

Руководство Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени: лечение инфекции вирусного гепатита С¹

Часть II²

4.5. Противопоказания к терапии

Лечение хронического гепатита С интерферонсодержащими режимами абсолютно противопоказано пациентам, не являющимся претендентами на трансплантацию печени, в следующих случаях: неконтролируемая депрессия, психоз или эпилепсия; неконтролируемое течение аутоиммунных заболеваний (класс В7 по классификации Чайлда — Пью или более); беременные женщины или пары с невозможностью соблюдать адекватную контрацепцию; тяжелые сопутствующие заболевания, такие как плохо контролируемая гипертензия, сердечная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет, хроническое обструктивное заболевание легких. Относительными противопоказаниями к лечению являются: отклонения в анализах крови (гемоглобин менее < 13 г/дл для мужчин и < 12 г/дл для женщин, количество нейтрофилов $< 1500/\text{мм}^3$, количество тромбоцитов < 90 тыс./мм³); уровень креатинина сыворотки $> 1,5$ мг/дл; выраженные проявления ишемической болезни сердца; нелеченные заболевания щитовидной железы. Несмотря на то, что декомпенсированные пациенты обычно не подлежат терапии, лечение больных с тяжелым поражением печени (цирроз класса В по Чайлду), показатели которых находятся ниже рекомендованных, может проводиться в специализированных центрах при тщательном мониторинге.

¹ Craxi A., Pawlotsky J.-M., Wedemeyer H., Bjoro R., Flisiak R., Forns X., Mondelli M., Peck-Radosavljevic M., Rosenberg W., Sarrazin C. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology.— 2011.— Vol. 55.— P. 245—264.

² Початок у № 6, 2011, с. 7—17.

Рекомендации

Пациенты с абсолютными противопоказаниями к общепринятым стандартам лечения не подлежат лечению (A1).

4.6. Показания к лечению: кого следует лечить?

Все не получавшие ранее лечение пациенты с компенсированным хроническим поражением печени, ассоциированным с HCV, готовые получать лечение и не имеющие противопоказаний к назначению пегилированного IFN- α или рибавирина, подлежат терапии независимо от исходного уровня АЛТ. Лечение должно быть начато у пациентов с тяжелым фиброзом (F3—F4 по шкале METAVIR) и настоятельно рекомендовано пациентам с умеренным фиброзом (F2). У пациентов с незначительным поражением печени, особенно с длительно существующей инфекцией, следует оценить степень пользы и риска, связанных с терапией, учитывая перспективу новых методов лечения и ожидаемую продолжительность жизни пациента.

Пациентам, инфицированным генотипом 1 HCV, у которых с первой попытки не удалось элиминировать HCV после предшествующей терапии IFN- α и рибавирином, не следует назначать тот же режим терапии в связи с тем, что частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) в таких случаях низкая (около 9—15 % для всех генотипов и 4—6 % для генотипа 1) [29, 39]. Такие пациенты должны ожидать разрешения на новые режимы комбинированной терапии, которые приводят к более высокой частоте УВО (примерно 30—60 %) в зависимости от типа предыдущего отрицательного ответа на терапию и стадии поражения печени [4].

Пациентам, инфицированным генотипом HCV, отличным от 1, у которых оказалась неэффектив-

ной предшествующая терапия IFN- α с/без рибавирин, может быть назначена повторная терапия пегилированным IFN- α и рибавирином с учетом отсутствия новых препаратов, активных против генотипов HCV, отличных от 1.

Рекомендации

1. Все не получавшие лечение пациенты с компенсированным заболеванием печени вследствие HCV подлежат терапии (A2).

2. Лечение следует начинать немедленно при тяжелом фиброзе (F3-F4 по шкале METAVIR). Настоятельно рекомендуется назначение лечения у пациентов с умеренным фиброзом (F2 по шкале METAVIR) (B2).

3. У пациентов с менее тяжелым поражением печени показания к терапии являются индивидуальными (C2).

4.7. Терапия первой линии

хронического гепатита С:

каковы рекомендации по лечению?

Терапия первой линии хронического гепатита С основана на использовании любого доступного из двух пегилированных IFN- α , который назначают еженедельно подкожно и ежедневного перорального приема рибавирин (A1). Пегилированный IFN- α 2a следует назначать в дозе 180 мкг 1 раз в неделю, а пегилированный IFN- α 2b — в зависимости от массы тела в дозе 1,5 мкг/кг массы тела в неделю. Доза рибавирин зависит от генотипа HCV. Пациенты, инфицированные генотипами 1 и 4–6 должны получать дозировку рибавирин в зависимости от массы тела — 15 мг/кг массы тела в сутки. Пациентам, инфицированным генотипами 2 и 3, можно назначать рибавирин в дозе 800 мг/сут, однако лицам с индексом массы тела более 25 кг/см² или с наличием факторов, предрасполагающих к низкому ответу (инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз или цирроз, пожилой возраст), рибавирин назначают в зависимости от массы тела, как при генотипах 1 и 4–6. Во время лечения пегилированным интерфероном IFN- α и рибавирином и в течение 6 мес после его окончания следует осуществлять строгий контроль рождаемости. Соотношение стоимость/эффективность для лечения пегилированным интерфероном IFN- α и рибавирином было оценено как целесообразное даже для ранних стадий фиброза [23, 51, 59].

Рекомендации

1. Комбинация пегилированного IFN- α и рибавирин внесена в общепринятые стандарты лечения для хронического гепатита С (A1).

2. Обе молекулы пегилированного IFN- α — IFN- α 2a (180 мкг один раз в неделю) и IFN- α 2b (1,5 мкг/кг массы тела один раз в неделю), могут быть использованы в комбинации с рибавирином.

3. Рибавирин следует назначать в зависимости от массы тела — в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки для генотипов 1 и 4–6 (A2) и в стандартной дозе 800 мг/сут для генотипов 2 и 3 (A2).

4. Пациенты с генотипами 2 и 3 и исходными факторами, предполагающими низкую вероятность ответа, должны получать рибавирин в зависимости от массы тела в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки (C2).

4.8. Мониторинг лечения

Мониторинг лечения включает мониторинг эффективности лечения и любых побочных эффектов.

Рекомендации

Пациенты, получающие лечение пегилированным IFN- α и рибавирином, подлежат наблюдению как минимум на 4-й и 12-й неделе после начала лечения, затем как минимум каждые 12 нед до конца лечения, как на предмет эффективности, так и на предмет побочных эффектов, а также через 24 нед после окончания лечения для оценки достижения УВО (C2) [18, 21, 32].

4.8.1. Мониторинг эффективности лечения

Мониторинг эффективности лечения основан на повторных определениях уровня HCV-РНК. Следует использовать чувствительные точные методы с широким диапазоном определяемых значений, в идеале — ПЦР в режиме реального времени. При контрольных визитах у всех пациентов нужно использовать тот же метод, в идеале — в той же лаборатории, для определения HCV-РНК для получения сопоставимых результатов [7, 45, 58].

Сокращенная (24-недельная) терапия показана пациентам с генотипом 1 и низким по сравнению с исходным уровнем HCV-РНК, а также с неопределяемым уровнем после 4 нед лечения. В настоящее время не существует соглашения по поводу дискриминационного уровня HCV-РНК, он варьирует между 400 тыс. и 800 тыс. МЕ/мл (lg5,6 — lg5,9 МЕ/мл) [15, 17, 18, 30, 32, 48, 60].

Для мониторинга эффективности лечения и принятия решения о продолжительности терапии проводят определение уровня HCV-РНК до начала терапии, на 4, 12 и 24-й неделе лечения, а также через 24 нед после окончания терапии для оценки УВО. Уровень АЛТ следует определять в те же контрольные точки, что и уровень HCV-РНК. Биохимический ответ (нормализация уровня АЛТ) обычно регистрируют через несколько недель после вирусологического.

Рекомендації

1. ПЦР в режимі реального часу з нижнім порогом визначення — 10–20 МЕ/мл вважається найкращим методом для моніторингу терапії (B1).

2. Низькі рівні HCV-RНК порівняно з початковими обумовлюють прийняття рішення про припинення лікування (B2). Дискримінуючі рівні HCV-RНК коливаються в діапазоні від 400 тис. до 800 тис. МЕ/мл (C2).

3. В час лікування визначення рівня HCV-RНК слід проводити на 4, 12 і 24-й тижні для можливої корекції лікування (A2).

4. Слід проводити оцінку вірусологічного відповіді в кінці лікування і через 24 тижні після закінчення лікування (A1).

4.8.2. Моніторинг безпеки лікування

Після ін'єкцій пегілірованого IFN- α зазвичай спостерігають гриппоподібні симптоми. Вони легко контролюються прийомом парацетамолу і мають тенденцію до ослаблення після 4–6 тижнів терапії.

При кожному візиті до пацієнта слід оцінювати наявність клінічних побічних ефектів, таких як сильна слабкість, депресія, подразливість, порушення сну, шкірні реакції, одышка. Гематологічні та біохімічні побічні ефекти пегілірованого IFN- α і рибавіріну включають нейтропенію, анемію, тромбоцитопенію, підвищення рівня АСТ. Ці параметри слід оцінювати на 1, 2 і 4-й тижні терапії, пізніше — з 4–8-тижневими інтервалами. Через кожні 12 тижнів терапії слід визначати рівень тиреостимулюючого гормону та вільного тироксину [33]. Рідкісні або важкі побічні ефекти включають судороги, бактеріальні інфекції, аутоімунні реакції, інтерстиціальне ураження легких, нейроретиніти, аплазію кісткового мозку або ідіопатичну тромбоцитопенію. Пацієнтів слід інформувати про ризик тератогенного ефекту рибавіріну та необхідності контрацепції протягом 6 міс після лікування.

Рекомендації

Токсичність лікування слід оцінювати на 2-й і 4-й тижні терапії, пізніше — з 4–8-тижневими інтервалами (C2).

4.9. Співпадіння дози в час лікування і правил припинення лікування

Дозу пегілірованого IFN- α слід знизити в разі важких побічних ефектів, таких як клінічні симптоми важкої депресії, зменшення абсолютної кількості нейтрофілів

нижче 750/мм³ або кількості тромбоцитів нижче 50 тис./мм³. Лікар може самостійно прийняти рішення про збереження або зменшення дози в подібних ситуаціях, однак необхідний ретельний моніторинг. При використанні пегілірованого IFN- α 2a, доза може бути зменшена з 180 до 135 мкг/тиждень, а потім до 90 мкг/тиждень, пегілірованого IFN- α 2b — з 1,5 до 1,0 мкг/кг маси тіла в тиждень, а потім до 0,5 мкг/кг маси тіла в тиждень. Лікування пегілірованим IFN- α слід припинити в разі вираженої депресії, зменшення абсолютної кількості нейтрофілів нижче 500/мм³ або кількості тромбоцитів нижче 25 тис./мм³. В разі наступного збільшення кількості нейтрофілів або тромбоцитів лікування може бути відновлено, однак з більш низькою дозою пегілірованого IFN- α . В разі розвитку вираженої анемії (гемоглобін < 10 г/дл) дозу рибавіріну слід поступово знизити на 200 мг за раз. Прийом рибавіріну слід припинити, якщо рівень гемоглобіну знизився нижче 8,5 г/дл. Альтернативою є застосування факторів росту як способу лікування супроводження високих доз пегілірованого IFN- α і/або рибавіріну (див. нижче) [1, 18, 19, 24, 32, 37, 47, 50].

Лікування слід негайно припинити в разі розвитку вираженого гепатиту (рівень АЛТ в 10 разів і більше вище норми, якщо такого не спостерігалося в початку лікування), а також в разі розвитку важкої бактеріальної інфекції будь-якої локалізації, незалежно від кількості нейтрофілів.

Рекомендації

1. Дозу пегілірованого IFN- α слід зменшити в разі зменшення абсолютної кількості нейтрофілів нижче 750/мм³ або кількості тромбоцитів нижче 50 тис./мм³. Лікування слід припинити в разі зменшення абсолютної кількості нейтрофілів нижче 500/мм³ або кількості тромбоцитів нижче 25 тис./мм³ або розвитку важкої неконтрольованої депресії (C2).

2. В разі наступного збільшення кількості нейтрофілів або тромбоцитів лікування може бути відновлено, однак з більш низькою дозою пегілірованого IFN- α (C2).

3. Якщо рівень гемоглобіну знизився до менше ніж 10 г/дл, то дозу рибавіріну слід поступово знизити на 200 за один раз (C2) і припинити прийом рибавіріну при зменшенні рівня гемоглобіну менше 8,5 г/дл.

4. Лікування слід припинити в разі розвитку важкого гепатиту або важкого септичного стану (C2).

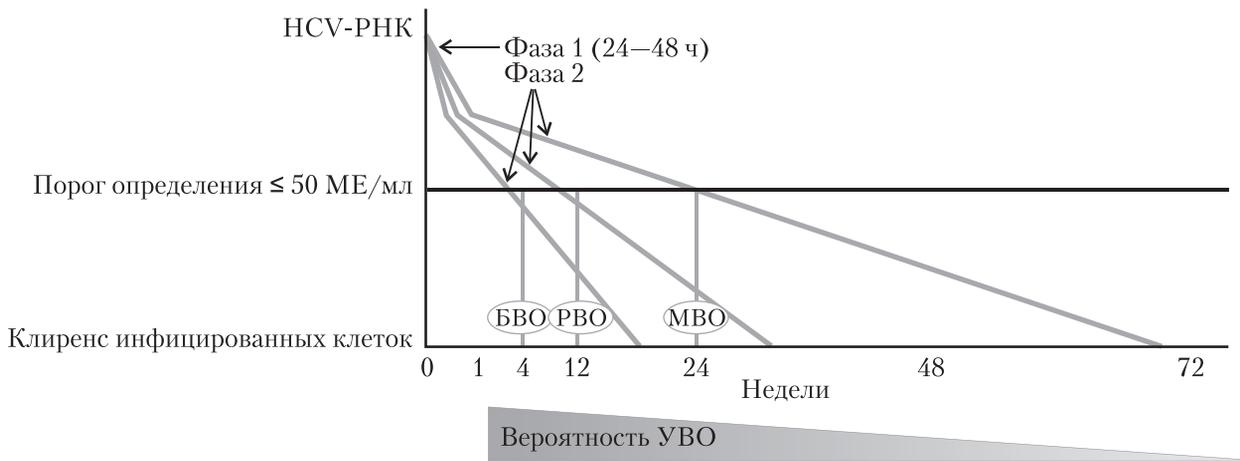


Рис. 1. **Вероятность УВО в соответствии с вирусным ответом в первые недели лечения:** МВО — медленный вирусологический ответ; РВО — ранний вирусологический ответ; БВО — быстрый вирусологический ответ

4.10. Коррекция терапии, основанная на вирусологическом ответе

Длительность лечения пегилированным ИФН- α и рибавирином может быть скорректирована в зависимости от вирусологического ответа в ходе лечения. Во время лечения уровень HCV-RНК следует оценивать в трех временных точках, независимо от генотипа HCV: в начале лечения, на 4-й и 12-й неделях. У отдельных пациентов может также потребоваться тестирование на 24-й неделе. Вероятность УВО прямо пропорциональна времени исчезновения HCV-RНК (рис. 1).

Лечение следует прекратить на 12-й неделе, если снижение HCV-RНК меньше чем $\lg 2$ МЕ/мл, то есть, если исходный уровень HCV-RНК снижается менее чем на 99 % от исходного уровня, так как вероятность УВО у таких пациентов при стандартном лечении составляет менее 2 %. У пациен-

тов с определяемой HCV-RНК (≥ 50 МЕ/мл) на 24-й неделе лечение следует прекратить в связи с минимальными шансами на достижение УВО (1–3 %) [2, 6, 20, 43].

Пациентов со снижением уровня HCV-RНК более чем $\lg 2$ или неопределяемой HCV-RНК на 12-й неделе следует классифицировать на 3 группы в соответствии с их вирусологическим ответом (таблица): 1) быстрый вирусологический ответ (БВО) (приблизительно 24–27 % пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV и 64–76 % пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3, достигают БВО); 2) ранний вирусологический ответ (РВО); 3) медленный вирусологический ответ (МВО) (приблизительно у 22–31 % пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV). До конца любой схемы лечения все типы вирусологического ответа (БВО, РВО,

Таблица. **Мониторинг возможных ответов на терапию пегилированным ИФН и рибавирином**

Устойчивый вирусологический ответ	Неопределяемый уровень HCV-RНК (< 50 МЕ/мл) через 24 нед от начала лечения
Быстрый вирусологический ответ	Неопределяемый уровень HCV-RНК при методике определения с достаточной чувствительностью (нижний порог определения < 50 МЕ/мл) на 4-й неделе терапии, сохраняющийся до конца лечения
Ранний вирусологический ответ	HCV-RНК, определяемая на 4-й неделе, но неопределяемая на 12-й неделе и до конца лечения
Медленный вирусологический ответ	Снижение концентрации HCV-RНК более $\lg 2$, но определяемый уровень HCV-RНК на 12-й неделе и неопределяемый уровень HCV-RНК на 24-й неделе и до конца лечения
Нулевой ответ	Снижение концентрации HCV-RНК менее $\lg 2$ от исходной на 12-й неделе терапии
Частичный ответ	Снижение концентрации HCV-RНК более $\lg 2$ от исходной на 12-й неделе терапии, но определяемый уровень HCV-RНК на 12-й и 24-й неделях
Вирусологический прорыв	Повторное появление HCV-RНК в любой момент во время лечения после достижения вирусологического ответа

МВО) должны подтверждаться с помощью методик, доказывающих отсутствие определяемой HCV-РНК. Повторное появление HCV-РНК в любой момент во время лечения после достижения вирусологического ответа классифицируется как вирусологический прорыв.

Следует соблюдать нижеприведенную продолжительность лечения в соответствии с вирусологическим ответом, независимо от генотипа HCV:

1. Как показали данные недавнего метаанализа, пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV, у которых достигнут БВО, следует лечить в течение 24 нед, если у них определялся низкий исходный уровень вирусной нагрузки. В связи с тем, что остается неопределенным порог разграничения низкого и высокого исходного уровня HCV-РНК, пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV (а также возможно инфицированных генотипом 4) с исходным уровнем вирусной нагрузки ниже 4–8 тыс. МЕ/мл, следует лечить в течение 24 нед, тогда как у пациентов с более высоким исходным уровнем HCV-РНК имеет смысл удлинение продолжительности терапии до 48 нед [8, 9, 13, 52, 53, 61].

2. Пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV (а также инфицированных генотипом 4), у которых достигнут РВО, следует лечить в течение 48 нед [10, 22, 35, 40, 53–55].

3. Пациентов с генотипом 1, у которых достигнут МВО, следует лечить в течение 72 нед в надежде на минимизацию риска рецидива, что обеспечивает отсутствие определяемой HCV-РНК на 24-й неделе. Для других генотипов существующих данных недостаточно [10, 22, 35, 40, 53–55].

4. У пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3 HCV, у которых достигнут БВО, с низким исходным уровнем вирусной нагрузки (< 4–8 тыс. МЕ/мл), может быть принято решение об уменьшении продолжительности лечения до 16 нед, однако при этом возрастает риск возникновения рецидива после лечения [5, 27, 36, 41, 44].

5. У пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3, с наличием выраженного фиброза, цирроза или сопутствующих факторов, влияющих на ответ (инсулинорезистентность, метаболический синдром, стеатоз, не связанный с вирусным поражением печени) решение об уменьшении продолжительности лечения до 16 нед принимать не следует, даже при низком исходном уровне вирусной нагрузки и наличии БВО, в связи с недостаточной доказательной базой для эквивалентной эффективности [3, 4, 14, 49].

6. Пациентов с генотипами 2 и 3, у которых достигнут РВО либо БВО, или с наличием негативно влияющих сопутствующих факторов можно лечить в течение 48 или 72 нед соответствен-

но, что обеспечивает отсутствие определяемой HCV-РНК на 24-й неделе [8].

7. Данные о коррекции терапии в зависимости от вирусологического ответа у пациентов, инфицированных генотипами 5 и 6, являются недостаточными. Однако при инфицировании этими генотипами в целом наблюдаются такие же темпы ответа, как и при инфицировании генотипом 3 HCV [28, 38, 46].

Алгоритм коррекции лечения в зависимости от вирусологического ответа изображен на рис. 2 для генотипа 1 и на рис. 3 — для генотипов 2 и 3.

Рекомендации

1. Продолжительность лечения можно корректировать в зависимости от вирусологического ответа на лечение на 4-й, 12-й и на 24-й неделях. Вероятность УВО прямо пропорциональна времени исчезновения HCV-РНК (В1).

2. Лечение пациентов, инфицированных HCV, независимо от генотипа, следует прекратить на 12-й неделе, если снижение HCV-РНК составляет менее $\lg 2$ МЕ/мл, и на 24-й неделе, если HCV-РНК до сих пор определяется (≥ 50 МЕ/мл) (В1).

3. У пациентов с БВО и низкой исходной вирусной нагрузкой (< 4–8 тыс. МЕ/мл) может быть принято решение о продолжительности лечения 24 нед (для генотипов 1 и 4) или 12–16 нед (для генотипов 2/3). При наличии негативных предикторов вирусологического ответа (выраженный фиброз/цирроз печени, метаболический синдром, инсулинорезистентность, стеатоз печени), доказательств в пользу эквивалентной эффективности или укорочения лечения недостаточно (В2).

4. Пациентов с РВО, то есть с определением HCV-РНК на 4-й неделе и ее исчезновением на 12-й неделе, следует лечить в течение 48 нед независимо от генотипа HCV и исходной вирусной нагрузки (С2).

5. Пациентов с генотипом 1 и МВО следует лечить в течение 72 нед (В2). Это положение также применимо к другим генотипам.

4.11. Мероприятия по повышению эффективности лечения

Следует соблюдать нижеприведенные мероприятия по повышению эффективности лечения, так как было показано, что они ассоциированы с достоверно более высокими показателями УВО.

4.11.1. Приверженность лечению

Полная приверженность лечению как пегилированным ИФН- α , так и рибавирином, ассоциирована с повышением частоты УВО [58]. Рекомендован пересмотр любого снижения дозы и

НСV-РНК

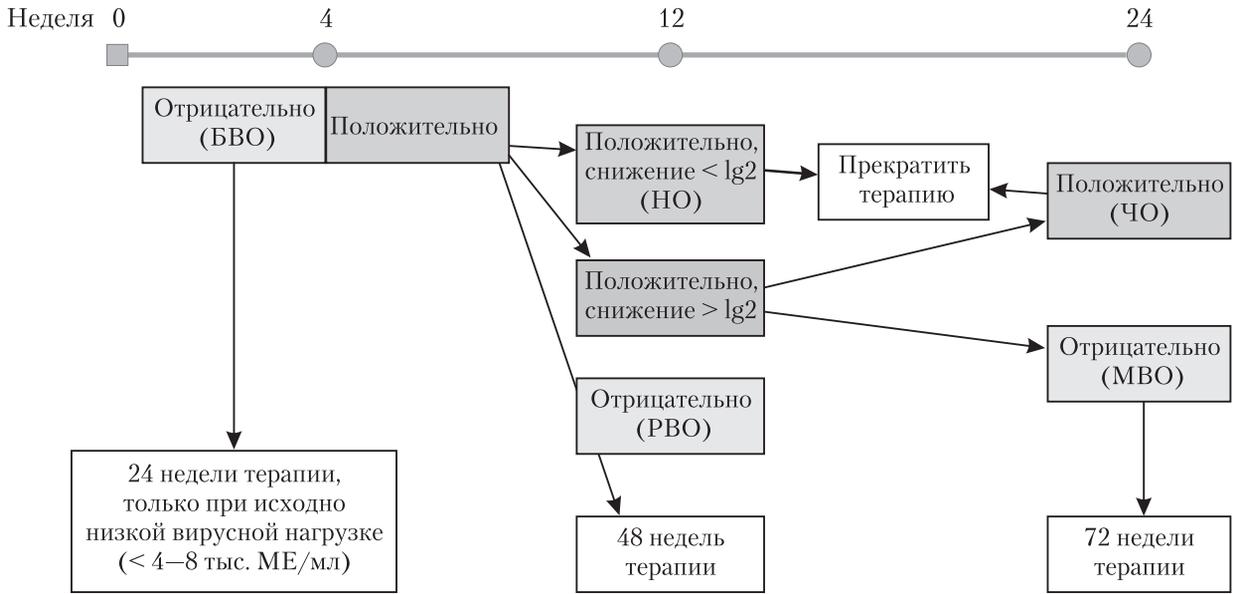
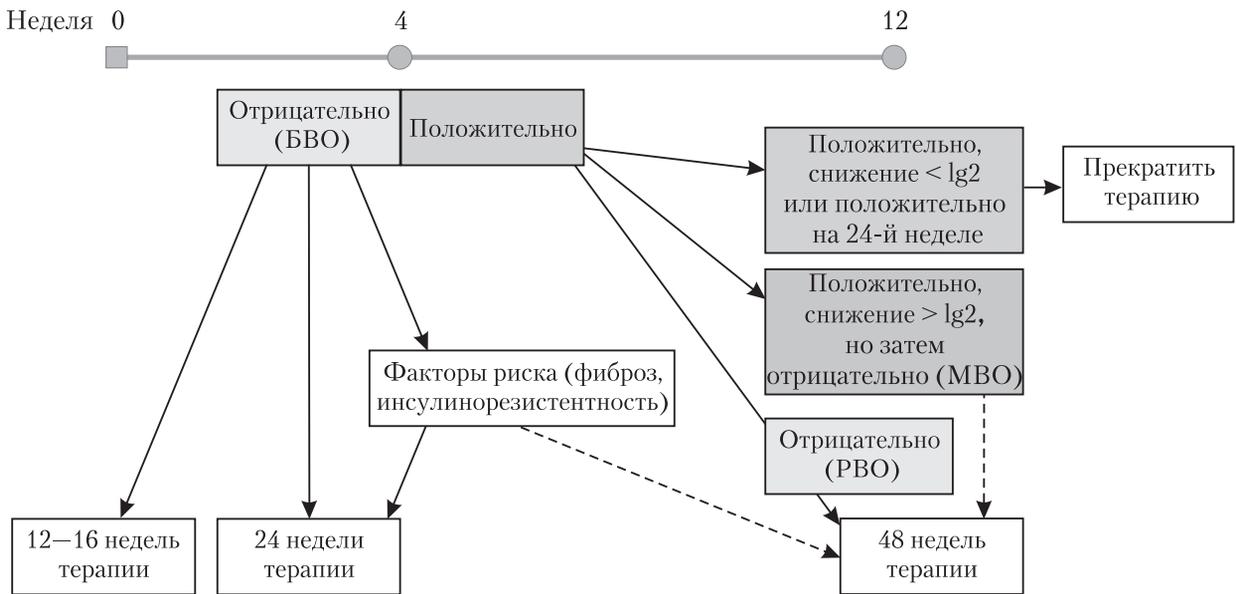


Рис. 2. Коррекция терапии, основанная на вирусологическом ответе, у пациентов с генотипом 1 (также применимо к генотипу 4 со степенью доказательности В2):

ЧО — частичный ответ; НО — нулевой ответ

НСV-РНК



* В минимальной степени менее эффективно в связи с более высокой частотой рецидива, особенно для генотипа 3 с высокой вирусной нагрузкой.

Рис. 3. Коррекция терапии, основанная на вирусологическом ответе, у пациентов с генотипами 2 и 3 (также применимо к генотипам 5 и 6, за исключением пункта 12–16 недель, со степенью доказательности С2)

возобновление полной дозы как можно быстрее для достижения и поддержания максимального воздействия каждого из препаратов [56]. В индивидуальных исследованиях были рассмотрены и идентифицированы факторы, влияющие на приверженность лечению. Было продемонстрировано, что каждый из факторов (отсутствие посто-

янного места жительства, активное употребление инъекционных наркотиков или продолжающаяся заместительная терапия опиатами) может быть идентифицирован как приводящий к частоте УВО, такой же, как и частота, выявленной в клинических испытаниях при регистрации препарата [12, 31, 34].

4.11.2. Підтримуюча терапія

До початку противовірусної терапії пацієнти повинні бути проінформовані про режим і можливих побічних ефектах лікування. Також пацієнтів слід проінструктувати з приводу профілактичних і терапевтичних заходів для зменшення цих побічних ефектів, наприклад, з допомогою застосування антипретикивів, анальгетиків або антидепресантів (див. нижче). Слід скласти графік регулярних візитів на час періоду спостереження для можливого обговорення прогресу лікування і питань, пов'язаних з побічними ефектами. В разі виникнення побічних ефектів повинна бути забезпечена доступна медична допомога, надавана лікарем або спеціальною навченою середньою медичною персоналом, з метою зменшення частоти випадків припинення лікування. Слід організувати відновлення лікування пацієнтів в разі його помилкового припинення.

4.11.3. Корекція супутніх факторів

Маса тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) негативно корелює з відповіддю на терапію пегілюваним ІФН- α і рибавирином, навіть в разі корекції дози ІФН і рибавіріну [26]. Рекомендовано зменшення маси тіла до початку терапії, що призводить до підвищення частоти УВО.

Вживання алкоголю. Враховуючи те, що регулярне вживання алкоголю призводить до прискорення прогресування фіброзу і, можливо, знижує відповідь на противовірусну терапію, важливо переконатися, що пацієнт утримується від регулярного вживання алкоголю. Якщо пацієнт не може відмовитися від регулярного вживання алкоголю, то перед початком противовірусної терапії слід спробувати провести лікування алкогольної залежності, а також застосувати додаткові підтримуючі заходи для підвищення приверженості до проведення повного курсу терапії [25]. Пацієнтам слід рекомендувати повний відмова від вживання алкоголю на час противовірусної терапії або, що менш бажано, по крайній мірі знизити вживання алкоголю до епізодичного прийому в малих кількостях.

Інсулінорезистентність. Інсулінорезистентність асоційована з прогресуванням фіброзу при хронічному гепатиті С, а підвищення індексу НОМА є незалежним предиктором неефективності терапії у пацієнтів, що лікуються ІФН- α і рибавирином [11]. Серед опублікованих результатів досліджень з достатньою репрезентативністю немає даних,

які свідчать про ефективне покращення УВО під впливом терапевтичних заходів по корекції інсулінорезистентності. Тому не можна дати будь-яких рекомендацій щодо використання препаратів, що зменшують інсулінорезистентність, до того, як будуть проведені відповідні дослідження.

4.11.4. Підтримуюча терапія

Фактори росту. Полагають, що використання факторів росту може допомогти обмежити зменшення дози на час лікування.

З метою уникнути зменшення дози рибавіріну або припинення лікування, що супроводжується підвищенням частоти випадків неефективності терапії, для підтримки або підвищення рівня гемоглобіну може бути використаний комбінований еритропоетин. Незважаючи на те, що до цього моменту не проведено проспективних досліджень, явно демонструючих позитивний вплив еритропоетину на УВО, його широко застосовують в світі для підтримки лікування високими дозами рибавіріну і покращення загального стану пацієнтів [42]. Еритропоетин можна призначати при зменшенні рівня гемоглобіну нижче 10 г/дл. Рівень гемоглобіну слід визначити повторно через 2 тижні після початку терапії еритропоетином. В цій контрольній точці дозу еритропоетину слід знизити, якщо вміст гемоглобіну перевищує 1 г/дл, і припинити лікування, якщо він перевищує 12 г/дл. Рівень гемоглобіну слід повторно оцінити через 4 тижні. Дозу слід знизити, якщо підвищення становило більше 2 г/дл порівняно з попередньою оцінкою, і припинити лікування еритропоетином, якщо рівень гемоглобіну перевищує 12 г/дл. В разі терапії еритропоетином може бути відновлена до 50 % початкової дози, якщо рівень гемоглобіну знову знизиться нижче 12 г/дл. Якщо підвищення рівня гемоглобіну після 4 тижнів лікування становить менше 1 г/дл і не виявлено жодної іншої причини анемії, то доза еритропоетину може бути збільшена.

Немає чітких доказів того, що нейтропенія на час терапії пегілюваним ІФН- α і рибавирином, що часто зустрічається у пацієнтів з циррозом печінки, призводить до побічних ефектів. Крім того, в проспективних дослідженнях не було доведено, що застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF) зменшує частоту розвитку інфекцій і/або підвищує частоту УВО. Незважаючи на те, що G-CSF застосовується в деяких країнах Європи [42] в разі зменшення рівня нейтрофілів нижче 750–500/мм³, недостатньо доказа-

тельств, чтобы рекомендовать его в качестве стандартного лечения.

Было показано, что агонисты рецепторов тромбopoэтина способны повышать количество тромбоцитов до начала терапии у пациентов с тромбоцитопенией на фоне HCV-ассоциированного цирроза печени [57]. Случаи прекращения терапии вследствие тромбоцитопении являются редкими. У пациентов с низким количеством тромбоцитов обычно возможно назначение терапии ИФН- α и рибавирином без повышения частоты эпизодов массивных кровотечений. Пока не будет доказано увеличение частоты УВО на фоне приема препаратов, повышающих количество тромбоцитов, не следует рекомендовать назначение стимуляторов тромбопоэза. Риск тромбоза воротной вены на фоне лечения элтромбопагом, агонистом рецепторов тромбopoэтина, требует уточнения [16].

Антидепрессанты. Депрессия оказывает серьезное отрицательное влияние на связанное со здоровьем качество жизни во время лечения пегилированным ИФН- α и рибавирином и является наиболее частой причиной прекращения лечения в базовых исследованиях. Пациенты с наличием депрессии в анамнезе и/или признаками депрессии в данный момент времени должны быть осмотрены психиатром до начала терапии с целью оценки риска и потенциальных противопоказаний. Впоследствии их следует повторно осматривать при наличии необходимости. Лечение антидепрессантами следует начинать во время противовирусной терапии при наличии соответствующих признаков, при этом необходимо проводить наблюдение для принятия решения о сроке окончания приема антидепрессантов. Профилактическое назначение антидепрессантов является дискуссионным, так как его эффективность для снижения частоты депрессии во время лечения не влияет на достижение УВО [18]. Гиперчувствительность с раздражительностью и тревожностью, возникающая вследствие ИФН-индуцированной депривации сна, не следует путать с депрессией, эти явления требуют в большей степени адекватного лечения анксиолитиками, нежели снотворными средствами или антидепрессантами [24].

Рекомендации

1. Следует стремиться к полной приверженности лечению ИФН- α и рибавирином для оптимизации частоты достижения УВО (A1).

2. Масса тела отрицательно коррелирует с ответом на лечение пегилированным ИФН- α и рибавирином (A2). Снижение массы тела у пациентов с избыточной массой тела до начала те-

рапии может повысить вероятность достижения УВО (C2).

3. Инсулинорезистентность сопровождается неэффективностью противовирусного лечения (B2). Эффективность инсулин-сенситайзеров для повышения частоты достижения УВО у пациентов с инсулинорезистентностью не доказана (C2).

4. Пациентам следует советовать воздерживаться от приема алкогольных напитков во время проведения противовирусной терапии (C1).

5. Рекомбинантный эритропоэтин может быть назначен в случае снижения уровня гемоглобина ниже 10 г/дл во избежание необходимости снижения дозы рибавирина или его отмены (C2).

6. Не получено доказательств того, что нейтропения во время лечения пегилированным ИФН- α и рибавирином сопровождается более частыми эпизодами развития инфекций (C1), или того, что использование G-CSF снижает частоту развития инфекций и/или повышает частоту УВО (B1).

7. Пациенты с наличием депрессии в анамнезе и/или признаками депрессии в данный момент времени должны быть осмотрены психиатром до начала терапии (C2). Пациентам, у которых развивается депрессия во время проведения противовирусной терапии, следует назначать антидепрессанты. Профилактическое назначение антидепрессантов у отдельных лиц может снижать частоту развития депрессии во время лечения, не влияя на достижение УВО (B2).

4.12. Наблюдение пациентов, достигших УВО, после окончания лечения

У пациентов без цирроза печени, достигших УВО, следует провести повторное определение уровня АЛТ и HCV-РНК через 48 нед после лечения и 1 год спустя.

Если уровень АЛТ остается нормальным и HCV-РНК к этому времени не определяется, то пациента можно считать излеченным. Вследствие того, что после прекращения терапии может развиваться гипотиреоз, через 1 год после окончания лечения также следует оценить уровень ТСТ и тироксина. Кроме того, пациенты с циррозом печени должны проходить обследование на предмет варикозного расширения вен пищевода каждые 1–2 года и на предмет развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) каждые 6 мес с использованием ультразвукографии и определения уровня α -фетопротейна. В повторном определении HCV-РНК нет необходимости.

Рекомендации

1. У пациентов без цирроза печени, достигших УВО, следует провести повторное определение уровня АЛТ и HCV-РНК через 48 и 96 нед пос-

ле лікування. При нормальних значеннях АЛТ і отрицательном анализе на HCV-РНК их следует снять с учета (С2).

2. Пациенты с циррозом печени, достигшие УВО, должны проходить обследование на пред-

мет варикозного расширения вен пищевода каждые 1–2 года и на предмет развития ГЦК каждые 6 мес с использованием ультрасонографии и определения уровня α -фетопротеина (В1).

Підготувала О.Г. Гапонова, к. мед. н.

Статья предоставлена ООО «Рош Украина»

Список литературы

- Afdhal N.H., Dieterich D.T., Pockros P.J. et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study // *Gastroenterology*.— 2004.— Vol. 126.— P. 1302–1311.
- Antaki N., Craxi A., Kamal S. et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report // *Liver Int.*— 2010.— Vol. 30.— P. 342–355.
- Ascione A., De Luca M., Tartaglione M.T. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection // *Gastroenterology*.— 2010.— Vol. 138.— P. 116–122.
- Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. et al. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype 1 previous nonresponders and relapsers to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir plus PegIntron/ribavirin // *Hepatology*.— 2010.— Vol. 52.— P. 430A.
- Bartosch B., Thimme R., Blum H.E., Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis // *J. Hepatol.*— 2009.— Vol. 51.— P. 810–820.
- Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis // *J. Viral. Hepat.*— 2009.— Vol. 16.— P. 300–314.
- Chevaliez S., Bouvier-Alias M., Brillet R., Pawlotsky J.M. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method // *Hepatology*.— 2007.— Vol. 46.— P. 22–31.
- Chevaliez S., Bouvier-Alias M., Pawlotsky J.M. Performance of the Abbott Real-Time PCR assay using m2000 (sp) and m2000 (rt) for hepatitis C virus RNA quantification // *J. Clin. Microbiol.*— 2009.— Vol. 47.— P. 1726–1732.
- Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis.— P. antigens, antibodies and viral genomes // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 22.— P. 1031–1048.
- De Bruijne J., Buster E.H.C.J., Gelderblom H.C. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection — Dutch national guidelines // *Netherlands J. Med.*— 2008.— Vol. 66.— P. 311–322.
- Deterding K., Tegtmeyer B., Cornberg M. et al. Hepatitis A virus infection suppresses hepatitis C virus replication and may lead to clearance of HCV // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 45.— P. 770–778.
- Deterding K., Wiegand J., Gruner N., Wedemeyer H. Medical procedures as a risk factor for HCV infection in developed countries: do we neglect a significant problem in medical care? // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48.— P. 1019–1020.
- Deuffic-Burban S., Babany G., Lonjon-Domanec I. et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France // *Hepatology*.— 2009.— Vol. 50.— P. 1351–1359.
- Deuffic-Burban S., Deltenre P., Louvet A. et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 49.— P. 175–183.
- Diago M., Shiffman M.L., Bronowicki J.P. et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin // *Hepatology*.— 2010.— Vol. 51.— P. 1897–1903.
- Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network // *BJOG*.— 2001.— Vol. 108.— P. 371–377.
- Ferenci P., Laferl H., Scherzer T.M. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response // *Gastroenterology*.— 2008.— Vol. 135.— P. 451–458.
- Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 347.— P. 975–982.
- Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management // *Hepatology*.— 2002.— Vol. 36.— P. S237–S244.
- Ge D.L., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*.— 2009.— Vol. 461.— P. 399–401.
- George S.L., Bacon B.R., Brunt E.M. et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients // *Hepatology*.— 2009.— Vol. 49.— P. 729–738.
- Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology*.— 2009.— Vol. 49.— P. 1335–1374.
- Grieve R., Roberts J., Wright M. et al. Cost effectiveness of interferon or peginterferon with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C // *Gut*.— 2006.— Vol. 55.— P. 1332–1338.
- Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C — a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 140.— P. 346–355.
- Hasle G., Hoel T., Jensenius M. Mortality of hepatitis A in adults with hepatitis C antibodies // *Lancet*.— 1998.— Vol. 351.— P. 1888.
- Helbling B., Renner E.L., Kammerlander R. Acute hepatitis A in patients with chronic hepatitis C // *Ann. Intern. Med.*— 1999.— Vol. 131.— P. 314.
- Italian Association for the study of the liver, Italian Society of infectious diseases, Italian Society for the study of sexually transmitted diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from AISF/SIMIT/SIMAST // *Dig. Liver. Dis.*— 2010.— Vol. 42.— P. 81–91.
- Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G.M. et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of Phase 3 ADVANCE study // *Hepatology*.— 2010.— Vol. 52.— P. 427A.
- Jensen D.M., Marcellin P., Freilich B. et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 150.— P. W97–W528.
- Jensen D.M., Morgan T.R., Marcellin P. et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kD)/ribavirin therapy // *Hepatology*.— 2006.— Vol. 43.— P. 954–960.
- Kubitschke A., Bahr M.J., Aslan N. et al. Induction of hepatitis C virus (HCV)-specific T cells by needle stick injury in the absence of HCV-viraemia // *Eur. J. Clin. Invest.*— 2007.— Vol. 37.— P. 54–64.
- Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // *Lancet*.— 2001.— Vol. 358.— P. 958–965.
- Manns M.P., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications // *Gut*.— 2006.— Vol. 55.— P. 1350–1359.
- Martinez-Bauer E., Fornis X., Armelles M. et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain // *J. Hepatol.*— 2008.— P. 48.

35. McCaughan G.W. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 22.— P. 615—633.
36. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 580—593.
37. Pockros P.J., Shiffman M.L., Schiff E.R. et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 40.— P. 1450—1458.
38. Poordad F., McCone J., Bacon B.R. et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naïve patients with hepatitis C (HCV) genotype 1.— P. SPRINT-2 final results // *Hepatology.*— 2010.— Vol. 52.— P. 402A.
39. Poynard T., Colombo M., Bruix J. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy // *Gastroenterology.*— 2009.— Vol. 136.— P. 1618—1628.
40. Rauch A., Kotalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 138.— P. 1338—1345, 1345.
41. Rumi M.G., Aghemo A., Prati G.M. et al. Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 138.— P. 108—115.
42. Sagnelli E., Coppola N., Pisaturo M. et al. HBV superinfection in HCV chronic carriers: a disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49.— P. 1090—1097.
43. Santantonio T., Wiegand J., Gerlach J.T. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 49.— P. 625—633.
44. Sarrazin C., Berg T., Ross R.S. et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection // *J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 48.— P. 289—351.
45. Sarrazin C., Shiffman M.L., Hadziyannis S.J. et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCRbased HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin responseguided therapy // *J. Hepatol.*— 2010.— Vol. 52.— P. 832—838.
46. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H. et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2b and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study // *Hepatology.*— 2010.— Vol. 52.— P. 401A.
47. Shiffman M.L., Salvatore J., Hubbard S. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 46.— P. 371—379.
48. Shiffman M.L., Suter F., Bacon B.R. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 124—134.
49. Shiffman M.L. Treatment of hepatitis C in 2011: what can we expect? // *Curr. Gastroenterol. Rep.*— 2010.— Vol. 12.— P. 70—75.
50. Soza A., Everhart J.E., Ghany M.G. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 36.— P. 1273—1279.
51. Sroczynski G., Esteban E., Conrads-Frank A. et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C // *J. Viral. Hepat.*— 2010.— Vol. 17.— P. 34—50.
52. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 1100—1174.
53. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 1105—1109.
54. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus // *Nature.*— 2009.— Vol. 461.— P. 798—801.
55. Tillmann H.L., Thompson A.J., Patel K. et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 139.— P. 1586—1592.
56. Torresi J., Johnson D., Wedemeyer H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus // *J. Hepatol.*— 2011.
57. Vento S., Garofano T., Renzini C. et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 338.— P. 286—290.
58. Vermehren J., Kau A., Gartner B.C. et al. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification // *J. Clin. Microbiol.*— 2008.— Vol. 46.— P. 3880—3891.
59. Wright M., Grieve R., Roberts J. et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C.— P. randomised controlled trial and economic evaluation // *Health Technol. Assess.*— 2006.— Vol. 10.— P. 1—113.
60. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 44.— P. 97—103.
61. Zignego A.L., Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection // *Clin. Liver Dis.*— 2008.— Vol. 12.— P. 611—636.