

УДК: 616.36-002-07-08

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с вирусным гепатитом С

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Г. Шахбазиди

Clinical Practical Guidelines: Management of Hepatitis C

I.L. Klyarytskaya, E.I. Stilidi, G. Shakhbazidi

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, диагностика, лечение, рекомендации

Предлагаемая вашему вниманию статья представляет собой рекомендации по диагностике и лечению пациентов с вирусным гепатитом С, и основана на материалах Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2014) по этому вопросу [1,2].

Введение

Вирус гепатита С (ВГС, HCV) является одним из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Долгосрочные эффекты инфекции HCV сильно варьируют, начиная от минимальных гистологических изменений до обширного фиброза и цирроза с или без гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Количество хронически инфицированных лиц во всем мире, по оценкам, около 160 млн. человек, большинство из них не знают о своей инфекции. Реализация расширенных критериев для скрининга на ВГС является предметом дебатов среди различных заинтересованных сторон. Ведение пациентов с ВГС значительно расширилось в течение последних двух десятилетий, благодаря более четкому пониманию патофизиологии заболевания, а также в связи с развитием диагностических процедур и прогрессу в терапии и профилактике.

Диагностика острого и хронического гепатита С

- Антитела к HCV – тест первой линия диагностики для инфекции HCV (Рекомендация A1)
- В случае подозрения на острый гепатит С или у пациентов с иммунодефицитом, РНК HCV тестирование должно быть частью первоначальной оценки (Рекомендация A1)
- Если обнаружены антитела анти-ыHCV, РНК HCV должно быть определено с помощью чувствительного молекулярного метода (Рекомендация A1)
- Анти- HCV позитивные, РНК HCV-негативные лица должны быть повторно протестированы на РНК HCV через 3 месяца, чтобы подтвердить истинное выздоровление (Рекомендация A1)

Цели и конечные точки терапии HCV

- Целью терапии является элиминация инфекции HCV, чтобы предотвратить цирроз печени, декомпенсацию цирроза, ГЦК и смерть. Конечной точкой терапии является не определяемая РНК HCV при чувствительном анализе

1295006, Россия, Симферополь, Крым, бульвар Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

(<15 МЕ / мл) через 12 и 24 недели после окончания лечения (то есть УВО) (Рекомендация А1)

- У пациентов с циррозом печени, элиминация HCV снижает скорость декомпенсации и снижает, хотя и не отменяет, риск развития ГЦК. У этих больных должно быть продолжено наблюдение в отношении ГЦК (Рекомендация А1)

Предварительная терапевтическая оценка

- Должна быть установлена причинно-следственная связь между инфекцией HCV и заболеванием печени (Рекомендация А1)

- Вклад сопутствующих заболеваний в прогрессировании заболевания печени должен быть оценен и реализованы соответствующие меры (Рекомендация А1)

- Тяжесть заболевания печени следует оценивать до терапии. Выявление пациентов с циррозом печени имеет особое значение, так как их режим лечения может быть адаптирован (Рекомендация А1)

- Стадия фиброза может быть оценена путем неинвазивных методов на начальном этапе, с применением биопсии печени для случаев, когда существует неопределенность и потенциальные дополнительные этиологии (Рекомендация А1)

- Определение РНК HCV качественное и количественное должны быть сделаны чувствительным анализом (нижний предел обнаружения <15 МЕ / мл) (Рекомендация А1)

- HCV-генотип и генотип 1 подтип (1a/1b) должны быть оценены до начала лечения, что будет определять выбор терапии (Рекомендация А1)

- IL28B генотипирование не играет никакой роли для лечения гепатита С по новым DAAs (Рекомендация А1)

Противопоказания к терапии

- Все не леченные и леченные больные с компенсированным заболеванием из-за HCV должны быть рассмотрены для терапии (Рекомендация А1)

- Лечение должно быть приоритетным для пациентов со значительным фиброзом (METAVIR F3 – F4) (Рекомендация А1)

- Лечение оправдано у пациентов с умеренным фиброзом (METAVIR F2) (Рекомендация А2)

- У пациентов с отсутствием или легким заболеванием (METAVIR F0- F1), показания и сроки терапии могут быть индивидуальными (Рекомендация В1)

- Пациенты с декомпенсированным циррозом, которые находятся в списке для трансплантации должны быть рассмотрены для терапии без IFN, идеально без рибавирина (Рекомендация А1)

Доступные препараты (утверждено ЕМА до конца 2014 года)

Пегилированный ИФН- α2а следует использовать в дозе 180 мкг / неделю, в то время как пегилированный ИФН- α2b следует использовать в дозе, рассчитанной по весу от 1,5 мкг / кг / неделю. Доза рибавирина должна быть 1000 или 1200 мг / сут, на основе массы тела (<75 кг или >75 кг, соответственно). Софосбувир следует вводить в дозе 400 мг (одна таблетка) 1 раз в день. В настоящее время нет рекомендаций в отношении дозы для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (по оценкам скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин /1.73 м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности из-за более высоких рисков (до 20 раз) от метаболита софосбувира.

Софосбувир хорошо переносится в течение от 12 до 24 недель приема. Наиболее частыми нежелательными явлениями (> 20%), которые наблюдаются в комбинации с рибавирином, были усталость и головная боль. Наиболее частыми нежелательными явлениями (>20%), наблюдаемыми в сочетании с пегилированным ИФН-α и рибавирином, были усталость, головная боль, тошнота, бессонница, анемия.

Препараты, которые являются мощными Р-GP индукторами значительно уменьшают концентрации софосбувира в плазме и могут привести к снижению терапевтического эффекта. Таким образом, софосбувир не следует назначать с другими известными индукторами Р-GP, такими как рифампицин, карбамазепин, фенитоин или зверобой. Других значительных лекарственных взаимодействий не поступало, в частности со всеми антиретровирусными препаратами, в том числе эмтрицитабином, тенофовиром, ралпивиром, эфавирензом, дарунавиром / ритонавиром и ралтегравиром, и нет никаких потенциальных лекарственных взаимодействий с остальными антиретровирусными препаратами.

Симепревивр следует вводить в дозе 150 мг (одна капсула) один раз в день. Нет рекомендаций в отношении дозы для пациентов циррозом Child-Pugh класс В или С, из-за более высоких рисков симепревира (особенно у пациентов Child-Pugh С), которые могут быть связаны с увеличением частоты побочных реакций.

Симепревивр хорошо переносится. Среди побочных реакций, которые встречаются в 3% чаще у больных, получающих симепревивр в сочетании с пегилированным интерфероном- α и рибавирином, были сыпь (в том числе фоточувствительность), зуд и тошнота. Симепревивр является ингибитором OATP1B1 и MRP2, поэтому мягкая, переходная гипербилирубинемия, которая не сопровождается изменениями других параметров печени, наблюдается примерно в 10% случаев.

Введение симепревира с веществами, которые являются умеренными или сильными индукторами или ингибиторами цитохрома Р450 3А (СYP3А) не рекомендуется, поскольку это может привести к значительно более низкой или более высокой кон-

центрации симепревира, соответственно. Ряд соединений противопоказан у больных, получающих симепревир, в том числе противосудорожные средства (карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин, рифампицин, рифабутин, рифапентин), системное введение имидазола (кетоназол, позаконазол, флуконазол, вориконазол), системное введение дексаметазона, цизаприд, травы (расторопша, зверобой) и ряд антиретровирусных препаратов, в том числе схемы на основе кобицистата, делавирдин, этравирин, невирапин, ритонавир и любой ВИЧ ингибитор протеазы. Ралтегравир, маравирик, рилпивирин, тенофовир, эмтрицитабин, ламивудин и абакавир не взаимодействуют с симепревиrom и таким образом можно безопасно использовать у пациентов, получающих этот препарат. Корректировка дозы необходима с некоторыми антиаритмиками, варфарином, блокаторами кальциевых каналов, НМГ Со-А редуктазами и седативными средствами / транквилизаторами. Никаких изменений дозы не требуется при использовании в сочетании с иммунодепрессантами, такими как циклоспорин и такролимус, на основе исследований на здоровых добровольцах.

Даклатасвир следует вводить в дозе 60 мг (одна таблетка) один раз в день. Он в целом хорошо переносится. Корректировка дозы не нужна у пациентов с Child В или С. Среди наиболее частых побочных эффектах на даклатасвир, были утомляемость, головная боль и тошнота. Мало информации о лекарственных взаимодействиях даклатасвира. Даклатасвир является субстратом CYP3A4 и субстратом и ингибитором Р-РР. Доза даклатасвира должна быть скорректирована до 30 мг в день у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир / ритонавир и до 90 мг в день в тех, кто получает эфавиренз. Коррекции дозы не требуется с тенофовиром. Никакой информации о других антиретровирусных препаратах не существует. Коррекция дозы не требуется с циклоспорином или такролимусом, а также у пациентов с печеночной недостаточностью.

Лечение хронического гепатита С

- Показания к лечению HCV/ ВИЧ – инфицированных идентичны тем, которые у существуют у пациентов с HCV-моноинфекцией (Рекомендация А1)

- Те же схемы лечения могут быть использованы у ВИЧ- коинфицированных пациентов, как у пациентов без ВИЧ-инфекции, так как вирусологические результаты терапии идентичны (Рекомендация А1)

- Использование схем на основе кобицистата, эфавиренза, делавиридина, этравирина, невирапина, ритонавира и любого ингибитора ВИЧ протеазы, усиленных или нетритонавиром, не рекомендуется у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих симепревир (Рекомендация А1)

- Суточная доза даклатасвира должна быть скор-

ректирована до 30 мг в день у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир / ритонавир и до 90 мг в день в тех, кто получает эфавиренз (Рекомендация В2)

- Нет межлекарственных взаимодействий между софосбувиром и антиретровирусными препаратами (Рекомендация А2)

Лечение генотипа 1 HCV

Шесть вариантов лечения доступны для пациентов, инфицированных генотипом 1, в том числе схемы на основе ИФН / рибавирина и без ИФН. Тройная комбинация пегилированного ИФН- α , рибавирина и софосбувира (вариант 1) является наиболее эффективным и простым в использовании ИФН- содержащим вариантом, без риска селекции устойчивых вирусов в случае неэффективности лечения. Сочетание софосбувира и симепревира с или без рибавирина (вариант 5) и комбинации софосбувира и даклатасвира с или без рибавирина (вариант 6) являются наиболее привлекательными комбинациями схем без ИФН в апреле 2014 года. Сочетание софосбувира и рибавирина (вариант 4) не является оптимальным у пациентов, инфицированных генотипом 1, и должно быть отложено на случаи, для которых другой выбор не доступен. В условиях, когда ни один из этих вариантов не доступен, тройная комбинация пегилированного ИФН- α , рибавирина и либо теллапревира или боцепревира остается приемлемой.

Генотип 1, вариант 1

- Пациентов, инфицированных HCV генотипом 1, можно лечить с помощью комбинации пегилированного ИФН- α еженедельно и рибавирина ежедневно на основе веса (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно), а также ежедневно софосбувир (400 мг) 12 недель (Рекомендация А1)

Генотип 1, вариант 2

- Пациентов, инфицированных HCV генотипом 1, можно лечить с помощью комбинации пегилированного ИФН- α еженедельно и рибавирина ежедневно на основе веса (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно), а также ежедневно симепревиrom (150 мг) (Рекомендация А1)

- Эта комбинация не рекомендуется у пациентов, инфицированных подтипом 1а, которые имеют детектируемую замену Q80K в последовательности NS3 протеазы в начале исследования (анализ прямой последовательности) (Рекомендация А2)

- Симепревир следует вводить 12 недель в сочетании с пегилированным ИФН- α и рибавирином. Пегилированный ИФН- α и рибавирин затем следует вводить отдельно в течение еще 12 недель (общая продолжительность лечения 24 недели) у не леченных больных и до рецидива, в том числе у пациентов с циррозом, и в течение еще 36 недель (общая продолжительность лечения 48 недель) при ча-

стичном и нулевом ответе, в том числе пациентов с циррозом (Рекомендация В1)

- уровни РНК HCV должны контролироваться на фоне лечения. Лечение должно быть прекращено, если уровень РНК HCV > 25 МЕ / мл на 4-й неделе терапии, 12 или 24 неделе (Рекомендация А2)

Генотип 1, вариант 3

- Пациентов, инфицированных HCV генотипом 1, подтипом 1b можно лечить с помощью комбинации пегилированного ИФН- α еженедельно и рибавирина ежедневно на основе веса (1000 или 1200 мг в больных <75 кг или >75 кг, соответственно), а также ежедневно даклатасвира (60 мг) 24 недели (Рекомендация В1)

- Эта комбинация не рекомендуется для пациентов, инфицированных генотипом 1, подтипом 1a, учитывая предварительные данные, ожидания результатов текущих масштабных исследований (Рекомендация В1)

- Даклатасвир следует вводить 12 недель в сочетании с пегилированным ИФН- α и рибавирином. Даклатасвир должен быть продолжен в сочетании с пегилированным ИФН- α и рибавирином еще 12 недель (общая продолжительность 24 недель) у пациентов, которые не достигают уровня РНК HCV < 25 МЕ / мл через 4 недели и не обнаруживаемого уровня к 10 неделе. Пегилированный ИФН- α и рибавирин должны быть продолжены в период с 12-й недели по 24 (общая продолжительность 24 недель) у пациентов, которые достигли уровня РНК HCV < 25 МЕ / мл на 4-й неделе и не обнаруживаемого уровня к 10 неделе (Рекомендация В2)

Генотип 1, вариант 4

- Пациентов, инфицированных HCV генотипом 1, которые имеют непереносимость ИФН, можно лечить рибавирином ежедневно на основе веса (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно), а также ежедневно софосбувиром (400 мг) 24 недели (Рекомендация В2)

- Эта комбинация должна быть предложена этим пациентам исключительно, когда никакой другой вариант терапии без ИФН не доступен (Рекомендация В2)

Генотип 1, вариант 5

- Пациентов, инфицированных HCV генотипом 1, можно лечить с помощью без интерфероновой комбинации софосбувира ежедневно (400 мг) и симепревира ежедневно (150 мг) в течение 12 недель (Рекомендация В1)

- Предварительные результаты не указывают на большое преимущество добавления рибавирина в этой схеме. Однако, включение рибавирина ежедневно на основе веса (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно) следует рассматривать у пациентов с предикторами плохого ответа на HCV терапию, особенно у ранее не ответивших и / или пациентов с циррозом (Рекоменда-

ция В1)

Генотип 1, вариант 6

- Пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1, можно лечить с помощью без интерфероновой комбинации софосбувира ежедневно (400 мг) и даклатасвира ежедневно (60 мг) 12 недель у нелеченных пациентов или 24 недели у леченных больных, в том числе тех, кто не ответил на тройную комбинацию пегилированного ИФН- α , рибавирина и либо теллапревира или боцепревира (в ожидании данных на 12 неделе терапии у пациентов с опытом лечения) (Рекомендация В1)

- Предварительные результаты не указывают на большое преимущество от добавления рибавирина к этому режиму. Однако, добавление рибавирина ежедневно на основе веса (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно) следует рассматривать у пациентов с предикторами плохого ответа на терапию, особенно у ранее не ответивших и / или пациентов с циррозом (Рекомендация В1)

Лечение генотипа 2 HCV

Самый лучший вариант для лечения пациентов, инфицированных генотипом 2 HCV, является сочетание софосбувира и рибавирина. В условиях, когда этот вариант не доступен, сочетание пегилированного ИФН- α и рибавирина остается приемлемым.

Генотип 2, вариант 1

- Пациентов, инфицированных вирусом генотипа 2 HCV, следует лечить рибавирином на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно), а также ежедневно софосбувиром (400 мг) 12 недель (Рекомендация А1)

- Терапия должна быть продлена до 16 или 20 недель у пациентов с циррозом, особенно если они имеют опыт лечения (Рекомендация В1)

Генотип 2, вариант 2

- С другой стороны, пациентов с циррозом и / или с опытом лечения можно лечить с ПЭГ ИФН- α еженедельно, рибавирином на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у больных <75 кг или >75 кг, соответственно), а также софосбувиром ежедневно (400 мг) 12 недель (Рекомендация В1)

Лечение генотипа 3 HCV

Три варианта лечения доступно для пациентов, инфицированных HCV генотипом 3. Основываясь на данных относительно других генотипов и предварительных результатах в небольшой группе генотип 3- инфицированных пациентов, тройная комбинация пегилированного ИФН- α , рибавирина и софосбувира (вариант 1) представляется более эффективной и с более короткой продолжительностью

стью, чем комбинация софосбувира и рибавирина (вариант 2), который не является оптимальным у пациентов с циррозом и которые ранее не ответили на ИФН- α и рибавирин. Хотя мало данных, сочетание софосбувира и даклтасвира, с или без рибавирина, является привлекательным безинтерфероновым вариантом для пациентов, инфицированных генотипом 3HCV. В условиях, когда ни один из этих вариантов не доступен, сочетание пегилированного ИФН- α и рибавирина остается приемлемым.

Генотип 3, вариант 1

- Пациентов, инфицированных HCV генотипом 3, можно лечить с помощью комбинации пегилированного ИФН- α еженедельно и рибавирина на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно), а также софосбувиром ежедневно (400 мг) 12 недель (Рекомендация A2)

Генотип 3, вариант 2

- Пациентов, инфицированных HCV генотипом 3, можно лечить рибавирином на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно), а также софосбувиром ежедневно (400 мг) 24 недели (Рекомендация A2)

- Эта терапия не является оптимальным решением для пациентов с опытом лечения с циррозом, которым должен быть предложен альтернативный вариант лечения (Рекомендация A2)

Генотип 3, вариант 3

- Пациентов, инфицированных HCV генотипом 3, можно лечить с помощью безинтерферонового сочетания софосбувира ежедневно (400 мг) и даклтасвира ежедневно (60 мг) 12 недель у нелеченных пациентов или 24 недели у больных с опытом лечения (ожидая данных на 12 неделе терапии у пациентов с опытом лечения) (Рекомендация B1)

- Предварительные результаты не указывают на существенное влияние добавления рибавирина в этой схеме. Однако, добавление рибавирина ежедневно на основе массы тела (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно) следует рассматривать у пациентов с предикторами плохого ответа на терапию, особенно у ранее не ответивших и / или пациентов с циррозом (Рекомендация B1)

Лечение генотипа 4 HCV

Шесть вариантов лечения доступны для пациентов, инфицированных HCV генотипом 4, в том числе ИФН / рибавирин содержащие и схемы без ИФН. Тройная комбинация пегилированного ИФН- α , рибавирина и софосбувира (вариант 1) является наиболее эффективным и простым в использовании ИФН-содержащим вариантом, без риска селекции устойчивых вирусов в случае неэффективности лечения. Сочетание софосбувира и симепревира с или без рибавирина (вариант 5) и комбинации софосбу-

вир и даклтасвир с или без рибавирина (вариант 6) является привлекательным, но данных в отношении этих комбинаций не хватает у пациентов, инфицированных HCV генотипом 4. В случаях, когда ни один из этих вариантов не доступен, сочетание пегилированного интерферона- α и рибавирина остается приемлемым.

Генотип 4, вариант 1

- Пациентов, инфицированных HCV генотипом 4, можно лечить с помощью комбинации пегилированного ИФН- α еженедельно и рибавирина на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно), а также софосбувира ежедневно (400 мг) 12 недель (Рекомендация B1)

Генотип 4, вариант 2

- Пациентов, инфицированных HCV генотипом 4, можно лечить с помощью комбинации пегилированного ИФН- α еженедельно и рибавирина на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно), а также симепревира ежедневно (150 мг) (Рекомендация B1)

- Симепревивр следует вводить 12 недель в сочетании с пегилированным ИФН- α и рибавирином. Пегилированный ИФН- α и рибавирин далее следует вводить отдельно еще 12 недель (общая продолжительность лечения 24 недели) у не леченных больных и до рецидива, в том числе пациентов с циррозом, еще 36 недель (общая продолжительность лечения 48 недель) при предыдущем частичном и нулевом ответе, в том числе у пациентов с циррозом (Рекомендация B1)

- Уровни РНК HCV должны контролироваться на фоне лечения. Лечение должно быть прекращено, если уровень РНК HCV > 25 МЕ / мл на 4-й неделе лечения, 12 или 24 неделе (Рекомендация A2)

Генотип 4, вариант 3

- Пациентов, инфицированных HCV генотипа 4, можно лечить с помощью комбинации пегилированного ИФН- α еженедельно и рибавирина на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно), а также даклтасвира (60 мг) 24 недели (Рекомендация B1)

- Даклтасвир следует вводить 12 недель в сочетании с пегилированным ИФН- α и рибавирином. Даклтасвир должен быть продолжен в сочетании с пегилированным ИФН- α и рибавирином еще 12 недель (общая продолжительность 24 недель) у пациентов, которые не достигают уровня РНК HCV < 25 МЕ / мл через 4 недели и необнаруживаемого уровня на 10 неделе. Пегилированный ИФН- α и рибавирин должны быть продолжены в период от 12 и 24 недели (общая продолжительность 24 недель) у пациентов, которые достигли уровня РНК HCV < 25 МЕ / мл на 4-й неделе и необнаруживаемого уровня на 10 неделе (Рекомендация B1)

Генотип 4, вариант 5

Пациентов, инфицированных HCV генотипа 4, которые не переносят ИФН, можно лечить рибавирином на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно), а также софосбувиром ежедневно (400 мг) 24 недели (Рекомендация C2)

Генотип 4, вариант 5

- Пациентов, инфицированных HCV генотипа 4, можно лечить с помощью безинтерферонового сочетания софосбувира ежедневно (400 мг) и симепревира ежедневно (150 мг) 12 недель (Рекомендация B2)

- Нет данных о влиянии добавления рибавирина в этой схеме. Однако, добавление рибавирина на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно) следует рассматривать у пациентов с предикторами плохого ответа на терапию, особенно у ранее не ответивших и / или пациентов с циррозом печени (Рекомендация B2)

Генотип 4, вариант 6

- Пациентов, инфицированных HCV генотипа 4, можно лечить с помощью безинтерферонового сочетания софосбувира ежедневно (400 мг) и даклатасвира ежедневно (60 мг) 12 недель для нелеченных пациентов или 24 недели у больных с опытом лечения (ожидая данных на 12 неделе терапии у пациентов с опытом лечения) (Рекомендация B2)

- Нет данных о влиянии добавления рибавирина в этой схеме. Однако, добавление рибавирина на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или >75 кг, соответственно) следует рассматривать у пациентов с предикторами плохого ответа на терапию, особенно у ранее не ответивших и / или пациентов с циррозом печени (Рекомендация B2)

Лечение генотипа 5 или 6 HCV

Единственным вариантом лечения для пациентов, инфицированных генотипами HCV 5 или 6, является тройная комбинация пегилированного ИФН-α, рибавирина и софосбувира. Пациенты, которые не переносят ИФН-α терапию должны получать комбинацию софосбувира и рибавирина. В условиях, когда ни один из этих вариантов не доступен, сочетание пегилированного ИФН-α и рибавирина остается приемлемым.

Генотип 5 или 6, вариант 1

- Пациентов, инфицированных генотипом 5 или 6 HCV, следует лечить сочетанием пегилированного ИФН-α еженедельно и рибавирина на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг в больных <75 кг или >75 кг, соответственно), а также софосбувира ежедневно (400 мг) 12 недель (Рекомендация B1)

Генотип 5 или 6, вариант 2

- Пациентов, инфицированных генотипом 5 или 6 HCV, которые не переносят ИФН, можно лечить рибавирином на основе массы тела ежедневно (1000 или 1200 мг у больных <75 кг или >75 кг, соответственно), а также софосбувиром ежедневно (400 мг) 24 недели (Рекомендация C2)

Наблюдение за ходом лечения

Мониторинг эффективности лечения

- ПЦР в реальном времени с нижним пределом обнаружения <15 МЕ / мл должно быть использовано для мониторинга уровней РНК HCV во время и после терапии (Рекомендация A1)

- У пациентов, получавших тройную комбинацию пегилированного ИФН-α, рибавирина и софосбувира 12 недель, РНК HCV следует измерять в начале и на 4, 12 неделе (конец лечения), и через 12 или 24 недели после окончания терапии (Рекомендация A2)

- У пациентов, получавших тройную комбинацию пегилированного ИФН-α, рибавирина и симепревира (12 недель плюс 12 или 36 недель ПЭГ ИФН-α и рибавирина), РНК HCV следует измерять в начале исследования, на 4 неделе, 12-й неделе, 24 неделе (конец лечения у нелеченных и до рецидива), 48 неделе (конец лечения при частичном и нулевом ответе в анамнезе), через 12 или 24 недели после окончания терапии (Рекомендация A2)

- У пациентов, получавших тройную комбинацию пегилированного ИФН-α, рибавирина и даклатасвира 24 недели (12 недель плюс 12 недель только ПЭГ ИФН-α и рибавирина, или 24 недели тройной терапии), РНК HCV следует измерять в начале исследования, на 4 неделе, 10 неделе, 24 неделе (конец лечения), и 12 или 24 неделе после окончания терапии (Рекомендация A2)

- У пациентов, получавших режим без ИФН (софосбувир плюс симепревир с или без рибавирина 12 недель, софосбувир плюс даклатасвир с или без рибавирина 12 или 24 недель, софосбувир+ рибавирин 12 или 24 недели), РНК HCV следует измерять в начале исследования, на 2 неделе (оценка соблюдения), 4 неделе, 12 или 24 неделе (в конце лечения), и через 12 или 24 недель после окончания терапии (Рекомендация A2)

Правила для прекращения терапии

- При тройной комбинации ПЭГ ИФН-α, рибавирина и симепревира, лечение должно быть прекращено, если уровень РНК HCV ≥ 25 МЕ / мл на 4-й неделе лечения, 12 неделе или 24 неделе (Рекомендация A2)

- Правила отмены для других схем не были определены (Рекомендация A1)

Вирусологический ответ при тройной терапии

- При тройной комбинации пегилированного ИФН-α, рибавирина и даклатасвира, пациенты, ко-

торые не достигают уровня РНК HCV < 25 МЕ / мл через 4 недели и необнаруживаемого уровня к 10 неделе, должны получать 3 препарата 24 недели. У пациентов, достигших уровня РНК HCV < 25 МЕ / мл на 4-й неделе и необнаруживаемого уровня к 10 неделе следует прекратить дактасвир на 12 неделе и продлить терапию только пегилированным ИФН- α и рибавирином до 24-й недели (Рекомендация А2)

- Данная тактика не используется в других схемах лечения (Рекомендация А1)

Мониторинг безопасности лечения

- У пациентов, получивших пегилированный ИФН- α и рибавирин, следует оценивать клинические побочные эффекты при каждом визите, в то время как гематологические побочные эффекты должны быть оценены на 2 и 4 неделе терапии и в 4-8-недельном интервале после этого (Рекомендация А1)

- Функцию почек следует регулярно проверять у пациентов, получающих софосбувир (Рекомендация В1)

- Сыпь и повышение билирубина может наблюдаться при симепревири (Рекомендация А1)

- Должны контролироваться эффективность и токсичность препаратов, которые применяют по поводу сопутствующих заболеваний, и возможные лекарственные взаимодействия во время лечения (Рекомендация А1)

Меры по улучшению приверженности лечению

- Лечение гепатита должны быть назначено многопрофильной командой, с опытом работы в оценке HCV и терапии (Рекомендация А1)

- HCV инфицированные пациенты должны быть проинформированы о важности соблюдения для достижения УВО (Рекомендация А1)

- У пациентов с социально-экономическими трудностями и у мигрантов, социальная поддержка должна быть компонентом ведения HCV (Рекомендация В2)

- У лиц, которые активно употребляют инъекционные наркотики, доступ к соответствующим программам по снижению вреда является обязательным (Рекомендация А1)

- Пациентов следует рекомендовать воздерживаться от алкоголя во время противовирусной терапии. Пациенты с текущим потреблением алкоголя во время лечения должны получать дополнительную поддержку во время противовирусной терапии (Рекомендация А1)

- Лечение гепатита можно применяться также для пациентов, активно использующих наркотики, если они хотят получить лечение и способны и готовы поддерживать регулярные встречи. Кроме того, потенциал для лекарственных взаимодействий с участием предписанных и не прописанных лекарств необходимо учитывать (Рекомендация А1)

Лечение при отсутствии устойчивого вирусологического ответа

Пациенты, которые не достигли УВО по схеме, содержащей софосбувир, могут быть повторно пролечены с помощью комбинации софосбувира и симепревира (только генотипы 1 или 4), или сочетанием софосбувира и дактасвира (все генотипы) (Рекомендация В1)

- Пациенты, которые не достигли УВО по схеме, содержащей симепревири, телапревири или боцепревири могут быть пролечены комбинацией софосбувира и дактасвира (Рекомендация В1)

- Пациенты, которые не достигли УВО по схеме, содержащей дактасвира, могут быть повторно пролечены с помощью комбинации софосбувира и симепревира (только генотипы 1 или 4) (Рекомендация В1)

- Пациенты, которые не достигли УВО по схеме, содержащей софосбувир и симепревири могут быть повторно пролечены с помощью комбинации софосбувира и дактасвира (Рекомендация В1)

- Пациенты, которые не достигли УВО по схеме, содержащей софосбувир и дактасвир могут быть пролечены комбинацией софосбувира и симепревира (только генотипы 1 или 4) (Рекомендация В1)

- В качестве альтернативы пациенты, у которых не удалась ни одна из новых схем лечения, включая софосбувир, симепревири и / или дактасвир могут ждать, пока будет доступна новая комбинация лечения, если они не нуждаются в срочной терапии (Рекомендация В1)

Лечение больных с тяжелыми заболеваниями печени

Компенсированный цирроз печени

Пациентов с компенсированным циррозом следует лечить при отсутствии противопоказаний, в целях предотвращения кратко- и среднесрочных осложнений (Рекомендация А1)

Комбинированным схемам без ИФН следует отдавать предпочтение у пациентов с компенсированным циррозом (Рекомендация В1)

Если 12-24 недельный ИФН-режим на основе ДАА считается приемлемым у пациентов с компенсированным циррозом и функция печени хорошая и нет цитопении, эти пациенты могут лечиться как рекомендовано выше по генотипам (Рекомендация В1)

Пациенты с циррозом должны подвергаться регулярному мониторингу за ГЦК, независимо от УВО (Рекомендация А1)

Лечение особых групп

HBV ко-инфекция

Пациентов следует лечить по тем же схемам, по тем же правилам, что и HCV моно-инфицированных пациентов (Рекомендация В1)

- Если HBV выявляется в более значительных количествах, чем прежде, во время или после клиренса

HCV, одновременно показана терапия HBV аналогами нуклеозидов / нуклеотидов (Рекомендация B1)

Лечение больных с сопутствующими заболеваниями

- Пациенты на гемодиализе, особенно те, кто являются подходящими кандидатами для трансплантации почки, должны рассматриваться для противовирусной терапии (Рекомендация B1)

- Пациенты на гемодиализе должны получать схемы без ИФН, если возможно без рибавирина. Однако, нет данных по безопасной дозе и эффективности в этой группе, и неизвестно о необходимости коррекции доз для софосбувира, симепревира и даклатасвира. Таким образом, эти препараты следует использовать с особой осторожностью и софосбувир не следует назначать пациентам со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1.73 м² или с терминальной стадией почечной недостаточности, пока нет данных (Рекомендация B2)

- Лечение гепатита до трансплантации почки может избежать смерть у пациента после трансплантации, и может предотвратить HCV причины дисфункции почечного трансплантата. Где это возможно, противовирусная терапия должна предоставляться потенциальным реципиентам до трансплантации почки. Однако, нет данных по безопасной дозе и эффективности в этой группе, и неизвестно о необходимости коррекции доз для софосбувира, симепревира и даклатасвира. Таким образом, эти препараты следует использовать с особой осторожностью и софосбувир не следует назначать пациентам со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1.73 м² или с терминальной стадией почечной недостаточности, пока нет данных (Рекомендация B2)

- Пациенты с генотипом 2 HCV должны получать ежедневно рибавирин по массе тела (1000 или 1200 мг у пациентов < 75 кг или ≥ 75 кг, соответственно), и ежедневно софосбувир (400 мг), от 12 до 24 недель, ожидаются дополнительные данные по этой группе (Рекомендация B1)

- Пациентов с генотипом 1, 3, 4, 5 или 6 HCV можно лечить ежедневно софосбувир (400 мг), и еже-

дневно даклатасвир (60 мг), от 12 до 24 недель, с или без рибавирина ежедневно по массе тела (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥ 75 кг, соответственно), ожидаются дополнительные данные по этой группе (Рекомендация B1)

- Пациентов с генотипом HCV 1 или 4 можно лечить ежедневно софосбувир (400 мг), и ежедневно симепервир (150 мг), от 12 до 24 недель, с или без рибавирина ежедневно по массе тела (1000 или 1200 мг у пациентов < 75 кг или ≥ 75 кг, соответственно), ожидаются дополнительные данные по этой группе (Рекомендация B1)

- Не требуется коррекции дозы для такролимуса или циклоспорина с любой из этих комбинаций. Важен тщательный мониторинг (Рекомендация B1)

Лечение острого гепатита С

- Монотерапию пегилированным ИФН-α (пегилированный ИФН-2а, 180 мкг / неделю или пегилированный ИФН-2b, 1,5 мкг / кг / неделю) в течение 24 недель можно использовать у пациентов с острым гепатитом С, которая достигает УВО в 90% случаев (Рекомендация A1)

- Пегилированный ИФН-α (пегилированный ИФН-2а, 180 мкг / неделю или пегилированный ИФН-2b, 1,5 мкг / кг / неделю) должен использоваться с рибавирином по массе тела ежедневно (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥ 75 кг, соответственно) в течение 24 недель у пациентов с острым гепатитом С с ВИЧ-коинфекцией (Рекомендация B1)

- Несмотря на отсутствие данных, схемы без ИФН теоретически можно использовать у этих больных и, как ожидается могут достигать высоких уровней УВО. Те же самые дозы и продолжительность, как для пациентов с хроническим гепатитом С, должны быть использованы, пока новые данные не укажут на сокращение сроков лечения (Рекомендация B1)

Литература

1. J.M. Pawlotsky. EASL HCV recommendations, 2014 // *The International Liver Congress*[™] 2014, London.

2. EASL. *Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection*. *J. Hepatol* 2011;55:245-264.

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с вирусным гепатитом С

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Г. Шахбазиди

Данная статья представляет собой рекомендации по диагностике и лечению пациентов с вирусным гепатитом С, и основана на материалах Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2014) по этому вопросу.

Вирус гепатита С (ВГС, HCV) является одним из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Долгосрочные эффекты инфекции HCV сильно варьируют, начиная от минимальных гистологических изменений до обширного

фиброза и цирроза с или без гепатоцеллюлярной карциномы. Количество хронически инфицированных лиц во всем мире, по оценкам, около 160 млн. человек, большинство из них не знают о своей инфекции. Реализация расширенных критериев для скрининга на ВГС является предметом дебатов среди различных заинтересованных сторон. Ведение пациентов с ВГС значительно расширилось в течение последних двух десятилетий, благодаря более четкому пониманию патофизиологии заболевания, а также в связи с развитием диагностических процедур и прогрессу в терапии и профилактике. Эти EASL Рекомендации по ведению пациентов с гепатитом С предназначены для врачей, а также пациентов и других заинтересованных лиц, в клиническом процессе с описанием оптимального ведения больных с острой и хронической инфекцией HCV. Эти рекомендации были одобрены EASL Governing Board.

Рекомендации были основаны, насколько это возможно, на данных существующих публикаций и презентаций на международных совещаниях, и, если доказательства были недоступны, личном опыте и мнением экспертов. Где это возможно, уровень доказательности и рекомендаций приведены. Опыт и рекомендации в этих руководящих принципах были оценены в соответствии с системой Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Clinical Practical Guidelines: Management of Hepatitis C

I.L. Klyarytskaya, E.I. Stilidi, G. Shakhbazidi

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide. The long-term impact of HCV infection is highly variable, ranging from minimal histological changes to extensive fibrosis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. The number of chronically infected persons worldwide is estimated to be about 160 million, but most are unaware of their infection. The implementation of extended criteria for screening for HCV, such as targeting birth cohorts, is a subject of major debate among different stakeholders. Clinical care for patients with HCV-related liver disease has advanced considerably during the last two decades, thanks to an enhanced understanding of the pathophysiology of the disease, and because of developments in diagnostic procedures and improvements in therapy and prevention.

These EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C are intended to assist physicians and other healthcare providers, as well as patients and other interested individuals, in the clinical process by describing the optimal management of patients with acute and chronic HCV infections. The recommendations were approved by the EASL Governing Board.

The Recommendations have been based as far as possible on evidence from existing publications and presentations at international meetings, and, if evidence was unavailable, the experts' personal experiences and opinion. Where possible, the level of evidence and recommendation are cited. The evidence and recommendations in these guidelines have been graded according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system.