

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

Часть III²

4.13. Повторное лечение пациентов с отсутствием устойчивого вирусологического ответа на пегилированный ИНФ-α и рибавирин

Пациенты с отсутствием устойчивого вирусологического ответа (УВО) на предшествующий курс лечения пегилированным ИНФ-α и рибавирином, у которых было выявлено инфицирование генотипом 1 HCV, имели низкую вероятность достижения УВО; при повторной терапии теми же препаратами в тех же дозах вероятность достижения УВО не превышала 10–15 % для неответчиков и 30–40 % для пациентов с рецидивами инфекции. Следовательно, у таких пациентов следует отсрочить лечение и повторно оценить целесообразность лечения противовирусными препаратами прямого действия (например, ингибиторами протеаз HCV) в комбинации с пегилированным ИНФ-α и рибавирином, как только эти препараты станут доступными.

Первое поколение ингибиторов протеаз, к которому относятся телупревил и боцепревил, неэффективны при генотипах, отличных от генотипа 1 и поэтому не должны быть включены в стандарты лечения. Таким образом, неответчикам с генотипом, отличным от генотипа 1, может быть назначено лечение пегилированным ИНФ-α и рибавирином, если у них имеются неотложные показания к терапии и/или если имеются доказательства неадекватного лечения пегилированным ИНФ-α или рибавирином вследствие коррекции дозы или плохой приверженности во время первого курса лечения.

Большая продолжительность повторного лечения (48 нед для пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3, и 72 нед для пациентов, инфицированных генотипом 4) может быть целесообразной, особенно у пациентов с замедленным вирусологическим ответом и рецидивом во время первого цикла терапии [18, 22, 41, 49]. С учетом наличия современных клинических разработок ряда новых препаратов для лечения хронического гепатита С рекомендуется, по возможности, включать в клинические испытания с их применением пациентов с отсутствием ответа на первый курс лечения пегилированным ИНФ-α и рибавирином.

Обычно не рекомендуется проведение поддерживающей терапии с использованием низких доз пегилированного ИНФ-α, так как не доказана ее эффективность в отношении предотвращения осложнений хронического гепатита С при длительном применении [8].

Данные масштабного анализа когортного исследования HALT-C позволяют предположить, что длительная терапия пегинтерфероном несколько снижает частоту развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с циррозом печени, получавших пегинтерферон, независимо от того, был ли достигнут УВО [24], однако, учитывая несущественный благоприятный эффект, побочные эффекты и стоимость пегинтерферона, полезность поддерживающей терапии пегинтерфероном является сомнительной.

Рекомендации

1. Пациентам, инфицированным 1-м генотипом HCV, у которых в ходе предыдущего курса терапии пегилированным ИНФ-α и рибавирином не удалось добиться элиминации HCV, как правило, не следует повторно назначать такую же схему назначения препаратов (A2). Необходимо рассмотреть возможность их повторного лечения

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; № 1, 2012, с. 7—16.

тройной комбинацией, состоящей из пегилированного ИНФ- α , рибавирина и ингибиторов протеазы в зависимости от доступности последних.

2. Пациентам с неустойчивым вирусологическим ответом на предыдущий курс лечения пегилированным ИНФ- α и рибавирином можно назначить повторное лечение пегилированным ИНФ- α и рибавирином в случае наличия у них неотложных показаний к терапии и/или если есть доказательства неадекватного воздействия либо пегилированного ИНФ- α , либо рибавирина в связи с корректировкой дозы или плохой приверженности лечению во время первого курса терапии (С2).

3. Пациентам, инфицированным HCV любого генотипа, кроме генотипа 1, которые не ответили на предыдущую терапию ИНФ- α в комбинации с рибавирином или без него, может быть назначено повторное лечение пегилированным ИНФ- α и рибавирином в связи с отсутствием в ближайшем будущем других доступных вариантов (В2).

4. Поддерживающая терапия с использованием низких доз пегилированного ИНФ- α не рекомендуется (А1).

4.14. Лечение пациентов с тяжелым поражением печени

4.14.1. Компенсированный цирроз

Пациентов с компенсированным циррозом при отсутствии противопоказаний необходимо лечить с целью предотвращения осложнений хронической HCV-инфекции, которые развиваются в этой группе в ранний и отдаленный период. В крупных когортных исследованиях и метаанализах показано, что у пациентов с прогрессирующим фиброзом УВО ассоциируется со значительным снижением частоты клинической декомпенсации и ГЦК. Однако при лечении пегилированным ИНФ- α и рибавирином показатели УВО у пациентов с прогрессирующим фиброзом ниже, чем у пациентов с легким или умеренным фиброзом. Таким образом, может быть оправданным ожидание одобрения тройной терапии с использованием ингибиторов протеаз (для пациентов, инфицированных генотипом 1), если их локальное появление ожидается в течение нескольких месяцев.

Тщательный мониторинг и лечение побочных эффектов необходимы для группы пациентов пожилого возраста с более низкой переносимостью лечения по сравнению с пациентами с менее быстро прогрессирующим поражением печени.

Из-за наличия портальной гипертензии и гиперспленизма исходное количество лейкоцитов и тромбоцитов у пациентов с циррозом перед лечением может быть низким. Гематологические побочные эффекты более часты у пациентов с

циррозом печени, чем без цирроза [42], и могут служить противопоказанием к терапии. Факторы роста могут оказаться полезными для лечения этой группы пациентов. Независимо от достижения УВО пациенты с циррозом печени должны регулярно обследоваться на предмет возникновения ГЦК и портальной гипертензии, так как при элиминации HCV-инфекции риск осложнений хотя и снижается, но не исчезает.

Рекомендации

1. Пациентам с компенсированным циррозом, при отсутствии противопоказаний, следует проводить лечение для предупреждения ранних осложнений (А1).

2. Необходим тщательный мониторинг и лечение побочных эффектов, особенно связанных с портальной гипертензией и гиперспленизмом. Для этой группы пациентов рекомендовано использование факторов роста (С2).

3. Пациентов с циррозом необходимо регулярно наблюдать на предмет возникновения ГЦК, несмотря на достижение УВО (В1).

4.14.2. Пациенты, которым показана трансплантация печени

Трансплантация печени является терапией выбора для лечения пациентов с поражением печени в терминальной стадии. Рецидив гепатита С из-за инфицирования трансплантата является типичным осложнением после трансплантации [17]. Противовирусная терапия у пациентов, ожидающих трансплантацию, предотвращает реинфекцию в случае достижения УВО [11, 15, 17]. Более чем у половины пациентов имеются противопоказания для использования пегилированного ИНФ- α и рибавирина, и в этих группах пациентов с прогрессирующим или декомпенсированным поражением печени результаты терапии обычно плохие.

Противовирусная терапия показана пациентам с сохраненной функцией печени (класс А по классификации Чайлда—Пью), у которых показанием для трансплантации является наличие ГЦК.

Пациентам с циррозом класса В по классификации Чайлда—Пью можно предложить проведение противовирусной терапии на индивидуальной основе в медицинских центрах, обладающих соответствующим опытом. Особенно это рекомендуется пациентам с предикторами хорошего ответа, такими как наличие генотипов 2 и 3 HCV, или пациентам с исходно низким уровнем HCV РНК.

Пациентов с циррозом класса С по классификации Чайлда—Пью не следует лечить по стандарту из-за высокого риска опасных для жизни осложнений [6, 11, 15, 17].

Пациентам с тяжелым поражением печени, которым можно провести курс лечения перед трансплантацией, следует начинать противовирусную терапию сразу после занесения в лист ожидания с целью достижения УВО [11], или во время ожидания трансплантации для того, чтобы добиться элиминации HCV РНК к моменту трансплантации [6, 15, 17].

Примерно у 75 % пациентов, имеющих отрицательные результаты анализа HCV РНК на момент трансплантации, результаты остаются отрицательными и после трансплантации. Лечение может быть начато пегилированным ИНФ- α и рибавирином в низких дозах в режиме постепенного увеличения дозы или, если это возможно, полными дозами. В последнем случае снижение дозы или прерывание лечения потребуется более чем в 50 % случаев.

У пациентов с заболеванием печени в терминальной стадии из-за портальной гипертензии особенно часто наблюдаются гематологические побочные эффекты (анемия, нейтропения и тромбоцитопения), поэтому лечение требует тщательного наблюдения и подбора доз. Для контроля гематологических побочных эффектов может оказаться полезным использование факторов роста (эритропоэтина и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор).

Рекомендації

1. У пациентов, ожидающих трансплантацию печени, проведение противовирусной терапии, если она возможна, предотвращает реинфекцию трансплантата при достижении УВО (В1). У многих пациентов имеются противопоказания к лечению, и в этой группе лиц с быстро прогрессирующим поражением печени результаты терапии обычно плохие (В1).

2. Противовирусная терапия может быть начата сразу после занесения в лист ожидания или во время ожидания пересадки печени для достижения УВО или элиминации HCV РНК перед пересадкой печени (С2).

3. Противовирусная терапия показана пациентам с сохраненной функцией печени (класс А по классификации Чайлда—Пью), у которых показанием для трансплантации является ГЦК (В2).

4. Пациентам с циррозом печени класса В по классификации Чайлда—Пью предлагается проводить противовирусную терапию на индивидуальной основе в медицинских центрах, имеющих соответствующий опыт, особенно пациентам с предикторами хорошего ответа (С2). При наличии асцита необходимо профилактическое назначение норфлоксацина (С2).

5. Пациентам с циррозом печени класса С по классификации Чайлда—Пью не следует проводить лечение с использованием современного противовирусного режима из-за высокого риска жизнеопасных осложнений (С1).

6. Лечение следует начинать с низких доз пегилированного ИНФ- α и рибавирина с последующим режимом постепенного увеличения доз или полными дозами. В последнем случае у более чем 50 % пациентов потребуется снижение дозы и прерывание лечения (С2).

4.14.3. Рецидив после трансплантации печени

Рецидив HCV-инфекции является типичным для пациентов, у которых определяется HCV РНК на момент трансплантации печени [17]. Течение HCV-ассоциированного поражения печени у реципиентов трансплантата печени происходит быстрее. Примерно у трети таких пациентов в течение 5 лет после трансплантации развивается цирроз [14, 36]. Показано, что успешное лечение оказывает положительное влияние как на состояние трансплантата, так и на выживаемость пациента [4].

У пациентов с рецидивом HCV-инфекции после пересадки печени следует начинать терапию сразу же после установления и гистологического подтверждения диагноза хронического гепатита. Эти пациенты, как правило, имеют более благоприятный фон для терапии, чем пациенты с острой стадией повторной инфекции и сопутствующим гепатитом, то есть сниженную иммуносупрессию, улучшенный клинический статус, обеспечивающий лучшую переносимость и более низкий риск развития реакции отторжения трансплантата при терапии, основанной на использовании интерферона.

Развитие выраженного фиброза или портальной гипертензии через 1 год после трансплантации является предиктором более быстрого прогрессирования заболевания и потери трансплантата и показанием для неотложного проведения противовирусной терапии [5, 28]. У пациентов с менее выраженным прогрессированием заболевания, например, у пациентов с фиброзом, ограниченным портальным трактом и без портальной гипертензии, при оценке показаний к терапии следует изучить соотношение вероятности достижения устойчивого вирусного ответа и риска развития осложнений из-за применения пегилированного ИНФ- α и рибавирина. Тем не менее такие пациенты имеют более высокую вероятность достижения УВО, чем пациенты с более выраженным прогрессированием заболевания.

В целом вероятность достижения УВО после трансплантации составляет около 30 % с более высокими показателями ответа у пациентов, инфицированных HCV генотипов 2 и 3, по сравне-

нию с пациентами, инфицированными HCV генотипа 1 [4, 7, 39]. В связи с тем, что у реципиентов трансплантата печени часто развивается почечная недостаточность, доза рибавирина должна быть скорректирована. Относительно низкая эффективность терапии пегилированным ИНФ- α и рибавирином у HCV-инфицированных реципиентов трансплантата печени, по крайней мере частично, связана с высокой частотой побочных эффектов, что приводит к частой коррекции дозы и прерыванию лечения. Наиболее частой причиной прерывания лечения в этой ситуации является анемия (у 10–40 % пациентов) [7, 39]. В связи с этим в данном случае может быть рекомендовано использование эритропоэтина. Отторжение трансплантата возникает редко, но может произойти в ходе лечения ИНФ- α . В случае ухудшения показателей печеночных тестов во время курса противовирусной терапии следует провести биопсию печени с целью диагностики отторжения трансплантата и принятия решения о целесообразности дальнейшего лечения.

Не существует никаких доказательств в пользу низкодозовой поддерживающей терапии пегилированным ИНФ- α пациентов, не достигавших УВО.

Рекомендації

1. Пациентам с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации печени следует начать терапию сразу же после установления и гистологического подтверждения хронического гепатита (B2). Развитие выраженного фиброза или портальной гипертензии через 1 год после трансплантации является предиктором быстрого прогрессирования заболевания и отторжения трансплантата и показанием для неотложной противовирусной терапии (B2).

2. Нет доказательств в пользу использования низкодозовой поддерживающей терапии пегилированным ИНФ- α у пациентов, не достигавших УВО (C2).

3. Отторжение трансплантата развивается редко, но может произойти в ходе лечения ИНФ- α (C2). В случае ухудшения показателей печеночных тестов во время курса противовирусной терапии следует провести биопсию печени с целью диагностики отторжения трансплантата и принятия решения о целесообразности дальнейшего лечения (C2).

4.15. Лечение особых групп

4.15.1. Сочетание с ВИЧ-инфекцией

Прогрессирование заболевания печени у пациентов с комбинированной инфекцией HCV-HIV, в частности у пациентов с низким количеством

CD4⁺ Т-лимфоцитов и ослабленным иммунитетом, происходит быстрее. По этой причине следует рассмотреть возможность проведения ранней антиретровирусной терапии у пациентов с комбинированной HCV-HIV-инфекцией [37]. Если состояние пациента характеризуется тяжелым иммунодефицитом с числом CD4-положительных лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, то перед началом проведения анти-HCV-терапии необходимо добиться повышения числа CD4⁺ Т-лимфоцитов с помощью высокоэффективной антиретровирусной терапии. При терапии пегилированным ИНФ- α и рибавирином диданозин противопоказан. Следует избегать назначения ставудина и зидовудина. Возможность использования абакавира обсуждается.

Тяжесть заболевания печени необходимо оценивать непосредственно перед началом терапии с помощью биопсии печени или неинвазивных методов оценки (серологических тестов или транзиентной эластографии) [45]. Показания для HCV-терапии такие же, как и для HCV-моноинфекции [1]. Для лечения пациентов с сочетанной HCV-HIV-инфекцией следует использовать тот же режим лечения пегилированным ИНФ- α , что и для пациентов без HIV-инфекции. Дозу рибавирина следует назначать с учетом массы тела (15 мг/кг в сутки) независимо от генотипа HCV [45]. В процессе терапии необходимо осуществлять мониторинг вирусной динамики и лечение пациентам следует проводить в соответствии с вирусологическим ответом на 4-й и 12-й неделе. Показатели УВО обычно ниже, чем у пациентов с моноинфекцией в соответствии с HCV-генотипом [45].

Пациентам, инфицированным генотипами 2 или 3, с низким исходным уровнем HCV РНК (< 400 тыс. МЕ/мл) и легким фиброзом, у которых достигается быстрый вирусологический ответ (БВО), может потребоваться терапия только в течение 24 нед. Другим пациентам необходима терапия в течение 48 нед, и, если на 12-й неделе терапии пациенты остаются HCV-РНК-положительными (замедленный вирусологический ответ), лечение следует продлить до 72 нед независимо от HCV-генотипа.

Рекомендації

1. Показания для лечения пациентов с сочетанной HCV-HIV-инфекцией такие же, как и для лечения пациентов с HCV-моноинфекцией (B2).

2. Для лечения пациентов с HCV-HIV-ко-инфекцией следует использовать тот же режим, что и для лечения пациентов с HCV-моноинфекцией, но дозу рибавирина следует подбирать с учетом массы тела (B2).

3. Может потребоваться более продолжительный курс терапии (72 нед для пациентов, инфицированных генотипом 1, и 48 нед для пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3 HCV) (B2).

4.15.2. Сочетанная HBV-HCV-инфекция

У пациентов с HCV-HBV-ко-инфекцией концентрация HBV ДНК часто низкая или не определяется, хотя и может колебаться в широком диапазоне, поэтому HCV обычно является основным фактором активности хронического гепатита. Следует определить репликативный статус как HBV, так и HCV, и исключить инфицирование вирусом гепатита дельта. Если HCV активно реплицируется и вызывает поражение печени, то следует провести лечение пегилированным ИНФ- α и рибавирином по тем же правилам, что и пациентов с моноинфекцией. В целом показатели УВО в этой группе сопоставимы или даже выше, чем у пациентов с HCV-моноинфекцией [33, 34].

Существует потенциальный риск HBV-реактивации в процессе лечения или после элиминации HCV [32]. В таком случае или в случае выявления репликации HBV на значительном уровне может быть показана конкурентная терапия HBV аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. При использовании телбивудина в комбинации с ИНФ не сообщается о вероятности возрастания токсичности, связанной с нейропатией.

Рекомендации

1. Лечение пациентов пегилированным ИНФ- α и рибавирином необходимо проводить по тем же правилам, что и пациентов с моноинфекцией (B2).
2. Если HBV активно реплицируется до начала, после лечения либо во время элиминации HCV, то показана конкурентная терапия HBV аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (C2).

4.15.3. Лечение пациентов

с сопутствующими заболеваниями

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Вследствие длительного негативного влияния HCV-инфекции после трансплантации и отсутствия в настоящее время схем лечения гепатита С после трансплантации почки, лечение пациентов, находящихся на гемодиализе, должно быть предпринято как только для этого будет возможность. Рибавирин выводится почками. Следовательно, пациентов, находящихся на гемодиализе, следует лечить с помощью монотерапии пегилированным ИНФ- α в обычных дозах [30]. При отсутствии рибавирина показатели УВО существенно ниже, чем у пациентов, не находящихся на гемодиализе. Сообщается, что от 30 до 50 % пациентов, получающих монотерапию пегилиро-

ванным ИНФ- α , прерывают лечение. Очень важным является тщательный отбор пациентов и наблюдение за побочными эффектами.

Комбинированное лечение пегилированным ИНФ- α и рибавирином может проводиться врачами, имеющими соответствующий опыт, в индивидуально подобранных дозах рибавирина от 200 мг/сут до 200 мг через сутки при поддержке гемопоеза, как было предложено в ряде предварительных исследований. Поскольку пегилированный ИНФ- α 2a выводится печенью, а пегилированный ИНФ- α 2b — преимущественно почками, то у пациентов, находящихся на гемодиализе, при использовании пегилированного ИНФ- α 2b теоретически может произойти его накопление, что может привести как к большему числу побочных эффектов, так и к повышению его эффективности [12, 35]. Хотя не проводилось даже формального сравнения, клинически явных различий не наблюдается.

Реципиенты с другими трансплантированными внутренними органами

Инфекция HCV у реципиентов трансплантатов почки ассоциирована с повышенным риском прогрессирования фиброза и летального исхода вследствие поражения печени. Поскольку наличие цирроза является важным предиктором низкой пост-трансплантационной выживаемости после пересадки почки, то всем инфицированным HCV кандидатам на трансплантацию почки рекомендуется проведение биопсии печени [16].

Лечение хронической HCV-инфекции пегилированным ИНФ- α и рибавирином у реципиентов с пересаженной почкой связано с 30 % или выше риском острого или хронического отторжения трансплантата, что приводит к потере трансплантата и снижению выживаемости пациента. Следовательно, терапия пегилированным ИНФ- α и рибавирином представляет собой дополнительный риск для таких пациентов, и при показаниях для лечения необходимо это учитывать. Пациентам, которым показана трансплантация почки, необходимо провести лечение гепатита С до проведения трансплантации [25]. Данные об HCV-инфекции после трансплантации сердца немногочисленны и противоречивы, основаны на имеющихся исследованиях, в которых показана неизменная или сниженная выживаемость у пациентов, инфицированных HCV. Не существует исследований, в которых были бы оценены риски и преимущества противовирусной терапии для подобных пациентов, также остается невыясненным риск отторжения трансплантата при лечении ИНФ- α . В данном контексте не следует рекомендовать лечение хрониче-

ческой HCV-инфекции реципиентам с трансплантированным сердцем. Показания следует оценивать индивидуально, если HCV-инфекция носит угрожающий жизни характер.

В Международных рекомендациях хроническая HCV-инфекция занесена в список абсолютных противопоказаний для трансплантации легких [29]. Некоторые авторы рекомендуют проведение лечения кандидатов на трансплантацию легких перед трансплантацией, но опыт использования такого подхода ограничен.

Нет данных о влиянии HCV-инфекции и ее лечения после трансплантации поджелудочной железы или тонкого кишечника.

Лица, злоупотребляющие алкоголем

Хроническое употребление алкоголя пациентами с хроническим гепатитом С ассоциировано с ускоренным прогрессированием фиброза, повышенной частотой развития цирроза и ГЦК [38]. Пациенты, употребляющие алкоголь, имеют более низкие показатели достижения УВО [2]. Тем не менее, по крайней мере, умеренное употребление алкоголя выявляют у двух третей пациентов с хроническим гепатитом С, и только половина из них прекращает употребление алкоголя после консультации и начала лечения. Влияние алкоголя на вирусологический ответ при лечении по этому стандарту неясно. Пациентов, употребляющих алкоголь, не следует исключать из лечения, им рекомендуют прекратить употреблять алкоголь и оказывают дополнительную поддержку для улучшения приверженности лечению во время терапии.

Лица, активно употребляющие наркотические вещества

Имеются немногочисленные данные о лечении лиц, активно употребляющих наркотики в связи с широко распространенным мнением о том, что пациенты не должны принимать наркотики или должны находиться на стабильной заместительной терапии по крайней мере 6–12 мес.

Для лечения лиц, активно употребляющих наркотики, нет никаких общих рекомендаций. Рекомендован индивидуальный подход после оценки и тщательного наблюдения пациента командой опытных специалистов гепатологов и наркологов [10].

Лица, находящиеся на стабильной заместительной поддерживающей терапии

Лица, ранее употреблявшие наркотические вещества и находящиеся на заместительной терапии метадонем, не демонстрируют более низкие показатели УВО при терапии пегилированным

ИНФ-α и рибавирином. Однако в этой группе пациентов частота прекращения лечения в течение первых 8 недель терапии больше [26]. Таким пациентам противовирусную терапию следует назначать после тщательной индивидуальной оценки командой гепатологов и наркологов. Рекомендован тщательный мониторинг и поддержка для обеспечения приверженности лечению и психологического покоя.

Гемоглобинопатии

Одной из наиболее часто связанных с хроническим гепатитом С гемоглобинопатий является талассемия, которая требует частых гемотрансфузий крови и преобладает в странах, где скрининг крови осуществляется менее строго, чем в развитых странах. По данным нескольких опубликованных клинических исследований, у таких пациентов при лечении с помощью стандартной комбинации пегилированного ИНФ-α и рибавирина отмечена повышенная частота анемии и накопление железа. Таким образом, данных пациентов можно лечить с помощью стандартной комбинированной терапии, а осложнения необходимо тщательно контролировать с помощью факторов роста, переливаний крови и при необходимости железохелатирующей терапии [19].

У лиц с серповидно-клеточной анемией часто наблюдают хроническую HCV-инфекцию как следствие переливания крови. Нет сообщений о клинических исследованиях применения антивирусной терапии в этой группе пациентов. Отдельные случаи лечения с помощью комбинации пегилированного ИНФ-α и рибавирина были успешны.

Рекомендации

1. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, можно с осторожностью применять монотерапию ИНФ-α (A2). В отдельных случаях может быть рассмотрен вопрос о применении комбинированного лечения с индивидуально подобранными дозами рибавирина (C2).
2. Пациентам с HCV-инфекцией, которым запланирована трансплантация почки в связи с терминальной стадией заболевания почек, следует проводить противовирусную терапию перед трансплантацией в связи с повышенным риском острого отторжения трансплантата (B2).
3. Настоятельно не рекомендовано регулярное употребление алкоголя (A1).
4. Решение о лечении пациентов, активно употребляющих наркотические средства, следует принимать индивидуально. Лечение осуществляет междисциплинарная команда с участием наркологов (C2).

5. Лечение лиц, находящихся на стабильной заместительной поддерживающей терапии, следует проводить с осторожностью междисциплинарной командой, включающей наркологов. Лечение приводит лишь к незначительному снижению показателей УВО по сравнению с обычными пациентами, инфицированными HCV (B2).

6. Пациентам с гемоглобинопатиями можно применять комбинированную терапию, но при этом необходим тщательный мониторинг гематологических побочных эффектов (C2).

4.16. Последующее врачебное наблюдение пациентов, не получавших лечения, и пациентов с неустойчивым клиническим ответом

Пациенты с хроническим гепатитом С, не получавшие лечение, и пациенты, не ответившие на предыдущие курсы терапии, должны находиться под регулярным врачебным наблюдением. Предыдущие руководства содержали рекомендации по проведению биопсии печени каждые 3–5 лет. Можно использовать более частый скрининг с применением неинвазивных методов. Таким образом, пациентов, не получавших терапию, необходимо каждые 1–2 года обследовать с помощью неинвазивных методов. Пациенты с циррозом печени должны проходить специфический скрининг в отношении развития ГЦК каждые 6 мес.

Рекомендации

1. Пациенты с хроническим гепатитом С, не получавшие терапию, и пациенты с неустойчивым клиническим ответом должны находиться под регулярным врачебным наблюдением (C2).

2. Пациенты с циррозом печени должны пожизненно регулярно проходить скрининг в отношении развития ГЦК (A2).

4.17. Лечение острого гепатита С

У большинства пациентов острый гепатит С протекает бессимптомно, но при этом существует высокая вероятность хронизации заболевания (в 50–90 % случаев). Наличие клинической симптоматики заболевания, женский пол, молодой возраст, элиминация HCV РНК в течение 4 нед после начала клинических проявлений и полиморфный маркер гена IL28B ассоциируются со спонтанной элиминацией вируса, однако ни один из этих параметров не является точным предиктором спонтанного разрешения заболевания на индивидуальном уровне. Раннее выявление острого гепатита С является важным, но может быть затруднено, поскольку заболевание может протекать относительно бессимптомно. Для

пациентов с острым гепатитом С следует рассмотреть возможность проведения противовирусной терапии для предотвращения прогрессирования в хроническую форму гепатита С.

Высокие показатели УВО (до 90 % и выше) отмечены при монотерапии пегилированным ИНФ- α , особенно в группах пациентов с наличием клинической симптоматики, независимо от генотипа HCV. Обычно рекомендуется раннее лечение таких пациентов, но единого правила не существует: тем, у кого не было выявлено выздоровления через 2–4 мес после начала заболевания, следует рассмотреть возможность проведения противовирусного лечения (см. ниже), поскольку ответа на лечение можно достичь у большинства пациентов (> 80–90 %), а риск хронизации заболевания высокий. В таких случаях комбинированная терапия с использованием рибавирина не приводит к повышению показателя УВО, но может быть рассмотрена для тех пациентов, у которых дифференциальная диагностика между острым гепатитом и хроническим остается неопределенной [9, 23, 27, 40, 44, 46, 47]. Наиболее важным фактором, определяющим отсутствие ответа у пациентов с острым гепатитом С, является отсутствие приверженности лечению. Для таких пациентов предложено определять концентрацию HCV РНК каждые 4 нед и лечить только тех из них, у кого через 12 нед после начальных проявлений заболевания сохраняется положительный результат теста на наличие HCV РНК [20].

Некоторые клиницисты предпочитают начинать терапию раньше, если уровень HCV РНК высокий и не снижается. Обычное лечение острого гепатита С базируется на монотерапии пегилированным ИНФ- α , то есть или пегилированным ИНФ- α 2a в дозе 180 мкг/нед, или пегилированным ИНФ- α 2b в дозе 1,5 мкг/кг в 1 нед в течение 24 нед. В настоящее время нет показаний к применению ИНФ- α в качестве постконтактной профилактики при отсутствии подтвержденной HCV-трансмиссии.

Рекомендации

1. Для пациентов с острым гепатитом С рекомендовано проведение монотерапии пегилированным ИНФ- α (пегилированный ИНФ- α 2a в дозе 180 мкг/нед или пегилированный ИНФ- α 2b в дозе 1,5 мкг/кг массы тела в неделю в течение 24 нед), обеспечивающей эрадикацию вируса у более чем 90 % пациентов (B2).

2. Пациентам, не ответившим на терапию, необходимо проведение повторного курса терапии в соответствии со стандартом лечения хронического гепатита С (C2).

4.18. Перспективи трійної терапії з використанням пегілірованого інтерферона, рибавірина і інгібіторів протеаз

Существенный прогресс был достигнут в разработке новых лекарственных препаратов для лечения гепатита С, в частности новых специфических ингибиторов или противовирусных препаратов прямого действия. В настоящее время проводится много клинических испытаний ингибиторов протеазы NS3, ингибиторов полимеразы NS5A и NS5B, ингибиторов циклофилина, новых форм интерферона, производных рибавирина и терапевтических вакцин. Работы направлены, главным образом, на исследование пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV [13].

Завершена III фаза клинических испытаний, в которых исследовали комбинированную терапию пегилированным ИНФ- α , рибавирином и противовирусными препаратами прямого действия, относящимися к семейству HCV-ингибиторов протеазы (телапревир или боцепревир). Полученные данные, вероятно, будут способствовать одобрению применения трієної терапії у пацієнтів, інфікованих 1-м генотипом HCV, котрим або не проводили терапії раніше, або не відповіли на передьдущий курс лікування пегілірованим ИНФ- α і рибавірином.

Пилотные исследования теллапревир и боцепревира подтверждают, что у значительно большей доли ранее не леченных и не ответивших на предыдущее лечение пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, при проведении терапии, модифицируемой в зависимости от выраженности ответа, достигается УВО. У части пациентов с удовлетворительным ранним ответом продолжительность терапии может быть значительно сокращена [3, 21, 31, 43].

Теллапревир назначають 3 рази в сутки, боцепревир — також 3 рази в сутки після 4-недельного ввідного курсу окремо пегілірованим ИНФ- α і рибавірином. При примененні трієної терапії для лікування раніше не леченних пацієнтів показателі досягнення УВО були на 27–31 % вище. Приміняють схему лікування, модифіцируемую в зависимости от выраженности ответа. Терапію продовжителюстю 24 тижні назначають пацієнтам, у котрих на 4-й і 12-й тижнях не определяється HCV РНК (БВО) (теллапревир) или HCV РНК не определяється в период с 8-й по

24-ю тижню лікування (боцепревир). 48-тиждєний курс терапії рекомендован для пацієнтів, не достигших БВО. Сокращение продолжительности лечения возможно у 50–66 % пациентов. Для пацієнтів с предшествующим рецидивом захворювання характерні очень высокие показатели УВО — порядка 75–86 %, тогда как у пацієнтів, частично ответивших на терапію ($> \lg 2$ снижение уровня HCV РНК за 12 нед предыдущего курса терапії) — 50–60 %, у пацієнтів, не ответивших на терапію, — 33 % (данные получены только для теллапревир). Показатели ответа на трієную терапію — ниже [48].

Следует выявлять факторы, ассоциированные с ответом на трієную терапію: прогрессирующий фиброз и афроамериканская этническая принадлежность считаются независимыми отрицательными прогностическими маркерами ответа. Настоящие рекомендации будут одобрены после утверждения комбинаций упомянутых препаратов. Имеющиеся на сегодняшний день рекомендации предназначены для пацієнтів, інфікованих HCV иных генотипов, кроме генотипа 1.

Рекомендации

1. Новые противовирусные препараты прямого действия следует использовать только в соответствии с прилагаемой к ним инструкцией.

2. Следует учитывать возможные проблемы при использовании ингибиторов протеаз в комбинации с пегилированным ИНФ- α и рибавирином:

- быстрое возникновение лекарственной устойчивости, в частности у пацієнтів с отсутствием клинического ответа на предыдущее лечение, у лиц с неполной приверженностью к лечению и у лиц, которые не в состоянии перенести лечение пегилированным ИНФ- α и рибавирином в оптимальных дозах;
- более строгий и частый мониторинг сыровоточного уровня HCV РНК;
- более низкие показатели ответа на трієную терапію у пацієнтів с прогрессирующим фиброзом печени;
- соблюдение рекомендуемых правил прекращения приема противовирусных препаратов и/или всего курса лечения;
- дополнительные побочные эффекты, связанные с лечением ингибиторами протеаз.

Підготувала В.Д. Немцова, к. мед. н.

Список літератури

1. Alberti A, Clumeck N, Collins S et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42.— P. 615—624.
2. Anand B.S., Currie S., Dieperink E. et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus.— P. Results of a national multicenter study // *Gastroenterology.*— 2006.— Vol. 130.— P. 1607—1616.
3. 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.
4. Berenguer M., Palau A., Aguilera V. et al. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation // *Am. J. Transplant.*— 2008.— Vol. 8.— P. 679—687.
5. Blasco A., Forns X., Carrion J.A. et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation // *Hepatology.*— 2006.— Vol. 43.— P. 492—499.
6. Carrion J.A., Martinez-Bauer E., Crespo G. et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study // *J. Hepatol.*— 2009.— Vol. 50.— P. 719—728.
7. Carrion J.A., Navasa M., Garcia-Retortillo M. et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study // *Gastroenterology.*— 2007.— Vol. 132.— P. 1746—1756.
8. Di Bisceglie A.M., Shiffman M.L., Everson G.T. et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 2429—2441.
9. Dienstag J.L. Management of hepatitis C — reply // *Gastroenterology.*— 2006.— Vol. 131.— P. 332—333.
10. Edlin B.R. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 36.— P. S210—S219.
11. Everson G., Trouillot T., Trotter J. et al. Treatment of decompensated cirrhotics with a low accelerating dose regimen (LADR) of interferon-alfa-2b plus ribavirin: safety and efficacy // *Hepatology.*— 2001.— Vol. 32.— P. 595.
12. Fabrizi F., Dixit V., Martin P., Messa P. Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials // *J. Viral. Hepat.*— 2010.— P. 10.1111/j.1365-2893.2010.01405.x.
13. Flisiak R., Parfieniuk A. Investigational drugs for hepatitis C // *Expert Opin Invest Drugs.*— 2010.— Vol. 19.— P. 63—75.
14. Forman L.M., Lewis J.D., Berlin J.A. et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation // *Gastroenterology.*— 2002.— Vol. 122.— P. 889—896.
15. Forns X., Garcia-Retortillo M., Serrano T. et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation // *J. Hepatol.*— 2003.— Vol. 39.— P. 389—396.
16. Gane E., Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantatio // *Transplantatio.*— 2002.— Vol. 74.— P. 427—437.
17. Garcia-Retortillo M., Forns X., Feliu A. et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 35.— P. 680—687.
18. 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.
19. Harmatz P., Jonas M.M., Kwiatkowski J.L. et al. Safety and efficacy of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with thalassemia // *Haematol. — Hematol. J.*— 2008.— Vol. 93.— P. 1247—1251.
20. Hofer H., Watkins-Riedel T., Janata O. et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C: predictability by repeated measurements of serum HCV concentration // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 36.— P. 286A.
21. 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.
22. 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.
23. Kamal S.M., Nasser I.A. Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 47.— P. 1371—1383.
24. Lok A.S., Everhart J.E., Wright E.C. et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C // *Gastroenterology.*— 2010.
25. Martin P., Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 49.— P. 613—624.
26. Mauss S., Berger F., Goelz J. et al. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 40.— P. 120—124.
27. Mondelli M.U., Cerino A., Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42.— P. S108—S114.
28. Neumann U.P., Berg T., Bahra M. et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C // *J. Hepatol.*— 2004.— Vol. 41.— P. 830—836.
29. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update — a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation // *J. Heart Lung Transplant.*— 2006.— Vol. 25.— P. 745—755.
30. Peck-Radosavljevic M., Boletis J., Besisik F. et al. Low-dose peginterferon alfa-2a (40KD) is safe and produces a SVR in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2011.— Vol. 9.— P. 242—248.
31. 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: SPRINT-2 final results // *Hepatology.*— 2010.— Vol. 52.— P. 402A.
32. Potthoff A., Berg T., Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 44.— P. 1487—1490.
33. Potthoff A., Manns M.P., Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection // *Exp. Opin. Pharmacother.*— 2010.— Vol. 11.— P. 919—928.
34. Potthoff A., Wedemeyer H., Boecher W.O. et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 49.— P. 688—694.
35. Potthoff A., Wiegand J., Luth J.B. et al. Superiority of standard interferon-alpha2b compared to pegylated interferon-alpha2b (12 kDa) in a hemodialysis patient with chronic hepatitis C? // *Clin. Nephrol.*— 2005.— Vol. 63.— P. 232—235.
36. Prieto M., Berenguer M., Rayon J.M. et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes // *Hepatology.*— 1999.— Vol. 29.— P. 250—256.
37. Qurishi N., Kreuzberg G., Luchters G. et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection // *Lancet.*— 2003.— Vol. 362.— P. 1708—1713.
38. Safdar K., Schiff E.R. Alcohol and hepatitis C // *Semin. Liver. Dis.*— 2004.— Vol. 24.— P. 305—315.
39. Samuel D., Bizollon T., Feray C. et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study // *Gastroenterology.*— 2003.— Vol. 124.— P. 642—650.
40. Santantonio T., Wiegand J., Gerlach J.T. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 49.— P. 625—633.
41. 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 // *Z. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 48.— P. 289—351.
42. Schmid M., Kreil A., Jessner W. et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens // *Gut.*— 2005.— Vol. 54.— P. 1014—1020.

43. 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.
44. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 39.— P. 1147—1171.
45. Sulkowski M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48.— P. 353—367.
46. Wiegand J., Buggisch P., Boecher W. et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study // *Hepatology*.— 2006.— Vol. 43.— P. 250—256.
47. Wiegand J., Jackel E., Cornberg M. et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 40.— P. 98—107.
48. Zeuzem S., Andreone P, Pol S. et al. Realize trial final results: telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin // *Abstracts of the International Liver Congress*.— 2011.
49. Zeuzem S., Berg T., Moeller B. et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C // *J. Viral. Hepat.*— 2009.— Vol. 16.— P. 75—90.