

Рекомендації EASL по лечению гепатита С (2014)

Краткий обзор ключевых положений

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) в апреле 2014 г. опубликовала рекомендации по лечению гепатита С, в которых обновленные положения сформулированы с учетом данных новых рандомизированных контролируемых исследований. Как и в предыдущем руководстве, вышедшем в 2013 г., каждой рекомендации присвоен уровень доказательств в соответствии с качеством использованных данных (А – высокий, В – средний, С – низкий) и проведена градация положений в зависимости от их силы (сильная рекомендация – 1, слабая рекомендация – 2).

Диагноз хронической HCV-инфекции

Мнение экспертов EASL относительно диагностики хронической HCV-инфекции осталось неизменным: диагноз хронического гепатита С основывается на определении антител к HCV и выявлении РНК HCV, при этом учитывается наличие клинических признаков хронического гепатита, повышение уровня аминотрансфераз или выявление характерных гистологических изменений. Диагностическим тестом первой линии остается определение антител к HCV (А1); в случае их выявления необходимо воспользоваться чувствительным молекулярным методом диагностики с нижним порогом обнаружения <15 международных единиц (МЕ)/мл для выявления РНК HCV (А1). В руководстве указывается, что при подозрении на острый гепатит С или у больных с ослабленным иммунитетом определение РНК HCV должно являться частью инициального обследования (А1). Пациенты, положительные по антителам к HCV и отрицательные по РНК HCV, должны быть повторно обследованы через 3 мес на наличие вирусной РНК для подтверждения истинного выздоровления (А1).

Цель и конечные точки терапии HCV

Еще несколько положений нового руководства полностью согласуются с тезисами предыдущих рекомендаций. Целью терапии по-прежнему является полная эрадикация HCV-инфекции для предупреждения развития осложнений (HCV-индуцированного повреждения печени и внепеченочных заболеваний, включая фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), а также смерти). Конечной точкой лечения считается достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), определяемого как отсутствие РНК HCV к 12-й или 24-й неделе после окончания терапии (А1). Рассматривая целесообразность назначения противовирусной терапии пациентам с циррозом печени, эксперты EASL, с одной стороны, указывают на замедление скорости декомпенсации заболевания и снижение вероятности возникновения ГЦК после эрадикации HCV, а с другой – настаивают на продолжении скрининга ГЦК в этой популяции больных даже после элиминации HCV (А1).

Обследование перед началом терапии

Согласно новым рекомендациям EASL перед началом лечения необходимо установить причинно-следственную связь между HCV-инфекцией и заболеванием печени (А1), исключив другие возможные этиологические факторы повреждения гепатоцитов (HBV, HIV, злоупотребление алкоголем, аутоиммунные и метаболические заболевания печени, токсическое действие препаратов); следует оценить влияние сопутствующей патологии на прогрессирование заболевания печени и постараться скорректировать ее (А1). Также важными являются оценка степени тяжести поражения печени и выявление пациентов с циррозом печени, так как данные факты могут повлиять на прогноз и выбор схемы терапии (А1). Эксперты EASL настаивают на том, что выявление и количественное определение РНК HCV должны проводиться с помощью чувствительного метода с нижним пределом обнаружения <15 МЕ/мл (А1), а первоначальная оценка стадии фиброза может выполняться с использованием неинвазивных методов, тогда как в случаях неясной или вероятно сочетанной этиологии следует прибегнуть к биопсии печени (А1). К обязательному обследованию перед началом лечения относится также определение генотипа HCV, а для носителей 1 генотипа вируса – установление еще и подтипа (1a/1b) (А1); количественное определение РНК HCV показано пациентам, которым может быть проведена противовирусная терапия. В новом руководстве EASL подчеркивается, что в связи с появлением новых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) исследование генетических характеристик организма-хозяина посредством генотипирования IL28B полностью утратило свою значимость (А1).

Противопоказания к проведению терапии

Эксперты EASL подчеркивают, что лечение хронического гепатита С при помощи пегилированного интерферона альфа (Peg IFN α) и рибавирина абсолютно противопоказано больным, страдающим неконтролируемой депрессией, психозами и эпилепсией; беременным и парам, не соблюдающим адекватную контрацепцию; пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, включая патологию почек, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, декомпенсацию со стороны печени. Применение IFN α не рекомендовано при абсолютном числе нейтрофилов <1500/мм³ и/или количестве тромбоцитов <90 000/мм³.

Согласно рекомендациям EASL разрешенные к применению ПППД выгодно отличаются от Peg IFN α и рибавирина, так как на территории Европейского союза к 2014 г. абсолютные противопоказания к назначению ПППД еще не зарегистрированы.

Показания к лечению. Кого следует лечить?

В новых рекомендациях EASL расширены показания к лечению хронического гепатита С. В настоящее время проведение противовирусной терапии показано не только пациентам с компенсированным хроническим заболеванием печени, индуцированным HCV, не получавшим ранее специфического лечения, но и больным, принимавшим противовирусные препараты, желающим лечиться и не имеющим противопоказаний к приему препаратов (А1). Перечисляя группы пациентов, которым показано этиотропное лечение, эксперты EASL указывают, что больные с выраженным фиброзом (F3-F4 по шкале METAVIR) терапия должна быть назначена безотлагательно (А1), лицам с признаками умеренного фиброза (F2 по шкале METAVIR) терапия показана (А2), тогда как у пациентов без признаков фиброза печени или с незначительной выраженностью ступенчатых некрозов (F0-F1 по шкале METAVIR) показания, а также сроки начала терапии могут быть индивидуализированы (А1). В новых рекомендациях подчеркивается, что даже больных с декомпенсированным циррозом, находящихся в списке ожидания трансплантации печени, необходимо рассматривать как кандидатов на лечение, правда, в этом случае желательно использовать режимы терапии без назначения IFN α , в идеальном случае – и без рибавирина (А1).

Рекомендованные лекарственные средства

В отличие от клинических рекомендаций (2013), предусматривавших применение Peg IFN α , рибавирина в комбинации с теллапревиром и боцепревиром, в руководстве EASL (2014) главная роль отводится новым ПППД (софосбувир, симепревир и даклатасвир), которые назначаются с/без Peg IFN α и рибавирина.

Несмотря на использование новых препаратов, обладающих выраженным противовирусным действием, дозы и схемы введения Peg IFN α (Peg IFN α_2a – 180 мкг/нед, Peg IFN α_2b – 1,5 мкг/кг/нед), а также рибавирина (1000 или 1200 мг/сут у больных с массой тела <75 кг или ≥ 75 кг соответственно) остались неизменными.

Описывая особенности применения софосбувира, эксперты EASL рекомендуют назначать этот препарат ежедневно в дозе 400 мг (1 таблетка) 1 раз в день, при этом в рекомендациях отмечается хороший профиль переносимости препарата и перечисляются возможные побочные действия (при одновременном приеме с рибавирином: головная боль и усталость; при комбинации с IFN α и рибавирином: усталость, головная боль, тошнота, бессонница, анемия). Софосбувир не следует назначать сочетанно с такими индукторами Р-гликопротеина, как рифампицин, карбамазепин, феноитоин, зверобой обыкновенный, так как эти препараты снижают концентрацию софосбувира в плазме крови.

Согласно рекомендациям EASL симепревир следует назначать ежедневно в дозе 150 мг (1 капсула) 1 раз в день. Как правило, пациенты хорошо переносят терапию симепревиrom. Побочные реакции (сыпь, фотосенсибилизация, зуд и тошнота) чаще возникают у больных, принимающих симепревир сочетанно с IFN α и рибавирином. Среди препаратов, противопоказанных к назначению при приеме симепревира, эксперты EASL назвали антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, феноитоин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин, рифампицин, рифабутин, рифапентин), системные противогрибковые средства (итраконазол, кетоконазол, посаконазол, флуконазол, вориконазол), а также дексаметазон, цизаприд, лекарственные травы (расторопшу, зверобой), антиретровирусные препараты (эфавиренз, делавирдин, этравирин, невирапин).

По мнению экспертов EASL, даклатасвир необходимо назначать ежедневно в дозе 60 мг (1 таблетка) 1 раз в день. В целом больные достаточно хорошо переносят прием даклатасвира; в некоторых случаях терапия этим ПППД может сопровождаться усталостью, головной болью и тошнотой.

Обновленные рекомендации EASL основаны на ранее опубликованных в 2011 г., поэтому многие положения сохраняются без изменений. В частности, двойная терапия остается стандартом лечения для пациентов с инфекциями другого генотипа, кроме генотипа 1, и для некоторых пациентов с инфекциями генотипа 1.

Потенциальная роль двойной терапии у пациентов с инфекцией генотипа 1

Двойная терапия может быть целесообразна для некоторых больных, ранее не получавших лечение, с исходными предикторами высокой вероятности достижения быстрого вирусологического ответа (БВО) и УВО в отношении терапии Peg IFN α /рибавирин. Следует учитывать экономичность и лучшую переносимость двойной терапии. Кроме того, у некоторых пациентов могут быть сопутствующие заболевания, требующие медикаментозного лечения, которое может привести к неблагоприятному взаимодействию между лекарственными средствами и ингибиторами протеаз первого поколения.

В базовых клинических исследованиях для регистрации терапии Peg IFN α /рибавирин УВО был достигнут у 46 и 42% пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1, при получении пегилированного IFN α_2a или пегилированного IFN α_2b и рибавирина соответственно. Частота УВО у таких больных была немного выше в Европе, чем в США. Эти результаты были подтверждены исследованием IDEAL для сравнения двух одобренных режимов лечения в США: 41% пациентов достигли УВО при приеме пегилированного IFN α_2a (180 мкг/нед) в комбинации с рибавирином (1,0-1,2 г/сут) в течение 48 нед по сравнению с 40% больных, получавших пегилированный IFN α_2b (1,5 мкг/кг/нед) в комбинации с рибавирином (0,8-1,4 г/сут) в течение такого же периода (частота УВО незначительно изменилась).

Кроме пациентов, у которых могут быть противопоказания к лечению ингибиторами протеаз, двойная терапия Peg IFN α /рибавирин может обеспечить очень высокие показатели УВО в выборке больных с инфекциями, крайне чувствительными к IFN α , что может сэкономить расходы и предотвратить дополнительные побочные эффекты, связанные с лечением ингибиторами протеаз. Например, post hoc анализ в подгруппе продемонстрировал, что у пациентов с HCV генотипа 1 с благоприятным генотипом IL28B двойная терапия обеспечила показатели УВО, подобные тройной терапии с применением боцепревира. Это также касалось больных, достигших БВО в течение 4-недельной вводной фазы приема Peg IFN α /рибавирин. Теллапревир также можно применять в течение 4-недельного вводного периода двойной терапии, вероятно, у пациентов с благоприятным генотипом IL28B. В такой ситуации достижение БВО может оправдать продолжение двойной терапии Peg IFN α /рибавирин без добавления теллапревира. В этой высокочувствительной к IFN α категории больных основным преимуществом тройной терапии является сокращение общей длительности лечения до 24 нед при теллапревиродержащем режиме и до 28 нед при боцепревиродержащем режиме. При двойной терапии ее продолжительность следует сокращать лишь в том случае, если исходные уровни РНК HCV <400 000 МЕ/мл, БВО достигнут и отсутствуют какие-либо другие предикторы неблагоприятного исхода лечения.

На рис. 1 и 2 представлены алгоритмы двойной терапии Peg IFN α /рибавирин в зависимости от ответа у пациентов с разными генотипами HCV.

Снижение дозы во время лечения

В рекомендациях предусматривается возможность уменьшения дозы Peg IFN α при развитии тяжелых побочных эффектов (появлении клинических симптомов тяжелой депрессии, абсолютном числе нейтрофилов <750/мм³, количестве тромбоцитов <50 000/мм³). В таком случае возможно постепенное снижение дозы IFN α_2a со 180 до 135 мкг/нед, а затем и до 90 мкг/нед; доза IFN α_2b уменьшается с 1,5 до 1,0 мкг/кг/нед, а при необходимости – до 0,5 мкг/кг/нед. Эксперты указывают, что терапия Peg IFN α должна быть прекращена при

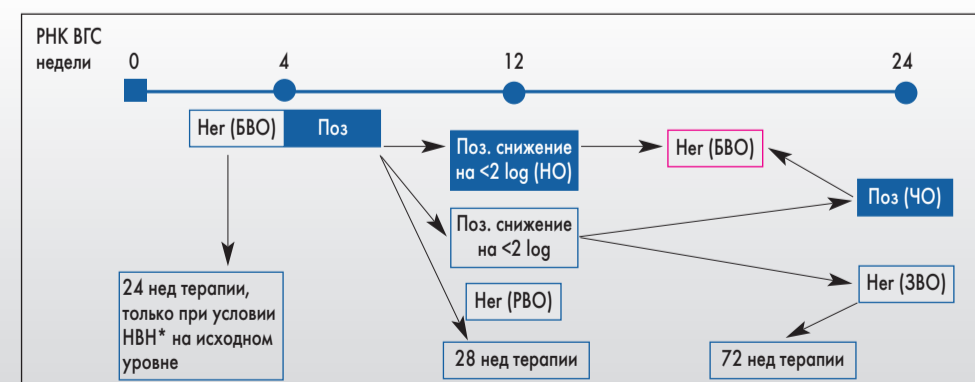


Рис. 1. Терапия в зависимости от ответа у пациентов с инфекцией генотипа 1, получающих двойную терапию Peg IFN α /рибавирин (также применяется к генотипу 4 при доказательствах уровня В2. БВО – замедленный вирусологический ответ; РВО – ранний вирусологический ответ; Her. – РНК HCV не выявлено; НО – нулевой ответ; Поз. – РНК HCV выявлено; ЧО – частичный ответ; Тх – терапия; *НВН [низкая вирусная нагрузка] <400 000-800 000 МЕ/мл.

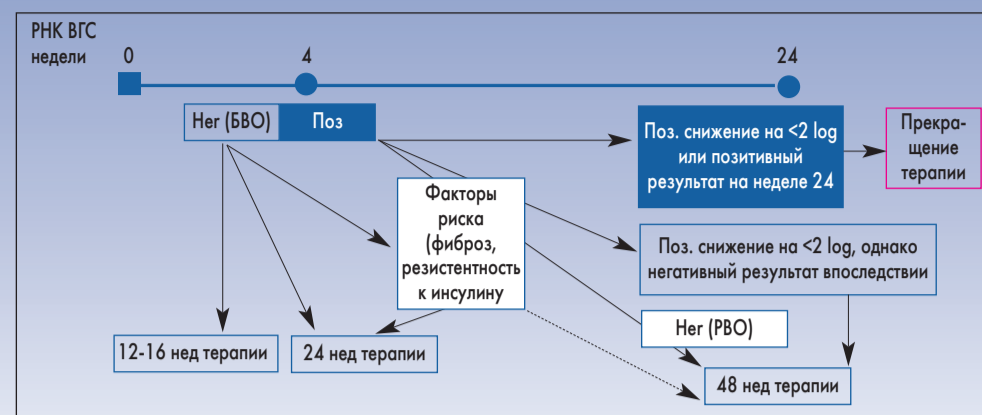


Рис. 2. Терапия в зависимости от ответа у пациентов с генотипами 2 и 3, получающими двойную терапию Peg IFN α /рибавирин (также касается генотипов 5 и 6, за исключением 12-16 нед, при доказательствах уровня С2)

БВО – замедленный вирусологический ответ; РВО – ранний вирусологический ответ; РИ – резистентность к инсулину; * Маргинально менее эффективно вследствие более высокой частоты рецидива, особенно для G3 с высокой вирусной нагрузкой.

выраженной депрессии, количестве нейтрофилов $<500/\text{мм}^3$, уровне тромбоцитов $<25\,000/\text{мм}^3$. Если при применении рибавирина развилась выраженная анемия (гемоглобин $<10\text{ г/дл}$), то дозу препарата следует постепенно снижать по 200 мг за 1 раз; терапия рибавирином должна быть прекращена при уровне гемоглобина $<8,5\text{ г/дл}$. Показанием к незамедлительному прекращению лечения является развитие тяжелого гепатита (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 10 раз превышает норму), тяжелой бактериальной инфекции любой локализации.

Рассматривая меры по улучшению приверженности к лечению, эксперты EASL указывают, что полная приверженность к терапии ассоциирована с высокой вероятностью достижения УВО, тогда как субоптимальная приверженность ведет к вирусологическому провалу, рецидиву заболевания, появлению новых резистентных штаммов вируса. Именно поэтому эксперты настаивают на необходимости объяснения пациентам важности соблюдения всех врачебных рекомендаций для достижения УВО (A1). Рекомендуется перед началом терапии проинформировать пациентов о возможных побочных эффектах (для схем с IFN и рибавирином) и рассказать о мерах борьбы с ними (прием антипиретиков, анальгетиков или антидепрессантов). Эксперты настоятельно советуют пациентам воздерживаться от приема алкогольных напитков во время проведения противовирусной терапии (A1). В рекомендациях также рассматривается возможность лечения HCV-инфекции у пациентов, активно принимающих наркотические препараты, при условии, что они хотят получать лечение и способны регулярно являться на врачебные осмотры (A1).

Данные исследований III фазы об эффективности теллапревира и боцепревира у пациентов с инфекцией генотипа 1, ранее не получавших лечения

В исследованиях III фазы боцепревира и теллапревира у пациентов с HCV генотипа 1, ранее не получавших лечения, режимы тройной терапии обеспечили более высокие показатели УВО, чем при двойной терапии Peg IFN α /рибавирин.

В исследовании SPRINT-2 с применением боцепревира все пациенты сначала получили 4 нед вводного лечения Peg IFN α /рибавирин, дальнейшая терапия определялась рандомизацией и проводилась в одной из 3 групп. Пациенты группы 1 (контрольной) получали дополнительно 44 нед Peg IFN α /рибавирин в комбинации с плацебо. Группа 2 (в зависимости от ответа на боцепрепир) получила Peg IFN α /рибавирин в комбинации с боцепрепиром 800 мг 3 р/сут. Длительность лечения определялась вирусологическим ответом, поэтому пациенты, у которых были неопределяемые уровни РНК HCV на 8-й и 24-й неделях, прекращали прием всех препаратов до 28-й недели, а пациенты, у которых были определяемые уровни РНК HCV в любой точке времени в период с 8-й по 24-ю неделю, прекращали прием боцепревира на 28-й неделе, однако продолжали прием Peg IFN α /рибавирина в течение всего курса 48 нед. Группа 3 (фиксированная продолжительность приема боцепревира) получила 44 нед лечения Peg IFN α /рибавирин в комбинации с боцепрепиром. Частота достижения УВО в трех группах представлена на рисунке 3.

Теллапревир у ранее не получавших лечения пациентов был изучен в 2 исследованиях III фазы – ADVANCE и ILLUMINATE. В исследовании ADVANCE принимали участие пациенты, ранее не получавшие лечения, которых рандомизировали в 3 группы: группа 1 (контрольная, PR) получала Peg IFN α /рибавирин в комбинации с плацебо в течение 48 нед. Группа 2 (T8PR) получила 8 нед тройной терапии теллапревиром 750 мг каждые 8 ч в комбинации

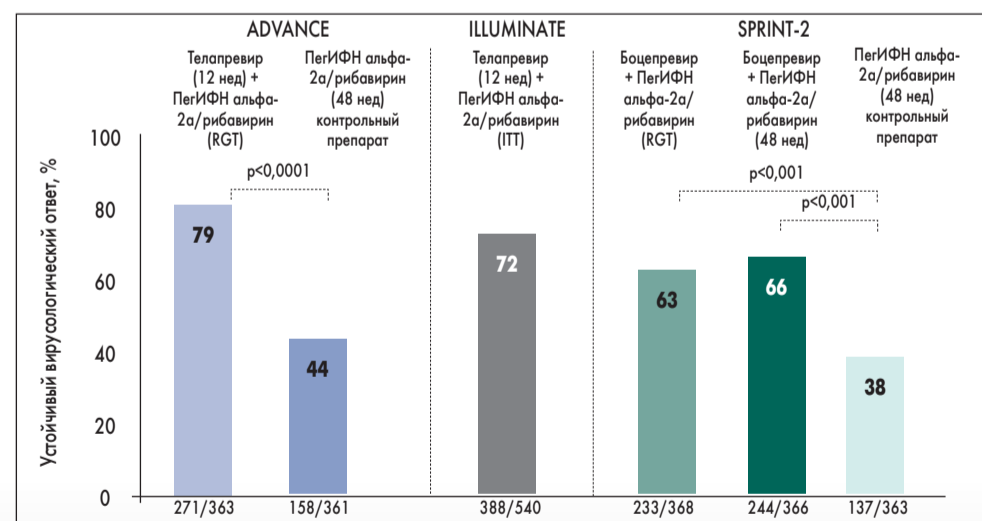


Рис. 3. Эффективность тройной терапии теллапревиром или боцепрепиром у пациентов с хронической HCV, ранее не получавших лечения (адаптировано по I.M. Jacobson et al. *Hepatology*, – 2010; K.E. Sherman et al., *Hepatology*, – 2010; F. Poordad et al. *N. Engl. J. Med.* – 2011)

с Peg IFN α /рибавирин с последующим приемом Peg IFN α /рибавирин в зависимости от ответа. Группа 3 (T12PR) получила 12 нед тройной терапии теллапревиром 750 мг каждые 8 ч в комбинации с пегИФН/РБВ с последующим приемом Peg IFN α /рибавирин в зависимости от ответа. Результаты лечения в исследовании представлены на рисунке 3.

Данные ADVANCE послужили основой для оптимизации исследования ILLUMINATE III фазы, в дизайне которого использовали метод рандомизации для оценки относительной пользы для пациентов, достигших рБВО вследствие 12 нед приема теллапревира в комбинации с Peg IFN α /рибавирин либо с 12 или 36 нед двойной терапии Peg IFN α /рибавирин. Результаты лечения также представлены на рисунке 3.

Схемы лечения для разных групп пациентов

Приступая к описанию особенностей терапии различных групп пациентов, эксперты EASL отмечают, что показания к выбору препарата зависят от генотипа и подтипа HCV, тяжести поражения печени, результатов предыдущего лечения, а показания к назначению противовирусной

терапии у HCV/HIV-коинфицированным больным идентичны показаниям к применению HCV-моноинфицированных пациентов (A1). В рекомендациях указывается, что у HIV-коинфицированных больных используются те же режимы лечения, что и у пациентов, не имеющих подобной сопутствующей патологии (A1). Перечисляя терапевтические нюансы применения ППД у этой популяции больных, эксперты EASL подчеркивают, что у HIV-инфицированных пациентов, получающих атазанавир/ритонавир, суточная доза даклатавира должна быть уменьшена до 30 мг/сут, а у лиц, принимающих эфавиренз, ее следует увеличить до 90 мг/сут (B2). В то же время не рекомендуется назначать эфавиренз, делавирдин, этравирин, неврирапин, ритонавир и даклатавира с/без рибавирина (6-й вариант) представляются наиболее оптимальными схемами лечения, не содержащими IFN α .

В новых рекомендациях последовательно описываются возможные схемы лечения для каждого генотипа и дается краткая характеристика каждой из них.

Лечение 1 генотипа HCV-инфекции (см. приложение)

В настоящее время для пациентов, инфицированных 1 генотипом HCV, разработано и апробировано 6 схем лечения. Несмотря на существенные различия в стоимости каждой из них, комбинация Peg IFN α , рибавирина и софосбувира (1-й вариант) является наиболее эффективной и простой. Сочетание софосбувира и симепревира с/без рибавирина (5-й вариант) и комбинация софосбувира и даклатавира с/без рибавирина (6-й вариант) представляются наиболее оптимальными схемами лечения, не содержащими IFN α .

Лечение 2 генотипа HCV-инфекции (см. приложение)

Наилучшим способом лечения пациентов, инфицированных 2 генотипом, является комбинация софосбувира и рибавирина; если этот метод лечения недоступен, приемлемо назначение комбинации Peg IFN α и рибавирина.

Лечение 3 генотипа HCV-инфекции (см. приложение)

Наиболее эффективной схемой лечения для этого генотипа считается тройная комбинация Peg IFN α , рибавирина и софосбувира.

Лечение 4 генотипа HCV-инфекции (см. приложение)

В рекомендациях представлены 6 схем лечения больных, инфицированных 4 генотипом вируса. Наиболее эффективной и простой считается тройная комбинация Peg IFN α , рибавирина и софосбувира.

Лечение 5 и 6 генотипов HCV-инфекции (см. приложение)

Мониторинг эффективности терапии

Согласно рекомендациям мониторинг эффективности терапии основывается на определении уровня РНК HCV в динамике лечения (установление исходного уровня вирусии является обязательным). Эксперты EASL отмечают, что для получения сопоставимых результатов желательно использовать один и тот же метод определения РНК HCV и проводить его в одной и той же лаборатории. Для мониторинга уровня РНК HCV во время терапии и после лечения рекомендуется использовать метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с нижним пределом обнаружения $<15\text{ МЕ/мл}$ (A1).

В новых рекомендациях предусматриваются различные сроки оценки эффективности терапии, которые зависят от выбранного режима лечения. Так, при применении 12-недельной тройной терапии Peg IFN α , рибавирином и софосбувиром уровень РНК HCV необходимо определить на 4-й и 12-й неделе лечения (окончание терапии), а также через 12 или 24 нед после завершения лечения (A2).

Контроль эффективности тройной терапии Peg IFN α , рибавирином и симепрепиром проводится на 4, 12, 24-й неделе (окончание терапии у пациентов, ранее не получавших лечение, и у больных с рецидивом заболевания после предыдущей терапии) и 48-й неделе лечения (окончание терапии у пациентов, частично или полностью не ответивших на ранее проводимое лечение), а также через 12 или 24 нед после завершения лечения (A2).

При использовании тройной терапии Peg IFN α , рибавирином и даклатавиром уровень РНК HCV определяется на 4, 10, 24-й неделе лечения (окончание терапии), а также через 12 или 24 нед после завершения лечения (A2). Контроль эффективности любого режима, не содержащего Peg IFN α (софосбувир + симепрепир с/без рибавирина; софосбувир + даклатавир с/без рибавирина; софосбувир + рибавирин) проводится на 2-й (оценка приверженности), 4-, 12-й или 24-й неделе лечения (окончание терапии), а также через 12 или 24 нед после завершения лечения (A2).

В руководстве приводятся правила прекращения (нецелесообразности) терапии, которые относятся только к тройной комбинации Peg IFN α , рибавирина, симепревира: тройная терапия должна быть прекращена, если к 4-, 12-й или 24-й неделе лечения уровень РНК HCV $\geq 25\text{ МЕ/мл}$ (A2). Правила прекращения лечения для других режимов терапии не определены (A1).

В рекомендациях указывается, что терапия, модифицируемая в зависимости от вирусологического ответа, используется только для комбинации Peg IFN α , рибавирина, даклатавира. Если к 4-й неделе тройной терапии уровень РНК HCV не снизился $<25\text{ МЕ/мл}$, а к 10-й неделе РНК HCV не определялся, то необходимо продолжать прием всех трех препаратов на протяжении 24 нед. В случае если к 4-й неделе уровень РНК HCV $<25\text{ МЕ/мл}$, а к 10-й неделе РНК HCV не определялся, следует завершить прием даклатавира на 12-й неделе и продолжить терапию Peg IFN α , рибавирином в течение 24 нед (A2).

Описывая меры по мониторингу безопасности, эксперты EASL указывают, что оценка возможных побочных действий Peg IFN α и рибавирина должна проводиться при каждом визите, анализ крови необходимо проводить на 2-й и 4-й неделе терапии и повторять каждые 4 или 8 нед (A1); при приеме софосбувира рекомендуется регулярно оценивать функцию почек (B1).

Наблюдение за пациентами, достигшими УВО, после завершения лечения

В рекомендациях указывается, что через 48 нед после завершения лечения у пациентов без цирроза печени, достигших УВО, следует провести повторное определение АЛТ и РНК HCV; при нормальных значениях АЛТ и отсутствии РНК HCV таких больных можно снять с учета (C2). Пациенты с циррозом, достигшие УВО, должны проходить обследование на предмет наличия ГЦК каждые 6 мес с использованием ультразвукового исследования (B1).

Повторное лечение пациентов, не достигших УВО

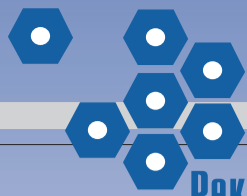
В новых рекомендациях предусмотрено несколько вариантов лечения больных, не достигших УВО. Пациентам с 1 и 4 генотипами HCV, у которых применение софосбувира оказалось неэффективным, показано назначение комбинации софосбувира и симепревира; больным с другими генотипами, также не ответившим на терапию софосбувиром, следует рекомендовать сочетанный прием софосбувира и даклатавира (B1). Пациентам, не достигшим УВО при применении симепревира, теллапревира или боцепревира, может быть назначена комбинация софосбувира и даклатавира (B1). В случае неэффективности двойной терапии с применением софосбувира и симепревира следует прибегнуть к комбинации софосбувира и даклатавира (B1). Больные с 1 и 4 генотипами HCV, не ответившие на режим терапии даклатавиром, могут быть пролечены комбинацией софосбувира и симепревира (B1); а при неэффективности сочетанного применения софосбувира и даклатавира у таких пациентов целесообразно использовать комбинацию софосбувира и симепревира (B1). В то же время эксперты EASL отмечают, что больные, не нуждающиеся в проведении ургентной противовирусной терапии и не достигшие УВО при применении режимов терапии с использованием софосбувира, симепревира и/или даклатавира, могут временно отказаться от повторного лечения и ожидать появления новых, более эффективных комбинаций (B1).

Опубликовано при поддержке ООО «Рош Украина».

UA.PEG.14.004

Подготовила Лада Матвеева

Приложение на стр. 26.



Приложение. Начало на стр. 24.

Таблица 1. Лечение 1 генотипа HCV-инфекции

Схема лечения (условия назначения)	Составляющие	Комментарии
1-й вариант	Комбинация Peg IFN α , рибавирин и софосбувир на протяжении 12 нед (A1)	
2-й вариант	Комбинация Peg IFN α , рибавирин и симепревира на протяжении 12 нед (A1)	Не рекомендуется пациентам с 1а подтипом HCV, имеющим мутацию Q80K, кодирующую последовательность NS3 протеазы (A2). После завершения 12-недельной терапии симепревиrom, Peg IFN α и рибавирином пациентам, ранее не получавшим лечения, а также больным с рецидивом заболевания рекомендуют продолжить квадротерапию Peg IFN α и рибавирином еще на протяжении 12 нед (общая длительность лечения – 24 нед); тогда как больным, не ответившим или частично ответившим на ранее проводимую терапию, прием данных препаратов необходимо продолжить еще на протяжении 36 нед (общая длительность лечения – 48 нед) (B1). Терапия должна быть прекращена, если к 4, 12-й или 24-й неделе лечения уровень РНК HCV ≥ 25 МЕ/мл (A2)
3-й вариант (подтип 1b)	Комбинация Peg IFN α , рибавирин и даклатасвира на протяжении 24 нед (B1)	Эта комбинация не может быть рекомендована пациентам с 1 генотипом, подтипом 1а (B1). Даклатасвир необходимо принимать на протяжении 12 нед совместно с Peg IFN α и рибавирином. Пациентам, у которых уровень РНК HCV к 4-й неделе лечения не достиг значений < 25 МЕ/мл, а к 10-й неделе не определялся, необходимо продолжить тройную терапию еще в течение 12 нед (общая длительность лечения – 24 нед); лицам, у которых уровень РНК HCV к 4-й неделе лечения достиг границы < 25 МЕ/мл, а к 10-й неделе не определялся, необходимо продлить прием Peg IFN α и рибавирин (без даклатасвира) еще на 12 нед (общая длительность лечения – 24 нед) (B2)
4-й вариант (непереносимость IFN α или наличие противопоказаний к его назначению)	Комбинация рибавирин и софосбувир на протяжении 24 нед (B2)	Эта комбинация должна быть использована только тогда, когда применение другого режима, не предусматривающего назначение IFN, невозможно (B2)
5-й вариант	Комбинация софосбувира и симепревира на протяжении 12 нед (B1)	Предварительные результаты не подтверждают преимуществ дополнительного включения рибавирин. В то же время применение рибавирин должно быть рассмотрено у пациентов с негативными прогностическими факторами вирусологического ответа, особенно у лиц, не ответивших на предыдущее лечение, и у больных циррозом (B1)
6-й вариант	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12 нед (для пациентов, не получавших ранее терапию) или в течение 24 нед (для больных, принимавших ранее Peg IFN α , рибавирин, телпревир или боцепревир) (B1)	Предварительные результаты не подтверждают преимуществ дополнительного включения рибавирин. В то же время применение рибавирин должно быть рассмотрено у пациентов с негативными прогностическими факторами вирусологического ответа, особенно у лиц, не ответивших на предыдущее лечение, и у больных циррозом (B1)

Таблица 2. Лечение 2 генотипа HCV-инфекции

Схема лечения (условия назначения)	Составляющие	Комментарии
1-й вариант	Комбинация рибавирин и софосбувира на протяжении 12 нед (A1)	У больных циррозом, ранее получавших лечение, длительность терапии может быть продлена до 16-20 нед
2-й вариант (больные циррозом и пациенты, ранее получавшие терапию)	Комбинация Peg IFN α , рибавирин и софосбувира в течение 12 нед (B1)	

Таблица 3. Лечение 3 генотипа HCV-инфекции

Схема лечения (условия назначения)	Составляющие	Комментарии
1-й вариант	Комбинация Peg IFN α , рибавирин и софосбувира на протяжении 12 нед (A2)	
2-й вариант	Комбинация рибавирин и софосбувира в течение 24 нед (A2)	Эта терапия субоптимальна для пациентов с циррозом, ранее принимавших терапию, которым должно быть предложено альтернативное лечение (A2)
3-й вариант	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12 нед (для пациентов, не получавших ранее терапию) или 24 нед (для больных, принимавших ранее лечение) (B1)	Предварительные результаты не подтверждают преимуществ дополнительного включения рибавирин. В то же время применение рибавирин должно быть рассмотрено у пациентов с негативными прогностическими факторами вирусологического ответа, особенно у лиц, не ответивших на предыдущее лечение, и у больных циррозом (B1)

Таблица 8. Противовирусная терапия у реципиентов паренхиматозных органов (кроме печени)

Генотип HCV	Схема лечения	Комментарии
2 генотип	Комбинация рибавирин и софосбувира на протяжении 12-24 нед (B1)	
1, 3, 4, 5, 6 генотипы	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12-24 нед \pm рибавирин (B1)	Не требуется коррекции дозировки такролимуса или циклоспорина. Показан тщательный мониторинг (B1)
1 и 4 генотипы	Комбинация софосбувира и симепревира на протяжении 12-24 нед \pm рибавирин (B1)	

Таблица 4. Лечение 4 генотипа HCV-инфекции

Схема лечения	Составляющие	Комментарии
1-й вариант	Комбинация Peg IFN α , рибавирин и софосбувира на протяжении 12 нед (B1)	
2-й вариант	Комбинация Peg IFN α , рибавирин и симепревира в течение 12 нед (B1)	После завершения 12-недельной тройной терапии симепревиrom, Peg IFN α и рибавирином, пациентам, ранее не получавшим лечение, а также больным с рецидивом заболевания рекомендуют продолжить квадротерапию Peg IFN α и рибавирином еще на протяжении 12 нед (общая длительность лечения – 24 нед); тогда как больным, не ответившим или частично ответившим на ранее проводимую терапию, прием данных препаратов необходимо продолжить еще в течение 36 нед (общая длительность лечения – 48 нед) (B1). Терапия должна быть прекращена, если к 4, 12-й или 24-й неделе лечения уровень РНК HCV ≥ 25 МЕ/мл (A2)
3-й вариант	Комбинация Peg IFN α , рибавирин и даклатасвира на протяжении 24 нед (B1)	Даклатасвир следует принимать на протяжении 12 нед совместно с Peg IFN α и рибавирином. Пациентам, у которых уровень РНК HCV к 4-й неделе лечения не достиг значений < 25 МЕ/мл, а к 10-й неделе не определялся, необходимо продолжить тройную терапию еще в течение 12 нед (общая длительность лечения – 24 нед); лицам, у которых РНК HCV к 4-й неделе лечения достиг уровня < 25 МЕ/мл, а к 10-й неделе не определялся, необходимо продлить прием Peg IFN α и рибавирин (без даклатасвира) еще на протяжении 12 нед (общая длительность лечения – 24 нед) (B1)
4-й вариант (непереносимость IFN α или наличие противопоказаний к его назначению)	Комбинация рибавирин и софосбувира на протяжении 24 нед (C2)	
5-й вариант	Комбинация софосбувира и симепревира на протяжении 12 нед (B2)	Предварительные результаты не подтверждают преимуществ дополнительного включения рибавирин. В то же время применение рибавирин должно быть рассмотрено у пациентов с негативными прогностическими факторами вирусологического ответа, особенно у лиц, не ответивших на предыдущее лечение, и у больных циррозом (B1)
6-й вариант	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12 нед (для пациентов, не получавших ранее терапию) или 24 нед (для больных, принимавших лечение ранее) (B2)	Предварительные результаты не подтверждают преимуществ дополнительного включения рибавирин. В то же время применение рибавирин должно быть рассмотрено у пациентов с негативными прогностическими факторами вирусологического ответа, особенно у лиц, не ответивших на предыдущее лечение, и у больных циррозом (B2)

Таблица 5. Лечение 5 и 6 генотипов HCV-инфекции

Схема лечения (условия назначения)	Составляющие
1-й вариант	Комбинация Peg IFN α , рибавирин и софосбувира на протяжении 12 нед (B1)
2-й вариант (непереносимость IFN α или наличие противопоказаний к его назначению)	Комбинация рибавирин и софосбувира в течение 24 нед (C2)

Таблица 6. Противовирусная терапия у пациентов с циррозом печени

Стадия цирроза/показание к трансплантации	Схема лечения	Комментарии
Стадия А по Чайлд-Пью/ГЦК	Комбинация рибавирин и софосбувира до трансплантации печени (A1)	
	Комбинация Peg IFN α , рибавирин и софосбувира на протяжении 12 нед (B1)	
	Комбинация рибавирин, софосбувира и даклатасвира на протяжении 12 нед перед трансплантацией (B1)	Только для пациентов с 1 и 4 генотипом HCV
Стадия В и С по Чайлд-Пью	Комбинация рибавирин и софосбувира до трансплантации печени (B1)	Назначение IFN противопоказано (B1). Терапия проводится в квалифицированных центрах под тщательным мониторингом
	Комбинация рибавирин, софосбувира и даклатасвира до трансплантации печени (B1)	Только для пациентов с 1 и 4 генотипом HCV. Терапия проводится в квалифицированных центрах под тщательным мониторингом

Таблица 7. Противовирусная терапия после трансплантации печени

Генотип HCV	Схема лечения	Комментарии
2 генотип	Комбинация рибавирин и софосбувира на протяжении 12-24 нед (B1)	
1, 3, 4, 5, 6 генотипы	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12-24 нед \pm рибавирин (B1)	Не требуется коррекции дозировки такролимуса или циклоспорина (B1)
1 и 4 генотипы	Комбинация софосбувира и симепревира на протяжении 12-24 нед \pm рибавирин (B1)	

Таблица 9. Противовирусная терапия у пациентов с гемоглобинопатиями

Генотип HCV	Схема лечения
2 генотип	Комбинация рибавирин и софосбувира на протяжении 12-24 нед (B2)
1, 3, 4, 5, 6 генотипы	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12 нед (для лиц, не получавших ранее терапию) или 24 нед (для больных, получавших лечение) (B2)
1 и 4 генотипы	Комбинация софосбувира и симепревира на протяжении 12 нед (B2)