

## Рекомендации EASL по лечению гепатита С 2015

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL)\*

### Введение

Вирус гепатита С (HCV) — одна из ведущих причин хронического поражения печени во всем мире [1]. Последствия хронического гепатита С (ХГС) весьма вариабельны — от минимальных гистологических изменений до обширного фиброза и цирроза с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) или без него. По имеющимся оценкам, в мире число больных ХГС составляет около 160 млн, причем большинство даже не подозревают о наличии у них данной инфекции. Внедрение расширенных критериев скрининга на HCV породило большие споры в заинтересованных кругах. Клиническая помощь пациентам с HCV-ассоциированным поражением печени за последние 20 лет существенно улучшилась. Это связано с углублением наших знаний о патофизиологии данного заболевания, а также с совершенствованием методов диагностики, лечения и профилактики.

Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) по лечению гепатита С включают описание современных оптимальных подходов к ведению и лечению пациентов с острой и хронической инфекцией и имеют целью оказать содействие врачам, пациентам и другим заинтересованным лицам в принятии соответствующих клинических решений. Эти рекомендации предусматривают использование препаратов, разрешенных на момент публикации к применению в Европейском союзе.

Получено 25 марта 2015 г.; принято в печать 25 марта 2015 г.

Координатор: Jean-Michel Pawlotsky; члены рабочей группы: Alessio Aghemo (правление EASL), David Back, Geoffrey Dusheiko, Xavier Forns, Massimo Puoti, Christoph Sarrazin.

\* Адрес: EASL Office, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: + 41 22 807 0360; fax: + 41 22 328 0724.

E-mail: easloffice@easloffice.eu

**Сокращения:** AUC — площадь под фармакокинетической кривой; BCRP — белок устойчивости рака молочной железы; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; P-гр — P-гликопротеид; PegIFN — пегилированный интерферон; АлАТ — аланинаминотрансфераза; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ИФА — иммуноферментный анализ; паритапревир/р — паритапревир, усиленный ритонавиром; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; УВО — устойчивый вирусологический ответ; ХГС — хронический гепатит С.

### Стандарт помощи по состоянию на 2014 г.

Основная цель лечения ХГС — полное излечение инфекции. Под устойчивым вирусологическим ответом (УВО) понимают неопределяемость РНК HCV через 12 нед. (УВО<sub>12</sub>) или через 24 нед. (УВО<sub>24</sub>) после окончания лечения. Полное излечение наблюдается более чем у 99 % пациентов с УВО. У пациентов без цирроза печени УВО обычно связан с излечением гепатита. У больных с циррозом сохраняется риск угрожающих жизни осложнений, однако возможны регрессия фиброза печени и снижение риска таких осложнений, как печеночная недостаточность и портальная гипертензия. Последние данные свидетельствуют о том, что после элиминации HCV у пациентов с циррозом риск развития ГЦР и смертности по любой причине значительно снижается, хотя и не устраняется полностью, по сравнению с нелечеными пациентами или с пациентами без УВО [2, 3]. HCV также может поражать клетки головного мозга. Эффективное подавление вируса приводит к обратному развитию МРТ-изменений в головном мозге [4].

До 2011 г. официально рекомендованным лечением ХГС было применение комбинации пегилированного интерферона (PegIFN)-α и рибавирина в течение 24 или 48 нед. [5]. При этом режиме частота УВО у пациентов с HCV генотипа 1 составляет около 40 % в Северной Америке и 50 % в Западной Европе. Более высокая частота УВО достигалась у пациентов, инфицированных HCV генотипов 2, 3, 5 и 6 (до 80 %, выше для генотипа 2 по сравнению с генотипами 3, 5 и 6). Промежуточное место занимает частота УВО у пациентов с HCV генотипа 4 [6].

В 2011 г. для лечения инфекции, вызванной HCV генотипа 1, было разрешено применение теллапревира и боцепревира. Эти два препарата относятся к противовирусным препаратам прямого действия (ПППД) первой волны первого поколения. Мишенью для обоих препаратов служит сериновая протеаза HCV NS3–4A, поэтому их называют ингибиторами протеазы. И теллапревир, и боцепревир следует применять в комбинации с PegIFN-α и рибавирином. В исследованиях III фазы боцепревира и теллапревира с участием пациентов с HCV генотипа 1, еще не получавших лечения, установлено, что трехкомпонентная схема лечения обеспечивала более высокие показатели УВО по сравнению с комбинацией PegIFN-α + рибавирин — примерно 65–75 % [7–10]. Однако побочные эффекты препаратов этой трехкомпонентной комбинации и затраты в пересчете на единицу УВО у пациентов с выраженным фиброзом печени таковы, что данные препараты лучше не применять у больных, инфицированных HCV генотипа 1, поскольку существуют другие, более эффективные и лучше переносимые варианты.

В 2014 г. в ЕС разрешено использовать три новых ПППД в рамках комбинированной терапии гепатита С. В январе 2014 г. получено разрешение на применение софосбувира, пангенотипного нуклеотидного аналога, ингибитора РНК HCV-зависимой РНК-полимеразы. В мае 2014 г. получено разрешение на применение симепревира, ингибитора протеазы NS3-4A второй волны первого поколения, активного в отношении генотипов 1 и 4. В августе 2014 г. получено разрешение на применение даклатасвира, пангенотипного ингибитора NS5A.

Каждый из этих трех ПППД может использоваться в составе трехкомпонентной терапии в комбинации с PegIFN- $\alpha$  и рибавирином, обеспечивая частоту УВО порядка 60–100 % в зависимости от применяемого ПППД, генотипа HCV, наличия определенных аминокислотных замен, обусловленных мутациями в геноме вируса и определяющих резистентность к этому ПППД, и тяжести поражения печени. Несмотря на то что данные схемы лечения характеризуются лучшей переносимостью, чем трехкомпонентная терапия с применением теллапревира или боцепревира, характеристика их побочных эффектов и особенности применения до конца не изучены в связи с использованием PegIFN- $\alpha$  и рибавирина.

После одобрения в 2014 г. в Европе трех новых ПППД для терапии ХГС широкое применение получили безынтерфероновые схемы лечения (вначале в рамках программ раннего доступа). Эти схемы использовались преимущественно для лечения пациентов с тяжелым поражением печени (фиброз 3–4-й стадии по шкале METAVIR [F3, F4]). Комбинация софосбувира и рибавирина показана пациентам с HCV генотипа 2 (12 нед.) или 3 (24 нед.), у которых она обеспечивает частоту УВО порядка 80–95 %. Применение безынтерфероновой комбинации софосбувира и симепревира с рибавирином или без него основано на результатах небольшого исследования II фазы COSMOS, в котором ее использовали для лечения пациентов, инфицированных HCV генотипа 1. Частота УВО составила 93–100 % [11]. Согласно недавно опубликованным предварительным результатам анализа реальной клинической практики в США, частота УВО у пациентов с HCV генотипа 1 ниже установленной в ходе исследования COSMOS: в исследовании TRIO частота УВО<sub>12</sub> составила 82 %, в исследовании TARGET частота УВО<sub>4</sub> была 89 % [12, 13]. Комбинация софосбувир + даклатасвир с рибавирином или без него также широко применялась в Европе у пациентов с тяжелым поражением печени. Согласно результатам исследования II фазы, у пациентов с HCV генотипа 1 частота УВО соста-

вила 95–100 %. Эта комбинация характеризовалась хорошей переносимостью в течение всего периода исследования. В настоящее время ожидаются результаты анализа ее применения в реальной практике.

Экспертная группа осознает все разнообразие систем медицинского страхования в странах Европы и в других регионах, разные объемы доходов на душу населения в них и в связи с этим возможную необходимость продолжения использования интерферон-содержащих схем в сочетании с рибавирином с включением или невключением в схему терапии ингибиторов протеазы первой волны первого поколения (теллапревира или боцепревира). Однако внедрение в практику новых ПППД означает, что в 2015 г. эти схемы терапии не рекомендуются. Мы надеемся, что публикация современных рекомендаций станет неким руководством к действию, позволяющим обосновать программы возмещения затрат на лечение в рамках медицинского страхования (и снижения стоимости препаратов) и обеспечить единые возможности лечения во всех странах и регионах.

### Методология

Настоящие рекомендации разработаны группой экспертов, избранной правлением EASL. Проект рекомендаций одобрен правлением EASL. Рекомендации в максимально возможной степени основаны на доказательствах из имеющихся публикаций и презентаций на международных конференциях, а в случае недоступности доказательств — на опыте и мнении экспертов. По ходу изложения материала по возможности указаны уровень доказательности и сила рекомендаций. Всем доказательствам и рекомендациям, послужившим основой для данных клинических рекомендаций, присваивалась оценка качества по системе GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Таким образом, сила приводимых рекомендаций отражает качество лежащих в их основе доказательств. Принципы системы GRADE опубликованы [15]. Доказательствам, лежащим в основе данных рекомендаций, присваивали одну из трех степеней: высокую (A), умеренную (B) или низкую (C). Система GRADE предусматривает два возможных уровня рекомендаций: сильный (1) и слабый (2) (табл. 1). Таким образом, рекомендации соответствуют качеству доказательств: чем выше качество доказательств, тем выше вероятность, что рекомендация будет сильной. Чем больше разногласий и мнений или чем выше уровень неопределенности, тем выше вероятность, что рекомендация будет слабой.

**Таблица 1. Система оценки качества доказательств, использованная в рекомендациях (с изменениями из классификации GRADE)**

Качество доказательств	Комментарий	Степень
Высокое	Дальнейшие исследования вряд ли изменят наше мнение по оценке эффекта	A
Умеренное	Дальнейшие исследования могут оказать значимое влияние на наше мнение в отношении эффекта и даже изменить его	B
Низкое	Дальнейшие исследования, скорее всего, существенно повлияют на наше мнение относительно эффекта и, возможно, его изменят. Возможно любое изменение оценки	C
Рекомендации	Комментарий	Степень
Сильные	Факторы, определяющие силу рекомендаций, включают качество доказательств, предполагаемые исходы, важные для пациента, а также стоимость	1
Слабые	Вариабельность предпочтений и значений, более выраженная неопределенность. Рекомендация дана с высокой степенью неопределенности. Обуславливает высокую стоимость или потребление ресурсов	2

Данные рекомендации базируются на применении лекарственных средств, одобренных на текущий момент. Они будут регулярно обновляться по мере появления новых препаратов и схем лечения, одобренных Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA).

## Рекомендации

### Диагностика острого и хронического гепатита С

Диагностика острого и хронического гепатита С основывается на определении РНК HCV посредством чувствительных молекулярных методов (нижний порог определения менее 15 МЕ/мл). Антитела к HCV определяются у подавляющего большинства больных гепатитом С с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), однако на ранней стадии острого гепатита С и у пациентов с выраженной иммуносупрессией результаты ИФА могут оказаться отрицательными. В последующем уровень анти-HCV может постепенно снизиться вплоть до их полного исчезновения [16, 17].

Диагноз острого гепатита С можно с уверенностью поставить только в случае подтвержденной сероконверсии с появлением анти-HCV, поскольку не существует серологического маркера, который бы достоверно свидетельствовал об острой фазе инфекции. Не все пациенты с острым гепатитом С на момент постановки диагноза являются анти-HCV-позитивными. На диагноз острого гепатита С указывает наличие симптомов и синдромов острого гепатита (активность аланинаминотрансферазы [АлАТ] более чем в 10 раз превышает верхнюю границу нормы, желтуха) при отсутствии хронических заболеваний печени в анамнезе или в случае достоверной идентификации источника заражения гепатитом С. Следует учитывать, что возможны короткие периоды, во время которых РНК HCV не определяется.

Диагноз ХГС основывается и на определении антител к HCV и РНК HCV при наличии гистологических признаков хронического гепатита. Спонтанная элиминация вируса через 4–6 мес. от начала инфекции происходит крайне редко, и в случае новоприобретенной HCV-инфекции диагноз ХГС может быть поставлен по истечении этого периода времени.

### Рекомендации

- Диагностическим тестом первой линии при гепатите С служит определение антител к HCV (**A1**).
- В случае подозрения на острый гепатит С или у пациентов с ослабленным иммунитетом частью первоначального обследования должен быть анализ на РНК HCV (**A1**).
- Если обнаруживаются антитела к HCV, РНК HCV должна определяться чувствительным методом молекулярной диагностики (**A1**).
- В случае положительного результата определения антител к HCV и отрицательного результата определения РНК HCV необходимо выполнить повторное исследование через 3 мес. для подтверждения выздоровления (**A1**).

### Скрининг хронического гепатита С

Ввиду одобрения новых высокоэффективных схем лечения гепатита С доступ к терапии должен быть расширен. Большинство пациентов с ХГС не знают о том, что они инфицированы. Кроме того, для анализа масштабов пандемии в различных регионах мира, чтобы планировать мероприятия общественного здравоохранения, необходимо иметь точные данные о распространенности и заболеваемости гепатитом С. Цель обследования на гепатит С — выявление и последующее лечение инфицированных лиц. Таким образом, должен быть реализован целенаправленный скрининг на маркеры ХГС. Скрининг следует проводить в определенных группах лиц с высоким риском инфицирования HCV. Выявление групп риска, в которых следует проводить скрининг, определяется эпидемиологией гепатита С в регионе. В дополнение к ИФА могут быть использованы экспресс-тесты на анти-HCV. Для экспресс-диагностики используют различные биологические субстраты, включая сыворотку, плазму крови и капиллярную кровь из пальца, а также жидкость из десневой борозды. Это облегчает скрининг и избавляет от необходимости брать кровь из вены, центрифугировать образцы, замораживать их, а также использовать квалифицированный труд. Экспресс-диагностику можно выполнять при комнатной температуре без специальных инструментов и особой подготовки.

### Рекомендации

- Скрининг гепатита С обязателен в целевых популяциях, определяемых соответственно региональной эпидемиологической ситуации, лучше всего в рамках государственных программ (**A1**).
- Скрининг HCV-инфекции должен быть основан на обнаружении антител к HCV (**A1**).
- Вместо классического иммуноферментного анализа можно применять экспресс-методы, что позволяет упростить скрининг на антитела к HCV и повысить доступ к лечению (**B1**).
- Если антитела к HCV обнаружены, следует выполнить анализ на РНК HCV (чувствительным методом молекулярной диагностики), чтобы выявить пациентов с хронической инфекцией (**A1**).

### Цели лечения вирусного гепатита С и контрольные показатели эффективности лечения

Цель лечения — элиминация инфекции и предупреждение ее осложнений — заболеваний печени и внепеченочных заболеваний, включая воспалительно-некротическое поражение, фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, ГЦР, тяжелые внепеченочные проявления и смерть.

Контрольный показатель эффективности лечения — УВО, характеризующийся отсутствием опреде-

## Клинические рекомендации

ляемой РНК HCV через 12 (УВО<sub>12</sub>) или 24 нед. (УВО<sub>24</sub>) после окончания лечения при оценке с помощью чувствительных методов молекулярной диагностики с нижним порогом определения 15 МЕ/мл и менее. УВО<sub>12</sub> и УВО<sub>24</sub> приняты в качестве контрольных показателей эффективности терапии регуляторными органами США и Европы, т. к. их конкордантность составляет 99 % [18]. Результаты исследований с долгосрочным наблюдением показали, что УВО соответствует окончательному излечению от гепатита С более чем в 99 % случаев [19].

### Рекомендации

- Цель лечения — элиминация HCV-инфекции для предотвращения цирроза печени, декомпенсации цирроза, ГЦР, тяжелых внепеченочных проявлений и смерти **(A1)**.
- Контрольный показатель эффективности лечения — отсутствие РНК HCV при определении чувствительным методом ( $\leq 15$  МЕ/мл) через 12 и 24 нед. после завершения лечения **(A1)**.
- У пациентов с выраженным фиброзом и циррозом элиминация HCV снижает частоту декомпенсации и уменьшает риск ГЦР. У этих пациентов скрининг ГЦР должен продолжаться и после элиминации HCV **(A1)**.
- У пациентов с декомпенсированным циррозом элиминация HCV уменьшает необходимость трансплантации печени. Данных о влиянии элиминации HCV на средне- и долгосрочную выживаемость у таких пациентов нет **(B2)**.

### Обследование перед началом терапии

Необходимо установить причинно-следственную связь между HCV-инфекцией и заболеванием печени, оценить тяжесть поражения печени и определить исходные вирусологические показатели. В дальнейшем эти данные будут использованы для индивидуализации лечения.

### Исключение других причин поражения печени

Необходимо методично исключить все факторы, которые могут повлиять на естественное течение или прогрессирование заболевания печени. Все пациенты должны быть обследованы на наличие других гепатотропных вирусов, в частности вируса гепатита В (HBV) и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Необходимо оценить потребление алкоголя пациентом и обратить его внимание на необходимость прекратить употребление спиртного. Также следует исключить такие сопутствующие заболевания, как алкоголизм, аутоиммунные заболевания, поражение печени, обусловленное генетическими и метаболическими заболеваниями (например, гемохроматоз, сахарный диабет или ожирение), лекарственное токсическое поражение печени.

### Оценка тяжести поражения печени

Прежде чем приступать к лечению, необходимо оценить тяжесть поражения печени. Особое значение имеет выявление пациентов с циррозом или выраженным (мостовидным) фиброзом, поскольку от стадии фиброза зависит вероятность положительного ответа на лечение. Отсутствие выраженного фиброза может оказаться важным фактором для стратификации заболевания и, возможно, для определения сроков начала терапии. При клинически выраженном циррозе оценивать стадию фиброза не обязательно. Пациенты с циррозом нуждаются в скрининге на ГЦР. Поскольку нормальная активность АлАТ не исключает наличия выраженного фиброза, тяжесть поражения печени необходимо оценивать независимо от активности АлАТ.

На протяжении многих лет эталонным методом определения активности и гистологической стадии заболевания остается биопсия печени. В настоящее время накоплены достаточно убедительные данные, указывающие на возможность применения неинвазивных методов оценки тяжести поражения печени у пациентов с ХГС перед началом лечения. Для оценки фиброза печени у больных ХГС может быть использована эластография (необходимо учитывать факторы, способные повлиять на качество исследования, например ожирение). Можно определять общеизвестные комплексы биомаркеров фиброза. Эластография и биомаркеры позволяют сделать вывод о наличии цирроза или отсутствии фиброза, а вот при промежуточной степени фиброза они неинформативны.

Определение комплекса биомаркеров в крови или комбинация эластографии с анализом крови повышает точность диагностики фиброза и уменьшает необходимость биопсии печени [20, 21]. Эти методы диагностики особенно ценны для пациентов с нарушением свертывания крови, хотя трансъюгулярная биопсия печени относительно безопасна и дополнительно позволяет оценить давление в системе воротной вены. Биопсия печени может быть показана в случае противоречивых результатов, полученных неинвазивными методами. Гистологическое исследование показано также при известной или предполагаемой смешанной этиологии поражения печени (например, сочетание гепатитов С и В с метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунным заболеванием).

### Определение и количественная оценка РНК HCV, установление генотипа HCV

Определение и количественная оценка РНК HCV, установление генотипа РНК HCV показаны пациентам, у которых возможно проведение противовирусной терапии. Количественное определение HCV РНК следует проводить достаточно чувствительными методами, а уровень этого показателя должен выражаться в МЕ/мл.

Генотип HCV, в т. ч. подтип генотипа 1, также следует определять до начала лечения. Генотипы и подтипы устанавливают с помощью методов, которые позволяют достоверно отличить подтипы 1a и 1b [22].

Оценивать резистентность HCV до проведения терапии первой линии не надо. Наличие штаммов с мутациями резистентности, выявленных методом секвенирования

до начала лечения, не оказывает значимого воздействия на результаты терапии и не должно влиять на принятие решения о лечении (за исключением мутации Q80K у пациентов с подтипом 1a при лечении комбинацией PegIFN-α + рибавирин + симепревив; см. далее).

### Определение генетических характеристик пациента

Определение генотипа интерлейкина-28В (*IL28B*) потеряло свое прогностическое значение с появлением новых эффективных безинтерфероновых схем терапии. Теперь генотипирование *IL28B* используется исключительно в тех случаях, когда доступен только PegIFN-α и рибавирин, или для того, чтобы выбрать экономически выгодные схемы лечения при ограниченных экономических ресурсах.

### Рекомендации

- Необходимо установить причинно-следственную связь между HCV-инфекцией и поражением печени (**A1**).
- Необходимо оценить влияние сопутствующих заболеваний на прогрессирование поражения печени и принять соответствующие корректирующие меры (**A1**).
- До начала терапии необходимо оценить тяжесть поражения печени. Выявление пациентов с циррозом имеет особое значение в связи с тем, что лечение может изменить прогноз заболевания, а с другой стороны, режим лечения может быть адаптирован с учетом цирроза (**A1**).
- Вначале стадию фиброза печени можно оценить неинвазивными методами. Биопсия печени показана при неопределенности диагноза либо если не исключено воздействие других этиологических факторов (**A1**).
- Для определения и количественной оценки РНК HCV следует использовать чувствительный метод (нижний порог обнаружения ≤ 15 МЕ/мл) (**A1**).
- Генотип HCV и подтипы генотипа 1 (1a/1b) следует определять до начала лечения, т. к. они определяют выбор терапии (**A1**).
- Генотипирование *IL28B* не является необходимым условием для лечения гепатита С новыми ПППД (**A1**).
- Оценивать присутствие мутаций резистентности HCV до начала терапии не обязательно, поскольку уровень УВО очень высок как при наличии ассоциированных с резистентностью вариантов, так и при их отсутствии, за исключением эффекта замены Q80K у пациентов с подтипом 1a, получающих комбинацию PegIFN-α + рибавирин + симепревив (**A1**).

### Противопоказания к терапии

#### IFN-α и рибавирин

Лечение ХГС PegIFN-α и рибавирин-содержащими схемами абсолютно противопоказано пациентам с некон-

тролируемой депрессией, психозом или эпилепсией; беременным или при нежелании использовать методы контрацепции; пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в т. ч. с заболеваниями сетчатки, аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и декомпенсированным заболеванием печени.

PegIFN-α не рекомендуется пациентам с числом нейтрофилов менее 1500/мкл и/или числом тромбоцитов не более 90 000/мкл. Лечение пациентов с выраженным поражением печени, когда показатели выходят за пределы рекомендованных, должны заниматься специализированные центры, обеспечивающие тщательный контроль за состоянием больного, и с оформлением информированного согласия.

### Одобрённые ПППД

Абсолютных противопоказаний к применению ПППД, одобренных в 2015 г. в ЕС, не существует. При использовании софосбувира у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует соблюдать меры предосторожности, поскольку до сих пор нет точных данных о том, как почечная недостаточность влияет на клиренс метаболитов софосбувира. В настоящий момент продолжается изучение эффективности и безопасности комбинации усиленный ритонавиром паритапревив (паритапревив/р) + омбитасвир + дасабувир у пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В по шкале Чайлда—Пью). Пациентам с декомпенсированным циррозом класса С по шкале Чайлда—Пью эта комбинация противопоказана. Продолжаются исследования по оценке фармакокинетики и безопасности симепревира для лечения пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

### Показания к лечению: кого следует лечить?

Лечение показано всем больным гепатитом С с компенсированным и декомпенсированным хроническим поражением печени, ранее получавшим или не получавшим терапии, готовым получать ее и не имеющим противопоказаний. Поскольку не каждый пациент с ХГС может быть пролечен в течение года, необходимо выделить приоритетные группы (табл. 2). Рабочая группа признает возможность коррекции рекомендованных приоритетов в соответствии локальными и/или социальными условиями.

Приоритет в лечении определяется стадией фиброза, риском прогрессирования заболевания с переходом в следующую стадию, наличием внепеченочных проявлений гепатита С и риском передачи инфекции. Безотлагательное лечение требуется пациентам с выраженным фиброзом (F3–F4 по шкале METAVIR), в т. ч. с декомпенсированным циррозом, которым противопоказан IFN-α, но возможно безопасное применение безинтерфероновых схем терапии. Результаты клинических исследований и когортных наблюдений в реальной практике показывают, что у этих пациентов более эффективной может оказаться кратковременная терапия, что подтверждается снижением оценки по шкалам Чайлда—Пью и MELD и частоты неблагоприятных клинических исходов. В то же время пока недостаточ-

**Таблица 2. Показания к лечению хронического гепатита С в 2015 г: кого следует лечить и когда?**

Приоритет лечения	Группа пациентов
Лечение показано	<ul style="list-style-type: none"> <li>Все пациенты с компенсированным и декомпенсированным поражением печени, получавшие и не получавшие ранее лечения</li> </ul>
Лечение имеет высокий приоритет	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с выраженным фиброзом (F3) или циррозом (F4), в т. ч. с декомпенсированным циррозом</li> <li>Пациенты с сопутствующей ВИЧ-инфекцией</li> <li>Пациенты с сопутствующей HBV-инфекцией</li> <li>Пациенты с показанием к трансплантации печени</li> <li>Пациенты с рецидивом гепатита С после трансплантации печени</li> <li>Пациенты с клинически значимыми внепеченочными проявлениями</li> <li>Сильно ослабленные пациенты</li> <li>Лица с высоким риском передачи HCV (употребляющие инъекционные наркотики; мужчины, вступающие в половые контакты с мужчинами с рискованным половым поведением; женщины детородного возраста, желающие забеременеть; пациенты, нуждающиеся в гемодиализе; заключенные)</li> </ul>
Лечение оправданно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с умеренным фиброзом (F2)</li> </ul>
Лечение можно отложить	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты без фиброза или со слабым фиброзом (F0–F1) без каких-либо внепеченочных проявлений</li> </ul>
Лечение не рекомендуется	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с прогностически небольшой продолжительностью жизни вследствие других сопутствующих заболеваний</li> </ul>

но доказано улучшение клинического прогноза у пациентов с циррозом более 12 баллов по шкале Чайлда—Пью и с оценкой по шкале MELD > 20 баллов. Безынтфероновая терапия у пациентов с заболеванием печени в стадии декомпенсации должна проводиться только в специализированных центрах, пока не будут накоплены соответствующие данные по эффективности и безопасности.

К группе высокого приоритета относятся пациенты, коинфицированные ВИЧ или HBV; пациенты перед и после трансплантации печени; пациенты с клинически значимыми внепеченочными проявлениями, такими как связанный с HCV вторичный (симптоматический) васкулит, ассоциированный со смешанной криоглобулинемией, нефропатия, обусловленная образованием HCV-содержащих иммунных комплексов, и неходжкинские В-клеточные лимфомы, а также значительно ослабленные пациенты независимо от стадии фиброза печени.

Как можно быстрее, независимо от стадии фиброза и выраженности внепеченочных проявлений, должны получить лечение лица с высоким риском передачи HCV, в т. ч. активно употребляющие инъекционные наркотики; мужчины, вступающие в половые контакты с мужчинами и практикующие сексуальное поведение высокого риска; женщины детородного возраста, желающие забеременеть; пациенты, нуждающиеся в гемодиализе; заключенные. Лица, употребляющие инъекционные наркотики, мужчины, вступающие в половые контакты с мужчинами, должны быть проинформированы о риске реинфекции и необходимости соблюдать меры профилактики после успешного лечения.

Оправданно лечение у пациентов с умеренным фиброзом (F2 по шкале METAVIR). Срок проведения и характер терапии у пациентов с минимальным фиброзом или при его отсутствии (F0–F1 по шкале METAVIR) и без серьезных внепеченочных проявлений остаются предметом дискуссий, отсрочка лечения у таких пациентов должна быть согласована с ними. Решение об отсрочке лечения у конкретного пациента принимают с учетом мнения пациента, приоритетности лечения, данных анамнеза заболевания, риска прогрессирования, наличия сопутствующих заболеваний и возраста. Пациенты, не получающие лечение, должны регулярно обследоваться на предмет прогрессирования заболевания, для оценки/переоценки показаний к лечению и обсуждения новых схем терапии, если таковые появились или стали доступными и приемлемыми по стоимости.

Лечение не рекомендуется пациентам с прогностически малой продолжительностью жизни вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

### Рекомендации

- Всех пациентов с компенсированным и декомпенсированным ХГС, получавших или не получавших ранее терапии, следует рассматривать как кандидатов на лечение **(A1)**.
- Приоритет при назначении лечения следует отдавать пациентам с выраженным фиброзом или циррозом (F3–F4 по шкале METAVIR) **(A1)**.
- Пациентам с декомпенсированным циррозом (классы В и С по шкале Чайлда—Пью) лечение должно быть назначено безотлагательно с использованием безынтфероновых схем **(A1)**.
- На приоритет лечения не влияют стадия фиброза у пациентов, коинфицированных ВИЧ или HBV; пред- или посттрансплантационный период; наличие клинически значимых внепеченочных проявлений (например, васкулит, обусловленный HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией; нефропатия, обусловленная образованием HCV-содержащих иммунных комплексов; неходжкинские В-клеточные лимфомы), выраженная ослабленность пациентов **(A1)**.
- Приоритетным должно быть лечение независимо от стадии фиброза и внепеченочных проявлений у пациентов с высоким риском передачи HCV, включая лиц, употребляющих инъекционные наркотики; мужчин, вступающих в половые контакты с мужчинами; женщин детородного возраста, желающих забеременеть; пациентов, нуждающихся в гемодиализе; заключенных **(B1)**.
- Оправданно лечение пациентов с умеренным фиброзом (F2 по шкале METAVIR) **(A2)**.
- Время начала и характер терапии у пациентов без проявлений или с легким течением заболевания (F0–F1 по шкале METAVIR) либо не имеющих перечисленных выше внепеченочных проявлений определяются индивидуально **(B1)**.
- Лечение не рекомендовано пациентам с прогностически малой продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний непеченочной этиологии **(B1)**.

**Таблица 3. Препараты, одобренные для лечения гепатита С в Европейском союзе в 2015 г.**

Препарат	Форма выпуска	Дозировка и способ применения
PegIFN-α2a	Раствор для инъекций, содержащий 180, 135 или 90 мкг PegIFN-α2a	Подкожная инъекция 180 мкг (или меньше, если показано снижение дозы) 1 раз в неделю
PegIFN-α2b	Раствор для инъекций, содержащий 50 мкг на 0,5 мл PegIFN-α2b	Подкожная инъекция 1,5 мкг/кг (или меньше, если показано снижение дозы) 1 раз в неделю
Рибавирин	Капсулы, содержащие 200 мг рибавирина	2 капсулы утром и 3 капсулы вечером при массе тела < 75 кг или 3 капсулы утром и 3 капсулы вечером при массе тела ≥ 75 кг
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	1 таблетка 1 раз в сутки (утром)
Симепревивир	Капсулы, содержащие 150 мг симепревира	1 капсула 1 раз в сутки (утром)
Даклатасвир	Таблетки, содержащие 30 или 60 мг даклатасвира	1 таблетка 1 раз в сутки (утром)
Софосбувир/ледипасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира	1 таблетка 1 раз в сутки (утром)
Паритапревир/омбитасвир/ритонавир	Таблетки, содержащие 75 мг паритапревира, 12,5 мг омбитасвира и 50 мг ритонавира	2 таблетки 1 раз в сутки (утром)
Дасабувир	Таблетки, содержащие 250 мг дасабувира	1 таблетка 2 раза в сутки (утром и вечером)

**Препараты, доступные в ЕС в 2015 г.**

В данном разделе, а также в табл. 3 представлены препараты, которые применяют в ЕС. Здесь перечислены их известные лекарственные взаимодействия. Более подробно лекарственные взаимодействия отражены в табл. 4А–4F и на сайте: [www.hepdruginteractions.org](http://www.hepdruginteractions.org).

**PegIFN-α.** PegIFN-α2a следует применять в дозе 180 мкг/нед., а доза PegIFN-α2b зависит от массы тела и составляет 1,5 мкг/кг/нед.

**Рибавирин.** Доза рибавирина составляет 1000 или 1200 мг/сут в зависимости от массы тела (< 75 или ≥ 75 кг соответственно).

**Софосбувир** следует принимать в дозе 400 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Примерно 80 % софосбувира выводятся почками с мочой, 15 % — через кишечник. Основной метаболит, выделяемый с мочой, — это дефосфорилированный нуклеозидный метаболит GS-331007 (78 %); 3,5 % принятого препарата выделяются в неизменном виде. Эти показатели свидетельствуют о том, что основным путем выведения GS-331007 служит почечный клиренс, причем в большей части путем активной секреции. В настоящее время не существует рекомендованной дозы для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или с терминальной стадией почечной недостаточности в связи с более высокой (почти в 20 раз) степенью системного воздействия GS-331007. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности системное воздействие софосбувира значимо не меняется, у пациентов с умеренной почечной недостаточностью оно повышается в 2,3 раза.

Прием софосбувира в течение 12–14 нед. хорошо переносится. Чаще всего (≥ 20 % случаев) при комбинации софосбувира с рибавирином встречались такие нежелательные явления, как головная боль и утомляемость, а при комбинации с PegIFN-α и рибавирином — утомляемость, головная боль, тошнота, бессонница и анемия. Отмечалось также клинически незначимое повышение активности креатинкиназы, амилазы и липазы.

Софосбувир не метаболизируется с участием цитохрома P450, но переносится P-гликопротеидом (P-gp).

Препараты, являющиеся высокоактивными индукторами P-gp, в значительной степени снижают концентрацию софосбувира в плазме и могут привести к снижению терапевтического эффекта. Поэтому софосбувир не следует принимать совместно с другими известными стимуляторами P-gp: рифампином, карбамазепином, фенитоином или зверобоем. Возможны взаимодействия в комбинации с рифабутином, рифапентином и модафилином. Сообщений о других значимых лекарственных взаимодействиях, в частности со всеми из исследованных антиретровирусных препаратов, включая эмтрицитабин, тенофовир, рилпивирин, эфавиренз, дарунавир/ритонавир и ралтегравир, не поступало. С остальными антиретровирусными препаратами лекарственных взаимодействий не обнаружено. Совместный прием амиодарона (и, возможно, дронедаарона) и софосбувира в комбинации с даклатасвиром, симепревивиром или ледипасвиром противопоказан из-за серьезного риска клинически значимой брадикардии (1 сообщение о летальном исходе). Механизм взаимодействия, а также роль других сопутствующих препаратов неизвестны и нуждаются в изучении. Брадикардия наблюдалась от нескольких часов до нескольких дней с момента начала терапии ПППД, однако за данными пациентами наблюдение продолжалось до 2 нед. с момента начала лечения гепатита С.

**Софосбувир и ледипасвир** доступны в виде комбинированного препарата, содержащего 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке. Рекомендуемая доза для приема — 1 таблетка в день независимо от приема пищи.

Основной путь элиминации ледипасвира — выделение с желчью, почечная экскреция минимальна (примерно 1 %), тогда как софосбувир, как отмечалось выше, выводится преимущественно почками. Средний период полувыведения софосбувира и его основного метаболита GS-331007 после приема софосбувира или ледипасвира составляет 0,5 и 27 ч соответственно. Ни один из этих препаратов не является субстратом для транспортеров печеночного захвата; GS-331007 не является субстратом для транспортеров почечного захвата.

Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) ледипасвира у пациентов с тяжелой печеночной недоста-

**Таблица 4А. Лекарственные взаимодействия между ПППД для лечения гепатита С и антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции**

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
НИОТ	Абакавир	•	•	•	•	•
	Диданозин	•	•	•	•	•
	Эмтрицитабин	•	•	•	•	•
	Ламивудин	•	•	•	•	•
	Ставудин	•	•	•	•	•
	Тенофовир	•	•	•	•	•
	Зидовудин	•	•	•	•	•
	ННИОТ	Эфавиренз	•	•	•	• <sup>a</sup>
Этравирин		•	•	•	•	•
Невирапин		•	•	•	•	•
Рилпивирин		•	•	•	• <sup>a</sup>	•
Ингибиторы протеазы	Атазанавир; атазанавир/ритонавир	•	•	•	• <sup>a</sup>	•
	Дарунавир/ритонавир; дарунавир/кобицистат	•	•	•	• <sup>a</sup>	•
	Фосампренавир	•	•	•	• <sup>a</sup>	•
	Лопинавир	•	•	•	• <sup>a</sup>	•
	Саквинавир	•	•	•	• <sup>a</sup>	•
Ингибиторы проникновения/интегразы	Долутегравир	•	•	•	•	•
	Элвитегравир/кобицистат	•	•	•	• <sup>a</sup>	•
	Маравирок	•	•	•	•	•
	Ралтегравир	•	•	•	•	•

SIM — симепревир; DCV — даклатаксвир; SOF — софосбувир; SOF/LDV — софосбувир + ледипасвир; 3D — паритапревир/ритонавир + омбитасвир и дасабувир; НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

<sup>a</sup> Известно или ожидается повышение концентрации тенофовира в усиленных ритонавиром схемах и с эфавирензом и рилпивиринном при приеме софосбувира с ледипасвиром; необходимо соблюдать меры предосторожности и обеспечить частый мониторинг функции почек.

*Цветная маркировка:* зеленый — клинически значимого взаимодействия не ожидается; желтый — возможно взаимодействие, требующее коррекции дозы, изменения времени приема или дополнительного мониторинга; красный — эти препараты нельзя принимать совместно.

• Дозу некоторых препаратов, возможно, придется изменить в зависимости от состояния функции печени. Рекомендации по дозировке см. в листках-вкладышах (инструкциях по применению) соответствующих препаратов.

• Выделение цветом (зеленый, желтый, красный), обозначающее клиническую значимость лекарственного взаимодействия, использовано по материалам [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Ливерпульский университет). На этом сайте также представлены дополнительная информация по лекарственным взаимодействиям и более широкому спектру препаратов, подробные сведения о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции дозы.

точностью и у лиц из контрольной группы с нормальной функцией печени была одинаковой. Популяционный анализ фармакокинетики у HCV-позитивных пациентов показал, что цирроз (в т. ч. декомпенсированный) не оказывает клинически значимого влияния на AUC ледипасвира.

Пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью корректировка дозы софосбувира и ледипасвира не требуется. Данных о безопасности комбинации софосбувира и ледипасвира у пациентов с тяжелой почеч-

**Таблица 4В. Лекарственные взаимодействия между ПППД для лечения гепатита С и наркотическими средствами**

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Амфетамин	•	•	•	•	•
Каннабис	•	•	•	•	•
Кокаин	•	•	•	•	•
Героин	•	•	•	•	•
Диазепам	•	•	•	•	•
Гамма-гидроксibuтират	•	•	•	•	•
Кетамин	•	•	•	•	•
МДМА (экстази)	•	•	•	•	•
Метамфетамин	•	•	•	•	•
Фенциклидин	•	•	•	•	•
Темазепам	•	•	•	•	•

SIM — симепревир; DCV — даклатаксвир; SOF — софосбувир; SOF/LDV — софосбувир + ледипасвир; 3D — паритапревир/ритонавир + омбитасвир и дасабувир.

*Цветная маркировка:* зеленый — клинически значимого взаимодействия не ожидается; желтый — возможно взаимодействие, требующее коррекции дозы, изменения времени приема или дополнительного мониторинга

• Дозу некоторых препаратов, возможно, придется изменить в зависимости от состояния функции печени. Рекомендации по дозировке см. в листках-вкладышах (инструкциях по применению) соответствующих препаратов.

• Выделение цветом (зеленый, желтый), обозначающее клиническую значимость лекарственного взаимодействия, использовано по материалам [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Ливерпульский университет). На этом сайте также представлены дополнительная информация по лекарственным взаимодействиям и более широкому спектру препаратов, подробные сведения о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции дозы.

**Таблица 4С. Лекарственные взаимодействия между ПППД для лечения гепатита С и гиполипидемическими препаратами**

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Аторвастатин	•	•	•	•	•
Безафибрат	•	•	•	•	•
Эзетимиб	•	•	•	•	•
Фенофибрат	•	•	•	•	•
Флувастатин	•	•	•	•	•
Гемфиброзил	•	•	•	•	•
Ловастатин	•	•	•	•	•
Пивастатин	•	•	•	•	•
Правастатин	•	•	•	•	•
Розувастатин	•	•	•	•	•
Симвастатин	•	•	•	•	•

SIM — симепревир; DCV — даклатаксвир; SOF — софосбувир; SOF/LDV — софосбувир + ледипасвир; 3D — паритапревир/ритонавир + омбитасвир и дасабувир.

*Цветная маркировка:* зеленый — клинически значимого взаимодействия не ожидается; желтый — возможно взаимодействие, требующее коррекции дозы, изменения времени приема или дополнительного мониторинга; красный — эти препараты нельзя принимать совместно.

• Дозу некоторых препаратов, возможно, придется изменить в зависимости от состояния функции печени. Рекомендации по дозировке см. в листках-вкладышах (инструкциях по применению) соответствующих препаратов.

• Выделение цветом (зеленый, желтый, красный), обозначающее клиническую значимость лекарственного взаимодействия, использовано по материалам [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Ливерпульский университет). На этом сайте также представлены дополнительная информация по лекарственным взаимодействиям и более широкому спектру препаратов, подробные сведения о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции дозы.



**Таблица 4D. Лекарственные взаимодействия между ПППД для лечения гепатита С и препаратами, действующими на ЦНС**

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Антидепрессанты	Амитриптилин	•	•	•	•
	Циталопрам	•	•	•	•
	Дулоксетин	•	•	•	•
	Эсциталопрам	•	•	•	•
	Флуоксетин	•	•	•	•
	Пароксетин	•	•	•	•
	Сертралин	•	•	•	•
	Тразодон	•	•	•	•
	Тримипрамин	•	•	•	•
	Венлафаксин	•	•	•	•
Антипсихотические	Амисульприд	•	•	•	•
	Арипипразол	•	•	•	•
	Хлорпромазин	•	•	•	•
	Клозапин	•	•	•	•
	Флупентиксол	•	•	•	•
	Галоперидол	•	•	•	•
	Оланзапин	•	•	•	•
	Кветиапин	•	•	•	•
	Рisperидон	•	•	•	•

SIM — симепревир; DCV — даклатасвир; SOF — софосбувир; SOF/LDV — софосбувир + ледипасвир; 3D — паритапревир/ритонавир + омбитасвир и дасабувир.

**Цветная маркировка:** зеленый — клинически значимого взаимодействия не ожидается; желтый — возможно взаимодействие, требующее коррекции дозы, изменения времени приема или дополнительного мониторинга; красный — эти препараты нельзя принимать совместно.

- Дозу некоторых препаратов, возможно, придется изменить в зависимости от состояния функции печени. Рекомендации по дозировке см. в листках-вкладышах (инструкциях по применению) соответствующих препаратов.
- Выделение цветом (зеленый, желтый, красный), обозначающее клиническую значимость лекарственного взаимодействия, использовано по материалам [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Ливерпульский университет). На этом сайте также представлены дополнительная информация по лекарственным взаимодействиям и более широкому спектру препаратов, подробные сведения о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции дозы.

ной недостаточностью (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и нуждающихся в гемодиализе нет. Значения AUC софосбувира в плазме у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности были соответственно на 61, 107 и 171 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек (pСКФ > 80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а AUC GS-331007 — выше на 55, 88 и 451 % соответственно. Поэтому пациентам с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. Рекомендовать какую-либо дозу пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или с терминальной стадией заболевания почек на сегодня невозможно.

Из нежелательных реакций при приеме данной комбинации чаще всего возникала головная боль и утомляемость.

Поскольку комбинация содержит ледипасвир и софосбувир, любые лекарственные взаимодействия с каждым препаратом будут распространяться и на их комбинацию.

**Таблица 4E. Лекарственные взаимодействия между ПППД для лечения HCV и средствами для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы**

		SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Антиаритмические	Амиодарон	•	•	•	•	•
	Дигоксин	•	•	•	•	•
	Флекаинид	•	•	•	•	•
	Вернакалант	•	•	•	•	•
Антитромбоцитарные и антикоагулянты	Клопидогрел	•	•	•	•	•
	Дабигатран	•	•	•	•	•
	Варфарин	•	•	•	•	•
β-блокаторы	Атенолол	•	•	•	•	•
	Бисопролол	•	•	•	•	•
	Пропранолол	•	•	•	•	•
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин	•	•	•	•	•
	Дилтиазем	•	•	•	•	•
	Нифедипин	•	•	•	•	•
Препараты для лечения гипертензии и сердечной недостаточности	Алискирен	•	•	•	•	•
	Кандесартан	•	•	•	•	•
	Доксазозин	•	•	•	•	•
	Эналаприл	•	•	•	•	•

SIM — симепревир; DCV — даклатасвир; SOF — софосбувир; SOF/LDV — софосбувир + ледипасвир; 3D — паритапревир/ритонавир + омбитасвир и дасабувир.

**Цветная маркировка:** зеленый — клинически значимого взаимодействия не ожидается; желтый — возможно взаимодействие, требующее коррекции дозы, изменения времени приема или дополнительного мониторинга; красный — эти препараты нельзя принимать совместно.

- Дозу некоторых препаратов, возможно, придется изменить в зависимости от состояния функции печени. Рекомендации по дозировке см. в листках-вкладышах (инструкциях по применению) соответствующих препаратов.
- Выделение цветом (зеленый, желтый, красный), обозначающее клиническую значимость лекарственного взаимодействия, использовано по материалам [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Ливерпульский университет). На этом сайте также представлены дополнительная информация по лекарственным взаимодействиям и более широкому спектру препаратов, подробные сведения о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции дозы.

Потенциальные (ограниченные) взаимодействия с софосбувиром описаны выше. Оба препарата (ледипасвир и софосбувир) транспортируются Р-гр и белком устойчивости рака молочной железы (breast cancer resistant protein, BCRP), поэтому применение любых препаратов, являющихся активными индукторами Р-гр, будет снижать концентрацию в плазме не только софосбувира, но и ледипасвира, приводя к уменьшению терапевтического эффекта. Несмотря на то что совместный прием данной комбинации с препаратами — ингибиторами Р-гр и/или BCRP может способствовать повышению системного воздействия софосбувира и ледипасвира, клинические последствия этого маловероятны. Один из факторов взаимодействия с ледипасвиром — ингибирование Р-гр и/или BCRP, т. е. ледипасвир может повышать всасывание других препаратов в кишечнике. В связи с этим следует соблюдать меры предосторожности при использовании таких общеизвестных субстратов для Р-гр, как дигоксин и дабигатран, а также, возможно, и других препаратов, которые частично переносятся этими белками (например, алискреин,

**Таблица 4F. Лекарственные взаимодействия между ПППД для лечения гепатита С и иммунодепрессантами**

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Азатиоприн	•	•	•	•	•
Циклоспорин	•	•	•	•	•
Этанерцепт	•	•	•	•	•
Эверолимус	•	•	•	•	•
Микофенолат	•	•	•	•	•
Сиролимус	•	•	•	•	•
Такролимус	•	•	•	•	•

SIM — симепревир; DCV — даклатасвир; SOF — софосбувир; SOF/LDV — софосбувир + ледипасвир; 3D — паритапревир/ритонавир + омбитасвир и дасабувир.

*Цветная маркировка:* зеленый — клинически значимого взаимодействия не ожидается; желтый — возможно взаимодействие, требующее коррекции дозы, изменения времени приема или дополнительного мониторинга; красный — эти препараты нельзя принимать совместно.

• Дозу некоторых препаратов, возможно, придется изменить в зависимости от состояния функции печени. Рекомендации по дозировке см. в листках-вкладышах (инструкциях по применению) соответствующих препаратов.

• Выделение цветом (зеленый, желтый, красный), обозначающее клиническую значимость лекарственного взаимодействия, использовано по материалам [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Ливерпульский университет). На этом сайте также представлены дополнительная информация по лекарственным взаимодействиям и более широкому спектру препаратов, подробные сведения о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции дозы.

амлодипин, бупренорфин, карведилол, циклоспорин). Совместный прием амиодарона (и, возможно, дронедарона) с софосбувиром/ледипасвиром противопоказан из-за серьезного риска клинически значимой брадикардии (см. выше; механизм лекарственного взаимодействия неизвестен). Применение розувастатина также не рекомендуется (предположительно, из-за ингибирования ледипасвиром транспортных полипептидов органических анионов, OATP). Не исключены взаимодействия и с другими статинами. Необходимо следить за проявлениями у пациента побочных эффектов статинов. Поскольку растворимость ледипасвира при повышении pH снижается, препараты, повышающие pH желудочного сока (антациды, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, ингибиторы протонной помпы), могут снижать концентрацию ледипасвира. Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов можно принимать одновременно с ледипасвиром или с промежутком между приемами 12 ч в дозе, не превышающей 40 мг фамотидина, а ингибиторы протонной помпы можно применять одновременно с ледипасвиром в дозе, эквивалентной 20 мг омепразола.

Ледипасвир/софосбувир можно принимать совместно с любыми антиретровирусными препаратами. Однако вследствие повышения концентрации тенофовира в присутствии фармакокинетического усилителя (ритонавир или кобицистат) в схеме антиретровирусной терапии эти комбинации (т. е. атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, элвитегравир/кобицистат — все в сочетании с тенофовиром/эмтрицитабином) следует применять с осторожностью, с частым контролем функции почек, если недоступны альтернативные варианты лечения. В настоящее время данные о безопасности и эффективности комбинации софосбувир + ледипасвир в сочетании с назначаемыми при лечении ВИЧ-инфекции

усиленными ингибиторами протеазы отсутствуют. Их взаимодействие не ослабляется при приеме в разное время с промежутком в 12 ч. Концентрация тенофовира также повышается при использовании эфавиренз-содержащих схем.

**Симепревир** следует принимать в дозе 150 мг (1 капсула) 1 раз в сутки. Этот препарат активно связывается с белками плазмы (> 99,9 %), главным образом с альбумином. Симепревир подвергается окислительному метаболизму с участием CYP3A печени. Выделяется с желчью. Выделение почками незначительно.

Среднее значение AUC симепревира в равновесном состоянии у лиц без ХГС с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлда—Пью) в 2,4 раза выше, у лиц без ХГС с тяжелой печеночной недостаточностью — в 5,2 раза выше (класс С по шкале Чайлда—Пью). Эффективность и безопасность симепревира у таких пациентов изучены недостаточно, что не помешало применять его в реальной клинической практике. Тем не менее в данной группе наблюдается существенно более высокое системное воздействие симепревира, поэтому этим пациентам он не рекомендован.

В случае почечной недостаточности легкой, умеренной или тяжелой степени коррекция дозы симепревира не требуется. Безопасность и эффективность симепревира у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин или с терминальной стадией почечной недостаточности, в т. ч. находящихся на диализе, не изучены. Поскольку симепревир в значительной степени связывается с белками, выведение существенного количества данного препарата посредством гемодиализа маловероятно.

Среди побочных реакций, встречавшихся с частотой не менее чем на 3 % выше у больных, получающих симепревир в сочетании с PegIFN-α и рибавирином, были сыпь (в т. ч. фоточувствительность), зуд и тошнота. Симепревир является ингибитором OATP1B1 и MRP2 [23]. Этим можно объяснить развитие в 10 % случаев легкой формы транзиторной гипербилирубинемии, которая не сопровождается изменениями других параметров печени.

Поскольку CYP3A4 — основной фермент, участвующий в метаболизме симепревира, не рекомендуется назначать данный препарат совместно с веществами, являющимися умеренными или сильными индукторами либо ингибиторами CYP3A4, т. к. это может привести к значимому снижению или повышению концентрации симепревира. Пациентам, получающим симепревир, противопоказан ряд соединений, в т. ч. противосудорожные средства (карбамазепин, оксарбазепин, фенобарбитал, фенитоин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин), антимикобактериальные препараты (рифампин, рифабутин, рифапентин), противогрибковые препараты системного действия (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол, вориконазол), дексаметазон системного действия, цизаприд, травы (расторопша, зверобой) и ряд антиретровирусных препаратов, включая схемы на основе кобицистата, эфавиренза, этравирина, невирапина, ритонавира и любого ингибитора протеазы ВИЧ (усиленного или нет ритонавиром). Ралтегравир, маравирик, рилпивирин, тенофовир, эмтрицитабин, ламивудин и абакавир не взаимодействуют с симепревиром, их можно безопасно использовать у пациентов, получающих этот

препарат. Применение некоторых антиаритмических средств, варфарина, блокаторов кальциевых каналов, ГМГ-КоА редуктазы и седативных средств/транквилизаторов требует коррекции дозы симепревира.

При использовании симепревира в сочетании с иммунодепрессантами, такими как сиролимус и такролимус, коррекция дозы симепревира не требуется, однако рекомендуется периодический мониторинг концентрации иммунодепрессанта в крови. Применение симепревира с циклоспорином сопровождалось значительным повышением концентрации симепревира в плазме (в результате ингибирования транспортеров печеночного захвата), поэтому совместный прием этих препаратов не рекомендуется.

**Даклатасвир** следует принимать в дозе 60 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки или, при необходимости коррекции дозы, 30 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Примерно 90 % даклатасвира выводятся с калом (половина — в неизменном виде), менее 10 % препарата выделяются с мочой (преимущественно в неизменном виде).

Фармакокинетика даклатасвира у HCV-негативных лиц с печеночной недостаточностью легкой (класс А по шкале Чайлда—Пью), средней (класс В) и тяжелой (класс С) степени указывает на то, что при печеночной недостаточности системное воздействие даклатасвира (свободного и связанного с белком) снижено. В то же время печеночная недостаточность не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию свободного даклатасвира. Таким образом, пациентам с печеночной недостаточностью легкой (класс А по шкале Чайлда—Пью), средней (класс В) и тяжелой (класс С) степени коррекция дозы даклатасвира не требуется.

Изучена фармакокинетика даклатасвира у пациентов с почечной недостаточностью без гепатита С после однократного перорального приема 60 мг. Показатель AUC, рассчитанный для несвязанного даклатасвира, у лиц с клиренсом креатинина 60, 30 и 15 мл/мин оказался соответственно на 18, 39 и 51 % выше, чем у лиц с нормальной функцией почек. У пациентов, нуждающихся в гемодиализе, отмечалось увеличение AUC даклатасвира на 27 %, несвязанного даклатасвира — на 20 % по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Таким образом, независимо от степени почечной недостаточности коррекция дозы даклатасвира не требуется.

Среди побочных эффектов даклатасвира чаще всего отмечается утомляемость, головная боль и тошнота.

Даклатасвир служит субстратом для CYP3A, а также субстратом и ингибитором P-gp. Кроме того, он является ингибитором OATP1B1 и BCRP. Совместное назначение даклатасвира с препаратами, которые сильно индуцируют CYP3A4 и P-gp, вследствие чего снижают концентрацию даклатасвира, противопоказано. К ним относятся противосудорожные препараты (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин, фенобарбитал), антимикобактериальные препараты (рифампицин, рифабутин, рифапентин), дексаметазон системного действия и зверобой. Сильные ингибиторы CYP3A4 повышают уровень даклатасвира в плазме, вследствие чего рекомендуется коррекция дозы даклатасвира. Если пациент получает антиретровирусную терапию с использованием схем с атазанавиром/ритонавиром и кобицистатом, дозу даклатасвира следует

снизить до 30 мг 1 раз в сутки. При использовании дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира, как показывают результаты недавно выполненных исследований, коррекция дозы даклатасвира не требуется. В исследовании ALLY-2 участвовали ВИЧ-коинфицированные пациенты, получавшие софосбувир и даклатасвир. Установлено, что у больных, которым доза даклатасвира была снижена до 30 мг (на основании исходных данных исследования атазанавири/ритонавири), наблюдалась более низкая частота УВО<sub>12</sub>, особенно в группе 8-недельной терапии. Это свидетельствует о необходимости применения стандартных доз даклатасвира у пациентов, получающих усиленный ингибитор протеазы. При сочетании с эфавирензом (индуктором микросомальных ферментов печени) рекомендуется увеличить дозу даклатасвира до 90 мг. Из-за недостаточного объема данных нельзя дать аналогичную рекомендацию в случаях применения этравирина и невирапина, также являющихся индукторами микросомальных ферментов печени. Не установлено лекарственного взаимодействия даклатасвира с тенофовиром, эмтрицитабином, абакавиром, ламивудином, зидовудином, ставудином, риливирином, ралтегравиром, долутегравиром или маравироком.

Дозу даклатасвира также следует снизить до 30 мг при сочетании с антибактериальными (кларитромицин, телитромицин, эритромицин) и противогрибковыми (кетоназол, итраконазол, позаконазол и вориконазол) средствами. Проведены клинические исследования с применением препаратов, подавляющих кислотность желудочного сока (фамотидин, омепразол), эсциталопрама, пероральных контрацептивов без коррекции дозы даклатасвира или принимаемых с ним препаратов. Тем не менее, поскольку даклатасвир ингибирует многие транспортные белки, при его использовании совместно с дабигатраном, дигоксином и другими субстратами P-gp необходимо контролировать возможные проявления соответствующих лекарственных взаимодействий.

**Усиленный ритонавиром паритапревир + омбитасвир + дасабувир.** Паритапревир — ингибитор NS3-4A-протеазы, метаболизируется преимущественно CYP3A4 и применяется в сочетании с низкими дозами ритонавира, который, являясь ингибитором CYP3A4, служит фармакокинетическим усилителем. Это позволяет назначать препарат 1 раз в сутки и в более низких дозах, чем требовалось бы без приема ритонавира. Омбитасвир — ингибитор NS5A. Его применяют в комбинации с фиксированной дозой паритапревира/ритонавира. Рекомендуемая дозировка этой комбинации — 2 таблетки ритонавира/паритапревира/омбитасвира (50 мг/75 мг/12,5 мг в одной таблетке) внутрь 1 раз в сутки во время еды. Дасабувир — нуклеозидный ингибитор РНК-зависимой РНК полимеразы HCV (таблетки по 250 мг). Этот препарат назначают пациентам с HCV генотипа 1 в комбинации с ритонавиром/паритапревиром/омбитасвиром 2 раза в сутки.

Паритапревир выделяется преимущественно с калом. Омбитасвир характеризуется линейной кинетикой, выводится преимущественно с калом. Дасабувир метаболизируется в печени, его основной метаболит выделяется преимущественно с желчью и калом, почечный клиренс незначителен.

## Клинические рекомендации

Результаты изучения фармакокинетики паритапревира в клинических исследованиях у больных с печеночной недостаточностью показали, что у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда—Пью) значение AUC паритапревира было повышено в 9,5 раза, AUC омбитасвира было снижено на 54 %, AUC дасабувира — увеличено в 3,3 раза. Таким образом, пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлда—Пью) не требуется коррекция дозы. Это же верно и для пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлда—Пью). Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлда—Пью) данная комбинация противопоказана.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) AUC паритапревира была увеличена на 45 %, ритонавира — на 114 %, дасабувира — на 50 %. Таким образом, согласно имеющимся данным, пациентам с любой степенью почечной недостаточности коррекция дозы паритапревира не требуется. В какой степени паритапревир, омбитасвир и/или дасабувир удаляются при диализе, не известно.

К наиболее частым побочным эффектам комбинации паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир относятся утомляемость и тошнота.

Паритапревир преимущественно метаболизируется CYP3A4, дасабувир — CYP2C8, а омбитасвир подвергается гидролизу. Однако и омбитасвир, и дасабувир могут метаболизироваться CYP3A4. Важную роль в кинетике этих лекарственных средств играют белки-переносчики; паритапревир ингибирует OATP1B1/B3, P-gp и BCRP. Дасабувир и ритонавир также способны ингибировать P-gp и BCRP. Метаболический профиль этих препаратов и присутствие в комбинации ритонавира создают предпосылки для множественных лекарственных взаимодействий. Программа по глубокому изучению лекарственных взаимодействий базировалась на данных ЕМА и Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Профиль лекарственного взаимодействия следует рассматривать для комбинации в целом (с дасабувиром или без него), поскольку препараты действуют друг на друга.

Ритонавир — сильный ингибитор CYP3A4, поэтому его совместный прием с лекарственными средствами, метаболизирующимися данным ферментом, может проявляться значительным повышением их концентрации в плазме. Некоторые препараты противопоказаны в связи с тем, что их повышенная концентрация в плазме может вызывать серьезные побочные эффекты. К таким препаратам относятся алфузосин, амиодарон, астемизол, терфенадин, цизаприд, препараты спорыньи, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, мидазолам для приема внутрь, триазолам, кветиапин, хинидин, сальметерол, силденафил, используемый для лечения легочной артериальной гипертензии. Также противопоказаны индукторы ферментов (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, зверобой, энзалутамид), которые могут отрицательно повлиять на вирусологическую активность препарата, и ингибиторы ферментов (противогрибковые азолы, некоторые макролидные антибиотики), которые могут повышать системное воздействие паритапревира.

В дополнение к вышеперечисленным есть много других препаратов, которые требуют осторожного использования и коррекции дозы, чередования по времени приема или дополнительного мониторинга. Лекарственные взаимодействия следует особо учитывать при выборе комплексной терапии при коинфекции HCV и ВИЧ. Атазанавир и дарунавир необходимо принимать без ритонавира, другие ингибиторы протеазы ВИЧ противопоказаны. Эфавиренз, этравирин и невирапин противопоказаны; рилпивирин можно применять, соблюдая меры предосторожности, в частности обеспечив мониторинг ЭКГ. Системное воздействие ралтегравира и долутегравира может быть повышено, но это не связано с вопросами безопасности. Элвитегравира/кобицистат не должны применяться из-за дополнительного усиливающего эффекта.

### Рекомендации

- При использовании ПППД для лечения гепатита С возможны многочисленные и сложные лекарственные взаимодействия, особенно при применении безынтерфероновых комбинаций. Поэтому необходимо придерживаться строгих правил. В соответствии с имеющимися данными рекомендации по противопоказаниям и коррекции доз приведены в табл. 4А–4F или на сайте: [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org), где они регулярно обновляются (**B1**).
- У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих симепревир, не рекомендуется использовать схемы на основе кобицистата, эфавиренза, этравирина, невирапина, ритонавира и любого ингибитора протеазы ВИЧ, усиленного или не усиленного ритонавиром (**A1**).
- Суточная доза даклатавира должна быть уменьшена до 30 мг в сутки у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир/ритонавир, и до 90 мг в сутки у принимающих эфавиренз (**B2**).
- Сведений о лекарственных взаимодействиях между софосбувиром и антиретровирусными препаратами нет (**A2**).
- Комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира можно применять со всеми антиретровирусными средствами. Однако данную комбинацию не рекомендуется использовать с комбинациями тенофовир/эмтрицитабин с атазанавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, лопинавиром/ритонавиром или элвитегравира/кобицистатом. В противном случае следует соблюдать меры предосторожности и часто контролировать функцию почек (**B1**).
- Комбинацию паритапревир/р + омбитасвир+ дасабувир не следует применять с эфавирензом, этравирином или невирапином, а рилпивирин следует принимать с осторожностью при регулярном контроле ЭКГ. Атазанавир и дарунавир не следует принимать совместно с ритонавиром; использование других ингибиторов протеазы с данной комбинацией противопоказано. Элвитегравира/кобицистат не следует применять в этих режимах из-за дополнительного усиливающего эффекта (**B1**).

**Лечение больных ХГС, в т. ч. пациентов без цирроза печени и пациентов с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлда—Пью)**

В 2015 г. и в последующие годы пациентам с компенсированным и декомпенсированным поражением печени, как получавшим, так и не получавшим лечения ранее, будет предоставлен широкий выбор комбинаций лекарственных средств. Показания будут зависеть от генотипа/подтипа HCV, тяжести заболевания печени и/или результатов предшествующей терапии. Невзирая на высокую стоимость этих вариантов, безинтерфероновые схемы терапии наиболее предпочтительны за счет их вирусологического эффекта, простоты применения и хорошей переносимости. Показания при моноинфекции HCV и при HCV/ВИЧ-коинфекции аналогичны. Однако в последующем из-за лекарственных взаимодействий (см. выше) может понадобиться замена препаратов или коррекция их доз.

**Рекомендации**

- Показания к лечению HCV/ВИЧ-коинфицированных пациентов идентичны таковым для пациентов с HCV-моноинфекцией (A1).
- Несмотря на соответствующие затраты, безинтерфероновые схемы являются наилучшим решением для HCV-моноинфицированных и HCV/ВИЧ-коинфицированных лиц без цирроза, с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлда—Пью), а также с декомпенсированным циррозом (классы В и С по шкале Чайлда—Пью) за счет их вирусологической эффективности, простоты применения и хорошей переносимости (A1).
- Те же безинтерфероновые схемы лечения могут быть использованы как у HCV/ВИЧ-коинфицированных пациентов, так и у ВИЧ-отрицательных пациентов, поскольку вирусологические результаты терапии одинаковы (A1).

Далее описаны варианты лечения для каждого генотипа с кратким обзором имеющихся данных для каждого варианта. Эти варианты перечислены в табл. 5 и 6.

**Лечение пациентов, инфицированных HCV генотипа 1**

В 2015 г. для пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, доступно 6 вариантов лечения, включая 2 схемы с интерфероном и 4 схемы без него. Для лечения инфекции, вызванной HCV генотипа 1, не следует использовать комбинацию софосбувира и рибавирина. В условиях, когда недоступен ни один из предложенных вариантов, для отдельных пациентов до появления новых ПППД приемлемой двухкомпонентная комбинация PegIFN-α + рибавирин либо трехкомпонентная комбинация PegIFN-α + рибавирин + теллапревир или боцепревир, если есть вероятность ответа на эти схемы (см. предыдущие клинические рекомендации EASL [5, 24]).

*Варианты лечения с интерфероном*

*Генотип 1, вариант лечения с интерфероном № 1*

- Пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, можно лечить в течение 12 нед. с помощью комбинации PegIFN-α, вводимого 1 раз в неделю, рибавирина, применяемого ежедневно в соответствии с массой тела пациента (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела < 75 или ≥ 75 кг соответственно), и софосбувира (400 мг) ежедневно (A1).

**Комментарии.** Данная комбинация препаратов оценивалась в исследовании III фазы NEUTRINO у пациентов, не получавших ранее лечения [25]. Средняя частота УВО составила 89 (259/291) — 92 % (207/225) для подтипа 1a и 82 % (54/66) для подтипа 1b. У пациентов с циррозом печени частота УВО была ниже, чем у пациентов без цирроза (80 и 92 % соответственно). У пациентов, у которых данный вариант лечения оказался неэффективным, не отмечено селекции вариантов HCV, резистентных к софосбувиру. Результаты клинических исследований II фазы с применением данной комбинации у пациентов, безуспешно лечившихся PegIFN-α и рибавирином, отсутствуют. Тем не менее, основываясь на данных, полученных в ходе исследования NEUTRINO и ряда других, FDA дало прогноз достижения УВО при использовании трехкомпонентной схемы PegIFN-α + рибавирин + софосбувир у 78 % пациентов, безуспешно лечившихся PegIFN-α и рибавирином (хотя различные модели предполагают разные прогнозы) [26]. Также нет данных о результатах применения этой схемы лечения у пациентов, безуспешно лечившихся PegIFN-α в комбинации с рибавирином и либо теллапревиром, либо боцепревиром. Частота УВО<sub>12</sub> после трехкомпонентной терапии PegIFN-α + рибавирин + софосбувир у пациентов без УВО после лечения PegIFN-α, рибавирином и исследуемым ингибитором протеазы, в т. ч. в сочетании с нуклеозидным ингибитором РНК-зависимой РНК полимеразы HCV или ледипасвиром [27], составила 74 %. Отсутствуют данные об эффективности этой схемы у ВИЧ-коинфицированных лиц. В клиническом исследовании этой схемы участвовало относительно небольшое количество пациентов с циррозом печени. Вопрос о целесообразности увеличения продолжительности лечения пациентов, трудно поддающихся терапии, остается открытым.

Предварительные результаты 2 крупномасштабных исследований реальной клинической практики, проведенных в США, показали следующее. В исследовании HCV TARGET 2.0 [13] общая частота УВО<sub>4</sub> при применении трехкомпонентной комбинации, включавшей PegIFN-α, рибавирин и софосбувир, составила 85 % (140/164; 55 % ранее не получали лечения, 45 % ранее получали лечение). УВО<sub>4</sub> установлен у 90 % пациентов без цирроза печени (114/127) и у 70 % (26/37) — с циррозом. В исследовании реальной клинической практики TRIO, в котором участвовало 58 % пациентов, не получавших ранее лечения, и 42 % больных, получавших его ранее, УВО<sub>12</sub> после применения той же трехкомпонентной комбинации установлен у 81 % (112/138) пациентов без цирроза, не получавших ранее лечения, у 81 % (25/31) — с циррозом, не получавших ранее лечения, у 77 % (30/39) — без цирроза, получавших ранее лечение, и у 62 % (53/85) — с циррозом, получавших ранее лечение [28].

**Таблица 5. Рекомендации по лечению хронического гепатита С как моноинфекции или коинфекции с ВИЧ у пациентов без цирроза, в т. ч. пациентов, которые еще не получили лечения, и пациентов, у которых лечение PegIFN-α и рибавирином (RBV) оказалось неэффективным**

Генотип HCV	PegIFN-α, RBV и соfosбувир	PegIFN-α, RBV и симепре-вир	Соfosбувир и RBV	Соfosбувир и ледипасвир	Паритапревир/р, омби-тасвир и дасабувир	Паритапревир/р и омбитасвир	Соfosбувир и симепре-вир	Соfosбувир и даклатасвир
Генотип 1a	12 нед.	12 нед., после этого PegIFN-α и RBV 12 нед. (пациенты, еще не получавшие лечения, и в случаях рецидива) или 36 нед. (неполный ответ или отсутствие ответа)	Нет	8–12 нед. без RBV	12 нед. с RBV	Нет	12 нед. без RBV	12 нед. без RBV
Генотип 1b					12 нед. без RBV			
Генотип 2	12 нед.	Нет	12 нед.	Нет	Нет	Нет	Нет	12 нед. без RBV
Генотип 3	12 нед.	Нет	24 нед.	Нет	Нет	Нет	Нет	12 нед. без RBV
Генотип 4	12 нед.	12 нед., после этого PegIFN-α и RBV 12 нед. (пациенты, еще не получавшие лечения, и в случаях рецидива) или 36 нед. (неполный ответ или отсутствие ответа)	Нет	12 нед. без RBV	Нет	12 нед. с RBV	12 нед. без RBV	12 нед. без RBV
Генотип 5 или 6	12 нед.	Нет	Нет	12 нед. без RBV	Нет	Нет	Нет	12 нед. без RBV

**Таблица 6. Рекомендации по лечению хронического гепатита С как моноинфекции или коинфекции с ВИЧ у пациентов с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлда—Пью), в т. ч. пациентов, которые еще не получили лечения, и пациентов, у которых лечение PegIFN-α и рибавирином (RBV) оказалось неэффективным**

Генотип HCV	PegIFN-α, RBV и соfosбувир	PegIFN-α, RBV и симепре-вир	Соfosбувир и RBV	Соfosбувир и ледипасвир	Паритапревир/р, омби-тасвир и дасабувир	Паритапревир/р и омбитасвир	Соfosбувир и симепре-вир	Соfosбувир и даклатасвир
Генотип 1a	12 нед.	12 нед. (пациенты, еще не получавшие лечения, и в случаях рецидива) или 24 нед. (неполный ответ или отсутствие ответа)	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. без RBV либо 24 нед. с RBV при наличии неблагоприятных прогностических факторов в отношении ответа	24 нед. с RBV	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. без RBV	12 нед. с RBV или 24 нед. без RBV
Генотип 1b					12 нед. с RBV			
Генотип 2	12 нед.	Нет	16–20 нед.	Нет	Нет	Нет	Нет	12 нед. без RBV
Генотип 3	12 нед.	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	24 нед. с RBV
Генотип 4	12 нед.	12 нед. (пациенты, еще не получавшие лечения, и в случаях рецидива) или 24 нед. (неполный ответ или отсутствие ответа)	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. без RBV либо 24 нед. с RBV при наличии неблагоприятных прогностических факторов в отношении ответа	Нет	24 нед. с RBV	12 нед. с RBV или 24 нед. без RBV	12 нед. с RBV или 24 нед. без RBV
Генотип 5 или 6	12 нед.	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. без RBV либо 24 нед. с RBV при наличии неблагоприятных прогностических факторов в отношении ответа	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. без RBV

Генотип 1, вариант лечения с интерфероном № 2

- Пациентам с HCV генотипа 1 можно назначать трехкомпонентную терапию, включающую PegIFN-α (1 раз в неделю), рибавирин (1 раз в сутки в соответствии с массой тела пациента: 1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела < 75 или ≥ 75 кг соответственно) и симепрепир в дозе 150 мг/сут (**A1**).
- Данная комбинация препаратов не рекомендуется для пациентов, инфицированных генотипом 1a, при обнаружении перед лечением мутации Q80K гена протеазы NS3 (прямое секвенирование) (**A1**).
- Симепрепир следует применять в течение 12 нед. в сочетании с PegIFN-α и рибавирином. После этого срока применяют только PegIFN-α и рибавирин дополнительно в течение 12 нед. (общая продолжительность лечения 24 нед.) у пациентов, не получавших ранее лечения, и у больных с рецидивом заболевания после предшествующего лечения, включая пациентов с циррозом печени; либо в течение 36 нед. (общая продолжительность лечения составляет 48 нед.) у пациентов без ответа или с неполным ответом на предшествующее лечение, включая больных с циррозом (**B1**).
- Во время лечения необходимо контролировать уровень РНК HCV. Лечение следует прекратить, если через 4, 12 или 24 нед. лечения уровень РНК HCV ≥ 25 МЕ/мл (**A2**).

**Комментарии.** Эффективность комбинации данных препаратов оценивалась в клинических исследованиях III фазы QUEST-1 и QUEST-2 у пациентов, не получавших ранее лечения [29, 30]. Общая частота УВО составила 80 (210/264) и 81 % (209/257) соответственно. При объединенном анализе результатов этих 2 исследований установлено, что УВО достигнут у 85 % (228/267) пациентов. У пациентов, инфицированных HCV генотипа 1a без мутации Q80K (секвенирование гена протеазы NS3) до начала терапии, частота УВО составила 84 % (138/165). При наличии мутации Q80K до лечения частота УВО была только 58 % (49/84). У пациентов с фиброзом печени F0–F2 по шкале METAVIR данная схема обеспечивала УВО в 84 % (317/378) случаев, с F3 — в 73 % (60/82), с F4 (цирроз) — в 60 % (29/48). У пациентов, у которых на 4-й неделе лечения обнаружена РНК HCV, частота УВО<sub>24</sub> была ниже, чем у пациентов без РНК HCV на этом сроке (соответственно 69 и 93 %) [29, 30]. У ВИЧ/HCV-коинфицированных пациентов, не получавших ранее лечения, частота УВО составила 79 % (42/53) [31].

У моноинфицированных пациентов с HCV генотипа 1b, у которых был рецидив после предшествующей терапии PegIFN-α и рибавирином, частота УВО<sub>24</sub> составила 86 % (128/149), при моноинфекции HCV генотипа 1a — 70 % (78/111). Среди больных, инфицированных HCV генотипа 1a, при отсутствии мутации Q80K частота УВО<sub>24</sub> была 78 %, при наличии данной мутации — 47 % [32]. В ходе другого исследования у ВИЧ-коинфицированных пациентов, перенесших рецидив HCV-инфекции, частота УВО составила 87 % (13/15) [31].

В ходе исследования III фазы ATTAIN установлено, что после применения трехкомпонентной терапии, включавшей PegIFN-α, рибавирин и симепрепир, частота УВО<sub>24</sub> у пациентов с частичным ответом на предыдущее лечение

PegIFN-α и рибавирином составила 70 % (101/145), без ответа на предыдущее лечение — 44 % (102/234). В аналогичных группах пациентов, но после применения телпревира УВО установлен у 68 (110/146) и 46 % (110/238) больных соответственно [33]. В ходе другого исследования у пациентов с коинфекцией ВИЧ/HCV с частичным ответом на предыдущее лечение частота УВО<sub>24</sub> составила 70 % (7/10), без ответа — 54 % (15/28) [31].

Варианты лечения без интерферона

Генотип 1, вариант лечения без интерферона № 1

- Пациентов с HCV генотипа 1 можно лечить безинтерфероновой комбинацией с фиксированной дозой, содержащей 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке, которую нужно принимать 1 раз в сутки (**A1**).
- Пациентам без цирроза печени независимо от того, проходили они лечение ранее или нет, следует назначать данную комбинацию с фиксированной дозой без рибавирина в течение 12 нед. (**A1**).
- Допускается сокращение продолжительности лечения до 8 нед. у пациентов, не получавших ранее лечения, без цирроза печени, если исходный уровень РНК HCV составляет менее 6 млн (6,8 lg) МЕ/мл. Сокращать продолжительность лечения следует осмотрительно, особенно у пациентов с выраженным фиброзом (F3 по шкале METAVIR), убедившись в точности определения уровня РНК HCV в соответствующем диапазоне значений при наличии подтверждения из реальной практики того, что 8 нед. достаточно для достижения высокой частоты УВО (**B1**).
- Пациентам с компенсированным циррозом печени, включая тех, кто проходил лечение, и тех, кто лечение еще не получал, следует назначать комбинацию с фиксированной дозой данных препаратов и применять ее в течение 12 нед. в сочетании с рибавирином (1000 или 1200 мг в сутки у пациентов с массой тела < 75 или ≥ 75 кг соответственно) (**A1**).
- Пациентам с компенсированным циррозом печени, имеющим противопоказания к применению рибавирина или с плохой переносимостью данного препарата, следует назначать комбинацию с фиксированной дозой софосбувира + ледипасвир в течение 24 нед. без рибавирина (**B1**).
- Лечение комбинацией с фиксированной дозой 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке в сочетании с рибавирином можно продлить до 24 нед. у пациентов с компенсированным циррозом печени, ранее получавших лечение, и с отрицательными прогностическими факторами ответа на лечение, такими, например, как содержание тромбоцитов < 75 × 10<sup>9</sup>/мкл (**B2**).

**Комментарии.** Данные рекомендации основаны на результатах клинических исследований III фазы ION-1, ION-2 и ION-3 [34–36]. Согласно результатам исследования ION-1, у пациентов, ранее не получавших лечения, включая 16 % больных с компенсированным циррозом печени, после 12 нед. приема комбинации с фиксированной дозой, содержащей 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке, при сочетании с рибавирином или без него, частота

УВО составила 99 (211/214) и 97 % (211/217) соответственно. Через 24 нед. приема той же комбинации без рибавирина или с ним частота УВО была 98 (212/217) и 99 % (215/217) соответственно [34]. В ходе исследования ION-3 с участием пациентов без цирроза печени (стадия F3 установлена только у 13 % больных, которым была выполнена биопсия печени), не получавших ранее лечения, частота УВО<sub>12</sub> составила 94 % (202/215) после приема препаратов в течение 8 нед. без рибавирина, 93 % (201/216) после 8 нед. с рибавирином, 95 % (205/216) после 12 нед. без рибавирина. Количество лиц с рецидивом после лечения оказалось больше в группе, где лечение продолжалось 8 нед.: 11/215, 9/216 и 3/216 соответственно. Согласно результатам ретроспективного анализа, лечение продолжительностью 8 нед. можно назначать только пациентам с исходным уровнем РНК HCV < 6 млн (6,8 lg) МЕ/мл [36]. Однако следует указать на недостаточно высокую точность определения уровня РНК HCV современными методами в пределах этих значений, поэтому эти результаты нуждаются в подтверждении реальными данными о том, что лечение данной комбинацией продолжительностью 8 нед. достаточно для достижения УВО. Согласно результатам исследования ION-3, частота рецидивов у женщин, получавших лечение софосбувиром и ледипасвиром без рибавирина и с рибавирином в течение 8 нед., составила 1 (1/84) и 1 % (1/96) соответственно, у мужчин — 8 (10/129) и 7 % (8/114) [36]. Во время исследования II фазы пациенты, коинфицированные HCV генотипа 1 и ВИЧ (включая 13 больных, которые не получали лечения ВИЧ-инфекции, и 37 больных, получавших антиретровирусную терапию), принимали комбинацию софосбувир + ледипасвир без рибавирина в течение 12 нед. УВО<sub>12</sub> установлен у всех пациентов, кроме одного (98 %) [37].

В исследовании ION-2 у пациентов, ранее получавших лечение (PegIFN-α + рибавирин или PegIFN-α + рибавирин + теллапревир либо боцепревир), включая 20 % больных с циррозом печени, частота УВО<sub>12</sub> при использовании схемы без рибавирина составила 94 % (102/109), с рибавирином — 96 % (107/111). Спустя 24 нед. лечения частота УВО была 99 (108/109) и 99 % (110/111) соответственно [37].

Объединенный анализ результатов лечения 513 пациентов с HCV генотипа 1 и с компенсированным циррозом, прошедших лечение комбинированным препаратом, содержащим 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке, с рибавирином или без него, участвовавших в различных исследованиях II и III фаз, показал, что общая частота УВО<sub>12</sub> составила 95 % (305/322) после 12 нед. лечения и 98 % (188/191) после 24 нед. лечения [38]. Ни продолжительность лечения, ни применение рибавирина не влияли на частоту УВО<sub>12</sub> у пациентов, ранее не получавших терапии (частота УВО<sub>12</sub> 96–100 %). У пациентов, ранее получавших лечение, частота УВО<sub>12</sub> составила 90 % после 12 нед. лечения без рибавирина, 96 % после 12 нед. лечения с рибавирином, 98 % после 24 нед. лечения без рибавирина и 100 % после 24 нед. лечения с рибавирином. Уровень тромбоцитов менее  $75 \times 10^3$ /мкл коррелировал с низкой частотой УВО у пациентов, ранее получавших лечение (28 человек) [38].

В исследовании SIRIUS у пациентов с компенсированным циррозом, ранее не достигших УВО после лечения схемой PegIFN-α + рибавирин + теллапревир или боцепревир, принимавших комбинированный препарат, содержащий 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке,

вместе с рибавирином в течение 12 нед. или ту же комбинацию без рибавирина в течение 24 нед., частота УВО<sub>12</sub> составила 96 (74/77) и 97 % (75/77) соответственно [39].

### Генотип 1, вариант лечения без интерферона № 2

- Пациентов с HCV генотипа 1 можно лечить безынтерфероновой схемой, состоящей из комбинации с фиксированной дозой 75 мг омбитасвира, 12,5 мг паритапревира и 50 мг ритонавира в одной таблетке (принимают по 2 таблетки в сутки однократно вместе с едой) и дасабувира (250 мг) (принимают по 1 таблетке 2 раза в сутки) (A1).
- Пациентам с HCV генотипа 1b без цирроза печени следует принимать эту комбинацию без рибавирина в течение 12 нед. (A1).
- Пациентам с HCV генотипа 1b и циррозом печени следует принимать эту комбинацию в течение 12 нед. с рибавирином (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или ≥ 75 кг) (A1).
- Пациентам с HCV генотипа 1a без цирроза печени следует принимать данную комбинацию с рибавирином в течение 12 нед. (по 1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или ≥ 75 кг) (A1).
- Пациентам с HCV генотипа 1a и циррозом печени следует принимать данную комбинацию с рибавирином в течение 24 нед. (по 1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или ≥ 75 кг) (A1).

**Комментарии.** Данные рекомендации основаны на результатах 7 клинических исследований III фазы. В исследовании SAPPHERE-I пациенты без цирроза, ранее не проходившие лечения, получали данную комбинацию вместе с рибавирином в течение 12 нед., частота УВО<sub>12</sub> составила 95 % (307/322) у пациентов с HCV генотипа 1a и 98 % (148/151) — с HCV генотипа 1b [40]. В исследовании PEARL-IV у больных с HCV генотипа 1a, без цирроза, ранее не получавших лечения, частота УВО<sub>12</sub> при терапии без рибавирина составила 90 % (185/205), с рибавирином — 97 % (97/100). В исследовании PEARL-III у пациентов с HCV генотипа 1b, без цирроза, не получавших ранее лечения, частота УВО<sub>12</sub> при использовании рибавирина составила 99 % (207/209), без рибавирина — 99 % (209/210) [41]. В исследовании TURQUOISE-1 у пациентов, коинфицированных HCV и ВИЧ-1, стабильных на фоне антиретровирусной терапии атазанавиром или ралтегравиром, без цирроза, не получавших ранее лечения вирусного гепатита, частота УВО через 12 и 24 нед. лечения составила 93 (29/31) и 91 % (29/32) соответственно; у пациентов с HCV генотипа 1a частота УВО<sub>12</sub> была 91 % (51/56), с HCV генотипа 1b — 100 % (7/7) [42].

В исследовании SAPPHERE-II пациенты, получавшие ранее лечение (отсутствие эффекта от комбинации PegIFN-α + рибавирин), не страдающие циррозом печени, принимали данную комбинацию в сочетании с рибавирином в течение 12 нед. Частота УВО<sub>12</sub> у пациентов с HCV генотипа 1a составила 96 % (166/173), с HCV генотипа 1b — 97 % (119/123). В целом частота УВО<sub>12</sub> была 95 % (82/86) у пациентов с рецидивом заболевания в прошлом, 100 % (65/65) — с частичным ответом на предыдущее лечение, 95 % (139/146) — без ответа на предыдущее лечение



[43]. В исследовании PEARL-II после приема данной комбинации препаратов у больных с HCV генотипа 1b частота УВО<sub>12</sub> составила 100 % (91/91) без рибавирина и 97 % (85/88) с приемом рибавирина [44].

В исследовании TURQUOISE-II у пациентов с компенсированным циррозом печени, как получавших, так и не получавших ранее лечения, частота УВО составила 92 % (191/208) через 12 нед. лечения и 96 % (165/172) через 24 нед. лечения комбинацией паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир в сочетании с рибавирином. Частота УВО<sub>12</sub> у пациентов с HCV генотипа 1a была 92 % (239/261), с HCV генотипа 1b — 99 % (118/119) [45]. У лиц с уровнем  $\alpha$ -фетопротейна менее 20 нг/мл, тромбоцитов  $90 \times 10^9$ /л и более и концентрацией альбумина 35 г/л и более до лечения частота рецидивов после 12 и 24 нед. лечения составила 1 (1/87) и 0 % (0/68) соответственно. У пациентов с уровнем  $\alpha$ -фетопротейна 20 нг/мл и более и/или количеством тромбоцитов менее  $90 \times 10^9$ /л и/или концентрацией альбумина менее 35 г/л до лечения частота рецидивов после 12 или 24 нед. лечения равнялась соответственно 21 (10/48) и 2 % (1/45) [45].

### Генотип 1, вариант лечения без интерферона № 3

- Для лечения пациентов с HCV генотипа 1 можно применять безинтерфероновую комбинацию софосбувир (400 мг в сутки) + симепревир (150 мг в сутки) в течение 12 нед. **(A1)**.
- Как и при использовании других безинтерфероновых схем, пациентам с циррозом печени рекомендуется дополнительно принимать рибавирин (по 1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или  $\geq$  75 кг) **(B1)**.
- Пациентам с циррозом и наличием противопоказаний к применению рибавирина лечение необходимо продлить до 24 нед. **(B1)**.

**Комментарии.** Данные рекомендации основаны на результатах клинического исследования IIb фазы COSMOS [11]. В первую когорту вошло 80 пациентов, у которых не наблюдалось ответа на предшествующее лечение комбинацией PegIFN- $\alpha$  + рибавирин, с фиброзом печени F0–F2 по шкале METAVIR. Эти пациенты получали данную комбинацию с рибавирином или без него в течение 12 или 24 нед. Частота УВО после 12 нед. лечения без рибавирина и с рибавирином составила 93 (13/14) и 96 % (26/27), после 24 нед. лечения — 93 (14/15) и 79 % (19/24) соответственно. Во вторую когорту вошло 87 пациентов, не получавших ранее лечения или у которых не наблюдалось ответа на него, с фиброзом печени стадии F3–F4 по шкале METAVIR. Эти пациенты получали терапию с рибавирином или без него в течение 12 или 24 нед. Частота УВО у пациентов после 12 нед. лечения без рибавирина и с рибавирином составила соответственно 100 (16/16) и 93 % (28/30), после 24 нед. — соответственно 93 (13/14) и 93 % (25/27). Все случаи вирусологической неэффективности были обусловлены рецидивами, наступившими после лечения [11].

Предварительные результаты 2 больших исследований реальной клинической практики, проведенных в

США, показали, что сочетание софосбувира и симепревира хорошо переносится пациентами, дает высокую частоту УВО, которая, однако, ниже частоты УВО, установленной в исследовании COSMOS, особенно у пациентов с выраженным поражением печени [13, 28]. Эти результаты не позволяют сделать вывод о целесообразности добавления рибавирина к комбинации софосбувир + симепревир (рибавирин добавляли в лечение по усмотрению врача, на решение которого перед лечением, возможно, влияли разные факторы). В исследовании HCV TARGET 2.0 [13] общая частота УВО<sub>4</sub> составила 89 % (269/303). Частота УВО<sub>4</sub> у пациентов без цирроза была 92 % (113/123), с циррозом — 87 % (156/180), с циррозом и ранее выявленной его декомпенсацией — 75 % (61/81). Частота УВО<sub>4</sub> была выше у пациентов с HCV генотипа 1b, чем у пациентов с HCV генотипа 1a, — 95 (88/93) и 89 % (47/53) соответственно. Частота УВО<sub>4</sub> у пациентов без ответа на предшествующее лечение комбинацией PegIFN- $\alpha$  + рибавирин + теллапревир или боцепревир составила 81 % (44/54), в т. ч. у пациентов без цирроза печени — 85 % (17/20), с циррозом — 79 % (27/34). Согласно предварительным данным исследования реальной клинической практики TRIO, частота УВО<sub>12</sub> у пациентов, не получавших ранее лечения, при отсутствии цирроза равнялась 88 % (68/88), при наличии цирроза — 75 % (41/55); у пациентов, ранее получавших лечение, частота УВО была соответственно 87 (64/74) и 76 % (53/70) (анализ по назначенному лечению) [28].

### Генотип 1, вариант лечения без интерферона № 4

- Для лечения пациентов с HCV генотипа 1 можно применять безинтерфероновую комбинацию софосбувир (400 мг в сутки) + даклатасвир (60 мг в сутки) в течение 12 нед. **(A1)**.
- Как и при использовании других безинтерфероновых схем, пациентам с циррозом печени рекомендуется дополнительно принимать рибавирин (по 1000 или 1200 мг в сутки для массы тела соответственно < 75 или  $\geq$  75 кг) **(B1)**.
- Пациентам с циррозом и наличием противопоказаний к применению рибавирина необходимо продлить лечение до 24 нед. **(B1)**.

**Комментарии.** Опубликованы результаты исследования IIb фазы, в котором изучали эффективность данной комбинации у пациентов без цирроза печени [14]. Частота УВО у пациентов, не получавших ранее лечения, через 24 нед. терапии данной комбинацией составила 100 % (14/14 без рибавирина, 15/15 с рибавирином). У больных без эффекта от предшествующего лечения PegIFN- $\alpha$  + рибавирин + теллапревир или боцепревир частота УВО без применения рибавирина была 100 % (21/21), с применением рибавирина — 95 % (19/21). У пациентов, ранее не получавших лечения, частота УВО после 12 нед. терапии данной комбинацией без рибавирина составила 98 % (40/41, 1 пациент выбыл из-под наблюдения) [14]. Результаты анализа реализации европейских программ раннего доступа к препаратам будут представлены в 2015 г.

## Клинические рекомендации

### Лечение пациентов, инфицированных HCV генотипа 2

Наилучшим вариантом терапии первой линии для пациентов, инфицированных HCV генотипа 2, является безинтерфероновая комбинация софосбувир + рибавирин. Другие варианты можно использовать для лечения небольшого числа пациентов, у которых данная комбинация не дала эффекта. В случае отсутствия возможности применять указанные препараты можно использовать комбинацию PegIFN-α + рибавирин в соответствии с предыдущими рекомендациями EASL [5].

#### Генотип 2, вариант лечения № 1

- Пациенты с HCV генотипа 2 должны получать лечение рибавирином (по 1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или ≥ 75 кг) и софосбувиром в дозе 400 мг в сутки в течение 12 нед. **(A1)**.
- У пациентов с циррозом, безуспешно лечившихся ранее, терапию следует продлить до 16 или 20 нед. **(B1)**.

**Комментарии.** Опубликованы результаты 4 исследований III фазы. В исследовании FISSION частота УВО у больных, ранее не получавших лечения, после 12 нед. терапии [25] составила 95 % (69/73). У пациентов без цирроза печени частота ответа на лечение была выше по сравнению с пациентами с циррозом (соответственно 97 и 83 %). В исследовании POSITRON участвовали пациенты с плохой переносимостью или непереносимостью интерферона. Они получали софосбувир и рибавирин в течение 12 нед. [46]. Частота УВО составила 93 % (101/109). При продолжительности лечения 12 и 16 нед. в исследовании FUSION [46] частота УВО была 82 (32/39) и 89 % (31/35) соответственно, у пациентов с циррозом — 19 (6/10) и 78 % (7/9). Из этого следует, что у пациентов с циррозом печени эффективнее лечение продолжительностью более 12 нед. В исследовании VALENCE [47] через 12 нед. терапии частота УВО у пациентов, ранее не получавших лечения, составила 97 % (29/30) при отсутствии цирроза печени и 100 % (2/2) у пациентов с циррозом; частота УВО у лиц, получавших лечение ранее, была соответственно 91 (30/33) и 88 % (7/8). В другом исследовании 1 из 2 пациентов с рецидивом заболевания после лечения софосбувиром и рибавирином повторно прошел терапию этими же препаратами в течение 24 нед. и достиг УВО [48]. Во всех исследованиях сочетание софосбувира и рибавирина хорошо переносилось пациентами. У больных, получавших лечение, не отмечено подъемов вирусемии, рецидивы не были связаны с отбором вариантов HCV, резистентных к лечению.

#### Генотип 2, вариант лечения № 2

- У пациентов с циррозом и/или получавших ранее лечение можно применять терапию PegIFN-α 1 раз в неделю с рибавирином (по 1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 кг или ≥ 75 кг) и софосбувиром в дозе 400 мг в сутки в течение 12 нед. **(B1)**.

**Комментарии.** В одноцентровом исследовании LONESTAR-2 фазы IIb [49] участвовало 23 пациента с HCV ге-

нотипа 2, ранее получавших лечение, включая 14 пациентов с циррозом печени. В течение 12 нед. участники исследования получали PegIFN-α, рибавирин и софосбувир. Частота УВО составила 96 %. В другом исследовании 4 из 4 пациентов с рецидивом заболевания после лечения софосбувиром и рибавирином повторно прошли лечение данной трехкомпонентной комбинацией (PegIFN-α + рибавирин + софосбувир) в течение 24 нед. и достигли УВО [48].

#### Генотип 2, вариант лечения № 3

- Пациентов с циррозом и/или ранее уже получавших лечение можно лечить безинтерфероновой комбинацией софосбувир (400 мг в сутки) + даклатасвир (60 мг в сутки) в течение 12 нед. **(B1)**.

**Комментарии.** Даклатасвир обладает активностью *in vitro* в отношении HCV генотипа 2. В исследовании II фазы частота УВО<sub>12</sub> у пациентов, инфицированных HCV генотипа 2, после 24 нед. лечения софосбувиром и даклатасвиром составила 92 % (24/26). Судя по результатам исследований с участием пациентов, инфицированных HCV с другими, хуже поддающимися лечению генотипами, можно считать, что 12 нед. применения данной схемы — достаточный срок для лечения больных, у которых другие схемы оказались неэффективны.

### Лечение пациентов, инфицированных HCV генотипа 3

Для пациентов, инфицированных HCV генотипа 3, в настоящее время доступно 3 варианта лечения. Комбинация софосбувир + рибавирин малоэффективна, особенно у пациентов с циррозом, у которых предшествующее лечение интерфероном и рибавирином оказалось неэффективным. Исходя из данных, полученных в результате исследований с участием пациентов с другими генотипами HCV, а также результатов лечения небольшой группы пациентов с HCV генотипа 3, эффективной следует считать трехкомпонентную терапию комбинацией PegIFN-α + рибавирин + софосбувир. Другой привлекательной комбинацией для лечения пациентов с HCV генотипа 3 представляется безинтерфероновая схема софосбувир + даклатасвир с рибавирином или без него.

В условиях *in vitro* ледипасвир значительно менее эффективен в отношении HCV генотипа 3 по сравнению с даклатасвиром. В клинических исследованиях с использованием ледипасвира установить индивидуальную роль ледипасвира и рибавирина в комбинации с софосбувиром невозможно без участия контрольных групп, которые бы получали монотерапию софосбувиром или рибавирином. Таким образом, несмотря на то что комбинация этих препаратов уже применяется, необходимо провести дальнейшие исследования с участием большего количества больных и соответствующих контрольных групп. Поэтому на данный момент сочетание софосбувира и ледипасвира не рекомендуется для пациентов, инфицированных HCV генотипа 3.

При невозможности применения ни одного из указанных вариантов подходит комбинация PegIFN-α + рибавирин в соответствии с предыдущими рекомендациями EASL [5].

*Генотип 3, вариант лечения № 1*

- Пациентов с HCV генотипа 3 можно лечить комбинацией, включающей PegIFN- $\alpha$  1 раз в неделю, рибавирин (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 кг или  $\geq$  75 кг) и софосбувир в дозе 400 мг в сутки в течение 12 нед. **(B1)**.
- Эта комбинация подходит для лечения пациентов без УВО после лечения софосбувиром в сочетании с рибавирином **(B1)**.

**Комментарии.** Данная комбинация препаратов исследовалась у 10 пациентов с HCV генотипа 3 без цирроза, ранее не получавших лечения. У 9 из них установлен УВО. Один пациент выбыл из дальнейшего наблюдения [50]. Кроме того, данную комбинацию применяли в исследовании III фазы LONESTAR-2 у пациентов с HCV генотипа 3, получавших ранее лечение [49]. Частота УВО составила 83 % (20/24), включая 10 из 12 пациентов с циррозом. Пангенотипная активность софосбувира, учитывая высокую частоту УВО при лечении лиц с другими генотипами HCV (общая частота УВО для генотипов 1 и 4–6 — 89 %, 259/291), указывает на то, что данную комбинацию без опасения можно применять при лечении больных с HCV генотипа 3. В другом исследовании пациенты с HCV генотипа 3 и рецидивом заболевания после терапии софосбувиром и рибавирином повторно прошли лечение данной трехкомпонентной комбинацией, включающей PegIFN- $\alpha$ , рибавирин и софосбувир, в течение 24 нед. Частота УВО составила 91 % (20/22) [48].

*Генотип 3, вариант лечения № 2*

- Пациентам с HCV генотипа 3 можно назначать рибавирин (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или  $\geq$  75 кг) и софосбувир в дозе 400 мг в сутки в течение 12 нед. **(A1)**.
- Данная схема малоэффективна у пациентов с циррозом, ранее получавших лечение, и у пациентов без УВО после лечения софосбувиром и рибавирином. Им должен быть предложен альтернативный вариант лечения **(B1)**.

**Комментарии.** Опубликованы результаты 4 исследований III фазы. В исследовании FISSION у пациентов, не получавших ранее лечения, после 12 нед. терапии [25] частота УВО составила 56 % (102/183). Частота ответа на лечение у лиц без цирроза была выше, чем у больных с циррозом (61 и 34 % соответственно). В исследовании POSITRON с участием пациентов с плохой переносимостью или непереносимостью интерферона использовали софосбувир и рибавирин в течение 12 нед. [46]. Частота УВО составила 61 % (60/98). При сравнении схем лечения продолжительностью 12 и 16 нед. в исследовании FUSION [46] установлена частота УВО соответственно 30 (19/64) и 62 % (39/63) у пациентов без цирроза печени и 19 (5/26) и 61 % (14/23) у пациентов с циррозом. В исследовании VALENCE [51] у больных, не получавших ранее лечения, частота УВО после 24 нед. терапии составила 94 % (86/92) при наличии цирроза и 92 % (12/13) при его отсутствии, у пациентов,

получавших ранее лечение, — 87 (87/100) и 60 % (27/45) соответственно. Полученные результаты говорят о том, что оптимальная продолжительность лечения пациентов с HCV генотипа 3 данной комбинацией составляет 24 нед., а также о том, что данная комбинация малоэффективна при лечении больных с циррозом, ранее получавших лечение. В другом исследовании установлено, что у пациентов с HCV генотипа 3 и рецидивом заболевания после лечения софосбувиром и рибавирином и повторно получавших лечение этими же препаратами в течение 24 нед. УВО удалось достичь только в 63 % (24/38) случаев, что лишний раз подтверждает низкую эффективность данной комбинации в лечении этих больных [48].

Пациенты хорошо переносят комбинацию софосбувир + рибавирин, применение этой комбинации прекращали лишь в единичных случаях. У пациентов, соблюдавших режим лечения, не отмечено подъемов вирусемии, случаи рецидивов не были связаны с отбором вариантов HCV, резистентных к лечению.

*Генотип 3, вариант лечения № 3*

- Пациентам с HCV генотипа 3 без цирроза можно назначать безинтерфероновую комбинацию, включающую софосбувир в дозе 400 мг в сутки и даклатасвир в дозе 60 мг в сутки в течение 12 нед. **(A1)**.
- Пациентам с HCV генотипа 3 и циррозом, как получавшим, так и не получавшим ранее лечения, следует назначать эту комбинацию вместе с рибавирином (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или  $\geq$  75 кг) в течение 24 нед. до получения результатов сравнения эффективности 12 нед. лечения с рибавирином и 24 нед. лечения с рибавирином или без него **(B1)**.

**Комментарии.** В исследовании IIb фазы с применением данной комбинации в течение 24 нед. [14] у пациентов с генотипом 3 без цирроза, не получавших ранее лечения, частота УВО составила 89 % (16/18). В исследовании III фазы ALLY-3 пациенты получали комбинацию софосбувир + даклатасвир без рибавирина в течение 12 нед. Частота УВО<sub>12</sub> у лиц, не получавших ранее лечения, составила 97 % (73/75) при отсутствии цирроза и 58 % (11/19) у больных с циррозом. Частота УВО у пациентов, ранее получавших лечение, составила 94 % (32/34) при наличии цирроза печени и 69 % (9/13) при его отсутствии [52]. Данный режим лечения хорошо переносился пациентами, побочные эффекты наблюдались редко, ни один из них не привел к досрочному прекращению терапии. У пациентов с HCV с данным генотипом влияние на вирусологический ответ имеющихся мутаций гена, кодирующего белок NS5A, которые, как известно, определяют резистентность к даклатасвиру, не установлено.

*Лечение пациентов, инфицированных HCV генотипа 4*

В 2015 г. для пациентов, инфицированных HCV генотипа 4, доступны 6 вариантов лечения, включая 2 интерферон-содержащие схемы и 4 схемы без интерферона. Если нель-

## Клинические рекомендации

зя применить ни один из этих вариантов, можно использовать комбинацию PegIFN- $\alpha$  + рибавирин в соответствии с предыдущими рекомендациями EASL [5].

### Варианты лечения с интерфероном

#### Генотип 4, вариант лечения с интерфероном № 1

- Пациентам с HCV генотипа 4 можно назначать комбинацию, включающую PegIFN- $\alpha$  1 раз в неделю, рибавирин (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 кг или  $\geq$  75 кг) и софосбувир в дозе 400 мг в сутки в течение 12 нед. **(B1)**.

**Комментарии.** Данную комбинацию изучали в исследовании III фазы NEUTRINO с участием пациентов, ранее не получавших лечения [25]. Частота УВО у пациентов с HCV генотипа 4 составила 96 % (27/28). У пациентов без УВО при использовании данной комбинации не выявлено вариантов HCV, резистентных к софосбувиру. Нет данных об эффективности этой комбинации для лечения больных, ранее получавших лечение, или лиц, коинфицированных HCV/ВИЧ. Вопрос о целесообразности продления терапии пациентам, трудно поддающимся лечению, остается открытым.

#### Генотип 4, вариант лечения с интерфероном № 2

- Пациентам с HCV генотипа 4 можно назначать комбинацию, включающую PegIFN- $\alpha$  1 раз в неделю, рибавирин (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 кг или  $\geq$  75 кг) и симепревивр в дозе 150 мг в сутки **(B1)**.
- Симепревивр следует принимать в течение 12 нед. в сочетании с PegIFN- $\alpha$  и рибавирином. Затем проводится лечение PegIFN- $\alpha$  и рибавирином в течение еще 12 нед. (общая продолжительность терапии составляет 24 нед.) у больных, не получавших ранее лечения, и пациентов с рецидивом заболевания после ранее проводившегося лечения, включая больных с циррозом печени, либо в течение еще 36 нед. (общая продолжительность терапии 48 нед.) у лиц с неполным ответом или без ответа на предыдущее лечение, включая пациентов с циррозом **(B1)**.
- Во время лечения необходимо регулярно определять уровень РНК HCV. Если через 4, 12 или 24 нед. лечения уровень РНК HCV  $\geq$  25 МЕ/мл, терапию следует прекратить **(A2)**.

**Комментарии.** Симепревивр обладает выраженной активностью *in vitro* в отношении HCV генотипа 4. В исследовании III фазы с участием 107 пациентов с HCV генотипа 4 установлено, что комбинация PegIFN- $\alpha$  + рибавирин + симепревивр эффективна у больных, не получавших ранее лечения, а также у лиц с рецидивом после лечения интерфероном. Однако данная терапия малоэффективна у пациентов с частичным ответом или без ответа на предшествующее лечение [53]. Частота УВО<sub>12</sub> у пациентов, ранее не получавших лечения, составила 83 % (29/35), у пациентов с рецидивом — 86 % (19/22), с неполным ответом — 60 % (6/10), без ответа на предшествующее лечение — 40 % (16/40).

### Варианты лечения без интерферона

#### Генотип 4, вариант лечения без интерферона № 1

- Пациентам с HCV генотипа 4 можно назначать безинтерфероновую комбинацию с фиксированной дозой с содержанием 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке, которую следует принимать 1 раз в сутки **(A1)**.
- Пациентам без цирроза печени независимо от того, проходили они ранее лечение или нет, следует назначать эту комбинацию с фиксированной дозой препаратов без рибавирина; продолжительность лечения 12 нед. **(A1)**.
- Как и у пациентов с HCV генотипа 1, пациентам с компенсированным циррозом печени независимо от того, проходили они ранее лечение или нет, следует назначать данную комбинацию с фиксированной дозой препаратов и с рибавирином (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 кг или  $\geq$  75 кг); продолжительность лечения 12 нед. **(B1)**.
- Пациентам с компенсированным циррозом печени, имеющим противопоказания к применению рибавирина или с плохой его переносимостью, следует назначать комбинацию с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в одной таблетке с продолжительностью лечения 24 нед. без рибавирина **(B1)**.
- Опираясь на данные, полученные для пациентов с HCV генотипа 1, терапию комбинацией с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в сочетании с рибавирином у пациентов с компенсированным циррозом, получавших ранее лечение, и с наличием отрицательных прогностических факторов ответа (например, с содержанием тромбоцитов < 75  $\times$  10<sup>3</sup>/мкл) можно продлить до 24 нед. **(B1)**.

**Комментарии.** В исследовании SYNERGY изучали эффективность и безопасность комбинации софосбувир + ледипасвир без рибавирина у пациентов с HCV генотипа 4. После 12 нед. лечения частота УВО составила 95 % (20/21, 1 пациент отозвал информированное согласие на 4-й неделе лечения) [54]. Вследствие недостатка данных о пациентах с HCV генотипа 4 невозможно сделать вывод о целесообразности сокращения периода лечения до 8 нед. (как у пациентов с HCV генотипа 1, по результатам исследования ION-3).

#### Генотип 4, вариант лечения без интерферона № 2

- Пациентам с HCV генотипа 4 без цирроза можно назначать безинтерфероновую схему, включающую комбинацию с фиксированной дозой омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (принимают по 2 таблетки в день во время еды) вместе с рибавирином в суточной дозе 1000 или 1200 мг при массе тела соответственно < 75 кг или  $\geq$  75 кг, без дасабувира течение 12 нед. **(A1)**.
- Пациентам с HCV генотипа 4 с циррозом печени можно назначать безинтерфероновую комбинацию с фиксированной дозой омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (принимают по 2 таблетки в день во время еды) в течение 24 нед. вместе с рибавирином (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 кг или  $\geq$  75 кг), без дасабувира до получения новых данных **(B1)**.

**Комментарии.** Данные рекомендации основаны на результатах исследования PEARL-1, в котором участвовали пациенты с HCV генотипа 4, как получавшие, так и не получавшие ранее лечения. Участники в течение 12 нед. получали комбинацию паритапревир/р + омбитасвир (без дасабувира) с рибавирином. Частота УВО<sub>12</sub> составила 100 (42/42) и 100 % (49/49) соответственно [55]. Важно, что в данном исследовании участвовали только пациенты без цирроза печени. Данное исследование будет продолжено, чтобы определить оптимальную продолжительность лечения больных с HCV генотипа 4 и циррозом.

#### Генотип 4, вариант лечения без интерферона № 3

- Пациентам с HCV генотипа 4 можно назначать безынтерфероновую комбинацию, включающую софосбувир (400 мг в сутки) и симепревир (150 мг в сутки); продолжительность лечения 12 нед. (B2).
- Как и при использовании других комбинаций, пациентам с циррозом рекомендуется дополнительно принимать рибавирин (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или ≥ 75 кг) (B2).
- Пациентам с циррозом и наличием противопоказаний к применению рибавирина необходимо продлить лечение до 24 нед. (B1).

**Комментарии.** Данные по применению этой комбинации препаратов пациентами с HCV генотипа 4 отсутствуют. Однако принимая во внимание противовирусную активность как софосбувира, так и симепревира в отношении этого генотипа, представляется возможным экстраполировать на пациентов с генотипом 4 результаты исследования COSMOS, в котором участвовали пациенты с HCV генотипа 1 [11].

#### Генотип 4, вариант лечения без интерферона № 4

- Пациентам с HCV генотипа 4 можно назначать безынтерфероновую комбинацию, включающую софосбувир (400 мг в сутки) и даклатасвир (60 мг в сутки); продолжительность лечения 12 нед. (B2).
- Как и при использовании других безынтерфероновых комбинаций, пациентам с циррозом печени рекомендуется дополнительно принимать рибавирин (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или ≥ 75 кг) (B2).
- Пациентам с циррозом и наличием противопоказаний к применению рибавирина лечение необходимо продлить до 24 нед. (B2).

**Комментарии.** Данные по применению этой комбинации препаратов пациентами с HCV генотипа 4 отсутствуют. Однако, принимая во внимание противовирусную эффективность как софосбувира, так и даклатасвира в отношении этого генотипа *in vitro*, представляется возможным экстраполировать на данную категорию пациентов результаты исследований, полученных при лечении больных с HCV генотипа 1.

#### Лечение пациентов, инфицированных HCV генотипа 5 или 6

Для лечения пациентов с HCV генотипа 5 или 6 возможны 3 варианта: трехкомпонентная комбинация PegIFN-α + рибавирин + софосбувир, безынтерфероновая комбинация софосбувир + ледипасвир, безынтерфероновая комбинация софосбувир + даклатасвир. Если нельзя применить ни один из этих вариантов, можно назначить комбинацию PegIFN-α + рибавирин [5].

#### Генотип 5 или 6, вариант лечения № 1

- Пациентам с HCV генотипа 5 или 6 можно назначать комбинацию, включающую PegIFN-α 1 раз в неделю, рибавирин (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или ≥ 75 кг) и софосбувир в дозе 400 мг в сутки в течение 12 нед. (B1).

**Комментарии.** Данную комбинацию препаратов изучали в исследовании III фазы NEUTRINO с участием пациентов, не получавших ранее лечения [25]. Единственный пациент с HCV генотипа 5 и все 6 пациентов с HCV генотипа 6 достигли УВО. Данных о результатах применения этой комбинации у пациентов, ранее получавших лечение, нет. Вопрос о целесообразности продления сроков терапии пациентам, трудно поддающимся лечению, остается открытым.

#### Генотип 5 или 6, вариант лечения № 2

- Пациентам с HCV генотипа 5 или 6 можно назначать безынтерфероновую комбинацию с фиксированной дозой, содержащей софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) в одной таблетке. Дозировка — по 1 таблетке 1 раз в сутки (A1).
- Пациенты без цирроза печени независимо от того, проходили они ранее лечение или нет, должны принимать данную комбинацию с фиксированной дозой в течение 12 нед. без рибавирина (A1).
- Как и при лечении пациентов с HCV генотипа 1, пациентам с компенсированным циррозом печени независимо от того, проходили они ранее лечение или нет, следует принимать данную комбинацию с фиксированной дозой в течение 12 нед. с рибавирином (1000 или 1200 мг при массе тела < 75 или ≥ 75 кг соответственно) (B1).
- Пациентам с компенсированным циррозом печени, имеющим противопоказания к применению рибавирина или с плохой его переносимостью, следует принимать комбинацию с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в одной таблетке в течение 24 нед. без рибавирина (B1).
- Исходя из данных, полученных при лечении пациентов с HCV генотипа 1, больным с компенсированным циррозом и наличием отрицательных прогностических факторов ответа (например, с содержанием тромбоцитов < 75 × 10<sup>3</sup>/мкл), получавшим лечение ранее, прием комбинации с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в сочетании с рибавирином можно продлить до 24 нед. (B1).

## Клинические рекомендации

**Комментарии.** Ледипасвир *in vitro* активен в отношении HCV генотипов 5 и 6. Данные об использовании данной комбинации для лечения пациентов с HCV генотипа 5 отсутствуют. Пациенты с HCV генотипа 6, как получавшие, так и не получавшие ранее лечения, принимали комбинацию софосбувир + ледипасвир без рибавирина в течение 12 нед. Частота УВО составила 96 % (24/25) [56].

### Генотип 5 или 6, вариант лечения № 3

- Пациентам с HCV генотипа 5 или 6 можно назначать безинтерфероновую комбинацию с фиксированной дозой софосбувира (400 мг) и даклатавира (60 мг) 1 раз в сутки ежедневно в течение 12 нед. **(B1)**.
- Как и при применении других комбинаций препаратов, пациентам с циррозом печени рекомендуется дополнительно принимать рибавирин (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела соответственно < 75 или ≥ 75 кг) **(B1)**.
- Пациентам с циррозом и наличием противопоказаний к применению рибавирина лечение необходимо продлить до 24 нед. **(B1)**.

**Комментарии.** Даклатасвир обладает выраженной активностью *in vitro* в отношении HCV генотипов 5 и 6. Данные об использовании комбинации этих препаратов у пациентов с этими редкими генотипами отсутствуют.

### Мониторинг лечения

Мониторинг лечения включает контроль эффективности, безопасности и побочных эффектов.

### Мониторинг эффективности лечения

Мониторинг эффективности лечения основывается на регулярном определении уровня РНК HCV. Следует использовать точный чувствительный количественный метод с широким динамическим диапазоном определения уровня РНК HCV. При определении РНК HCV у каждого пациента в различные моменты времени следует использовать одинаковый метод, желательнее в одной и той же лаборатории. Это позволит получить воспроизводимые результаты [57–59].

Для оценки эффективности лечения концентрацию РНК HCV следует измерять в определенные сроки. Необходимо оценить соблюдение пациентом режима лечения. Для некоторых схем лечения результаты определения РНК HCV могут повлиять на продолжительность лечения, необходимость его прекращения (бесполезность дальнейшей терапии) или сокращения длительности лечения (модификация терапии в зависимости от вирусологического ответа). Во всех случаях мониторинг уровня РНК HCV позволяет оценить успешность лечения (оценка УВО в конце терапии и через определенное время после ее завершения). В настоящее время очень мало извест-

но о влиянии аналитической чувствительности, нижних пределов обнаружения или количественной оценки РНК HCV при использовании разных тест-систем на принятие решения о прекращении лечения или о его продолжительности.

### Рекомендации

- Для мониторинга уровня РНК HCV во время и после завершения лечения следует использовать ПЦР-диагностику в режиме реального времени с нижним порогом обнаружения ≤ 15 МЕ/мл **(A1)**.
- У пациентов, которым назначена трехкомпонентная комбинация PegIFN-α + рибавирин + софосбувир на 12 нед., уровень РНК HCV следует определять до начала лечения, через 4 и 12 нед. (в конце лечения), а также через 12 или 24 нед. после завершения лечения **(A2)**.
- У пациентов, которым назначена трехкомпонентная комбинация PegIFN-α + рибавирин + симепревивр на 12 нед. + 12 или 36 нед. последующего применения только PegIFN-α и рибавирина, РНК HCV следует определять до начала лечения, через 4, 12 и 24 нед. (в конце курса терапии для пациентов, не получавших ранее лечения, и для пациентов с рецидивом), через 48 нед. (в конце терапии для пациентов с неполным ответом или без ответа на предыдущее лечение), а также через 12 или 24 нед. после окончания терапии **(A2)**.
- При использовании безинтерфероновых схем терапии РНК HCV следует определять до начала лечения, через 2 нед. (оценка соблюдения режима лечения), через 4, 12 или 24 нед. (в конце лечения для пациентов, у которых курс терапии составляет соответственно 12 и 24 нед.), а также через 12 или 24 нед. после окончания лечения **(A2)**.

### Правила прекращения лечения вследствие его бесперспективности

Правила прекращения лечения вследствие его бесперспективности определены только для трехкомпонентной комбинации PegIFN-α + рибавирин + симепревивр.

### Рекомендации

- У пациентов, получающих трехкомпонентную комбинацию PegIFN-α + рибавирин + симепревивр, лечение должно быть прекращено, если на 4, 12 или 24-й неделе уровень РНК HCV ≥ 25 МЕ/мл **(A2)**.
- В этом случае следует немедленно перейти на другую интерферон-содержащую комбинацию ППД либо на безинтерфероновую схему без ингибитора протеазы **(B1)**.
- Для других режимов терапии правила прекращения лечения не определены **(A1)**.

## Мониторинг безопасности лечения

### Схемы, содержащие PegIFN-α

После инъекции PegIFN-α часто возникают гриппоподобные симптомы. Они легко купируются приемом парацетамола и имеют тенденцию к ослаблению после 4–6 нед. лечения. При каждом посещении у пациентов следует оценивать наличие клинических побочных эффектов, таких как выраженная усталость, депрессия, раздражительность, нарушение сна, кожные реакции и одышка. Уровень тироксина и тиреотропного гормона следует определять каждые 12 нед. лечения [60].

К гематологическим побочным эффектам PegIFN-α и рибавирина относятся нейтропения, анемия, тромбоцитопения и лимфопения. Данные параметры следует определять на 1, 2 и 4-й неделях лечения, затем с 4–8-недельным интервалом.

### Схемы, содержащие рибавирин

Лечение безынтерфероновыми схемами с рибавирином может сопровождаться развитием небольшой анемии. При использовании ПППД в сочетании с рибавирином снижение уровня гемоглобина наблюдается чаще и в большей степени, чем при использовании схем без рибавирина.

У всех видов животных в исследованиях с применением рибавирина отмечены тератогенный и/или эмбриоцидный эффекты. Женщины репродуктивного возраста и/или их партнеры во время лечения рибавирином и в течение 6 мес. после его завершения должны пользоваться эффективными методами контрацепции.

## Рекомендации

- Женщины репродуктивного возраста и их партнеры во время лечения рибавирином и в течение 6 мес. после его завершения должны пользоваться эффективными средствами контрацепции (A1).

### Схемы, содержащие ПППД

Новые схемы лечения с ПППД обычно хорошо переносятся пациентами. Случаи выраженных побочных эффектов, приведших к прекращению лечения безынтерфероновыми схемами, отмечались редко. Однако данные о переносимости лечения пациентами с декомпенсированным циррозом или с пересаженной печенью скудны. Во время терапии необходимо контролировать эффективность и проявления токсичности других препаратов, используемых для лечения сопутствующих заболеваний. Также следует следить за проявлениями возможных лекарственных взаимодействий.

**Симепревил.** У пациентов, принимающих симепревил, возможна небольшая или умеренная сыпь, фоточувствительность; пациентам необходимо применять меры защиты от солнца и сократить время пребывания на солнце. Также возможна гипербилирубинемия за счет прямого билирубина. Выраженность гипербилирубинемии

меньше у лиц, не принимающих рибавирин. У пациентов из Восточной Азии отмечалось более высокое системное воздействие симепревира. В клинических исследованиях высокое системное воздействие симепревира было связано с более высокой частотой побочных эффектов, включая сыпь и фоточувствительность.

В исследовании COSMOS [11] в течение 12 нед. лечения комбинацией симепревил + софосбувир без рибавирина чаще встречались такие побочные реакции, как усталость (25 %), головная боль (21 %), тошнота (21 %), бессонница (14 %), зуд (11 %). Сыпь и фоточувствительность наблюдались у 11 и 7 % пациентов соответственно. В течение 24 нед. лечения комбинацией симепревил + софосбувир у пациентов были отмечены такие побочные эффекты, как головокружение (16 %) и диарея (16 %).

Пока не изучена безопасность и эффективность симепревира у больных ХГС с тяжелой или с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), а также у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

**Даклатасвир.** К наиболее распространенным побочным эффектам комбинации даклатасвир + софосбувир (с рибавирином или без него) или комбинации даклатасвир + PegIFN-α + рибавирин относятся утомляемость, головная боль, тошнота.

**Софосбувир и ледипасвир.** Доля пациентов, полностью прекративших лечение софосбувиром и ледипасвиром вследствие побочных эффектов, составила 0, < 1 и 1 % соответственно при продолжительности терапии 8, 12 и 24 нед.; доля пациентов, прекративших лечение софосбувиром, ледипасвиром и рибавирином, — < 1, 0 и 2 % при лечении в течение 8, 12 и 24 нед. соответственно.

Как показали клинические исследования, наиболее распространенными побочными эффектами у пациентов, принимавших софосбувир и ледипасвир по сравнению с плацебо, были утомляемость и головная боль. При использовании софосбувира и ледипасвира с рибавирином наблюдались известные побочные реакции, характерные для рибавирина. У пациентов, принимающих софосбувир, следует регулярно контролировать функцию почек.

**Комбинация паритапревил/р + омбитасвир + дасабувилр.** По результатам клинических исследований, наиболее распространенными побочными эффектами у пациентов, принимавших данную комбинацию препаратов, были зуд, утомляемость, тошнота, слабость и бессонница. Чаще всего эти побочные эффекты были связаны с рибавирином. Зуд считается эффектом, связанным с данной трехкомпонентной комбинацией ПППД. Тяжелые побочные эффекты наблюдались менее чем в 2,5 % случаев. Частота прекращения лечения во время исследования из-за побочных реакций составила 1–2 %. Снижение уровня гемоглобина было обусловлено гемолизом, вызванным рибавирином, и в основном прекращалось через 4 нед. после завершения терапии. Снижение уровня гемоглобина может обусловить необходимость уменьшения дозы рибавирина.

Бессимптомное повышение активности АлАТ в сыворотке обычно наблюдается в течение первых 4 нед. лечения и нормализуется без какого-либо вмешательства при продолжении лечения ПППД. Ни то, ни другое не корре-

## Клинические рекомендации

лируют с повышением уровня билирубина. У пациентов, принимавших рибавирин, наблюдались эпизоды повышения уровня непрямого билирубина в сыворотке, что обусловлено ингибированием транспортеров билирубина OATP1B1 и OATP1B3 паритапревиром, а также гемолизом. Повышение уровня общего билирубина чаще наблюдалось у пациентов с циррозом печени. Применение эстроген-содержащих препаратов увеличивает риск повышения активности АлАТ.

### Рекомендации

- При каждом визите к врачу у пациентов, принимающих PegIFN-α и рибавирин, следует оценивать наличие клинических побочных эффектов терапии. Гематологические побочные эффекты следует оценивать через 2 и 4 нед. лечения, а затем с 4–8-недельным интервалом **(A1)**.
- У пациентов, принимающих софосбувир, следует регулярно проверять функцию почек **(B1)**.
- У пациентов, принимающих симепревир, может наблюдаться сыпь и повышение непрямого билирубина без повышения активности АлАТ **(A1)**.
- Повышение уровня непрямого билирубина редко наблюдается у пациентов, принимающих комбинацию паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир **(A1)**.
- Пациентам со слабовыраженной, умеренной и выраженной почечной недостаточностью не требуется корректировка дозы симепревира, софосбувира и ледипасвира или даклатасвира. Доза софосбувира для пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> пока не определена **(B2)**.
- Пациентам с печеночной недостаточностью слабой, умеренной и выраженной степени тяжести (класс С по шкале Чайлда—Пью) не требуется корректировка доз софосбувира и ледипасвира или даклатасвира **(B2)**.
- У пациентов с выраженной печеночной недостаточностью установлено высокое системное воздействие комбинации паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир; безопасность этой комбинации в данной группе нуждается в дальнейшем исследовании **(B2)**.

### Мониторинг лекарственного взаимодействия препаратов

Обязательно следует проанализировать все препараты, которые принимает пациент, в т. ч. отпускаемые без рецепта, и легкие наркотики. Рекомендуется выяснить следующие вопросы: 1) обязательно ли в течение курса терапии гепатита С принимать все другие препараты (можно ли прекратить прием какого-либо препарата, например статинов, на 8–12 нед.); 2) если нет, есть ли альтернативный препарат из той же фармакотерапевтической группы без лекарственного взаимодействия с препаратами для лечения гепатита; 3) можно ли регулировать лекарственное взаимодействие путем изменения дозы препарата или тщательного спланированного мониторинга?

Информация о взаимодействии препаратов и корректировках дозы представлена выше.

### Рекомендации

- Во время лечения необходимо контролировать эффективность и побочные эффекты лекарственной терапии сопутствующих заболеваний, а также проявления возможных лекарственных взаимодействий **(A1)**.
- Если возможно, в период лечения HCV-инфекции следует прекратить прием других препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия, или заменить их другими лекарствами с меньшим потенциалом взаимодействия **(B1)**.

### Снижение дозы во время лечения

В случае тяжелых побочных эффектов, таких как клинические симптомы тяжелой депрессии, снижение числа нейтрофилов до менее 750/мкл либо тромбоцитов менее 50 000/мкл, доза PegIFN-α должна быть снижена. При использовании PegIFN-α2a доза может быть снижена сначала со 180 до 135 мкг/нед., а затем до 90 мкг/нед. При использовании PegIFN-α2b доза может быть уменьшена сначала с 1,5 до 1,0 мкг/кг массы тела в неделю, а затем до 0,5 мкг/кг массы тела в неделю. Лечение PegIFN-α следует прекратить в случае выраженной депрессии, снижения числа нейтрофилов до менее 500/мкл или тромбоцитов менее 25 000/мкл. В случае последующего увеличения количества нейтрофилов или тромбоцитов лечение может быть возобновлено, но в более низкой дозе. Перерыв в лечении интерфероном должен быть как можно более коротким. В случае необходимости отмены интерферона следует рассмотреть возможность перехода на безынтерфероновые схемы терапии.

В случае развития выраженной анемии (гемоглобин менее 100 г/л) дозу рибавирина следует снижать ступенчато на 200 мг. В случае быстрого падения уровня гемоглобина может потребоваться более значительное снижение дозы. Особенно это касается пациентов с низким исходным уровнем гемоглобина. В случае снижения уровня гемоглобина до менее 85 г/л прием рибавирина следует прекратить [60–68].

Лечение следует безотлагательно прекратить при обострении гепатита (активность АлАТ более чем в 10 раз выше нормы, если такого уровня не было до начала лечения) или в случае развития тяжелой бактериальной инфекции любой локализации независимо от уровня нейтрофилов. Любые симптомы нарушения зрения в период лечения должны быть тщательно оценены с исследованием глазного дна.

Не рекомендуется корректировать дозу софосбувира, симепревира, даклатасвира, комбинаций софосбувир + ледипасвир или паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир. Лечение должно быть немедленно прекращено при выявлении тяжелых побочных реакций, например сепсиса у пациентов с декомпенсированным циррозом. Степень влияния на эффективность лечения и оптимальное количество дней, на которое можно приостановить лечение,



Рекомендации

а также продолжительность повторного лечения после прерывания безынтерфероновой терапии неизвестны.

**Мероприятия по улучшению приверженности к лечению**

Полное соблюдение режима позволяет добиться высокой частоты УВО. И напротив, слабая приверженность терапии, особенно во время начальной фазы лечения, повышает риск подъема вирусемии или рецидива после курса лечения, появления резистентных вариантов вируса. Меры, которые необходимо принять для повышения приверженности к лечению, просты.

До начала противовирусной терапии пациенты должны быть проинформированы о ежедневном расписании приема препаратов и возможных побочных эффектах (как лечения интерфероном, рибавирином, так и безынтерфероновых схем). Также пациентам следует объяснить меры профилактики и лечения этих побочных эффектов, например применение жаропонижающих, обезболивающих и антидепрессантов, если они принимают интерферон. Последующие регулярные посещения врача должны быть спланированы таким образом, чтобы была возможность обсудить эффективность лечения и тактику решения проблемы побочных эффектов. Следует установить процедуру повторного вызова пациента в случае пропущенного визита.

Ключевым элементом эффективного клинического ведения пациентов с гепатитом С является доступ к многопрофильной помощи, обычно включающей врачебную и медсестринскую помощь, наркологическую помощь, помощь психиатра в отдельных случаях, помощь при наличии ВИЧ-инфекции, социальную работу и другие социальные вспомогательные услуги (в т. ч. группы взаимной поддержки, если такие имеются). Меры по повышению приверженности носят междисциплинарный характер. Они включают просветительную работу в отношении гепатита С, мониторинг лечения, помощь специально обученной медицинской сестры [69, 70]. Для иностранных пациентов проблемы языкового барьера и понимания должны быть разрешены до начала лечения.

Для максимального повышения вероятности положительного результата у пациентов, которые начинают лечение гепатита С новыми схемами, должны быть выделены определенные ресурсы на предварительную подготовку к лечению, на мониторинг приверженности и поддержку во время лечения. Новые схемы терапии облегчают реализацию всех этих мер.

На приверженность к лечению влияет потребление алкоголя [71]. Поэтому пациентам следует рекомендовать прекратить или уменьшить потребление алкоголя до начала терапии. Лечение пациентов, не способных отказаться от употребления алкоголя, следует индивидуализировать с учетом способности каждого конкретного пациента соблюдать режим терапии и посещать врача. Дополнительная поддержка во время противовирусной терапии оказывает положительное влияние на пациентов с гепатитом С, употребляющих алкоголь во время лечения [71–74]. Необходимо проконсультировать пациента по поводу возможных лекарственных взаимодействий.

- Лечение гепатита С должно носить комплексный, многопрофильный характер и осуществляться специалистами с соответствующим уровнем опыта (A1).
- Пациентам, инфицированным HCV, следует объяснять важность соблюдения режима лечения для достижения УВО (A1).
- Для пациентов с социально-экономическими проблемами и эмигрантов социальная поддержка должна быть одним из компонентов медицинского обслуживания при гепатите С (B2).
- Для лиц, продолжающих активное употребление инъекционных наркотиков, доступ к программам по снижению вреда является обязательным (A1).
- Группы поддержки должны рассматриваться как средство совершенствования медицинской помощи пациентам с HCV (B2).
- Пациентам следует разъяснять необходимость прекращения употребления алкоголя во время противовирусной терапии. Пациенты, употребляющие алкоголь во время лечения, должны получать дополнительную поддержку (A1).
- Вопрос о начале лечения гепатита С следует рассматривать и у пациентов, активно употребляющих наркотики, при условии, что они хотя бы получают лечение, способны и готовы регулярно посещать врача. Также следует оценить вероятность лекарственных взаимодействий между противовирусными и другими препаратами, которые принимает пациент (в т. ч. с отпускаемыми без рецепта) (A1).

**Диспансерное наблюдение пациентов после достижения УВО**

После достижения УВО пациентам без цирроза печени следует повторно определить РНК HCV через 48 нед. после окончания лечения. Если РНК HCV не определяется, можно считать, что инфекция окончательно вылечена, после чего РНК HCV больше не измеряют. Поскольку после прекращения лечения интерфероном может развиваться гипотиреоз, через 1 или 2 года после лечения следует проверить уровень тиреотропного гормона. Пациентов с дополнительными факторами поражения печени (в частности, употребление алкоголя и/или сахарный диабет 2-го типа) необходимо периодически обследовать.

Пациентам с циррозом печени, достигшим УВО, необходимо каждые 6 мес. выполнять УЗИ для выявления ГЦР, а также эндоскопию пищевода, если до лечения было установлено варикозное расширение вен пищевода (впрочем, после достижения УВО редко наблюдается первое кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода). При наличии дополнительных факторов поражения печени, таких как злоупотребление алкоголем и/или сахарный диабет 2-го типа, возможно, необходимы дополнительные обследования. Точная продолжительность наблюдения в связи с риском ГЦР у пациентов с прогрессирующим фиброзом и циррозом, достигших УВО, в настоящее время неизвестна, но вероятно, что она бессрочна. Результаты исследований с длительным наблюдением за пациентами после достиже-

## Клинические рекомендации

ния УВО показали, что несмотря на значительное снижение риска ГЦР по сравнению с пациентами, не получавшими лечение или не достигшими УВО, опасность развития ГЦР у пациентов с циррозом сохраняется [2, 3]. Степень риска будет определена в проспективных исследованиях.

Остаются некоторые опасения, что повторное инфицирование вследствие постоянного рискованного поведения или возврата к нему может свести на нет потенциальную пользу от лечения. Согласно данным литературы, частота повторного инфицирования после успешного лечения гепатита С у пациентов с поведением высокого риска (употребление инъекционных наркотиков, мужчины, вступающие в половые контакты с мужчинами) низкая и составляет 1–5 % в год [75–79]. Однако следует учесть, что простота безынтерфероновой терапии может повысить вероятность повторного инфицирования. Для того чтобы терапия принесла максимальную пользу, пациентам из групп риска следует обратить особое внимание на риски реинфекции и в позитивной манере добиваться изменения их образа жизни.

### Рекомендации

- У пациентов без цирроза печени, достигших УВО, через 48 нед. после окончания лечения следует проверить активность АлАТ и наличие РНК HCV. При нормальной активности АлАТ и отрицательном результате определения РНК HCV пациента снимают с диспансерного учета (**B1**).
- Пациенты с циррозом и, возможно, пациенты с прогрессирующим фиброзом (F3), достигшие УВО, должны обследоваться на ГЦР каждые 6 мес. с использованием УЗИ (**B1**).
- Следует соблюдать рекомендации по ведению пациентов с портальной гипертензией и варикозным расширением вен, хотя кровотечение из варикозно расширенных вен редко встречается у пациентов с низкой степенью риска после достижения УВО (если дополнительные причины для продолжающегося повреждения печени отсутствуют или устранены) (**A2**).
- Пациенты, продолжающие употреблять наркотики, все равно должны получать лечение гепатита С, даже в случае риска повторного инфицирования (**B1**).
- Пациентам из группы риска необходимо разъяснить возможность повторного инфицирования, если они не изменят свой образ жизни (**B1**).
- У лиц, употребляющих инъекционные наркотики, а также у мужчин, вступающих в половую связь с мужчинами, после достижения УВО необходимо контролировать повторное инфицирование HCV посредством ежегодного определения РНК HCV (**B2**).

### Повторное лечение при отсутствии УВО

#### Повторное лечение пациентов в случае неэффективности двухкомпонентной комбинации PegIFN-α + рибавирин

Результаты нескольких исследований показали, что при отсутствии УВО после лечения PegIFN-α и рибавирином применение безынтерфероновых схем дает такой же эффект,

как и при лечении пациентов, которые получают терапию впервые. Таким образом, этим пациентам следует пройти повторную терапию безынтерфероновыми схемами в соответствии с указанными выше рекомендациями (табл. 5 и 6).

#### Повторное лечение пациентов с HCV генотипа 1 после отсутствия эффекта от применения трехкомпонентной комбинации PegIFN-α + рибавирин + теллапревир или боцепревир (табл. 7)

Схемы лечения без интерферона были апробированы на пациентах с HCV генотипа 1, у которых не наблюдалось УВО после лечения трехкомпонентной схемой PegIFN-α + рибавирин + теллапревир или боцепревир. Опыт повторного лечения таких пациентов комбинацией софосбувир + симепревир с рибавирином или без него в течение 12 нед. ограничивается когортой, наблюдаемой в реальной клинической практике. В исследовании TARGET 2.0 безуспешное предыдущее лечение трехкомпонентной комбинацией оказалось значимым отрицательным прогностическим фактором УВО<sub>4</sub> [13]. Значимость присутствия вариантов HCV, обуславливающих резистентность к ингибиторам протеазы, на начальном этапе повторного лечения остается неизвестной. В исследовании реальной клинической практики TRIO [28] частота УВО<sub>12</sub> после лечения софосбувиром и симепревиrom пациентов, ранее безуспешно лечившихся трехкомпонентной комбинацией, составила 82 % (27/33), что мало отличается от показателей у пациентов, не достигших клинического эффекта от лечения только PegIFN-α и рибавирином (80 %, 60/80). При повторном лечении таких пациентов комбинацией PegIFN-α + рибавирин + софосбувир частота УВО составила 73 (29/40) и 67 % (24/36) соответственно [28].

У пациентов без цирроза, безуспешно лечившихся трехкомпонентной комбинацией, через 24 нед. применения софосбувира и даклатавира без или с рибавирином частота УВО составила 95 (19/21) и 100 % (21/21) соответственно [14]. В исследовании ION-2 у пациентов без цирроза, получавших повторное лечение софосбувиром и ледипасвиром в течение 12 нед. без или с рибавирином, частота УВО была соответственно 96 (50/52) и 100 % (50/51). Через 24 нед. лечения без рибавирина и с рибавирином частота УВО равнялась 97 (35/36) и 100 % (38/38) соответственно [35]. Следует отметить, что в исследовании ION-2 у пациентов с циррозом, получавших повторное лечение софосбувиром и ледипасвиром в течение 12 нед. без или с рибавирином, частота УВО составила 86 (12/14) и 85 % (11/13) соответственно. После лечения продолжительностью 24 нед. наблюдалось повышение частоты УВО соответственно до 100 (14/14) и 100 % (13/13) [35]. В исследовании SIRIUS частота УВО после лечения софосбувиром в комбинации с ледипасвиром в течение 12 нед. с рибавирином или 24 нед. без рибавирина составила 96 (74/77) и 97 % (75/77) соответственно [39].

#### Повторное лечение пациентов при неэффективности схемы, содержащей один или более ПППД второго поколения (см. табл. 7)

Софосбувир имеет высокий барьер резистентности. Клинически значимые резистентные варианты HCV при

**Таблица 7. Рекомендации по повторному лечению хронического гепатита С как моноинфекции или коинфекции с ВИЧ у пациентов, у которых предыдущая противовирусная терапия с применением одного или нескольких ПППД не обеспечила УВО**

Неудачное лечение	Генотип HCV	Паритапревир/р, омбитасвир и дасабувир			Софосбувир и симепревир	Софосбувир и даклатасвир
		Софосбувир и ледипасвир	Паритапревир/р, омбитасвир	Паритапревир/р и омбитасвир		
RegIFN-α, RBV и либо теллапревир, либо боцепревир	Генотип 1	12 нед. с RBV	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV
Только софосбувир в комбинации с RBV или в комбинации с RegIFN-α и RBV	Генотип 1	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
	Генотип 2 или 3	Нет	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
	Генотип 4	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
	Генотип 5 или 6	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
	Генотип 1 или 4	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
RegIFN-α, RBV и симепревир	Генотип 1	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет
RegIFN-α, RBV и даклатасвир	Генотип 2 или 3	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
	Генотип 4	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет
	Генотип 5 или 6	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
Софосбувир и симепревир	Генотип 1 или 4	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
Софосбувир и даклатасвир или Софосбувир и ледипасвир	Генотип 1	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет
	Генотип 2 или 3	Нет	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
	Генотип 4	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет
Паритапревир/р, омбитасвир и даклатасвир	Генотип 1	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
	Генотип 2 или 3	Нет	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
	Генотип 4	Нет	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет
Паритапревир/р, омбитасвир и даклатасвир	Генотип 1	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз
	Генотип 4	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	Нет	Нет	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз	12 нед. с RBV или 24 нед. с RBV, если F3 или цирроз

RBV — рибавирин.

В настоящее время эти рекомендации не подтверждены убедительными данными. Они основаны на косвенных доказательствах с учетом генотипа HCV, известных характеристик резистентности ранее применявшихся препаратов, количества использованных препаратов, применения рибавирина, продолжительности лечения. Таким образом, эти рекомендации могут меняться по мере накопления данных.

лечении софосбувиром появлялись исключительно редко, причем после прекращения терапии они быстро исчезали. Поэтому в стратегию повторного лечения следует включать софосбувир. В противоположность этому у пациентов, безуспешно лечившихся ингибиторами протеазы (симепревир, паритапревир), ингибиторами NS5A (даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир) или нуклеозидным ингибитором полимеразы HCV (дасабувир), наблюдалась селекция штаммов с аминокислотными заменами соответственно в молекулах NS3-протеазы, NS5A и полимеразы, определяющими резистентность к данным препаратам. Доля вирусов, резистентных к ингибиторам протеазы, а также (возможно, но более медленно) вирусов, резистентных к нуклеозидным ингибиторам полимеразы, прогрессивно уменьшается до такой степени, что за период от нескольких месяцев до 2 лет после прекращения лечения они перестают обнаруживаться методами секвенирования (прямое секвенирование). Штаммы, резистентные к ингибиторам NS5A, возникающие при лечении комбинацией с ингибитором NS5A, наоборот, выживают и остаются доминирующей популяцией в течение многих лет, возможно, навсегда [80–86].

В настоящее время нет точных данных, которые могли бы стать веским основанием для рекомендаций по повторному лечению; пока эти рекомендации базируются на косвенных доказательствах (генотип HCV, известный профиль резистентности применяемых препаратов, количество принимаемых препаратов, использование рибавирина, длительность лечения). На сегодня неизвестно, следует ли проводить секвенирование целевых генов HCV (тестирование HCV на резистентность к препаратам) до повторного лечения, поможет ли это принять решение и какое именно.

На интуитивном уровне можно считать, что пациентов, которых не удалось вылечить ПППД, необходимо повторно пролечить безынтерфероновой комбинацией, включающей препарат с высоким барьером резистентности (в настоящее время это софосбувир) + один или два других препарата, лучше всего без перекрестной резистентности с ранее назначавшимися средствами. Основываясь на результатах, полученных в группах пациентов, трудно поддающихся лечению, повторное лечение следует проводить с рибавирином в течение 12 нед. или в течение 24 нед. с рибавирином или без него (данных, позволяющих сравнить эти подходы, пока нет).

Пациентов, у которых применение монотерапии софосбувиром, комбинации софосбувира с рибавирином или софосбувира с PegIFN-α и рибавирином оказалось безуспешным, можно лечить повторно комбинацией софосбувир + симепревир (генотип 1 или 4), софосбувир + даклатасвир (все генотипы) или софосбувир + ледипасвир (генотип 1, 4, 5 или 6), паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир (генотип 1) либо паритапревир/р + омбитасвир (генотип 4). Согласно результатам одного исследования, частота УВО после повторного лечения в течение 12 нед. софосбувиром и ледипасвиром с рибавирином составила 98 % (50/51) у пациентов с HCV генотипа 1 и предшествующим безуспешным лечением комбинациями софосбувир + плацебо, или софосбувир + рибавирин, или софосбувир + PegIFN-α и рибавирин [87].

Пациентов с HCV генотипов 1 и 4, которых не удалось вылечить комбинацией PegIFN-α + рибавирин + симепревир, следует лечить повторно софосбувиром в сочетании с даклатасвиром или ледипасвиром. Пациентов, которых

не удалось вылечить комбинацией PegIFN-α + рибавирин + даклатасвир, следует повторно лечить софосбувиром в сочетании с симепревиrom (генотипы 1 и 4).

Пациентов, инфицированных HCV генотипа 1 или 4, которых не удалось вылечить комбинацией софосбувир + симепревир, следует лечить повторно софосбувиром в сочетании с даклатасвиром или ледипасвиром, в то время как последние следует лечить повторно софосбувиром в сочетании с симепревиrom (генотипы 1 и 4). Остается неопределенной стратегия повторного лечения лиц, инфицированных HCV генотипа 2, 3, 5 или 6, которых не удалось вылечить комбинацией софосбувир + даклатасвир или ледипасвир; таким больным можно предложить повторную терапию той же комбинацией при условии, что к схеме добавляется рибавирин и/или длительность лечения увеличивается до 24 нед.

Пациентов, которых не удалось вылечить комбинацией паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир, следует лечить повторно комбинацией на основе софосбувира. Клиническое значение и безопасность повторной терапии трехкомпонентной комбинацией софосбувир + ингибитор протеазы + ингибитор NS5A неизвестны.

Пациентам, не нуждающимся в экстренном повторном лечении, терапию можно отложить до получения новых данных и/или появления альтернативных вариантов лечения.

### Рекомендации

- Пациенты, которых не удалось вылечить комбинацией PegIFN-α + рибавирин, при повторном лечении должны получать такую же терапию, как ранее не получавшие лечения пациенты, согласно рекомендациям для соответствующих генотипов HCV **(A1)**.
- Пациентам с HCV генотипа 1, которых не удалось вылечить трехкомпонентной комбинацией PegIFN-α + рибавирин + телапревир или боцепревир, показано повторное лечение безынтерфероновой комбинацией софосбувир + ледипасвир или софосбувир + даклатасвир в сочетании с рибавирином в течение 12 нед. **(A1)**.
- Рекомендации по повторному лечению гепатита С схемами на основе ПППД второй волны базируются на косвенных доказательствах эффективности. Не исключено, что по мере накопления данных они изменятся **(A1)**.
- В случае неэффективности схемы на основе ПППД второй волны в сочетании с PegIFN-α или без него, в сочетании с рибавирином или без него показана повторная терапия безынтерфероновой комбинацией в течение 12 нед. с рибавирином, рассчитанным по массе тела пациента. Возможно увеличение срока лечения с рибавирином до 24 нед., особенно у пациентов с выраженным поражением печени, включая фиброз (F3) и цирроз (F4) **(B2)**.
- Пациентов, которых не удалось вылечить софосбувиром в виде монотерапии или комбинацией софосбувир + рибавирин либо софосбувир + PegIFN-α + рибавирин, можно лечить повторно комбинациями софосбувир + симепревир (генотип 1 или 4), софосбувир + даклатасвир (все генотипы) либо софосбувир + ледипасвир (генотип 1, 4, 5 или 6), или паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир (генотип 1), или паритапревир/р + омбитасвир (генотип 4) **(B2)**.

- Пациентов, инфицированных HCV генотипа 1 или 4, которых не удалось вылечить комбинацией PegIFN-α + рибавирин + симепревив, следует лечить повторно софосбувиром в сочетании с даклатасвиром или ледипасвиром **(B2)**.
- Пациентов, которых не удалось вылечить комбинацией PegIFN-α + рибавирин + даклатасвир, следует повторно лечить комбинацией софосбувир + симепревив (если они инфицированы HCV генотипа 1 или 4). Пациентов, инфицированных HCV других генотипов, следует лечить комбинацией софосбувир + даклатасвир (генотипы 2, 3, 5 и 6) или софосбувир + ледипасвир (генотипы 5 и 6) **(B2)**.
- Пациентов, инфицированных HCV генотипа 1 или 4, которых не удалось вылечить комбинацией софосбувир + симепревив, следует лечить повторно комбинацией софосбувир + даклатасвир или ледипасвир **(B2)**.
- В случае неэффективности комбинации софосбувир + даклатасвир или софосбувир + ледипасвир для повторного лечения следует использовать комбинацию софосбувир + симепревив (генотипы 1 и 4). Для повторного лечения пациентов с другими генотипами следует применять комбинацию софосбувир + даклатасвир (генотипы 2, 3, 5 и 6) или софосбувир + ледипасвир (генотипы 5 и 6) в течение 24 нед. **(B2)**.
- При неэффективности трехкомпонентной комбинации паритапревив/р + омбитасвир + дасабувир у пациентов с HCV генотипа 1 для повторной терапии применяют схему на основе софосбувира, т. е. комбинацию софосбувир + симепревив, или софосбувир + даклатасвир, или софосбувир + ледипасвир **(B2)**.
- В случае неэффективности двухкомпонентной комбинации паритапревив/р + омбитасвир у пациентов с HCV генотипа 4 для повторного лечения следует применять схему на основе софосбувира, т. е. комбинацию софосбувир + симепревив, или софосбувир + даклатасвир, или софосбувир + ледипасвир **(B2)**.
- С другой стороны, при отсутствии показаний к безотлагательной терапии можно подождать, когда станут доступны новые данные исследований и/или альтернативные варианты лечения **(A1)**.
- Эффективность и безопасность трехкомпонентной комбинации софосбувир + ингибитор протеазы NS3 + ингибитор NS5A у пациентов, которых не удалось вылечить схемами, содержащими ПППД, неизвестны **(B2)**.
- Целесообразность проведения анализов на наличие резистентных вариантов HCV (т. е. определение нуклеотидных последовательностей вируса, являющихся мишенью для ПППД) до начала лечения пациентов, которым ранее не помогла ни одна схема с ПППД, неизвестна **(B2)**.

### Лечение пациентов с тяжелым поражением печени

#### Пациенты с декомпенсированным циррозом без показаний к трансплантации печени

Основная цель противовирусной терапии гепатита С у пациентов с декомпенсированным циррозом, не стоящих в листе ожидания на трансплантацию печени, — улучшение

функции печени и продление жизни. В настоящее время продолжается исследование 48-недельной схемы лечения софосбувиром и рибавирином пациентов с циррозом и портальной гипертензией [88]. Предварительные результаты указывают на прекрасный вирусологический ответ и небольшое улучшение показателей функции печени. Данные о долгосрочных клинических результатах и влиянии терапии на портальную гипертензию пока не представлены.

В другом исследовании изучали безопасность и эффективность применения комбинации с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в сочетании с рибавирином в течение 12 и 24 нед. у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (до 12 баллов по шкале Чайлда—Пью), инфицированных HCV генотипа 1 или 4 [89]. Частота УВО после 12 и 24 нед. лечения составила 87 (45/52) и 89 % (42/47) соответственно; лечение оказалось одинаково эффективным у пациентов с циррозом классов В и С по шкале Чайлда—Пью. Установлено явное влияние элиминации вируса на функцию печени — статистически значимое улучшение уровня билирубина, альбумина, величины международного нормализованного отношения и, в результате, показателей по шкалам MELD и Чайлда—Пью. Улучшение функции печени наблюдалось через 4 нед. после завершения лечения. Именно поэтому важно оценить вклад элиминации HCV в улучшение функции печени и продолжительности жизни пациентов в более отдаленный период. Эти предварительные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии данной схемы лечения на пациентов с циррозом печени в стадии декомпенсации. При оценке показаний к лечению следует учитывать сопутствующие заболевания, которые могут влиять на продолжительность жизни пациента. Данные о пациентах с более тяжелым поражением печени (> 12 баллов по шкале Чайлда—Пью) практически отсутствуют.

#### Рекомендации

- Пациентов с циррозом печени в стадии декомпенсации (классы В и С по шкале Чайлда—Пью до 12 баллов), не находящихся в листе ожидания на трансплантацию печени и не имеющих сопутствующих заболеваний, способных повлиять на продолжительность жизни, можно лечить комбинацией софосбувир + рибавирин в течение 16–20 нед. (генотип 2), комбинацией с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира (генотипы 1, 4, 5 и 6) или комбинацией софосбувир + даклатасвир (все генотипы) с рибавирином, дозируемым по массе тела, в течение 12 нед. **(B1)**.
- Пациентам с циррозом печени в стадии декомпенсации с противопоказаниями к рибавирину или плохой его переносимостью следует назначать комбинацию с фиксированной дозой софосбувира и даклатасвира (все генотипы) в течение 24 нед. без рибавирина **(B1)**.

#### Пациенты с ГЦР без показаний к трансплантации печени

HCV служит основной причиной развития ГЦР во всем мире. Наблюдается рост заболеваемости и смертности

от ГЦР, связанного с HCV, особенно в высокоразвитых странах. Ежегодно ГЦР выявляется у 1–7 % пациентов с циррозом. Среди факторов риска к наиболее значимым относится тяжелая форма фиброза. Доказано, что УВО коррелирует со снижением смертности по любой причине в целом, по причинам, связанным с заболеванием печени, и снижает риск развития ГЦР. В ходе нескольких метаанализов оценивали связь между УВО и снижением риска ГЦР. Установлено, что УВО коррелирует со снижением риска развития ГЦР [90, 91]. Следует отметить, что большинство из этих исследований наблюдательные и ретроспективные и основываются на УВО, полученном при лечении с применением интерферона.

Поскольку интерферон улучшает исходы лечения после абляции или резекции ГЦР, возможно, что высокие показатели УВО, полученные при лечении новыми безинтерфероновыми схемами, способны снизить риск рецидива после абляции или резекции ГЦР [92]. Если данная стратегия может снизить частоту рецидивов ГЦР, то большая частота резекций и абляций + УВО в результате противовирусной терапии могли бы, вероятно, снизить потребность в трансплантации в случае ГЦР, связанного с HCV. Для оценки влияния высокоэффективных безинтерфероновых схем на риск рецидива ГЦР после абляции или резекции необходимы дополнительные исследования.

### Рекомендации

- Несмотря на то что долгосрочные результаты противовирусной терапии с целью снизить риск ГЦР у пациентов после резекции или абляции ГЦР, связанного с HCV, неизвестны, у таких пациентов часто наблюдается выраженный фиброз, поэтому им следует пройти курс соответствующей противовирусной терапии по поводу заболевания печени в соответствии с описанными выше рекомендациями **(B2)**.

### Пациенты с показаниями к трансплантации печени

Трансплантация печени служит методом выбора для пациентов с последней стадией заболевания. Однако в отсутствие профилактики возможен рецидив гепатита С из-за инфицирования трансплантата после пересадки печени [93], а в случае рецидива гепатита С снижается жизнеспособность трансплантата.

Лечение гепатита С у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, преследует две взаимодополняющих цели: профилактику инфицирования трансплантата после пересадки (во всех случаях) и улучшение функции печени перед трансплантацией (у пациентов с заболеванием печени в стадии декомпенсации). Остается спорным вопрос о необходимости лечения ХГС до трансплантации, поскольку, во-первых, всем пациентам лечение может быть осуществлено после трансплантации, а во-вторых, пациенту, стоящему в листе ожидания, невозможно точно спрогнозировать продолжительность противовирусной терапии. Предотвращение инфицирования трансплантата существенно облегчает ведение

посттрансплантационного периода. Кроме того, улучшение функции печени предполагает исключение некоторых пациентов из листа ожидания на трансплантацию [94], что особенно важно в современных условиях дефицита донорских органов [89]. Также риск рецидива ГЦР теоретически может быть снижен посредством противовирусной терапии после резекции. Таким образом, резекция могла бы быть предложена большему числу пациентов.

В ходе недавно завершеного исследования [95] группа из 61 инфицированного пациента с HCV генотипа 1 или 4 с циррозом класса А по шкале Чайлда—Пью получала лечение софосбувиром и рибавирином в течение 48 нед. перед трансплантацией; 46 из них была выполнена трансплантация. В целом эффективное лечение (по протоколу) на момент трансплантации зарегистрировано у 43 пациентов (уровень РНК HCV < 25 МЕ/мл). У 30 (70 %) из них отмечался УВО<sub>12</sub> после трансплантации, что означает отсутствие рецидива инфекции. Продолжительность периода неопределяемости РНК HCV перед трансплантацией была лучшим прогностическим фактором вирусологического ответа (отсутствие определяемого уровня РНК HCV продолжительностью более 30 дней). Эти результаты доказывают, что безинтерфероновая терапия в течение нескольких недель до трансплантации предупреждает инфицирование трансплантата у большинства пациентов. У больных, инфицированных HCV генотипа 2, лечением выбора служит комбинация софосбувир + рибавирин, которая дает очень высокую частоту УВО. Пациентам с другими генотипами HCV эту комбинацию следует назначать до трансплантации печени только в том случае, если недоступны другие варианты лечения. Для пациентов с циррозом в стадии компенсации (класс А по шкале Чайлда—Пью), ожидающих трансплантацию печени, подходит лечение PegIFN-α, рибавирином и софосбувиром в течение 12 нед., если недоступны схемы без интерферона. Эта рекомендация основана на результатах исследования с участием 164 пациентов с HCV генотипа 1, среди которых УВО<sub>4</sub> достигло 85 % [13], учитывая, что половина пациентов всей группы получала лечение ранее, а 1/3 группы составляли больные с циррозом.

У пациентов с HCV генотипов 1 и 4 и с циррозом в стадии компенсации (класс А по шкале Чайлда—Пью) или декомпенсации (классы В и С по шкале Чайлда—Пью до 12 баллов) оценивали эффективность комбинации софосбувир + ледипасвир с рибавирином в течение 12 или 24 нед. [89]. У пациентов с циррозом печени класса А по шкале Чайлда—Пью частота УВО<sub>12</sub> составила более 95 % как у ранее не получавших, так и у получавших лечение, независимо от длительности курса лечения. У больных с декомпенсированным циррозом, согласно предварительным результатам, частота УВО<sub>12</sub> при циррозе классов В и С по шкале Чайлда—Пью составила соответственно 88 (50/57) и 88 % (37/42) независимо от длительности курса лечения [89]. На 4-й неделе после лечения показатели шкалы MELD улучшились на 1–8 баллов у 64 % (34/53) пациентов с циррозом класса В по шкале Чайлда—Пью и у 70 % (28/40) — с циррозом класса С. Примерно у 1/3 больных показатели шкалы Чайлда—Пью улучшились на 1–3 балла. Профиль

безопасности этой комбинации был удовлетворительным; большинство серьезных нежелательных явлений, включая смерть, не было связано с исследуемыми препаратами. Несмотря на то что данное исследование не было специально спланировано для оценки влияния противовирусной терапии на пациентов, ожидающих трансплантацию, результаты его все же подтверждают целесообразность применения этой комбинации у лиц с циррозом на стадии как компенсации, так и декомпенсации, находящихся в листе ожидания.

Опубликованы данные по эффективности и безопасности комбинации паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир с рибавирином у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1 с циррозом в стадии компенсации [45]. У пациентов с компенсированным циррозом, ожидающих трансплантацию печени, обычно наблюдается более тяжелое поражение печени и выраженная портальная гипертензия по сравнению с теми, кто был включен в это исследование. С другой стороны, в данном исследовании участвовали пациенты с низким уровнем альбумина (< 35 г/дл, 43 пациента) и тромбоцитов (< 100 000/мл, 78 пациентов). У пациентов с уровнем тромбоцитов менее 100 000/мл частота УВО<sub>12</sub> при 12- и 24-недельном лечении составила 89 и 97 % соответственно. У пациентов с уровнем альбумина менее 35 г/дл частота УВО была 84 и 89 % соответственно. Таким образом, эту комбинацию можно рассматривать как вариант лечения больных с циррозом в стадии компенсации и с ГЦР, ожидающих трансплантацию.

Комбинацию софосбувир + симепревив с рибавирином или без него оценивали в больших группах людей в рамках реальной клинической практики, в т. ч. с участием значительного количества пациентов с циррозом [13]. У пациентов с HCV генотипа 1 и циррозом на стадии компенсации частота УВО<sub>4</sub> была порядка 90 %. Согласно предварительным результатам, после лечения 81 больного с HCV генотипа 1 и циррозом в стадии декомпенсации частота УВО<sub>4</sub> составила 75 % при хорошем профиле безопасности. Однако симепревив не показан пациентам с циррозом в стадии декомпенсации, поскольку наблюдались высокие концентрации данного препарата.

#### Рекомендации

- Пациентам, ожидающим трансплантацию печени, показана противовирусная терапия, т. к. она предотвращает инфицирование трансплантата (A1).
- Лечение должно быть начато как можно раньше, чтобы успеть завершить полный курс до трансплантации и оценить влияние элиминации вируса на функцию печени, т. к. в некоторых случаях значительное улучшение функции печени может привести к исключению пациента из листа ожидания (B1).
- Пациентов, ожидающих трансплантацию печени, следует лечить, применяя безынтерфероновые комбинации с рибавирином в течение 12 или 24 нед., вплоть до трансплантации (A1).

- Пациентов с сохранной функцией печени (класс А по шкале Чайлда—Пью), у которых показанием к трансплантации служит ГЦР, можно лечить комбинацией софосбувир + рибавирин в течение 16–20 нед. (генотип 2), комбинацией с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира с рибавирином в течение 12 нед. (генотип 1, 4, 5 или 6), комбинациями паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир с рибавирином в течение 12 (генотип 1b) или 24 нед. (генотип 1a), паритапревир/р + омбитасвир с рибавирином в течение 12 нед. (генотип 4), софосбувир + симепревив с рибавирином в течение 12 нед. (генотипы 1 и 4) или софосбувир + даклатасвир с рибавирином в течение 12 нед. (все генотипы) (B1).
- При недоступности безынтерфероновой терапии для пациентов с циррозом в стадии компенсации (класс А по шкале Чайлда—Пью), ожидающих трансплантацию печени, приемлемо лечение PegIFN-α, рибавирином и софосбувиром в течение 12 нед. (B2).
- Пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлда—Пью), ожидающих трансплантацию печени, можно лечить комбинацией софосбувир + рибавирин в течение 12 нед. (генотип 2), комбинацией с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира с рибавирином в течение 12 нед. (генотип 1, 4, 5 или 6) или комбинацией софосбувир + даклатасвир с рибавирином в течение 12 нед. (все генотипы). Следует помнить, что в отношении пациентов с циррозом класса С по шкале Чайлда—Пью > 12 баллов или по шкале MELD > 20 баллов данных пока накоплено немного (A1).
- Оптимальный срок проведения лечения (т. е. до или после трансплантации) с целью максимально повысить продолжительность жизни пациентов пока четко не определен. Этот вопрос решается индивидуально (B2).
- Учитывая небольшой объем данных в отношении безопасности у пациентов с декомпенсированным циррозом, ожидающих трансплантацию печени, необходима частая оценка клинических и лабораторных показателей (B2).

#### Рецидив гепатита С у пациентов, перенесших трансплантацию печени

Рецидив гепатита С практически неизбежен у пациентов с определяемым уровнем РНК HCV на момент трансплантации печени [93]. Связанное с HCV заболевание печени у реципиентов развивается в ускоренном темпе. Приблизительно у 1/3 пациентов в течение 5 лет после трансплантации развивается цирроз печени [96, 97]. Пациенты с острым холестатическим гепатитом, умеренной и тяжелой степенью фиброза или портальной гипертензией в течение 1 года после трансплантации находятся в зоне высокого риска потери трансплантата, в связи с чем они обязательно должны как можно быстрее получать противовирусную терапию [98, 99].

Лечение PegIFN-α и рибавирином характеризуется низкой частотой УВО и плохой переносимостью пациентами, которым была пересажена печень. У пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, добавление теллапревира

или боцепревира повышает частоту УВО до 60–70 %, но достигается это ценой частых тяжелых побочных эффектов. Кроме того, необходимо корректировать дозу ингибиторов кальциневрина, чтобы избежать токсических проявлений из-за взаимодействия препаратов. Доказано, что элиминация HCV положительно влияет и на продолжительность функционирования трансплантата, и на продолжительность жизни пациента [100, 101].

В первом исследовании, направленном на оценку безопасности и эффективности безынтерфероновой схемы лечения реципиентов печени, инфицированных HCV, применяли комбинацию софосбувира и рибавирина в течение 24 нед. [102]. Исследуемая группа включала 40 пациентов, у 40 % из которых был цирроз печени, а у 88 % отсутствовал эффект от применения интерферон-содержащих схем в прошлом. Частота УВО<sub>12</sub> составила 70 % при отличном профиле безопасности (тяжелые нежелательные явления у 15 % пациентов, анемия — у 20 %, прекращение лечения — у 5 %). Корректировка дозы ингибитора кальциневрина не требовалась из-за отсутствия взаимодействия софосбувира с такролимусом или циклоспорином. Благоприятное влияние элиминации HCV на функцию печени и продолжительность жизни пациента в посттрансплантационный период подтверждается результатами благотворительной программы по применению софосбувира, в которую включали больных с рецидивом тяжелой формы гепатита С и ожидаемой продолжительностью жизни без противовирусной терапии менее 12 мес. [103]. Пациенты принимали софосбувир и рибавирин с или без PegIFN-α до 48 нед. Частота УВО<sub>12</sub> составила 59 %. В 57 % случаев наблюдалось значительное клиническое улучшение на момент последнего обследования в рамках исследования, у 22 % пациентов не было никаких изменений, у 3 % — клиническое состояние ухудшилось, 13 % пациентов умерли. Эти результаты подтверждают, что элиминация HCV влияет на продолжительность жизни этих очень тяжелых больных, особенно с тяжело протекающими ранними рецидивами инфекции. Согласно результатам исследования TARGET в реальной клинической практике, у пациентов, инфицированных HCV генотипа 2, получавших лечение софосбувиром и рибавирином, в посттрансплантационный период был очень высокий процент достижения УВО [13].

Опубликованы предварительные результаты продолжающихся клинических исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности комбинации с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира с рибавирином в течение 12 или 24 нед. [104]. В исследовании участвовали пациенты, инфицированные HCV генотипа 1 или 4, со всеми стадиями фиброза (от F0 до F4), включая лиц с декомпенсированным циррозом классов В и С по шкале Чайлда—Пью, как ранее не получавшие противовирусной терапии, так и лечившиеся ранее (последних было большинство). Частота УВО составила 97 % (108/111) у больных с F0–F3, 96 % (49/51) — с циррозом класса А по шкале Чайлда—Пью и 84 % (37/44) — с циррозом класса В по шкале Чайлда—Пью. В отношении цирроза класса С по шкале Чайлда—Пью имеются результаты только для 8 пациентов, у 5 (62 %) из которых установлен УВО. Различий в эффективности между группами лечения 12 и 24 нед. не установлено. Данная комбинация характеризу-

валась отличным профилем безопасности. У большинства пациентов без иммунодефицита и с циррозом классов А и В по шкале Чайлда—Пью, у которых произошла элиминация вируса, через 4 нед. после завершения лечения установлены лучшие показатели по шкале MELD [104].

Противовирусная эффективность и безопасность комбинации паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир с рибавирином исследовались в группе 34 реципиентов с HCV генотипа 1 [105]. Все они в посттрансплантационный период еще не получали противовирусной терапии, у данных лиц имелся фиброз печени F0–F2. УВО<sub>12</sub> не достигнут только в 1 случае, при этом тяжелые нежелательные явления наблюдались лишь у 6 % пациентов, анемия — у 17 %, 1 больной вынужден был прекратить лечение. Из-за лекарственных взаимодействий с ритонавиром и паритапревиром в период лечения требовалась корректировка дозы такролимуса или циклоспорина. В отношении пациентов с более тяжелым поражением печени следует ориентироваться на данные, полученные при лечении пациентов, у которых рецидив не связан с посттрансплантационным периодом.

Опубликованы результаты оценки применения в реальной клинической практике комбинации софосбувир + симепревир с или без рибавирина в течение 12 нед. Частота УВО<sub>12</sub> у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, составила 91 % (60/66). Большинство из этих пациентов ранее уже получали противовирусную терапию; у 1/3 был тяжелый фиброз и компенсированный цирроз. У больных с HCV генотипа 1а и тяжелым фиброзом частота УВО была немного ниже [28]. Согласно результатам когортного исследования реальной практики TARGET, среди пациентов, большинство которых уже получали лечение ранее и у которых более чем в половине случаев был выявлен цирроз, частота УВО<sub>4</sub> при использовании комбинации софосбувир + симепревир составила 90 % (61/68) [106].

В отношении эффективности комбинации софосбувир + даклатасвир в посттрансплантационный период данных накоплено немного, главным образом в маленьких группах в рамках реальной клинической практики. В целом частота УВО при использовании этой хорошо переносимой схемы составила более 90 %, включая пациентов с фиброзирующим холестатическим гепатитом [107].

### Рекомендации

- Всем пациентам с рецидивом HCV-инфекции в посттрансплантационный период следует проводить противовирусную терапию **(A1)**.
- Острый холестатический гепатит, фиброз от умеренной до тяжелой степени или наличие портальной гипертензии через год после трансплантации указывают на быстрое прогрессирование заболевания, высокую вероятность потери трансплантата и необходимость срочной противовирусной терапии **(A1)**.
- Для лечения пациентов с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации печени следует использовать безынтерфероновые схемы с рибавирином в течение 12 или 24 нед. **(A1)**.



- В посттрансплантационный период для лечения пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлда—Пью) можно применять комбинацию софосбувир + рибавирин в течение 12 нед. (генотип 2), комбинацию с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира с рибавирином в течение 12 нед. (генотип 1, 4, 5 или 6) или комбинацию софосбувир + даклатасвир с рибавирином в течение 12 нед. (все генотипы); дозу иммунодепрессантов корректировать не нужно (**A1**).
- В посттрансплантационный период для лечения пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлда—Пью) можно применять комбинации паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир в течение 12 (генотип 1b) или 24 нед. (генотип 1a, пациенты с циррозом), паритапревир/р + омбитасвир в течение 12 или 24 нед. с рибавирином (генотип 4 с циррозом или без него соответственно), софосбувир + симепревир с рибавирином в течение 12 нед. (генотипы 1 и 4); требуется корректировка дозы иммунодепрессантов; при использовании комбинации софосбувир + симепревир необходимо отказаться от циклоспорина (**B1**).
- Пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлда—Пью) можно лечить комбинацией софосбувир + рибавирин в течение 12 нед. (генотип 2), комбинацией с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира с рибавирином в течение 12 нед. (генотип 1, 4, 5 или 6) или комбинацией софосбувир + даклатасвир с рибавирином в течение 12 нед. (все генотипы). Этим пациентам лечение рибавирином можно начать с дозы 600 мг в сутки, корректируя ее в дальнейшем в зависимости от переносимости (**B1**).
- Коррекция дозы такролимуса или циклоспорина при использовании схем софосбувир + рибавирин, софосбувир + ледипасвир или софосбувир + даклатасвир не требуется (**A2**).
- Из-за значительного повышения концентрации симепревира в плазме реципиентам с пересаженной печенью не рекомендуется совместный прием симепревира и циклоспорина А. Не требуется изменения дозировки симепревира при совместном приеме с такролимусом и сиролимусом, но при этом рекомендуется регулярно контролировать их концентрацию в крови (**A2**).
- При использовании комбинации паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир необходима коррекция дозы такролимуса до 0,5 мг 1 раз в неделю или 0,2 мг каждые 3 дня; доза циклоспорина А должна быть снижена до  $\frac{1}{5}$  суточной дозы, применявшейся до начала лечения гепатита С; допускается использование преднизолона в дозе  $\leq 5$  мг в сутки; не рекомендуется применять ингибиторы mTOR (**A2**).

## Лечение особых групп пациентов

### Сопутствующий гепатит В

У пациентов с сопутствующим гепатитом В уровень ДНК HBV может колебаться в широких пределах и часто бывает низким или неопределяемым. Основным фактором,

определяющим активность гепатита, обычно является HCV. У пациентов необходимо внимательно изучить репликативный статус HBV и HCV, а также исключить наличие дельта-вируса. Если установлено, что HCV находится в состоянии репликации и служит основной причиной поражения печени, пациентов следует лечить так же, как и в случае моноинфекции HCV. Существует потенциальный риск реактивации HBV во время или после элиминации HCV [108]. В этом случае либо если определяется значительный уровень репликации HBV, показана терапия гепатита В аналогами нуклеотидов/нуклеозидов. Симепревир усиливает системное воздействие тенофовира. У пациентов, принимающих тенофовир для лечения гепатита В, следует постоянно контролировать уровень рСКФ и состояние канальцевой секреции почек и соответственно корректировать дозировку тенофовира.

### Рекомендации

- Для лечения пациентов с сопутствующим гепатитом В следует применять те же схемы и правила, которые разработаны для пациентов с HCV-моноинфекцией (**B1**).
- Если до, во время или после элиминации HCV наблюдается значительный уровень репликации HBV, показана терапия гепатита В аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (**B1**).

### Проявления хронического гепатита С, связанные с образованием иммунных комплексов

Описано несколько системных проявлений ХГС, опосредованных иммунными комплексами. Смешанная криоглобулинемия, обусловленная В-лимфоцитарной экспансией, может осложниться системным васкулитом с полиорганным поражением вследствие отложения иммунных комплексов в стенках сосудов. Лечение смешанной криоглобулинемии основывается на этиотропной (противовирусной) и/или иммуносупрессивной терапии. Ритуксимаб (моноклональные антитела к CD20) используется при поражении данным процессом как кожи, так и внутренних органов.

Установлена значимая связь между гепатитом С и В-клеточными неходжкинскими лимфомами. Диффузная В-крупноклеточная лимфома встречается чаще всего. Стандарным лечением этого заболевания является схема R-СНОР; добавление ритуксимаба позволяет добиться более высоких результатов, хотя, с другой стороны, оно может стимулировать репликацию вируса. Установлена связь применения ритуксимаба с токсическим поражением печени и повышением активности аминотрансфераз, хотя риск этого не высок.

Хорошо известна связь между ХГС и хроническими заболеваниями почек. Описан целый ряд гистопатологических изменений, чаще всего мембранопротрофический гломерулонефрит 1-го типа, обычно на фоне смешанной криоглобулинемии II типа. Кроме того, встречается очаговый сегментарный гломерулосклероз, васку-

## Клинические рекомендации

лит почек, а также интерстициальный нефрит. Лечение HCV-ассоциированных заболеваний почек включает противовирусную терапию, кортикостероиды и циклофосфамид, терапию, направленную на элиминацию В-клеток (для подавления образования иммунных комплексов), или плазмаферез. Возможно, но не доказано, что более выраженный и быстрый вирусологический ответ, наблюдаемый при применении безынтерфероновых схем терапии, улучшает исходы обсуждаемых заболеваний. Существуют некоторые доказательства целесообразности применения ритуксимаба при лечении HCV-индуцированных заболеваний почек. Однако остаются вопросы, касающиеся безопасности и оптимального его применения совместно с быстродействующими ПППД. Рекомендуется междисциплинарный подход.

### Рекомендации

- Для лечения HCV-ассоциированной лимфомы следует применять новые безынтерфероновые схемы, хотя степень влияния УВО на общий прогноз пока не установлена. Дальнейшего изучения требуют такие вопросы, как эффективность противовирусных препаратов в сочетании с терапией, направленной на элиминацию В-клеток. Необходим междисциплинарный подход с тщательным мониторингом функции печени (**B1**).
- Для лечения смешанной криоглобулинемии и заболеваний почек, связанных с хронической HCV-инфекцией, следует использовать соответствующую противовирусную терапию. Необходимо изучить роль ритуксимаба в лечении HCV-ассоциированных заболеваний почек. Предстоит изучить взаимосвязь между более быстрым подавлением репликации HCV и высокой частотой УВО с эффективностью лечения поражения почек и криоглобулинемии. Тщательное мониторирование нежелательных явлений обязательно (**B1**).

### Пациенты с сопутствующими заболеваниями

#### Пациенты, находящиеся на гемодиализе

ХГС часто встречается у пациентов, находящихся на гемодиализе. Он повышает риск смерти в связи с поражением печени, а также общий риск смерти. С другой стороны, основной причиной смерти пациентов, находящихся на гемодиализе, остаются заболевания сердечно-сосудистой системы независимо от наличия гепатита С. Как и во всех других ситуациях, показания к противовирусной терапии у пациентов, находящихся на гемодиализе, следует рассматривать с учетом сопутствующих заболеваний, поскольку поражение печени не слишком сильно влияет на прогнозируемую тяжесть заболевания и смертность таких лиц. Иммуносупрессия может усилить HCV-ассоциированное поражение. По этой причине противовирусная терапия показана всем пациентам, находящимся на гемодиализе, которым планируется выполнить трансплантацию почки.

Применение рибавирина в этой группе имеет определенные особенности. Рекомендуется индивидуальная до-

зировка рибавирина: 200 мг 1 раз в сутки, или 200 мг через день, или 200 мг 3 раза в неделю после диализа. Важно обеспечить поддержку стимуляторами гемопоэза. В литературе нет данных по фармакокинетике, безопасной дозировке и эффективности существующих безынтерфероновых противовирусных схем лечения у пациентов на гемодиализе. Этот вопрос нуждается в безотлагательном решении.

### Рекомендации

- Пациентам на гемодиализе, особенно кандидатам на трансплантацию почки, следует проводить противовирусную терапию (**B1**).
- Пациентам, находящимся на гемодиализе, следует назначать безынтерфероновую схему лечения, по возможности без рибавирина, на 12 нед. при отсутствии цирроза и на 24 нед. при наличии цирроза (**B1**).
- Для лечения пациентов с тяжелым поражением почек можно применять метаболизируемые печенью симепревил, даклатасвир и комбинацию паритапревил/р + омбитасвир + дасабувир (**A1**).
- Софосбувир не следует назначать пациентам с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или пациентам с терминальной стадией поражения почек, до тех пор пока не будут накоплены соответствующие данные (**B2**).
- Необходимость коррекции дозы одобренных для лечения гепатита С ПППД у пациентов, находящихся на гемодиализе, неизвестна. Данные о безопасной дозировке и эффективности лечения в этой популяции больных отсутствуют. Поэтому у пациентов с тяжелым поражением почек эти препараты следует применять крайне осторожно и только в особых, угрожающих жизни ситуациях у больных, находящихся на гемодиализе (**B1**).

### Лица, которым выполнена трансплантация других паренхиматозных органов (кроме печени)

ХГС у пациентов после трансплантации почки может ускорить прогрессирование фиброза печени. Результаты большинства когортных исследований у пациентов с трансплантацией почки указывают на связь HCV-инфекции с гибелью трансплантата и продолжительностью жизни пациента. Уменьшение продолжительности функционирования трансплантата связано с повышением смертности больных. Кроме того, на жизнеспособность трансплантата влияют и такие ассоциированные с HCV изменения, как гломерулонефрит и повышенный риск сахарного диабета. Наличие ХГС связано с повышением смертности по любой причине, а также смертности, связанной с поражением печени, хотя основной причиной смерти данных пациентов остается сердечно-сосудистая патология [109]. Поскольку цирроз печени относится к важным прогностическим показателям малой продолжительности функционирования трансплантата почки, у всех HCV-положительных кандидатов на трансплантацию почки следует оценивать стадию фиброза печени [94]. Пациентам с циррозом печени и портальной гипертен-

зией, которым не помогла (или не показана) противовирусная терапия, изолированная трансплантация почки может быть противопоказана; следует оценить возможность комбинированной трансплантации печени и почки [110]. Поскольку лечение интерфероном может привести к отторжению трансплантата, необходимо как можно скорее начать лечение этих пациентов безынтерфероновой схемой. Остается установить, можно ли пациентам с ХГС без цирроза выполнять трансплантацию почки с надеждой на то, что гепатит С может быть излечен после пересадки и это улучшит исход.

Данных по HCV-инфекции после трансплантации сердца немного, к тому же они противоречивы. Как показали исследования, у пациентов с HCV показатели выживаемости не изменяются либо снижаются. Исследований, направленных на оценку рисков и пользы противовирусной терапии у этих больных, не проводилось; неясным остается риск отторжения трансплантата при лечении интерфероном. В этом контексте лечение ХГС у реципиентов с пересаженным сердцем должно основываться на безынтерфероновых схемах, а показания следует оценивать индивидуально в каждом случае, если HCV-инфекция угрожает жизни.

В международных рекомендациях наличие ХГС отнесено к противопоказаниям к трансплантации легких [111]. Некоторые авторы рекомендуют вылечить ХГС перед трансплантацией, однако опыт применения такого подхода весьма мал. Нет данных о влиянии ХГС и его лечении после трансплантации поджелудочной железы или тонкой кишки.

### Рекомендации

- Лечение гепатита С перед трансплантацией почки может предотвратить смерть пациента после трансплантации от заболевания печени, а также предупредить HCV-ассоциированное поражение трансплантата. Противовирусную терапию потенциальным реципиентам по возможности следует проводить до их включения в лист ожидания на трансплантацию почки. Эти пациенты должны получать безынтерфероновые схемы, если возможно, без рибавирина. Продолжительность лечения при отсутствии цирроза должна составлять 12 нед., если у пациента компенсированный цирроз (класс А по шкале Чайлда—Пью) — 24 нед. Однако данных по безопасности и эффективности лечения данной категории больных нет. Также неизвестно, надо ли корректировать дозу этих новых ПППД. Поэтому данные препараты следует применять крайне осторожно, а софосбувир не следует назначать пациентам с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или с терминальной стадией почечной недостаточности до тех пор, пока не будет накоплен достаточный объем данных (**B1**).
- У реципиентов, которым были пересажены другие органы (не печень), при наличии показаний к противовирусной терапии гепатита С следует использовать безынтерфероновые схемы в соответствии с приведенными выше рекомендациями и, при необходимости, принимать соответствующие меры в случае лекарственных взаимодействий с циклоспорином и такролимусом (**B2**).

### Лица, употребляющие наркотики, и пациенты, получающие заместительную терапию опиоидной зависимости

Лица, употребляющие инъекционные наркотики, с хронической HCV-инфекцией и не охваченные лечением, вносят существенный вклад в популяцию пациентов с выраженным поражением печени и структуру смертности, связанной с поражением печени [112, 113]. Распространенность ХГС среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, составляет приблизительно 65 % [114–116], а среди лиц, длительное время употребляющих инъекционные наркотики, — более 80 % [114].

Противовирусная терапия потребителям инъекционных наркотиков показана при условии, что они желают лечиться, способны и готовы регулярно являться к врачу. Для этой категории пациентов разработаны рекомендации по обследованию перед лечением [5, 117]. Результаты исследований в условиях моделирования свидетельствуют о том, что лечение ХГС у потребителей инъекционных наркотиков позволило бы снизить частоту передачи инфекции [118, 119]. Решение о лечении должно приниматься в каждом конкретном случае индивидуально. У потребителей инъекционных наркотиков, у которых сохраняются социальные проблемы и/или имеются психические заболевания либо которые часто употребляют наркотики на фоне терапии, высок риск несоблюдения режима лечения и невысока вероятность достижения УВО. Этот контингент нуждается в тщательном мониторинге и реализации поддерживающих мероприятий.

У потребителей наркотиков возможно успешное лечение ХГС в различных клинических условиях, в т. ч. в больницах общего профиля, клиниках, специализирующихся на лечении заболеваний печени и вирусного гепатита, токсикологических отделениях; клиниках, занимающихся заместительной терапией наркотической зависимости; тюремных больницах и больницах районного уровня. Стратегии повышения приверженности к лечению рассмотрены выше.

В клинические исследования с использованием ПППД лиц, принимающих наркотики, не включают; во многие исследования были включены пациенты, находящиеся на заместительной терапии опиоидной зависимости. Данные о безопасности и исходы лечения при использовании ПППД в подгруппах пациентов, находящихся на заместительной терапии опиоидной зависимости, не опубликованы. Выполнены исследования по лекарственному взаимодействию между софосбувиром и симепревином, с одной стороны, и метадоном [120], бупренорфином [121] — с другой. Клинически значимых взаимодействий между этими препаратами не установлено. Продолжаются исследования с применением даклатавира и метадона/бупренорфина.

Пациенты с наркозависимостью или находящиеся на заместительной терапии опиоидной зависимости часто применяют антидепрессанты, антипсихотические и седативные препараты. О каких-либо значимых лекарственных взаимодействиях этих препаратов с софосбувиром не сообщается. Симепреви́р повышает концентрацию в крови перорально используемого мидазолама и, возможно, триазолама, поэтому при совместном применении этих препаратов с узким терапевтическим индексом рекомендуется соблюдать меры предосторожности. Сведений о даклатави́ре накоплено немного. Фармакокинетических

## Клинические рекомендации

исследований с использованием легких наркотиков и за-  
прещенных препаратов не выполнялось.

### Рекомендации

- Лиц, употребляющих инъекционные наркотики, следует регулярно на добровольной основе обследовать на наличие антител к HCV. В случае отрицательного результата обследование повторяют каждые 6–12 мес. **(B1)**.
- Лиц, употребляющих инъекционные наркотики, необходимо обеспечивать одноразовыми шприцами и предоставлять им доступ к заместительной терапии опиоидной зависимости как элементу широко распространенной комплексной программы по снижению вреда, включая лиц, находящихся в тюрьмах **(B1)**.
- Перед лечением с пациентами обсуждают пути передачи HCV, факторы риска прогрессирования фиброза, особенности программы лечения, риск повторно инфицирования и стратегии снижения вреда **(B1)**.
- Лицам, употребляющим инъекционные наркотики, следует рекомендовать сократить прием алкоголя до умеренного уровня или полностью отказаться от него в случае тяжелого поражения печени **(A1)**.
- Лицам, употребляющим инъекционные наркотики, следует рекомендовать сократить употребление марихуаны до среднего уровня или отказаться от нее в случае тяжелого поражения печени **(B1)**.
- Лечение гепатита С у лиц, употребляющих инъекционные наркотики, должно быть индивидуализированным и многопрофильным **(A1)**.
- Перед лечением следует выяснить социально-бытовые условия, уровень образования, особенности культуры, социальную активность, наличие социальной поддержки, финансовое состояние, особенности питания, вопросы употребления алкоголя и наркотиков. Если возможно, лиц, употребляющих инъекционные наркотики, привлекают к участию в деятельности служб социальной поддержки и поддержки ровесников **(A1)**.
- Наличие в анамнезе внутривенного употребления наркотиков и недавнее употребление наркотиков, предшествующее началу терапии, не связаны со снижением частоты УВО. Решение о начале лечения следует принимать индивидуально в каждом конкретном случае **(B1)**.
- У лиц, употребляющих наркотики и алкоголь, а также у других пациентов с длительными социальными проблемами и/или психическими заболеваниями в анамнезе, у тех, кто стал чаще принимать наркотики во время терапии, имеется риск несоблюдения режима лечения и меньше вероятность достижения УВО. Эти лица нуждаются в более тщательном наблюдении в период терапии и в многопрофильной поддержке **(B1)**.
- Необходимо оценить безопасность и эффективность новых интерферон-содержащих и безынтерфероновых схем лечения лиц, употребляющих инъекционные наркотики **(C1)**.
- Для лечения лиц, получающих заместительную терапию опиоидной зависимости, следует использовать безынтерфероновые схемы **(B1)**.

- Для лечения гепатита С у лиц, употребляющих инъекционные наркотики, используются те же схемы, что и у других пациентов. Применение этих схем не требует особой корректировки дозы метадона и бупренорфина, однако следует следить за проявлениями опиоидной интоксикации и в случае необходимости прервать терапию. В отношении применения даклатасвира требуется накопить больше данных **(B1)**.
- Следует знать, что одним из вариантов лечения пациентов с анамнезом употребления инъекционных наркотиков служит трансплантация печени **(B1)**.
- Заместительная терапия опиоидной зависимости не является противопоказанием к трансплантации печени. Пациентам, получающим заместительную терапию опиоидной зависимости, не рекомендуется укорачивать курс или прекращать противовирусную терапию **(B1)**.

### Гемоглинопатии

Среди гемоглинопатий чаще всего с гепатитом С связана большая талассемия, которая требует частого переливания крови. Особенно это касается стран, где скрининг донорской крови в прошлом или в настоящее время реализуется на недостаточно высоком уровне. ХГС часто встречается у пациентов с серповидноклеточной анемией. Нередко от лечения таких больных приходится воздерживаться, т. к. и PegIFN- $\alpha$ , и рибавирин могут вызывать анемию. С участием данной категории пациентов в настоящее время проводятся клинические исследования с применением противовирусных препаратов. Результаты пока не опубликованы. В отсутствие данных о безопасности безынтерфероновых схем лечения у пациентов с гемоглинопатиями нет оснований полагать, что эти препараты при таких заболеваниях противопоказаны. Поэтому для лечения данных пациентов следует использовать безынтерфероновые схемы терапии без рибавирина, поскольку эти варианты обладают большим преимуществом: они не усиливают анемию.

### Рекомендации

- У пациентов с гемоглинопатиями показания к терапии гепатита С такие же, как и у остальных больных **(A1)**.
- Для лечения пациентов с гемоглинопатиями следует использовать безынтерфероновые схемы без рибавирина **(B1)**.
- Для лечения пациентов с гемоглинопатиями используют те же схемы, что и у остальных больных **(B1)**.
- При необходимости применения рибавирина рекомендуется обеспечить тщательный мониторинг, может понадобиться переливание крови **(B2)**.

### Нарушения свертывания крови

Гемофилия — наследственное нарушение свертывания крови, вызванное дефицитом VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В) фактора. Пациенты страдают из-за спонтанных или травматических кровотечений. Лечение основывается на заместительной терапии внутривенным

введением этих факторов, которые до недавнего времени получали из донорской плазмы. Концентраты факторов свертывания получают из плазмы, полученной от большого числа доноров (до 30 000), а до 1985 г. переливание крови реципиенту осуществлялось без инактивации вирусов. Таким образом, до 1985 г. у пациентов, страдающих гемофилией, был практически 100%-й шанс инфицироваться HCV уже при первом введении концентрата факторов свертывания. Существует много других наследственных нарушений свертывания крови, включая болезнь фон Виллебранда, дефицит фибриногена и факторов II, VII, X, XI и XIII, при которых применяется введение концентрата.

Скорость прогрессирования заболевания печени до терминальной стадии у пациентов с гемофилией такая же, как и у HCV-позитивных лиц в общей популяции. Обследование при хронических заболеваниях печени пациентов с гемофилией такое же, как и у лиц без гемофилии. Для пациентов с гемофилией более безопасной процедурой является трансъюгулярная биопсия печени. Для мониторинга прогрессирования заболевания можно применять неинвазивные методы. Печеночная недостаточность у HCV-позитивных лиц считается одной из самых распространенных причин смерти у пациентов с наследственными нарушениями свертываемости крови. Тактика ведения пациентов с ХГС и гемофилией такая же, что и в популяции не страдающих гемофилией, за исключением невозможности гистологического исследования печени. Новые ПППД для лечения ХГС можно применять и у больных гемофилией.

В мире пациентам с гемофилией выполнено более 100 трансплантаций печени. Концентрат факторов VIII/IX применяется непосредственно перед хирургическим вмешательством либо в виде болюс-инъекции, либо в виде длительной инфузии, а также в ближайший послеоперационный период (12–48 ч), после чего концентрат больше не требуется. Коинфекция ВИЧ/HCV не является противопоказанием к трансплантации печени при гемофилии. Показания к трансплантации печени у больных гемофилией те же, что и у лиц без нее, однако у пациентов с гемофилией после трансплантации печени происходит фенотипическое излечение гемофилии в результате продукции фактора VIII трансплантированной печенью.

#### Рекомендации

- Показания к терапии гепатита С у пациентов с патологией свертывания крови такие же, как и у других больных (A1).
- Учитывая возможные лекарственные взаимодействия у HCV/ВИЧ-коинфицированных пациентов, принимающих антиретровирусные препараты, необходимо тщательно подбирать лекарственные средства (A1).

#### Диспансерное наблюдение за пациентами, не лечившимися ранее и после неудачного лечения

Нелечившиеся больные ХГС и те, кому не помогло предыдущее лечение, должны регулярно обследоваться.

Причина, по которой пациент не получал лечение, а также причины неэффективности терапии должны быть указаны в медицинской документации. Пациентов, не получавших лечение, необходимо обследовать каждые 1–2 года с использованием неинвазивных методов. Пациенты с циррозом каждые 6 мес. должны проходить специальное обследование для исключения ГЦР.

#### Рекомендации

- Нелечившиеся пациенты с ХГС и те, кому не помогло предыдущее лечение, должны регулярно наблюдаться (A1).
- Лучше всего для регулярного наблюдения подходят неинвазивные методы диагностики стадии фиброза (A1).
- Пациенты с циррозом должны постоянно наблюдаться в связи с риском развития ГЦР (A1).

#### Лечение острого гепатита С

Острый гепатит С у большинства пациентов протекает бессимптомно, однако в отсутствие лечения наблюдается высокая частота хронической инфекции (50–90 %). Наличие клинических проявлений с желтухой, женский пол, молодой возраст и полиморфизм гена *IL28B* повышают вероятность спонтанной элиминации вируса, однако ни один из этих признаков не имеет точного прогностического значения в отношении спонтанного выздоровления в каждом индивидуальном случае.

Пациентам с острым гепатитом С следует назначать противовирусную терапию с целью предотвратить ХГС. Имеются сведения о высокой частоте УВО (> 90 %) при монотерапии PegIFN-α независимо от генотипа HCV. Также сообщается о более низкой частоте УВО при лечении этой схемой пациентов с коинфекцией ВИЧ. Комбинированная терапия с рибавирином не повышает частоту УВО у пациентов с моноинфекцией HCV, но ее следует применять при лечении больных с медленным ответом, коинфекцией ВИЧ и другими неблагоприятными прогностическими факторами ответа на лечение [122–130]. В одной публикации сообщается о более высокой частоте УВО после добавления телупревира к PegIFN-α и рибавирину у пациентов с HCV генотипа 1, коинфицированных ВИЧ [131]. Данных о применении безынтерфероновых схем лечения у больных с острым гепатитом С нет.

Идеальное время начала терапии точно не установлено. Некоторые исследователи идеальным моментом для начала лечения считают момент повышения активности АлАТ с проявлением клинических симптомов или без них [132–135]. Также предлагалось каждые 4 нед. определять РНК HCV и начинать лечение только при наличии определяемого уровня РНК HCV через 12 нед. от начала заболевания [136].

Рекомендации по лечению пациентов с острым гепатитом С могут опираться только на результаты терапии априори более трудной для лечения категории больных ХГС. В настоящее время нет показаний к противовирусной терапии в качестве постконтактной профилактики у лиц без подтвержденной HCV-инфекции.

### Рекомендации

- Исходя из имеющихся данных, монотерапия PegIFN-α (PegIFN-α2a 180 мкг/нед. или PegIFN-α2b 1,5 мкг/кг/нед.) в течение 12 нед. может применяться у пациентов с острым гепатитом С с вероятностью достижения УВО в 90 % случаев **(A1)**.
- Для лечения пациентов с острым гепатитом С, коинфицированных ВИЧ, следует применять PegIFN-α (PegIFN-α2a 180 мкг/нед. или PegIFN-α2b 1,5 мкг/кг/нед.) в комбинации с рибавирином, дозируемым в зависимости от массы тела пациента (1000 или 1200 мг при массе тела соответственно < 75 или ≥ 75 кг). Длительность лечения 24 нед. **(B1)**.
- Несмотря на отсутствие фактических данных, для лечения этих пациентов можно применять безынтерфероновые схемы, учитывая высокую ожидаемую частоту УВО. Дозировки и продолжительность лечения без рибавирина могут быть такими же, как и у лиц с ХГС, до тех пор пока не будут получены новые данные, свидетельствующие об эффективности более короткого и/или менее интенсивного лечения **(B1)**.
- В отсутствие подтверждения передачи HCV противовирусная терапия в качестве постконтактной профилактики не показана **(B1)**.

### Перспективы новых методов лечения

Другие схемы лечения находятся на стадии клинических исследований и могут выйти на рынок в течение нескольких последующих лет. Это схемы лечения на основе аналогов нуклеотидов, схемы трехкомпонентной терапии без аналогов нуклеотидов с комбинацией препаратов, каждый из которых в отдельности характеризуется низким барьером резистентности, но их комбинация обеспечивает высокий барьер резистентности; двухкомпонентные комбинации без аналогов нуклеотидов, которые включают хотя бы один препарат II поколения с высоким барьером резистентности [137, 138]. Необходимы новые пангенотипные противовирусные лекарственные средства с более высоким противовирусным потенциалом и более высоким барьером резистентности, что позволит изменить схемы терапии в случае неэффективности лечения. Поэтому настоящие рекомендации будут регулярно обновляться по мере официального признания ЕМА новых схем терапии.

### Конфликты интересов

Jean-Michel Pawlotsky — гранты и финансирование научных исследований от Gilead; консультативные советы в Abbvie, Achillion, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Merck; лекции и обучающие программы в Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck и Roche.

Alessio Aghemo — консультативные советы в Abbvie, Gilead, Janssen и Merck; лекции и обучающие программы в Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck и Roche.

David Back — гранты и финансирование научных исследований от Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen,

Merck и Viiv; консультативные советы в Abbvie, Gilead, Janssen и Merck; лекции и обучающие программы в Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Merck.

Geoffrey Dusheiko — гранты и финансирование научных исследований от Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen и Merck; консультативные советы в Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen и Merck; лекции и обучающие программы в Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen и Merck.

Xavier Forns — гранты и финансирование научных исследований от Janssen; консультативные советы в Abbvie, Gilead и Janssen; лекции и обучающие программы в Gilead и Janssen.

Massimo Puoti — гранты и финансирование научных исследований от Gilead; консультативные комитеты в Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Merck; лекции и обучающие программы в Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Merck.

Christoph Sarrazin — гранты и финансирование научных исследований от Abbott Molecular, Abbvie, Gilead, Janssen, Qiagen, Roche и Siemens; консультативные советы в Abbott Molecular, Abbvie, Achillion, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Merck; лекции и обучающие программы в Abbott Molecular, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Qiagen и Siemens.

### Литература

- [1] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107–115.
- [2] Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Hepatology 2013;57:964–973.
- [3] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012;308:2584–2593.
- [4] Alsop D, Younossi Z, Stepanova M, Afdhal NH. Cerebral MR spectroscopy and patient-reported mental health outcomes in hepatitis C genotype 1 naive patients treated with ledipasvir and sofosbuvir. Hepatology 2014;60:221A.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245–264.
- [6] Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6: an international consensus report. Liver Int 2010;30:342–355.
- [7] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1207–1217.
- [8] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405–2416.
- [9] Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195–1206.
- [10] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011;364:2417–2428.

- [11] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756–1765.
- [12] Doab A, Treloar C, Dore GJ. Knowledge and attitudes about treatment for hepatitis C virus infection and barriers to treatment among current injection drug users in Australia. *Clin Infect Dis* 2005;40:S313–S320.
- [13] Jensen DM, O’Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliar ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219A.
- [14] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–221.
- [15] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719–725.
- [16] Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031–1048.
- [17] Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:S43–S48.
- [18] Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122–1126.
- [19] Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593–1601.
- [20] Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–198.
- [21] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- [22] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.
- [23] Huisman MT, Snoeys J, Monbaliu J, Martens MA, Sekar VJ, Raoof A. In vitro studies investigating the mechanism of interaction between TMC435 and hepatic transporters. *Hepatology* 2010;52:461A.
- [24] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
- [25] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–1887.
- [26] Mishra P, Florian J, Qi K, Zeng W, Naeger LK, Donaldson E, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2014;147:1196–1200.
- [27] Pol S, Sulkowski M, Hassanein T, Gane E, Liyun N, Ho H, et al. Successful retreatment with sofosbuvir of HCV genotype 1-infected patients who failed prior therapy with peginterferon plus ribavirin plus one or two additional direct-acting antiviral agents. *J Hepatol* 2014;60:S23.
- [28] Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;60:220A.
- [29] Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403–413.
- [30] Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414–426.
- [31] Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutierrez F, Klein MB, Reynes J, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2014;59:1579–1587.
- [32] Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669–1679.
- [33] Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:27–35.
- [34] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- [35] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- [36] Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.
- [37] Townsend KS, Osinusi A, Nelson AK, Kohli A, Gross C, Polis MA, et al. High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfecting with HIV on and off antiretroviral therapy: results from the NIAID ERADICATE trial. *Hepatology* 2014;60:240A.
- [38] Bourliere M, Sulkowski MS, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, et al. An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. *Hepatology* 2014;60:239A.
- [39] Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. *Hepatology* 2014;60:1271A.
- [40] Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–1603.
- [41] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–1992.
- [42] Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, Trinh R, Lalezari J, Slim J, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r-ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology* 2014;60:1136A.
- [43] Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604–1614.

- [44] Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359–365.
- [45] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
- [46] Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–1877.
- [47] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993–2001.
- [48] Esteban R, Nyberg L, Lalezari J, Ni L, Doehle B, Kanwar B, et al. Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens for HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. *J Hepatol* 2014;60:S4.
- [49] Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013;58:1380A.
- [50] Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for noncirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401–408.
- [51] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *Gastroenterology* 2014;370:1993–2001.
- [52] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. Alloral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology* 2015;61:1127–1135.
- [53] Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol* 2015;62:1047–1055.
- [54] Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen TL, Osinusi A, et al. All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial. *Hepatology* 2014;60:321A.
- [55] Pol S, Reddy KR, Baykal T, Hezode C, Hassanein T, Marcellin P, et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results. *Hepatology* 2014;60:1129A.
- [56] Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia ES, Pang PS, Symonds WT, et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Hepatology* 2014;60:1274A.
- [57] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007;46:22–31.
- [58] Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010;52:832–838.
- [59] Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. 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;46:3880–3891.
- [60] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
- [61] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- [62] Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
- [63] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
- [64] Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371–379.
- [65] Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273–1279.
- [66] Afzal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–1311.
- [67] Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450–1458.
- [68] Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Reddy RK, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974–984.
- [69] Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:203.
- [70] Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010;33:368–373.
- [71] Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607–1616.
- [72] Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcató L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010;110:167–171.
- [73] Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dreau G, Laine F, Vedeilhie C, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012;56:334–340.
- [74] Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009;29:188–199.
- [75] Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004;39:1540–1543.
- [76] Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:148–154.
- [77] Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005;40:S336–S338.
- [78] Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained viro-



- logical response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1281–1284.
- [79] Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012;55:1058–1069.
- [80] Barnard RJ, Howe JA, Ogert RA, Zeuzem S, Poordad F, Gordon SC, et al. Analysis of boceprevir resistance associated amino acid variants (RAVs) in two phase 3 boceprevir clinical studies. *Virology* 2013;444:329–336.
- [81] McPhee F, Hernandez D, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Carifa A, et al. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology* 2013;58:902–911.
- [82] Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, Dierynck I, Zhang EZ, Spanks J, et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Clin Infect Dis* 2013;57:221–229.
- [83] Wang C, Sun JH, O'Boyle 2nd DR, Nower P, Valera L, Roberts S, et al. Persistence of resistant variants in hepatitis C virus-infected patients treated with the NS5A replication complex inhibitor daclatasvir. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2054–2065.
- [84] Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, Tambuyzer L, Vijgen L, Peeters M, et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J Hepatol* 2015;62:1008–1014.
- [85] Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, Reisch T, Beyer J, Irvin M, et al. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir/ABT-450/r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. *Hepatology* 2014;60:1134A.
- [86] Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle B, McCarville JF, Pang PS, et al. Baseline and post-baseline resistance analyses of Phase 2/3 studies of ledipasvir/sofosbuvir ± RBV. *Hepatology* 2014;60:1128A.
- [87] Wyles DL, Pockros PJ, Yang JC, Zhu Y, Pang PS, McHutchison JG, et al. Retreatment of patients who failed prior sofosbuvir-based regimens with all-oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks. *Hepatology* 2014;60:317A.
- [88] Afdhal N, Everson G, Calleja JL, McCaughan G, Symonds WT, Denning J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. *J Hepatol* 2014;60:S28.
- [89] Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:320A.
- [90] Moon C, Jung KS, Kim DY, Baatarkhuu O, Park JY, Kim BK, et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2015;60:573–581.
- [91] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329–337.
- [92] Singal AK, Freeman Jr DH, Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:851–858.
- [93] Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–687.
- [94] Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427–437.
- [95] Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown Jr R, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100–107.
- [96] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.
- [97] Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250–256.
- [98] Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.
- [99] Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.
- [100] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679–687.
- [101] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014;61:S120–S131.
- [102] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108–117.
- [103] Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Hepatology* 2015, in press.
- [104] Reddy RK, Everson GT, Flamm SL, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post-transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:200A–201A.
- [105] Mantry PS, Kwo PY, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown RS, et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ombitasvir plus dasabuvir plus ribavirin. *Hepatology* 2014;60:298A.
- [106] Brown RS, Reddy KR, O'Leary JG, Kuo A, Morelli G, Stravitz RT, et al. Safety and efficacy of new DAA-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal, observational study. *Hepatology* 2014;60:1269A.
- [107] Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebah M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, et al. High rates of virological response and major clinical improvement during sofosbuvir and daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV recurrence after liver transplantation: the ANRS C023 CUPILT study. *Hepatology* 2014;60:207A.
- [108] 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;44:1487–1490.
- [109] Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010;90:1165–1171.
- [110] Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2009;51:874–880.
- [111] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, 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;25:745–755.
- [112] Darke S, Kaye S, Dufloy J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006;101:1771–1777.

- [113] Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Kraiden M, et al. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat* 2011;18:32–41.
- [114] Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. *Am J Epidemiol* 2008;168:1099–1109.
- [115] Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571–583.
- [116] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–567.
- [117] Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis* 2011;31:331–339.
- [118] Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011;54:1137–1144.
- [119] Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology* 2012;55:49–57.
- [120] van Heeswijk R, Vandevoorde A, Verboven P, Boogaerts G, De Paepe E, van Solingen-Ristea R, et al. The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011;54:S491.
- [121] Luo X, Trevejo J, Van Heeswijk R, Garg V. No significant effect of the HCV protease inhibitor telaprevir on pharmacokinetics and pharmacodynamics of buprenorphine in HCV-negative volunteers. *Global Antivir J* 2011;7:116–117.
- [122] Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:497–506.
- [123] Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283–1297.
- [124] Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42:S108–S114.
- [125] Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625–633.
- [126] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–1171.
- [127] Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98–107.
- [128] European ATNAHCICP. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011;25:399–409.
- [129] Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, Tundo P, Babudieri S, Fabris P, et al. Acute hepatitis C: a 24-week course of pegylated interferon alpha-2b versus a 12-week course of pegylated interferon alpha-2b alone or with ribavirin. *Hepatology* 2014;59:2101–2109.
- [130] Mangia A, Santoro R, Copetti M, Massari M, Piazzolla V, Spada E, et al. Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection. *J Hepatol* 2013;59:221–228.
- [131] Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, Branch AD, Uriel AJ, Carriero DC, et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clin Infect Dis* 2014;58:873–879.
- [132] Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1248–1255.
- [133] Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80–88.
- [134] Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006;13:34–41.
- [135] Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD000369.
- [136] Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60–64.
- [137] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176–1192.
- [138] Pawlotsky JM. Hepatitis C treatment: the data flood goes on: an update from the Liver Meeting 2014. *Gastroenterology* 2015;148:468–479.