперты Международной коалиции по готовности к лечению (ИТРСги) подсчитали, что в 2019 году в России терапией были обеспечены 15 662 пациента с гепатитом С. Что составляет менее 0,5% от общего оценочного количества пациентов (3,5 млн человек) с хроническим гепатитом С. При этом 91% от совокупного бюджета на закупку препаратов для лечения гепатита С в 2019 году был потрачен на приобретение противовирусных препаратов прямого действия. Общая сумма средств, потраченных на закупку препаратов для лечения гепатита С в 2019 году, по данным ИТРСги, составила 6,8 млрд рублей – что на 29% больше, чем в 2018 году.

В отличие от 2018 года, в 2019 г. отмечается переход от интерфероновых схем лечения к безинтерфероновым. Этому способствовало решение профильной комиссии Минздрава РФ, в июле 2019 года включившей в перечень ЖНВЛП сразу две безинтерфероновые комбинации для лечения гепатита С – Мавирета (глеапревир+пибрентасвир) и Зепатира (гразопревир+элбасвир). Всего в 2019 году безинтерфероновые схемы смогли получить 10 478 человек, 3 266 пациентам был назначен пегинтерферон и рибавирин и 1 918 пациентам назначена комбинированная терапия на основе ПППД и интерферонов.

Минздрав РФ продолжает снижать объемы закупок пегинтерферона. В 2019 году это снижение составило 52%. В 2020 году закуплено в четыре раза меньше доз пегинтерферона по сравнению с 2019 годом.

Наиболеекупаемыми ПППД в РФ в 2019 году стали дасабувир и омбитасвир+паритапревир+ритонавир (ТН Викейра Пак, упаковывает в РФ «РФарм»), предназначенный для лечения только 1 генотипа (31% от всех курсов). В 2020 году наиболее покупаемой стала пангенотипная схема ПППД – глеапревир+пибрентасвир. Рост доли пангенотипных схем в программах лечения в 2020 году продолжается. Препараты ПППД, используемые в настоящее время в Европе приведены в таблице 1

**Препараты ПППД, для лечения HCV, одобренные в Европе.**

| Препарат                                 | Дозы   | Назначение                                 |
|--|--|--|
| Софосбувир                               | Таблетки, содержащие 400 мг  | Одна таблетка один раз в день              |
| Софосбувир / велпатасвир                 | Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира  | Одна таблетка один раз в день              |
| Софосбувир / велпатасвир / воксилапревир | Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира, 100 мг велпатасвира и 100 мг воксилапревира   | Одна таблетка один раз в день во время еды |
| Глекапревир / пибрентасвир               | Таблетки, содержащие 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира   | Три таблетки один раз в день во время еды  |
| Гразопревир / эльбасвир                  | Гразопревир и эльбасвир доступны в виде комбинации из двух препаратов с фиксированной дозой, содержащей 100 мг гразопревира и 50 мг эльбасвира в одной таблетке. | Одна таблетка один раз в сутки             |

Основная цель терапии ВГС – излечить инфекцию, то есть достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО). УВО соответствует излечению от ВГС-инфекции, поскольку поздний рецидив происходит менее чем в 0,2% случаев после 6 месяцев наблюдения [4]. УВО обычно ассоциируется с нормализацией ферментов печени и улучшением или регрессом воспаления и фиброза печени, а также улучшения функции печени [5-7]. Риск развития ГЦК и уровень смертности от заболевания печени у пациентов с циррозом, достигших УВО значительно ниже по сравнению с нелечеными пациентами или с пациентами недостижимыми УВО, особенно при наличии ко-факторов заболевания печени, таких как метаболический синдром, злоупотребление алкоголем и / или сопутствующая инфекция вируса гепатита В (HBV) [5-16]. ВГС также связан с рядом внепеченочных проявлений и элиминация вируса может снизить общую смертность [17-24].

### **Диагностика недавно перенесенного гепатита С, хронического гепатита С и повторного инфицирования ВГС**

- Все пациенты с подозрением на недавно приобретенную инфекцию ВГС de novo должны быть проверены на наличие антител к ВГС и РНК ВГС или HCV core antigen в сыворотке или плазме (A1).
- Пациенты с положительными анти-HCV антителами, но отрицательным РНК ВГС или отрицательным HCV core antigen, с подозрением на недавно приобретенную инфекцию ВГС должны пройти повторное тестирование на РНК HCV через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного клиренса (A1).
- Все пациенты с подозрением на хроническую инфекцию ВГС должны пройти тестирование на антитела к ВГС в сыворотке или плазме в качестве диагностического теста первой линии (A1).
- Если обнаруживаются антитела к ВГС у пациентов с подозрением на хроническую инфекцию ВГС, следует определить либо РНК ВГС, либо HCV

core antigen (A1).

- Следует заподозрить реинфекцию ВГС в случае повторного появления РНК ВГС или HCV core antigen после достижения УВО при наличии факторов риска инфицирования. Реинфекция подтверждается другим генотипом инфекции, или анализом на отдаленно родственный штамм того же генотипа первоначальной инфекции с помощью секвенирования с последующим филогенетическим анализом. (A1).
- Антитела к ВГС следует определять в сыворотке или плазме с помощью иммуноферментного анализа (A1).
- РНК ВГС необходимо определять в сыворотке или плазме чувствительным молекулярным методом с нижним пределом обнаружения <15 МЕ / мл (A1).
- HCV core antigen в сыворотке или плазме по данным иммуноферментного анализа является маркером репликации ВГС, который может использоваться в качестве альтернативы РНК ВГС для диагностики вирусемии ВГС (A1).
- Если чувствительные анализы РНК ВГС недоступны и / или недоступны, можно использовать качественный анализ РНК ВГС с нижним пределом обнаружения -1000 МЕ / мл (3,0 Log<sub>10</sub> МЕ / мл) для расширения доступа к диагностике и лечению ВГС.

### **Цель терапии ВГС**

- Цель терапии – вылечить инфекцию ВГС, чтобы:
- предотвратить осложнения, включающие в себя фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, ГЦК, тяжелые внепеченочные проявления и смерть;
  - улучшить качество жизни;
  - предотвратить дальнейшую передачу ВГС.

### **Конечная точка терапии ВГС**

Конечной точкой терапии ВГС является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО). УВО – неопределяемая РНК ВГС в сыворотке или плазме через 12 недель (УВО12) или через 24 неде-

ли (УВО24) после окончания терапии, при оценке чувствительным молекулярным методом с нижним пределом обнаружения -15 МЕ / мл.

И УВО12, и УВО24 были приняты регулирующими органами в Европе и США в качестве конечных точек терапии ВГС, учитывая, что их соответствие составляет > 99% [90]

- Неопределяемый HCV core antigen в сыворотке или плазме через 12 недель (УВО12) или 24 недели (УВО24) после окончания лечения может использоваться в качестве альтернативной конечной точки терапии у пациентов с определяемым HCV core antigen до начала терапии (A1).

- Неопределяемая РНК HCV в сыворотке или плазме через 12 недель (УВО12) или 24 недели (УВО24) после окончания лечения, с использованием качественного анализа РНК ВГС с нижним пределом обнаружения -1000 МЕ / мл (3,0 Log<sub>10</sub> МЕ / мл), может использоваться в качестве альтернативной конечной точки терапии, когда чувствительные анализы РНК ВГС недоступны (B1).

- У пациентов с выраженным фиброзом (оценка F3 по методу METAVIR) и циррозом (оценка по методу METAVIR F4) необходимо продолжить наблюдение за ГЦК, поскольку УВО снизит, но не устранил риск ГЦК (A1).

### Показания к лечению: кого лечить?

- Пациентам, ранее не получавшим лечения или имевшим опыт лечения с недавно приобретенной или хронической инфекцией ВГС, необходимо незамедлительно начать лечение (A1).

- Следует рассмотреть возможность безотлагательного лечения: у пациентов со значительным фиброзом или циррозом (по шкале METAVIR F2, F3 или F4), включая компенсированный (по Чайлд-Пью класс А) и декомпенсированный (по Чайлд-Пью класс В или С) цирроз печени; у пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, ассоциированные с ВГС васкулитом, со смешанной криоглобулинемией, нефропатией, и неходжкинской В-клеточной лимфомой); у пациентов с рецидивом ВГС после трансплантации печени; у пациентов с риском быстрого развития заболевания печени из-за сопутствующих заболеваний (реципиенты трансплантатов органов или стволовых клеток, ко-инфекция ВГВ и/или ВИЧ, сахарный диабет); и у лиц с риском передачи ВГС (мужчины, практикующие секс с мужчинами; женщины детородного возраста, желающие забеременеть; пациенты, находящиеся на гемодиализе; лица, находящиеся в местах заключения) (A1).

- Лечение обычно не рекомендуется пациентам с ограниченной продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний, не связанных с поражением печени (B2).

### Противопоказания к терапии

- Использование определенных препаратов, ингибирующих цитохром Р450 / Р-гр (таких как карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал), противопоказано при всех схемах лечения ПППД. По возможности их необходимо заменить на другие препараты. Это связано с риском значительного снижения концентраций ПППД. (A1).

- Схемы лечения, включающие ингибиторы протеазы ВГС, такие как гразопревир, глекапревир или воксилепревир, противопоказаны пациентам с декомпенсированным циррозом (класс В или С по Чайлд-Пью) и пациентам с предшествующими эпизодами декомпенсации (A1).

### До назначения терапии ВГС:

- Необходимо оценить вклад сопутствующих заболеваний в прогрессирование заболевания печени и назначить соответствующую корректирующую терапию (A1).

- Необходимо оценить употребление алкоголя и злоупотребление психоактивными веществами с предоставлением консультаций специалистами при необходимости (A1).

- Следует выявлять внепеченочные проявления инфекции ВГС (A1).

- Следует проверить функцию почек, включая креатинин и СКФ (A1).

- Все пациенты должны пройти тестирование на прошлую или текущую инфекцию ВГВ, ВИЧ-инфекцию и на иммунитет к ВГА (A1).

- Пациентам, не имеющим иммунитета, следует предлагать вакцинацию против ВГВ и ВГА (A1).

### Оценка степени тяжести заболевания печени

Перед началом терапии необходимо оценить тяжесть заболевания печени. Требуется диагностика стадии клинически неявного цирроза (F4 по METAVIR) или прогрессирующего фиброза (F3 по METAVIR), поскольку от этого зависит выбор схемы лечения, а также прогноз после лечения и наблюдение за ГЦК каждые 6 месяцев.

Пациенты с циррозом печени должны быть обследованы на предмет портальной гипертензии, включая варикозное расширение вен пищевода.

При хроническом гепатите С вместо биопсии печени следует использовать неинвазивные методы для оценки тяжести заболевания печени до начала лечения. При использовании эластометрии необходимо учитывать факторы, которые могут отрицательно повлиять на измерение жесткости печени, такие как ожирение, высокий уровень АЛТ или постпрандиальное исследование. Также можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя панели биомаркеров фиброза. Среди них: (APRI) и фиброз-4 (FIB-4). Как эластометрия, так и биомаркеры хорошо подходят для идентификации цирроза, но

## Межлекарственное взаимодействие препаратов ПППД

|   | СОФ                                      | СОФ/ВЕЛ | СОФ/ВЕЛ/ВОКС | ГЛЕ/ПИБ | ГРАЗ/ЭЛБ |
|---|--|---------|--------------|---------|----------|
| Антиретровирусные препараты                         | Абакавир                                 | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Эмтрицитабин                             | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Ламивудин                                | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)      | ♦       | ■*           | ■*      | ♦        |
|   | Тенофовир алафенамид (TAF)               | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Дораверин                                | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Эфавиренз                                | ♦       | •            | •       | •        |
|   | Этравирин                                | ♦       | •            | •       | •        |
|   | Невирапин                                | ♦       | •            | •       | •        |
|   | Рилпивирин                               | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Атазанавир/ритонавир                     | ♦       | ♦*           | •       | •        |
|   | Атазанавир/кобицистат                    | ♦       | ♦*           | •       | •        |
|   | Дарунавир/ ритонавир                     | ♦       | ♦*           | ■*      | •        |
|   | Дарунавир/кобицистат                     | ♦       | ♦*           | ♦*      | •        |
|   | Лопинавир/ритонавир                      | ♦       | ♦*           | •       | •        |
|   | Биктегравир/Эмтрицитабин/TAF             | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Каботегравир                             | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Долутегравир                             | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Элвитегравир/кобицистит/эмтрицитабин/TDF | ♦       | ■*           | ■*      | ♦        |
|   | вир/кобицистит/эмтрицитабин/ (TAF)       | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
| маравирок   | ♦  | ♦       | ♦            | ♦       |          |
| Ралтегравир   | ♦  | ♦       | ♦            | ♦       |          |
| Наркотические/рекреационные препараты               | Амфетамин                                | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Каннабис                                 | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Кокаин                                   | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Диаморфин                                | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Диазепам                                 | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Фентанил                                 | ♦       | ♦            | ♦       | ■        |
|   | Гамма-гидроксибутират                    | ♦       | ♦            | ♦       | ■        |
|   | Кетамин                                  | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | MDMA (экстази)                           | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Мефедрон                                 | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Метадон                                  | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Метамфетамин                             | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Оксикодон                                | ♦       | ♦            | ♦       | ■        |
|   | Фенциклидин (PCP)                        | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
| Темазепам   | ♦  | ♦       | ♦            | ♦       |          |
| Антидепрессанты                                     | Амитриптилин                             | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Циталопрам                               | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Дулоксетин                               | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Эсциталопрам                             | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Флуоксетин                               | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Пароксетин                               | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Сертралин                                | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Тразодон                                 | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
| Антипсихотические препараты                         | Венлафаксин                              | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Амисульприд                              | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Арипипразол                              | ♦       | ♦            | ♦       | ■        |
|   | Хлорпромазин                             | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Клозапин                                 | ♦       | ♦            | ♦       | ■        |
|   | Флупентиксол                             | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Галоперидол                              | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Оланзапин                                | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Палиперидон                              | ♦       | ♦            | ■       | ■        |
| Кветиапин   | ♦  | ♦       | ♦            | ■       |          |
| Антиаритмические препараты                          | Рisperидон                               | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Зуклопентиксол                           | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Амиодарон                                | •       | •            | •       | ■        |
|   | Дигоксин                                 | ♦       | ■            | ■       | ■        |
| Бета-адрено блокаторы                               | Вернакалант                              | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Флеканид                                 | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Атенолол                                 | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Бисопролол                               | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Карведилол                               | ♦       | ■            | ■       | ■        |
| Блокаторы кальциевых каналов                        | Пропранолол                              | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Амлодипин                                | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Дилтиазем                                | ♦       | ■            | ■       | ■        |
| Антигипертензивные и препараты, используемые при СН | Нифедипин                                | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Лозартан                                 | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
|   | Доказин                                  | ♦       | ♦            | ♦       | ♦        |
| Эналаприл   | ♦  | ♦       | ■            | ■       |          |

## Межлекарственное взаимодействие препаратов ПППД

|  |                |   |   |   |   |   |
|--|----------------|---|---|---|---|---|
| Липидснижающие препараты                           | Аторвастатин   | ◆ | ■ | ● | ● | ■ |
|  | Безафибрат     | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Эзетимиб       | ◆ | ◆ | ■ | ■ | ◆ |
|  | Фенофибрат     | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Флувастатин    | ◆ | ■ | ● | ■ | ■ |
|  | Гемфиброзил    | ◆ | ◆ | ◆ | ■ | ■ |
|  | Ловастатин     | ◆ | ■ | ● | ● | ■ |
|  | Питавастатин   | ◆ | ■ | ● | ■ | ◆ |
|  | Правастатин    | ◆ | ◆ | ■ | ■ | ◆ |
|  | Розувастатин   | ◆ | ■ | ● | ■ | ■ |
|  | Симвастатин    | ◆ | ■ | ● | ● | ■ |
| Цитостатики  | Азатиоприн     | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Циклоспорин    | ◆ | ◆ | ● | ■ | ● |
|  | Этанерцепт     | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Микофенолат    | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Сиролимус      | ◆ | ◆ | ■ | ■ | ■ |
|  | Такролимус     | ◆ | ◆ | ■ | ■ | ■ |
| Антикоагулянты/<br>антитромбоцитарные<br>препараты | Клопидогрел    | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Дабигатран     | ◆ | ■ | ● | ● | ■ |
|  | Тикогрелор     | ◆ | ■ | ■ | ■ | ■ |
|  | Ривароксабан   | ◆ | ■ | ■ | ■ | ■ |
|  | Апиксабан      | ◆ | ■ | ■ | ■ | ■ |
|  | Эдоксабан      | ◆ | ■ | ● | ■ | ■ |
|  | Варфарин       | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Антиконвульсанты                                   | Карбамазепин   | ● | ● | ● | ● | ● |
|  | Клоназепам     | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Эсликарбазепин | ◆ | ● | ● | ● | ● |
|  | Этосуксимид    | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Габапентин     | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Лакосамид      | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Ламотриджин    | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Леветирацетам  | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Лоразепам      | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Окскарбазепин  | ● | ● | ● | ● | ● |
|  | Фенобарбитал   | ● | ● | ● | ● | ● |
|  | Фенитоин       | ● | ● | ● | ● | ● |
|  | Примидон       | ● | ● | ● | ● | ● |
|  | Топирамат      | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
|  | Вальпроат      | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
| Зонисамид  | ◆              | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |   |

|              |  |
|--------------|--|
| ●            | ! запрещено совместное использование   |
| ■            | возможно межлекарственное взаимодействие, которое требует дополнительного мониторинга, возможной корректировки дозы и интервала, между приемами препаратов |
| ◆            | не выявлено межлекарственного взаимодействия   |
| СОФ          | Софосбувир   |
| СОФ/ВЕЛ      | Софосбувир / велпатавир  |
| СОФ/ВЕЛ/ВОКС | Софосбувир / велпатавир / воксилепревир  |
| ГЛЕ/ЛИБ      | Глекапревир / пибрентасвир   |
| ГРАЗ/ЭЛЬБ    | Гразопревир / эльбасвир  |

они менее эффективны при определении промежуточных степеней фиброза.

Биопсия печени может потребоваться в случаях известной или предполагаемой смешанной этиологии (например, метаболический синдром, алкогольное поражение или аутоиммунный гепатит).

## Определение генотипа ВГС

- Пангенотипные схемы лечения ВГС, включая софосбувир / велпатавир и глекапревир / пибрентасвир, могут использоваться для лечения без определения генотипа и подтипа ВГС, что значительно упрощает терапию.

- Присутствие виремии, отражаемое наличием

РНК ВГС или HCV core antigen, должно быть определено до начала терапии (A1).

- Обнаружение и количественное определение РНК ВГС в сыворотке или плазме следует проводить с помощью чувствительного анализа с нижним пределом обнаружения <15 МЕ / мл (A1).

- Обнаружение РНК ВГС может быть выполнено с помощью недорогого теста с нижним пределом обнаружения <1000 МЕ / мл (3,0 Log<sub>10</sub> МЕ / мл) в случае недоступности более чувствительных тестов (B1).

Тем не менее, идентификация определенных генотипов до начала терапии первой линии остается полезной и может потребоваться, когда планируется использовать схему, специфичную для опреде-

ленного генотипа по материальным соображениям. Генотипирование / типирование должно выполняться с помощью анализа, который точно отличает подтип 1a от 1b,

Лекарственное взаимодействие играет важную роль при назначении ПППД. Софосбувир не метаболизируется цитохромом, но транспортируется Р-гликопротеином. Лекарства, которые являются мощными индукторами Р-гликопротеина, значительно снижают концентрацию софосбувира в плазме и могут привести к снижению противовирусного эффекта.

Софосбувир не следует использовать с известными индукторами Р-гликопротеина, такими как рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин или зверобой. Другие потенциальные взаимодействия могут возникать с умеренными индукторами, такими как рифабутин, окскарбазепин, рифапентин и модафинил. Схемы на основе софосбувира противопоказаны пациентам, принимающим антиаритмический амиодарон, из-за риска возникновения опасных для жизни аритмий. Межлекарственное взаимодействие препаратов ПППД с другими, наиболее часто используемыми группами лекарственных средств, приведены в таблице 2.

## Рекомендации по лечению

- Пациенты, ранее не получавшие лечение (нелеченые) и уже проходившие лечение, инфицированные генотипами 1a, 1b, 2, 4, 5 или 6 ВГС без цирроза, должны получать лечение: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель, или (ii) комбинация фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 8 недель (A1).

- Нелеченые пациенты, инфицированные генотипами 1a, 1b, 2, 4, 5 или 6 ВГС с компенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью А), должны лечиться: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель, или (ii) комбинации фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 8 недель (A1)

- Пациенты, уже проходившие лечение (леченые), инфицированные генотипами HCV 1a, 1b, 2, 4, 5 или 6 с компенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью А класс), должны лечиться: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель, или (ii) комбинацию фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель (A1).

- Нелеченые пациенты, инфицированные генотипом 3 без цирроза, должны получать: (i) комбинацию фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель или (ii) комбинацию фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 8 недель (A1).

- Пациенты, уже проходившие лечение, инфицированные генотипом 3 без цирроза печени, должны получать лечение: (i) комбинацией фиксирован-

ных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель или (ii) комбинацией фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель (A1).

- Пациенты, ранее не получавшие лечение, инфицированные генотипом 3 с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью), должны лечиться: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг). Или > 75 кг соответственно) в течение 12 недель, или (ii) комбинацию фиксированных доз софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в течение 12 недель, или (iii) комбинацию фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель (A1).

- Пациенты, ранее не получавшие лечение, инфицированные генотипом 3 с компенсированным циррозом (по Чайлд-Пью класс А), лечение глекапревиром / пибрентасвиром можно сократить до 8 недель, но для принятия этой рекомендации необходимы дополнительные данные (B1).

- Пациенты, уже проходившие лечение, инфицированные генотипом 3 с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью), должны получать лечение: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг или до -75 кг соответственно) в течение 12 недель, или (ii) комбинацию фиксированных доз софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в течение 12 недель, или (iii) комбинацию фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира на 16 недель (A1).

- Если тестирование на резистентность проводится на исходном уровне у пациентов, ранее не получавших лечение или имевших опыт лечения, инфицированных генотипом 3 с компенсированным (класс А по Чайлд-Пью) циррозом печени, только пациенты с NS5A Y93H RAS на исходном уровне должны лечиться софосбувиром / велпатасвиром плюс рибавирин или с софосбувиром / велпатасвиром / воксилапревиром в течение 12 недель, тогда как пациентов без Y93H RAS следует лечить только софосбувиром / велпатасвиром в течение 12 недель (B1).

- Пациенты, ранее не получавшие лечение, и пациенты, прошедшие лечение с генотипом 1b, без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью), могут лечиться комбинацией фиксированных доз гразопревира и элбасвира в течение 12 недель (A1).

- В условиях, когда анализ последовательности области NS5A посредством популяционного или глубокого секвенирования доступен, пациентам, инфицированным подтипами 1l, 4r, 3b, 3g, 6u и 6v, и другими редкими подтипами, несущими > 1 RAS (s), известными своей устойчивостью к ингибиторам NS5A, следует их учитывать при лечении комбинацией фиксированных доз софосбувира, велпатасви-

Рекомендации по упрощенной, независимой от генотипа/подтипа ВГС инфекции у взрослых пациентов с моно-инфекцией ВГС или ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

| Тип лечения  | Генотип      | Наличие цирроза                         | Предшествующее лечение | СОФ/ВЕЛ   |
|--|--------------|---|------------------------|-----------|
| Упрощенное лечение без определения генотипа/подтипов | Все генотипы | Нет                                     | Нелеченные             | 12 недель |
|  |              |   | Леченные               |           |
|  |              | Компенсированный (класс А по Чайлд-Пью) | Нелеченные             |           |
|  |              |   | Леченные               |           |

ра и воксилапревира в течение 12 недель (В2).

Учитывая наличие упрощенных, независимых от генотипа/подтипа пангенотипных схем в настоящее время появилась возможность эффективного и простого лечения ВГС инфекции. Европейской ассоциацией по изучению печени предлагает следующий алгоритм назначения терапии см. таблицу 3.

### Лечение хронического гепатита С у пациентов с декомпенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью В или С) с показаниями к трансплантации печени или без них

*Общие принципы лечения хронического гепатита С у пациентов с декомпенсированным (по Чайлд-Пью В или С) циррозом печени или с компенсированным циррозом (Чайлд-Пью А), но с предшествующими эпизодами декомпенсации*

- Пангенотипные схемы на основе ПППД без интерферона являются наиболее подходящими вариантами для пациентов с декомпенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью класс В или С). Однако использование ингибиторов протеазы противопоказано пациентам с декомпенсированным циррозом печени или с предшествующими эпизодами декомпенсации из-за значительно более высокого воздействия лекарств и риска токсичности. [24] Таким образом, комбинация фиксированных доз софосбувира и велпатавира является наиболее подходящей. лечение выбора для пациентов с декомпенсированным циррозом (по Чайлд-Пью В или С класс) или с компенсированным (по Чайлд-Пью класс А) циррозом с предшествующими эпизодами декомпенсации.

- Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (по Чайлд-Пью класс В или С) и пациенты с компенсированным циррозом (по Чайлд-Пью класс А) с предыдущими эпизодами декомпенсации должны лечиться комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатавира с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с

массой тела менее 75 кг или > 75 кг соответственно) в течение 12 недель (А1).

- У пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) рибавирин можно начинать с дозы 600 мг в день, а затем дозу корректировать в зависимости от переносимости (В1).

- Пациенты с декомпенсированным (по Чайлд-Пью класс В или С) циррозом печени, и пациенты с компенсированным (по Чайлд-Пью класс А) циррозом с предыдущими эпизодами декомпенсации с противопоказаниями к применению рибавирина или с плохой переносимостью рибавирина во время лечения должны получать фиксированную дозу. комбинация софосбувира и велпатавира в течение 24 недель без рибавирина (А1).

*Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) с показаниями к трансплантации печени или без нее*

*Пациенты с декомпенсацией (по Чайлд-Пью класс В или С)*

цирроз печени, не включенный в лист ожидания трансплантации печени и не имеющий сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на их выживаемость, следует лечить безотлагательно (А1).

- Пациенты с декомпенсацией (по Чайлд-Пью класс В или С)*

цирроз без ГЦК, ожидающий трансплантации печени с показателем MELD <18-20, следует лечить до трансплантации печени (А1).

- Пациенты с декомпенсацией (по Чайлд-Пью класс В или С)*

цирроз печени с показанием к лечению следует лечить комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатавира плюс рибавирин в зависимости от веса ежедневно (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг или >75 кг соответственно) в течение 12 недель. Рибавирин можно начинать с дозы 600 мг в день, а затем дозу коррек-



тировать в зависимости от переносимости (A1).

• **Пациенты с декомпенсацией (по Чайлд-Пью класс В или С)**

Цирроз печени с показаниями к лечению с противопоказаниями к применению рибавирина или с плохой переносимостью рибавирина при лечении следует лечить комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатавира в течение 24 недель без рибавирина (B1).

• **Пациенты с декомпенсацией (по Чайлд-Пью класс В или С)**

• цирроз без ГЦК, ожидающий трансплантации печени с оценкой MELD -18-20, следует сначала трансплантировать без противовирусного лечения, а инфекцию ВГС следует лечить после трансплантации печени (B1).

• Если время ожидания в списке трансплантатов превышает 6 месяцев, пациенты с декомпенсированным циррозом печени (по шкале Чайлд-Пью класс В или С) без ГЦК, ожидающие трансплантации печени с показателем MELD -18-20, должны пройти лечение до трансплантации, в зависимости от местных обстоятельств (B1).

**Все пациенты с рецидивом ВГС-инфекции после трансплантации должны пройти лечение (A1).**

• Лечение следует начинать рано после трансплантации печени, в идеале как можно раньше, когда состояние пациента стабилизируется (обычно через первые 3 месяца после трансплантации), поскольку частота УВО12 снижается у пациентов с прогрессирующим посттрансплантационным заболеванием печени. (A1).

• Фиброзирующий холестатический гепатит или наличие умеренного или обширного фиброза или портальной гипертензии требуют срочного противовирусного лечения (A1).

• Пациенты с посттрансплантационным рецидивом гепатита С без цирроза или с компенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью класс А) должны лечиться либо: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатавира в течение 12 недель (без необходимости в иммунодепрессантах). коррективкой дозы) или (ii) комбинация фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель (с необходимостью мониторинга уровней иммунодепрессантов и коррективкой по мере необходимости во время и после окончания лечения) (B1).

• Пациенты с посттрансплантационным рецидивом ВГС с декомпенсированным (по шкале Чайлд-Пью класс В или С) циррозом должны лечиться комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатавира с ежедневным рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов <75 кг или – 75 кг соответственно) в течение 12 недель (B1).

• Пациентам с посттрансплантационным реци-

дивом ВГС с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) рибавирин можно начинать с дозы 600 мг в день, а затем дозу корректировать в зависимости от переносимости (B1).

• Пациенты с посттрансплантационным рецидивом ВГС и декомпенсированным (по шкале Чайлд-Пью класс В или С) циррозом и противопоказаниями к рибавирину или с плохой переносимостью рибавирина во время лечения должны получать комбинацию фиксированных доз софосбувира и велпатавира в течение 24 дней. недель без рибавирина (B1)

## Заключение

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. принята глобальная стратегия в отношении вирусных гепатитов В и С, предполагающая значительное снижение заболеваемости и смертности от этих инфекций [25]. Обозначена также общая цель: элиминация вирусного гепатита как серьезной угрозы здоровью населения к 2030 г. Необходимыми условиями для реализации глобальной стратегии ВОЗ являются: упрощение и стандартизация диагностики и терапии, децентрализация медицинской помощи, облегчение доступа к обследованию и лечению. В качестве способа упрощения терапии ВОЗ рекомендует использовать для лечения пациентов в возрасте 18 лет и старше пангенотипных комбинацииПППД (софосбувир / велпатавир, софосбувир + даклатавир, глекапревир / пибрентасвир) [26].

Для подтверждения этиологии заболевания, определения показаний к проведению ПВТ и оценки ее эффективности вполне достаточно качественного исследования крови на наличие РНК ВГС методом ПЦР. Необходимости в количественном определении вирусной нагрузки (как исходно, так и в процессе ПВТ) нет. Определение генотипа и субтипа ВГС (генотипа 1) до начала лечения целесообразно только в случае выбора генотип-специфичных вариантов ПВТ. Терапию с использованием пангенотипных схем можно начинать без уточнения генотипа и субтипа вируса. Проведение тестирования на наличие мутаций устойчивости у пациентов, ранее не получавшихПППД, нецелесообразно. Исследование профиля резистентности может быть полезно только при планировании повторного курса ПВТ для больных, не достигших УВО послеПППД-содержащей терапии (особенно – для лиц, не ответивших на ингибитор-NS5A-содержащие режимы).

## Литература

1. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the seriesq. J Hepatol 2018;69: 461-511.
2. <https://vademec.ru/news/2020/07/27/v-2019-godu-terapiyu-po-luchili-menee-0-5-infitsirovannykb-gepatitom-s-v-rossii/>
3. С.Н.Бацких и др. / Инфекционные болезни, 2019, т. 17, №4, с. 62-68
4. Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia ES, Hedskog C, Martin R, Choudavarapu K, et al. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients

- with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin Infect Dis* 2017;64:44-52.
5. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-1464.
  6. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Chorny D, Semmler G, Stattermayer AF, et al. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. *Hepatology* 2020;71:1023-1036.
  7. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londono MC, Hernandez-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2018;67:1683-1694.
  8. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964-973.
  9. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-2593.
  10. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016;64:1217-1223.
  11. Nabon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152:142-156.
  12. Kannal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017;153:996-1005.
  13. Ioannou GN, Green PK, Beste LA, Mun EJ, Kerr KF, Berry K. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol* 2018;69:1088-1098.
  14. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2018;155:411-421.
  15. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re 3rd V, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: an ERCHIVES study. *Hepatology* 2018;67:2244-2253.
  16. Kannal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology* 2020;71:44-55.
  17. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulikowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extra-hepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345-1360.
  18. Cacoub P, Comarmond C, Sadoun D, Desbois AC. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of direct-acting antiviral agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:123-132.
  19. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-2212.
  20. Caviglia GP, Sciacca C, Abate ML, Olivero A, Rosso C, Touscoz GA, et al. Chronic hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders: mixed cryoglobulinemia syndrome, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:742-747.
  21. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol* 2016;65:S95-S108.
  22. Younossi ZM. Hepatitis C infection: a systemic disease. *Clin Liver Dis* 2017;21:449-453.
  23. Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut* 2018;67:553-561.
  24. Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2017;24:936-943.
  25. WHO. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016-2021 гг. [Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021]. URL: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghs-hep/ru/>
  26. WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. ISBN: 978-92-4-155034-5. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>