

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес hepatitka@ya.ru.

ВВЕДЕНИЕ

ПРИМЕЧАНИЕ: Руководство по лечению гепатита С у взрослых постоянно изменяется вследствие появления новых методов лечения и прочих разработок. Статичная версия данного руководства в виде распечаток материалов, буклетов, слайдов и других материалов с веб-сайта может устареть к моменту прочтения вами данной информации. Мы рекомендуем обращаться к актуальной версии руководства с последними рекомендациями, которая публикуется веб-сайте: www.hcvguidelines.org

С момента появления высокоэффективных схем лечения с ингибиторами протеазы в 2011 году подходы к лечению вирусного гепатита С (ВГС) существенно изменились. Ожидается, что ситуация продолжит меняться быстрыми темпами в связи с высокой вероятностью появления на рынке большого количества новых препаратов с различными механизмами действия в ближайшие несколько лет. Чтобы обеспечить медицинских работников своевременными рекомендациями по новым схемам лечения ВГС и интегрировать их в клиническую практику, Американское общество по инфекционным заболеваниям (IDSA) и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) совместно с Международным обществом вирусологов США (IAS-USA) разработали онлайн ресурс для хранения и удобного распространения научно обоснованных рекомендаций, разработанных специалистами по лечению ВГС. С 2013 по 2015 год Международное общество вирусологов США разработало структуру и систему поддержания ресурса, на котором представлены результаты работы ведущих учреждений по профилактике, диагностированию и лечению ВГС у взрослых.

В рекомендациях по лечению ВГС, разработанных Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) /Американским обществом по инфекционным заболеваниям (IDSA) рассматривается широкий круг вопросов, начиная с диагностики и обращения за медицинской помощью и заканчивая подбором оптимальной схемы лечения в каждой конкретной ситуации. Рекомендации подтверждены данными клинических исследований и своевременно обновляются по мере появления новых данных. В рекомендациях отражены наиболее подходящие варианты лечения исходя из специфики заболевания в каждом конкретном случае. Рекомендации ранжированы по уровню данных и силе рекомендации. Руководство разрабатывается и обновляется при поддержке научных обществ, основанных на членстве, а не фармацевтических компаний или иных коммерческих структур. Совет директоров AASLD и IDSA назначил надзорный комитет из 5 сопредседателей и членов, представляющих обе организации.

Данное руководство должно рассматриваться как «живой» документ в том смысле, что руководство будет регулярно обновляться по мере появления новых данных и опций лечения. Этот непрерывно изменяющийся отчет дает представление о схемах лечения, одобренных Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). Иногда в нем также могут содержаться рекомендации по использованию определенных препаратов или тестов вне зарегистрированных показаний, либо по использованию схем лечения, еще не одобренных FDA. Для получения дополнительной информации читателям необходимо прочесть инструкцию-вкладыш по применению препарата и просмотреть другие ресурсы. Следует отметить, что в будущем выбор схемы лечения может осуществляться на основании данных об экономической эффективности.

Источник: <http://hcvguidelines.org/full-report/introduction>

МЕТОДЫ

Данное Руководство было разработано группой экспертов по лечению гепатита С, специализирующихся в области гепатологии и инфекционных заболеваний. Для разработки использовался обзор научной информации, которая находится в свободном доступе для медицинских работников. Процедура и развернутые методы разработки Руководства подробно изложены в [таблице методов 1](#). Рекомендации оценивались по силе и качеству доказательной базы (см. [таблицу методов 2](#)). Общеупотребительные сокращения расшифрованы в [таблице методов 3](#).

Группа специалистов регулярно анализирует имеющиеся данные и принимает решения о том, как должна быть классифицирована схема лечения для определенной подгруппы пациентов. Схемы делятся на три группы: «рекомендуемые», «альтернативные» или «нерекомендуемые». Рекомендуемыми схемами лечения являются те, которые подходят для большинства пациентов в подгруппе ввиду оптимальной эффективности, хорошей переносимости, благоприятного профиля токсичности, небольшой продолжительности лечения и количества единиц дозирования препарата. Альтернативные схемы лечения являются эффективными, однако по сравнению с рекомендуемыми схемами они имеют потенциальные недостатки, ограничения для использования у некоторых групп пациентов или меньшее количество подтверждающих данных. В некоторых ситуациях альтернативная схема может быть оптимальной для конкретного пациента. Нерекомендуемые схемы лечения однозначно уступают рекомендуемым или альтернативным схемам вследствие таких факторов, как более низкая эффективность, плохая переносимость, высокая токсичность, более длительный период лечения и/или большее количество единиц дозирования препарата. Если не указано иное, такие схемы лечения не следует использовать у пациентов с инфекцией ВГС.

Обновлено 24 февраля 2016 г. Пересмотрено в мае 2017 года.

Источник: <http://www.hcvguidelines.org/full-report/methods>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес hepatitka@ya.ru.

Таблица методов 2. Рейтинговая система, используемая для оценки силы и качества доказательной базы рекомендаций

Рекомендации основаны на научных данных и мнении специалистов. Для каждой рекомендации указана римская цифра (I, II или III), которая соотносится с уровнем качества данных в поддержку рекомендации, и буква (A, B или C), которая соответствует силе рекомендации.

Классификация	Описание
Класс I	Состояния, для которых имеются доказательства и/или общее согласие специалистов в том, что диагностика, процедура или схема лечения полезны, целесообразны и эффективны
Класс II	Состояния, для которых имеются противоречивые доказательства и/или расхождение во мнениях специалистов о пользе и эффективности диагностики, процедуры или схемы лечения
Класс IIa	Совокупность доказательств и/или мнений специалистов свидетельствует о пользе целесообразности и эффективности
Класс IIb	Польза и эффективность недостаточно подтверждены данными и/или мнениями
Класс III	Состояния, для которых имеются доказательства и/или общее согласие специалистов в том, что оценка диагностика, процедура или схема лечения не являются полезными и эффективными, или что в некоторых случаях они могут быть вредны
Уровень доказательности	Описание
Уровень A*	Данные, полученные на основании нескольких рандомизированных клинических исследований, мета-анализов, или эквивалентные данные
Уровень B*	Данные, полученные на основании одного рандомизированного исследования, нерандомизированных исследований, или эквивалентные данные
Уровень C	Консенсус специалистов, описание случаев из практики или стандарт лечения

Взято из «Рекомендаций Американской кардиологической коллегии и Американской ассоциации кардиологов». ([Американская ассоциация кардиологов, 2011](#)); ([Shiffman, 2003](#))

* В некоторых ситуациях, например, при использовании схем лечения гепатита С без интерферона, рандомизированные клинические исследования с использованием существующего стандарта лечения не могут быть проведены по этическим или практическим соображениям. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) предложило альтернативные дизайны исследований, включая клинические исследования с использованием групп исторического контроля или плацебо-контролируемые исследования с группами немедленного и отсроченного лечения. Дополнительные примеры и определения приведены по ссылке FDA: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf>. Для уровней А или В члены специального комитета считали данные эквивалентными результатам рандомизированных контролируемых исследований в заранее определенных и утвержденных FDA случаях.

Обновлено: июнь, 2016:

Источник:

<http://hcvguidelines.org/full-report/methods-table-2-rating-system-used-rate-level-evidence-and-strength-recommendation-each>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес gepatitka@ya.ru.

МЕТОДЫ. ТАБЛИЦА 3. ОБЩЕПРИНЯТЫЕ АББРЕВИАТУРЫ И ИХ РАСШИФРОВКА

Аббревиатуры	Расшифровка или примечания
<i>Следующие термины не расшифровываются в тексте</i>	
ВГС	вирус гепатита С. В данном Руководстве «вирус гепатита С» и ВГС относятся к данному вирусу. Гепатит С и инфекция ВГС или заболевание ВГС относятся к вызываемому вирусом заболеванию.
ИФН	интерферон альфа
ПЕГ	пегинтерферон альфа
<i>Следующие термины расшифровываются при первом упоминании в тексте</i>	
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БОЦ	боцепревир
ОАК	общий анализ крови
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
КК	клиренс креатинина
ЧПТ	классификация Чайлд-Пью-Туркотта (см. ниже)
ПППД	противовирусный препарат прямого действия
ТСПН	терминальная стадия почечной недостаточности
FDA	Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

Аббревиатуры	Расшифровка или примечания
	США
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
ВГВ	вирус гепатита В
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ПИН	потребление или потребитель инъекционных наркотиков
МНО	международное нормализованное отношение
МКСЗП	модель для конечной стадии заболевания печени
МСМ	мужчины, практикующие секс с мужчинами
ТНК	тест на нуклеиновые кислоты
НИЗ	Национальный институт здоровья
ТПОА	транспортный полипептид органических анионов
Р-гп	р-гликопротеин
ПрОД	паритапревир/ритонавир/омбитасвир плюс дасабувир
ВАР	варианты, ассоциированные с резистентностью
Эр	эритроциты (количество эритроцитов)
РБВ	рибавирин
ТМзВО	терапия, модифицируемая в зависимости от выраженности ответа
БВО	быстрый вирусологический ответ
sAg	поверхностный антиген
СМВ	симепревир; используется для лечения лиц с вирусом гепатита С (ВГС) генотипа 1, с компенсированным заболеванием печени, включая цирроз
СОФ	софосбувир; аналог нуклеозида, используемый в сочетании с другими препаратами для лечения инфекции ВГС
УВО12 (или 24, или 48 и т.д.)	устойчивый вирусологический ответ на 12 неделе (или на 24 неделе, или 48 неделе, и т. д.)
ТТГ	тиреотропный гормон
ТВР	телапревир; противовирусное средство для лечения гепатита С

Определение терминов				
Классификация Чайлд-Пью-Туркотта (ЧПТ) для определения тяжести цирроза		Класс А	Класс В	Класс С
	Общий результат	5-6	7-9	10-15
	Фактор	1 балл	2 балла	3 балла
	Общий билирубин (мкмоль/л)	<34	34-50	>50
	Сывороточный альбумин (г/л)	>35	28-35	<28
	Протромбиновое время/ международное нормализованное отношение	<1.7	1.71-2.30	>2.30
	Асцит	Нет	Легкий	Умеренный до тяжелого
	Печеночная энцефалопатия	Нет	Стадия I-II (или купированная препаратами)	Стадия III-IV (или рефрактерная)
Случаи, когда использование ИФН не подходит	Случаи, когда использование ИФН не подходит, включают в себя один или более пунктов из перечисленных ниже: • Непереносимость ИФН • Аутоиммунный гепатит и другие аутоиммунные заболевания • Аллергия на ПЕГ или любой из его компонентов • Декомпенсированное заболевание печени • Большой неконтролируемый депрессивный психоз • Исходное количество нейтрофилов ниже 1500/мкл, исходное количество тромбоцитов ниже 90 000/мкл, либо исходный гемоглобин ниже 10 г/дл • Заболевания сердца в анамнезе			
Больной с рецидивом заболевания	человек, который во время предыдущего курса лечения ПЕГ/РБВ достиг неопределяемого уровня вируса, и у которого после прекращения лечения случился рецидив			

Изменения от 16 сентября 2016 года

Источник:

<http://www.hcvguidelines.org/full-report/methods-table-3-commonly-used-abbreviations-and-their-expansions>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес gepatitka@ya.ru.

Рекомендации по тестированию и включению в программы лечения

Рекомендации относительно разового теста на ВГС

- **Разовый тест на ВГС рекомендуется проходить людям 1945-1965 г.р.* без предварительного подтверждения риска.**
Оценка: Класс I, Уровень B
- **Все прочие люди должны пройти обследование на наличие факторов риска инфекции ВГС, и в случае выявления моделей поведения, факторов и условий, ассоциирующихся с повышенным риском инфицирования ВГС, им также следует пройти разовый тест на ВГС.**

1. Поведение, связанное с риском

- Инъекционное употребление наркотиков (в настоящее время или в прошлом, включая тех, у кого был однократный опыт инъекции наркотиков)
- Интраназальное употребление запрещенных веществ

2. Подверженность контакту

- Долгосрочный гемодиализ (когда-либо)
- Татуировки и иные манипуляции сходного характера, сделанные в нелегализованных заведениях
- Медицинские работники, работники скорой помощи и иные сотрудники сферы общественного здравоохранения после уколов иглой, порезов при работе с кровью, инфицированной ВГС, или после попадания такой крови на слизистую оболочку
- Дети, родившиеся у женщин с ВГС
- Пациенты, которым проводилось переливание крови или пересадка органов, в том числе:
 - Те, кого уведомили о том, что они получили кровь от донора, у которого впоследствии был выявлен положительный результат на инфекцию ВГС
 - Те, кому было проведено переливание крови или ее компонентов, или

- пересадка органов до июля 1992 года
- Те, кто получил концентраты фактора свертывания крови, произведенные до 1987 года
- Люди, которые когда-либо сидели в тюрьме

3. Другое

- ВИЧ-инфекция
- Сексуально активные люди, которые собираются начать курс доконтактной профилактики ВИЧ-инфекции (ДКП)
- Необъяснимые хронические заболевания печени и/или хронический гепатит, включая повышенные уровни аланинаминотрансферазы
- Доноры паренхиматозных органов (умершие и живые)

Оценка: Класс I, Уровень B

*Независимо от страны рождения

Рекомендация относительно теста на ВГС лицам с постоянными факторами риска

- Ежегодный тест на ВГС рекомендуется проходить лицам, употребляющим инъекционные наркотики, а также ВИЧ-инфицированным мужчинам, имеющим незащищенные сексуальные контакты с мужчинами. Периодический тест должен предлагаться другим лицам с постоянными факторами риска подверженности ВГС.

Оценка: Класс IIa, Уровень C

Рекомендации по итогам первоначального теста

- В качестве теста на ВГС рекомендуется тест на антитела к ВГС и, если результат положительный, текущая инфекция подтверждается чувствительным тестом на определение РНК ВГС.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Среди лиц с отрицательным результатом теста на антитела к ВГС, у которых есть подозрение на заболевания печени, проведение теста на определение РНК ВГС или повторного теста на антитела к ВГС рекомендуется, если предполагаемый контакт с ВГС произошел в течение предшествующих шести месяцев. Возможность проведения теста на определение РНК ВГС можно также рассмотреть в отношении людей с ослабленным иммунитетом.

Оценка: Класс I, Уровень C

- Для людей, подверженных риску повторного инфицирования после спонтанного или обусловленного лечением клиренса вируса, рекомендуется изначально проводить тест на РНК ВГС, поскольку тест на антитела к ВГС должен дать положительный результат.

Оценка: Класс I, Уровень C

- До начала противовирусной терапии рекомендуется провести количественный тест на РНК ВГС, чтобы зарегистрировать исходный уровень виремии (т.е. исходную вирусную нагрузку).

Оценка: Класс I, Уровень A

- Для выбора наиболее подходящей схемы противовирусного лечения рекомендуется провести тест на определение генотипа ВГС.

Оценка: Класс I, Уровень A

- В случае получения положительных результатов теста на антитела к ВГС и отрицательных результатов теста на РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) пациенту необходимо сообщить, что у них отсутствуют признаки текущей (активной) инфекции ВГС.

Оценка: Класс I, Уровень A

Рекомендации относительно консультирования людей с текущей (активной) инфекцией ВГС

- **Людям с текущей (активной) инфекцией ВГС необходимо предоставить информацию и доступ к комплексу услуг, нацеленных на снижение прогрессирования заболевания и профилактику передачи ВГС.**

Оценка: Класс IIa, Уровень B

1. *Всем людям с инфекцией ВГС рекомендуется воздерживаться от алкоголя. При необходимости следует оказать им содействие по воздержанию от употребления алкоголя.*

Оценка: Класс IIa, Уровень B

2. *Всех людей с инфекцией ВГС рекомендуется обследовать на наличие и степень тяжести других заболеваний, которые могут ускорить развитие фиброза печени, включая инфекции ВГВ и ВИЧ.*

Оценка: Класс IIb, Уровень B

3. *Для всех людей с инфекцией ВГС рекомендуется провести оценку прогрессирующего фиброза, используя биопсию печени, методы визуализации и/или неинвазивные маркеры, чтобы упростить принятие решения относительно стратегии лечения ВГС и определить потребность в дополнительных мерах по контролю цирроза (например, скрининг на гепатоцеллюлярную карциному) (см. [Когда и кому назначать терапию ВГС](#)).*

Оценка: Класс I, Уровень A

4. *Всем людям с инфекцией ВГС с соответствующими показаниями и факторами риска рекомендуется вакцинация против гепатита A и гепатита B.*

Оценка: Класс IIa, Уровень C

5. *Всем людям с циррозом рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции ([Marrie, 2011](#)).*

Оценка: Класс IIa, Уровень C

6. *Все пациенты с инфекцией ВГС должны быть проинформированы о том, как избежать передачи ВГС другим людям.*

Оценка: Класс I, Уровень C

Рекомендация относительно обращения за медицинской помощью

- **Все люди с текущей активной инфекцией ВГС должны быть прикреплены к врачу, который может обеспечить комплексное ведение пациента.**

Оценка: Класс IIa, Уровень C

Источник: <http://hcvguidelines.org/node/69>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес hepatitka@ya.ru.

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ ВГС

(Расшифровку и примечания к аббревиатурам, используемым в данном разделе, можно найти в [Таблице 3 «Методы»](#). Сводные рекомендации по началу лечения ВГС приведены в [Рамке](#).)

Раздел «Начало лечения ВГС» описывает схемы лечения пациентов с хроническим гепатитом С, которые ранее не получали терапию с использованием ИФН, ПЕГ-ИФН, РБВ или каких-либо противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), как экспериментальных и исследуемых, так и одобренных Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

Имеющийся уровень доказательности для выбора наилучшей схемы лечения для каждого пациента и сила рекомендаций различаются и оцениваются соответственно (см. [«Методы», Таблица 2](#)). Помимо этого, даются специальные рекомендации по лечению особых групп пациентов (например, тех, кто инфицирован разными генотипами). К рекомендуемым схемам лечения относятся схемы, которые подходят для большинства пациентов в подгруппе ввиду оптимальной эффективности, хорошей переносимости, благоприятного профиля безопасности и токсичности и относительной непродолжительности лечения. К альтернативным схемам относятся схемы, которые являются эффективными, однако, по сравнению с рекомендуемыми схемами, имеют потенциальные недостатки, ограничения для использования у некоторых групп пациентов или меньшее количество подтверждающих данных. В некоторых ситуациях альтернативная схема может быть оптимальной для конкретного пациента. [Нерекомендуемые схемы](#) лечения однозначно уступают рекомендуемым или альтернативным схемам вследствие таких факторов, как более низкая эффективность, плохая переносимость, высокая токсичность, более длительное лечение и/или большее количество единиц дозирования препарата. Если не указано иное, такие схемы лечения не следует использовать для пациентов с ВГС. Особые замечания в отношении лиц [с коинфекцией ВИЧ/ВГС, декомпенсированным циррозом](#) (нарушения функции печени средней тяжести или тяжелые; [класс В или С по шкале Чайлда-Туркотта-Пью](#)), ВГС-инфекцией [после трансплантации печени](#), тяжелыми нарушениями [функции почек](#) или терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) представлены в других разделах Руководства.

Рекомендуемые и альтернативные схемы лечения перечислены в порядке уровня доказательности. Если несколько схем лечения имеют одинаковый уровень, в оригинале они перечислены в алфавитном порядке (здесь и далее по тексту имеется в виду английский алфавит). Выбор схемы должен определяться исходя из индивидуальных данных пациента, включая лекарственные взаимодействия. Как всегда, пациентам, проходящим противовирусную терапию, перед лечением требуется тщательное обследование на наличие сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на вирусологический ответ. Во время лечения следует осуществлять тщательный мониторинг всех пациентов, особенно на предмет развития анемии, если в схему лечения включен РБВ (см. [Раздел «Мониторинг»](#)).

I. Генотип 1

Для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1 рекомендуются шесть высокоэффективных пероральных схем лечения на основе ПППД, хотя имеются различия в рекомендуемых схемах лечения с учетом подтипа ВГС, наличия или отсутствия исходных ассоциированных с резистентностью вариантов (ВАР) NS5A, а также наличия или отсутствия цирроза.

При использовании некоторых схем лечения пациенты, инфицированные генотипом 1a, могут иметь более высокие показатели вирусологической неудачи, чем пациенты, инфицированные генотипом 1b. Инфекцию ВГС генотипа 1, подтип которой нельзя определить, следует лечить как инфекцию генотипа 1a.

Приблизительно 10-15% пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1 без предшествующего опыта приема ингибиторов NS5A имеют обнаруживаемые ВАР NS5A ВГС на уровне популяции перед лечением. Хотя клиническое значение мутаций NS5A нуждается в более детальном изучении, установлено, что у пациентов с инфекцией генотипа 1a наличие исходных ВАР NS5A, вызывающих сильное снижение активности ингибиторов NS5A (более чем в 5 раз), негативно влияет на ответ на схемы, включающие в себя ингибиторы NS5A ([Zeuzem, 2015b](#)); ([Jacobson, 2015b](#)). ВАР, кратно снижающие чувствительность к препаратам, включают варианты в позициях M28, Q30, L31 и Y93 в генотипе 1a и обнаруживаются с помощью секвенирования популяции у около 5-10% пациентов. Учитывая, что исходные ВАР NS5A являются одним из наиболее сильных прогностических факторов исхода лечения при использовании некоторых схем терапии, перед принятием решения о выборе схемы лечения рекомендуется тестирование на наличие вариантов, ассоциированных с резистентностью ([Zeuzem, 2015c](#)).

Внедрение ПППД в схемы лечения ВГС повысило риск лекарственных взаимодействий с сопутствующими медикаментами (см. [Таблицу «Лекарственные взаимодействия»](#)). Следует регулярно сверяться с инструкцией по применению лекарств и другими источниками (например, <http://www.hep-druginteractions.org>), чтобы удостовериться в безопасности назначаемых схем лечения с ПППД. Значимые лекарственные взаимодействия с широко используемыми медикаментами (например, антацидами, гиполипидемическими, противоэпилептическими, антиретровирусными средствами) отмечены для всех схем лечения, описываемых ниже.

A. Генотип 1a

Генотип 1a. Лечение пациентов без цирроза, ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a без цирроза, ранее не получавших терапию, у которых не обнаружены исходные мутации NS5A[§], кратно снижающие чувствительность к элбасвиру.**

Оценка: Класс I, Уровень A

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a без цирроза, ранее не получавших**

терапию.

Оценка: Класс I, Уровень A

Продолжительность 8 недель рекомендуется для ранее не получавших терапию пациентов без цирроза, не чернокожих, без ВИЧ-инфекции, с уровнем РНК ВГС <6 миллионов МЕ/мл.

Оценка: Класс I, Уровень B

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг), ритонавира (100 мг), омбитасвира (25 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с дасабувиром (250 мг), принимаемым ежедневно два раза в день, и РБВ, принимаемым ежедневно в дозе на основании массы тела, в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a без цирроза, ранее не получавших терапию.**
Оценка: Класс I, Уровень A
- **Комбинация симепревира (150 мг) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a без цирроза, ранее не получавших терапию.**
Оценка: Класс I, Уровень A
- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a без цирроза, ранее не получавших терапию.**
Оценка: Класс I, Уровень A
- **Комбинация даклатасвира (60 мг*) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a без цирроза, ранее не получавших терапию.**
Оценка: Класс I, Уровень B

[§] Включает полиморфизмы G1a в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 93. [Замены аминокислот, вызывающие резистентность.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Генотип 1a. Лечение пациентов с [компенсированным циррозом*](#), ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a с [компенсированным циррозом](#), ранее не получавших терапию, у которых не обнаружены исходные мутации[§] NS5A, кратно снижающие чувствительность к элбасвиру.**
Оценка: Класс I, Уровень A
- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a с [компенсированным циррозом](#), ранее не**

получавших терапию.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1а с [компенсированным циррозом](#), ранее не получавших терапию.

Оценка: Класс I, Уровень A

* [Информация о декомпенсированном циррозе приведена в соответствующем разделе.](#)

§ Включает полиморфизмы G1a в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 93. [Замены аминокислот, вызывающие резистентность.](#)

Генотип 1а. Лечение пациентов без цирроза, ранее не получавших терапию – альтернативная схема лечения

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг) принимаемый ежедневно в течение 16 недель с РБВ, назначаемым в зависимости от массы тела, является альтернативной схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1а без цирроза, имеющих исходные мутации NS5A[§], кратно снижающие чувствительность к элбасвиру.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

§ Включает полиморфизмы G1a в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 93. [Замены аминокислот, вызывающие резистентность.](#)

Генотип 1а. Лечение пациентов с [компенсированным циррозом](#)[‡], ранее не получавших терапию – альтернативные схемы лечения

Альтернативные схемы лечения перечислены в группах по уровню доказательности, затем в алфавитном порядке

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг), ритонавира (100 мг), омбитасвира (25 мг), принимаемый ежедневно в течение 24 недель в сочетании с принимаемым ежедневно два раза в день дасабувиром (250 мг) и РБВ, принимаемым ежедневно в дозе в зависимости от массы тела, является [альтернативной](#) схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1а с [компенсированным циррозом](#), ранее не получавших терапию.
Оценка: Класс I, Уровень A
- Комбинация симепревира (150 мг) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно с или без РБВ по массе тела в течение 24 недель является альтернативной схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1а с [компенсированным циррозом](#), ранее не получавших терапию, у которых не обнаружен полиморфизм Q80K.
Оценка: Класс II, Уровень B
- Комбинация даклатасвира (60 мг*) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно с или без РБВ по массе тела в течение 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1а с [компенсированным циррозом](#), ранее не получавших терапию.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно с РБВ, назначаемым в зависимости от массы тела, в течение 16 недель является альтернативной схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a, ранее не получавших терапию, с компенсированным циррозом, у которых есть исходные мутации NS5A[§], кратно снижающие чувствительность к элбасвиру.**

Оценк: Класс IIa, Уровень B

[‡] [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

[†] См. [Предупреждение](#) FDA США, касающегося применения ПрОД или ПрО у пациентов с циррозом.

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатавира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

[§] Включает полиморфизмы G1a в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 93. [Замены аминокислот, вызывающие резистентность.](#)

Для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a без цирроза, ранее не получавших терапию, доступны шесть схем лечения, рекомендованных исходя из сравнительной эффективности, как указано выше. Для пациентов с циррозом некоторые схемы лечения классифицируются как альтернативные, поскольку по сравнению с рекомендуемыми схемами они имеют большую продолжительность, потенциально меньшую эффективность и/или ограниченное количество подтверждающих данных.

Элбасвир/гразопревир

Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) и гразопревира (100 мг) (далее – элбасвир/гразопревир) можно рекомендовать на основании данных исследования фазы III C-EDGE, в котором оценивали эффективность и безопасность элбасвира/гразопревира в течение 12 недель при применении у взрослых пациентов, ранее не получавших терапию (генотипы 1, 4 и 6). ([Zeuzem, 2017](#)). Пациентов набрали в 60 центрах в 9 странах на 4 континентах. Триста восемьдесят два пациента (91% когорты исследования), принимавшие элбасвир/гразопревир в течение 12 недель, были инфицированы генотипом 1 (50% – генотип 1a, 41% – генотип 1b). Частота устойчивого вирусологического ответа на 12-й неделе (УВО12) составила 92% у ранее не получавших терапию пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a (144/157) и 99% у пациентов с генотипом 1b (129/131), принимавших элбасвир/гразопревир в течение 12 недель. Результаты этого исследования фазы III подтверждают результаты предшествующего исследования фазы II C-WORTHY, в котором была продемонстрирована частота УВО12 92% (48/52) и 95% (21/22) для ранее не получавших терапию и не имеющих цирроза пациентов с инфекцией ВГС генотипов 1a и 1b, соответственно, которые принимали элбасвир/гразопревир без рибавирина в течение 12 недель ([Sulkowski, 2015b](#)). В исследование C-WORTHY были включены пациенты с моноинфекцией ВГС и пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Рекомендации для пациентов с циррозом основываются на данных, полученных в группе из 92 (22%) пациентов исследования C-EDGE фазы III, которые имели стадию F4 по шкале Metavir ([Zeuzem, 2017](#)). Частота УВО12 составила 97% в подгруппе пациентов с циррозом. Сходная частота УВО12 – 97% (28/29) – была до этого продемонстрирована у ранее не получавших терапию пациентов с генотипом 1, имеющих цирроз, которые в течение 12 недель получали элбасвир/гразопревир без рибавирина в открытом исследовании C-WORTHY фазы II ([Lawitz, 2015c](#)). Наличие или отсутствие компенсированного цирроза, по-видимому, не влияет на эффективность схемы лечения элбасвир/ гразопревир ([Lawitz, 2015c](#)); ([Zeuzem, 2017](#)).

Присутствие исходных ВАР NS5A существенно снижает показатели УВО12 в течение 12-недельного курса по схеме лечения элбасвир/гразопревир у пациентов, инфицированных генотипом 1a ([Zeuzem, 2017](#)). Резистентные варианты NS5A были выявлены до начала лечения у 12% (19/154) пациентов,

инфицированных генотипом 1a, участвовавших в исследовании C-EDGE. При приеме grazoprevira/эласвира в течение 12 недель в группе пациентов с резистентными вариантами частота УВО12 составила 58% (11/19), при том что в группе пациентов без резистентных вариантов частота УВО12 составила 99% (133/135) ([Zeuzem, 2017](#)). Среди не получавших ранее терапию пациентов присутствие исходных ВАР NS5A с более чем 5-кратным снижением чувствительности к эласвиру было связано с наиболее существенным снижением частоты УВО12. Только 22% (2/9) пациентов с генотипом 1a, имеющие подобные резистентные варианты, достигли УВО12. Рекомендация о продлении курса лечения до 16 недель с включением рибавирина для не получавших ранее терапию пациентов с генотипом 1a, имеющих исходные ВАР NS5A, основывается на экстраполировании данных исследования C-EDGE TE. В этом открытом исследовании фазы III, в которое были включены ранее получавшие терапию пациенты, в группе из 58 пациентов с генотипом 1a, принимавших эласвир/гразопревир в сочетании с рибавирином в течение 16 недель, не было зафиксировано случаев вирусологических неудач ([Kwo2017](#)).

Последующий интегрированный анализ исследований эласвира/гразопревира фазы II и III продемонстрировал частоту УВО12 100% (6 из 6 пациентов) у пациентов с генотипом 1a с ВАР NS5A до лечения, которые получали эласвир/гразопревир в течение 16/18 недель в сочетании с рибавирином. ([Jacobson, 2015b](#)); ([Thompson, 2015](#)). Исходя из известного снижения частоты ответа у пациентов с наличием исходных, многократно измененных ВАР NS5A, перед назначением схемы эласвир/гразопревир рекомендуется тест на резистентность NS5A для пациентов с генотипом 1a. Если присутствуют исходные ВАР, кратно снижающие чувствительность к препаратам, т.е. полиморфизмы в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 39, с целью снижения вероятности рецидива рекомендуется продление лечения до 16 недель с добавлением РБВ, назначаемым в зависимости от массы тела (от 1000 мг [< 75 кг] до 1200 мг [≥ 75 кг]).

Отсутствие результатов теста на резистентность или недоступность такого исследования не должно ограничивать доступ к лечению ВГС.

Ледипасвир/софосбувир

Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) и софосбувира (400 мг) (далее – ледипасвир/софосбувир) была одобрена FDA для лечения инфекции ВГС генотипа 1 у пациентов, ранее не получавших терапию, на основании данных двух регистрационных исследований: ION-1 (865 пациентов, ранее не получавших терапию; пациенты с циррозом были включены) и ION-3 (647 пациентов, ранее не получавших терапию; пациенты с циррозом были исключены). В ION-1 изучали продолжительность лечения (12 недель в сравнении с 24 неделями) и необходимость в РБВ ([Afdhal, 2014a](#)). Частота УВО12 составила от 97% до 99% во всех группах лечения, при этом не было различий в УВО в зависимости от продолжительности лечения, использования РБВ или подтипа генотипа 1 ВГС. Шестнадцать процентов пациентов были классифицированы как имеющие цирроз. Не было отмечено различий в частоте УВО12 у пациентов с циррозом (97%) и пациентов без цирроза (98%). В ION-3 пациенты с циррозом были исключены. В рамках исследования изучалось сокращение терапии с 12 недель до 8 недель (с или без РБВ) ([Kowdley, 2014](#)). Частота УВО12 составила от 93% до 95% во всех группах, при этом не было различий в УВО в анализе всех рандомизированных пациентов. Однако частота рецидивов была выше в 8-недельных схемах лечения (20 из 431) независимо от использования РБВ по сравнению с 12-недельной схемой лечения (3 из 216). Ретроспективные анализы 2 схем лечения без РБВ оценивали исходные прогностические факторы рецидивов и выявили более низкую частоту рецидивов у пациентов, принимавших ледипасвир/софосбувир в течение 8 недель, которые имели исходные уровни РНК ВГС ниже 6 млн МЕ/мл (2%; 2 из 123). Тот же результат был получен в подгруппе пациентов с аналогичными исходными уровнями РНК ВГС, принимавших препараты в течение 12 недель (2%; 2 из 131). Этот анализ не был контролируемым и, следовательно, существенно ограничивает генерализуемость этого подхода для клинической практики. Предварительные (нерандомизированные) когортные данные применения на практике показывают противоречивые результаты по сравнительной эффективности терапии продолжительностью 8 и 12 недель ([Backus, 2016](#)); ([Ingiliz, 2016](#)); ([Ioannou, 2016](#)); ([Kowdley, 2016](#)); ([Terrault, 2016](#)). Сокращение лечения до срока менее 12 недель не рекомендуется при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией (см. [соответствующий раздел](#)), афроамериканских пациентов, а также пациентов с

установленным полиморфизмом IL28B СТ или ТТ ([Su, 2016](#)); ([Wilder 2016](#)); ([O'Brien, 2014](#)). При лечении других групп пациентов сокращать курс лечения следует с осторожностью. Решение о сокращении курса лечения остается на усмотрение лечащего врача.

Паритапревир/ритонавир/омбитасвир + дасабувир

Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг), ритонавира (100 мг), и омбитасвира (25 мг), принимаемая ежедневно в сочетании с дасабувиром (250 мг), принимаемым ежедневно два раза в день (ПрОД – паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир, дасабувир), и РБВ, назначаемым в зависимости от массы тела, была одобрена FDA для лечения инфекции ВГС генотипа 1а у пациентов, ранее не получавших терапию, на основании результатов трех регистрационных исследований: SAPPHERE-I (322 пациента, ранее не получавших терапию, с инфекцией ВГС генотипа 1а, без цирроза), PEARL-IV (305 пациентов, ранее не получавших терапию, с генотипом 1а, без цирроза) и TURQUOISE-II (261 пациент, в числе которых были пациенты, получавшие и не получавшие терапию ранее, с ВГС генотипа 1а, с циррозом). Результаты исследования SAPPHERE-I показали высокую частоту УВО12 (95,3%) при 12 неделях лечения схемой ПрОД в сочетании с РБВ ([Feld, 2014](#)). В целом, частота вирусологической неудачи была выше у пациентов с ВГС генотипа 1а (7 из 8 неудач были ассоциированы с генотипом 1а), чем у пациентов с ВГС генотипа 1b (1 случай вирусологической неудачи). Дизайн исследования PEARL-IV был специально разработан с целью определить эффективность схемы ПрОД в сочетании с РБВ, назначаемым в зависимости от массы тела, или без РБВ для лечения пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1а без цирроза, не получавших ранее терапию ([Ferenci, 2014](#)). Частота УВО12 была ниже в схеме лечения без РБВ, чем в схеме, содержащей РБВ (90% по сравнению с 97%, соответственно), по причине более высокой частоты вирусологической неудачи (7,8% по сравнению с 2%, соответственно). Это подтверждает необходимость добавления РБВ в дозировке в зависимости от массы тела для пациентов с ВГС генотипа 1а. В исследование TURQUOISE-II были включены пациенты, не получавшие и получавшие терапию ранее (261 пациент с ВГС генотипа 1а), с циррозом класса А по шкале Чайлда-Туркотта-Пью. Они получали либо 12-недельное, либо 24-недельное лечение схемой ПрОД в сочетании с РБВ. В целом, частота УВО12 составила 89% в группе, получавшей 12-недельную схему лечения, и 95% в группе, получавшей 24-недельную схему лечения ([Poordad, 2014](#)). Различия между схемами лечения в плане частоты УВО12 объясняются, в первую очередь, наличием пациентов с нулевым ответом на схему ПЕГ-ИНФ/РБВ. В группе пациентов с циррозом, ранее не получавших терапию, различия в частоте УВО были менее значительными (92% и 95%, соответственно). ([Инструкция по применению паритапревира / ритонавира / омбитасвира](#)); ([Poordad, 2014](#)).

В октябре 2015 г. FDA выпустило [предупреждение](#), касающееся применения схемы ПрОД и ПрО (без дасабувира) у пациентов с циррозом. (Примечание: это заявление основывается на нашем обзоре ограниченного количества данных, полученных от FDA. Предупреждение будет обновлено, если и когда будет получено больше данных). Схемы ПрОД и ПрО противопоказаны пациентам с заболеваниями печени класса В или С по шкале Чайлда-Туркотта-Пью (декомпенсированное заболевание печени). В рамках программы фармаконадзора производителя были получены данные о быстром наступлении поражения печени, а в некоторых случаях печеночной декомпенсации, у пациентов с циррозом, в том числе компенсированным циррозом класса А по шкале Чайлда-Туркотта-Пью и декомпенсированным циррозом, при приеме схем ПрОД и ПРО. Поражения печени и проявления декомпенсации наступали, в основном, в течение первых 4 недель терапии и в первую очередь ассоциировались с быстрым повышением общего и прямого билирубина, часто связанным с сопутствующим повышением уровней печеночных ферментов. В большинстве случаев раннее распознавание и своевременное прекращение приема ПрОД или ПрО приводили к устранению поражения. Однако в некоторых случаях, в том числе не менее чем у 2 пациентов с компенсированным циррозом класса А по шкале Чайлда-Туркотта-Пью, наступал летальный исход, ряду пациентов потребовалась трансплантация печени. При том что цирроз ассоциирован с 2%-4% ежегодного риска печеночной декомпенсации, быстрое наступление печеночной декомпенсации и во многих случаях ее устранение при прекращении лечения ПрОД или ПрО вызывает предположение о повреждении печени, вызванном лекарственным средством. Хотя ПрОД и ПрО противопоказаны для пациентов с циррозом класса В или С по шкале Чайлда-Туркотта-Пью и

декомпенсированным заболеванием печени, прогностические факторы этих явлений у пациентов с циррозом класса А по шкале Чайлда-Туркотта-Пью в настоящее время еще не определены.

При лечении пациентов с циррозом класса А по шкале Чайлда-Туркотта-Пью следует обсудить маловероятную, но реальную возможность поражения печени, вызванного лекарственным средством. Если принято решение о начале лечения с применением ПрОД или ПрО, рекомендуется вести тщательный мониторинг уровней общего и прямого билирубина и трансаминаз каждые 1 или 2 недели в течение первых 4 недель, чтобы гарантировать раннее обнаружение поражения печени, вызванного лекарственным средством. Также настоятельно рекомендуется информировать пациентов о том, что они должны своевременно сообщать о проявлении системных симптомов, таких как желтуха, слабость и утомляемость. Лечение следует незамедлительно прекратить, если обнаружено повреждение печени, вызванное лекарственным средством. Если пациент уже принимает ПрОД или ПрО и переносит лечение хорошо, рекомендуется вести лабораторный мониторинг без прекращения лечения, кроме случаев, когда имеются признаки или симптомы поражения печени. Если нельзя обеспечить более тщательный мониторинг в первые 4 недели лечения пациентов с циррозом с применением ПрОД или ПрО, использование этих схем лечения не рекомендуется.

Симепревир + софосбувир

В исследованиях OPTIMIST-1 и -2 изучали безопасность и эффективность симепревира (150 мг) и софосбувира (400 мг) у пациентов с хронической инфекцией ВГС генотипа 1 без цирроза и с циррозом соответственно. В исследовании OPTIMIST-1 310 пациентов без цирроза, ранее получавшие и не получавшие терапию, были рандомизированы по группам со схемами лечения симепревир плюс софосбувир в течение 12 недель и 8 недель ([Kwo, 2016](#)). Совокупная частота УВО12 составила 97% (150/155) и 83% (128/155) соответственно, со статистически значимо большей частотой рецидивов в 8-недельной схеме. В группе пациентов, получавших терапию в течение 12 недель, различий в УВО12 отмечено не было: в подгруппах пациентов, ранее получавших и не получавших терапию, частота УВО12 составила 97% и 95% соответственно. Не было также различий в частоте УВО12 в зависимости от подтипа генотипа 1 или присутствия мутации Q80K, ассоциированной с резистентностью, до начала лечения. В ретроспективном анализе было выдвинуто предположение о том, что пациенты с исходным уровнем РНК ВГС ниже 4 млн. МЕ/мл достигали аналогичного уровня УВО12 (96%) независимо от продолжительности лечения. Этот определенный исходный уровень РНК ВГС отличается от уровня 6 млн. МЕ/мл, определенного в исследовании ION-3. Вероятно, что эти пороговые значения, установленные в ходе последующего анализа, являются произвольными и не отражают картины клинической практики. В настоящее время 8-недельную схему лечения симепревир плюс софосбувир рекомендовать нельзя.

В несравнимом открытом исследовании OPTIMIST-2 изучали симепревир в сочетании с софосбувиром в течение 12 недель у пациентов с циррозом, ранее получавших и не получавших терапию ([Lawitz, 2016](#)). Общая частота УВО12 составил 83% (86/103), при этом 88% (44/50) пациентов, ранее не получавших терапию, и 79% (42/53) пациентов, ранее получавших терапию, достигли УВО12. Пациенты с инфекцией ВГС генотипа 1a и 1b без мутации Q80K имели сходную частоту УВО12 (84% [26/31] и 92% [35/38], соответственно). Пациенты с инфекцией ВГС генотипа 1a и мутацией Q80K имели более низкие показатели УВО12 (74% [25/34]). Следовательно, для пациентов с циррозом, принимающих симепревир плюс софосбувир, рекомендуется продление лечения до 24 недель с РБВ или без РБВ для снижения риска рецидива. В настоящее время не ясно, повысит ли эффективность продление лечения с или без РБВ у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a и мутацией Q80K. С учетом более низкой частоты ответа у пациентов с циррозом целесообразно избегать данной схемы лечения для пациентов с исходной мутацией Q80K.

Софосбувир/велпатасвир

Комбинация с фиксированными дозами софосбувира (400 мг)/велпатасвира (100 мг), принимаемая в течение 12 недель (далее – софосбувир/велпатасвир), была одобрена FDA для лечения пациентов с

инфекцией ВГС генотипа 1, ранее не получавших терапию, на основании результатов исследования ASTRAL-1. Это было плацебо-контролируемое исследование, в рамках которого 624 пациента с ВГС генотипов 1,2,4,5 и 6, ранее не получавших терапию (n=423) и получавших терапию (n=201) ПЕГ-ИФН с РБВ или без или ингибиторами протеазы, проходили лечение схемой софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель ([Feld 2015](#)). Из 328 пациентов с генотипом 1, включенных в исследование, 323 достигли УВО. При этом не было отмечено различий в частоте УВО в зависимости от подтипа (98% 1a и 99% 1b). В группе из 121 пациента с циррозом (все генотипы) 120 достигли УВО (99%). Наличие исходных мутаций NS5A, ассоциированных с резистентностью, у 11% пациентов с генотипом 1a и 18% с генотипом 1b, не влияло на частоту УВО в группе пациентов с генотипом 1 ([Hezode, 2016](#)). Во всех случаях вирусологической неудачи в исследовании ASTRAL-1 (2 пациента, >1% от общего числа) пациенты были инфицированы генотипом 1 и имели исходные мутации, ассоциированные с резистентностью. В плане частоты возникновения нежелательных явлений (НЯ) не было отмечено статистически значимых различий в группе, получавшей софосбувир/велпатасвир, и в группе плацебо.

Даклатасвир + софосбувир

Даклатасвир в комбинации с софосбувиром для лечения инфекции ВГС генотипа 1 можно рекомендовать на основании результатов исследования ALLY-2 фазы III, в котором оценивали эффективность и безопасность даклатасвира и софосбувира в течение 12 недель у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС (генотипы 1 - 4) ([Wyles, 2015](#)). 123 (83%) пациента, получавших терапию в течение 12 недель, имели инфекцию ВГС генотипа 1. 83 (54%) пациента ранее не проходили лечение. Частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) составила 96% у ранее не получавших терапию пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a (n=71), проходивших 12-недельный курс лечения. Только 9 пациентов, ранее не получавших терапию, имели цирроз. Аналогично, в исследовании фазы IIb, в рамках которого изучалась схема даклатасвир и софосбувир (A1444040) в группе из 88 пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a, ранее не получавших терапию, 21 пациент проходил курс лечения в течение 24 недель (11 с РБВ), а 67 пациентов проходили курс лечения в течение 12 недель (33 с РБВ). Случаев вирусологического рецидива отмечено не было. Необходимо отметить, что в группах, получавших терапию в течение 12 недель и 24 недель, было только 14 пациентов с циррозом ([Sulkowski, 2014a](#)). Из-за ограниченного количества пациентов с циррозом в этих исследованиях оптимальная продолжительность лечения для пациентов с циррозом остается неясной. По результатам когортных исследований в рамках программы использования незарегистрированных препаратов при тяжелой патологии в Европе можно сделать вывод, что продление курса лечения даклатасвиром и софосбувиром до 24 недель, с или без РБВ, может повысить эффективность терапии у пациентов с циррозом ([Welzel, 2016](#)); ([Pol, 2017](#)). В исследовании ALLY-1 фазы III изучали прием даклатасвира и софосбувира с РБВ (исходная доза 600 мг, затем дозу титровали) в группе из 60 пациентами с тяжелым циррозом ([Poordad, 2016](#)). 76% пациентов с ВГС генотипа 1a (n=34) и 100% пациентов с ВГС генотипа 1b (n=11) достигли УВО на 12 неделе (УВО12). Остается неясным количество вирусологических неудач среди пациентов, ранее не получавших терапию, или пациентов с циррозом класса А по шкале Чайлда-Туркотта-Пью. Для получения подобной оценки требуется больше данных. По причине риска развития резистентности к ингибиторам NS5A в момент вирусологической неудачи рекомендуется продлить курс лечения до 24 недель для всех пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a, имеющих цирроз. Можно также рассмотреть возможность добавления РБВ. При лечении пациентов с благоприятными характеристиками можно рассмотреть возможность 12-недельного курса лечения, который включает РБВ в дозировке в зависимости от массы тела (от 1000 мг [< 75 кг] до 1200 мг [>= 75 кг]), однако данные, подтверждающие эту рекомендацию, ограничены.

Профили безопасности всех приведенных выше рекомендуемых схем лечения являются превосходными. В многочисленных исследованиях фазы III менее 1% пациентов без цирроза прекратили лечение досрочно, а нежелательные явления были слабой выраженности. Большинство нежелательных явлений отмечались при приеме схем, содержащих РБВ. Частота прекращения лечения была выше у пациентов с циррозом (примерно 2% в некоторых исследованиях), однако данный показатель оставался очень низким.

В. Генотип 1b

Генотип 1b. Лечение пациентов с циррозом, ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b без цирроза, ранее не получавших терапию.**
Оценка: Класс I, Уровень А
- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b без цирроза, ранее не получавших терапию.**
Оценка: Класс I, Уровень А
Продолжительность 8 недель рекомендуется для ранее не получавших терапию пациентов без цирроза, не чернокожих, без ВИЧ-инфекции, с уровнем РНК ВГС <6 миллионов МЕ/мл.
Оценка: Класс I, Уровень В
- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель в комбинации с принимаемым два раза в день дасабувиром (250 мг), является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b без цирроза, ранее не получавших терапию.**
Оценка: Класс I, Уровень А
- **Комбинация симепревира (150 мг) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b без цирроза, ранее не получавших терапию.**
Оценка: Класс I, Уровень А
- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b без цирроза, ранее не получавших терапию.**
Оценка: Класс I, Уровень А
- **Комбинация даклатасвира (60 мг*) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b без цирроза, ранее не получавших терапию.**
Оценка: Класс I, Уровень В

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома Р450 3А/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Генотип 1b. Лечение пациентов с [компенсированным циррозом](#)[‡], ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами grazoprevira (100 мг) / elbasvira (50 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b, ранее не получавших терапию, с [компенсированным циррозом](#).
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ledipasvira (90 мг) / sofosbuvira (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b, ранее не получавших терапию, с [компенсированным циррозом](#).
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами paritaprevira (150 мг) / ritonavira (100 мг) / ombitasvira (25 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель в сочетании с dasabuvirem (600 мг) с замедленным высвобождением или dasabuvirem (250 мг), принимаемым два раза в день, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b, ранее не получавших терапию, с [компенсированным циррозом](#)[†].
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами sofosbuvira (400 мг) / velpatasvira (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b, ранее не получавших терапию, с [компенсированным циррозом](#).
Оценка: Класс I, Уровень А

[‡] Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.

[†] См. [Предупреждение](#) FDA, США, касающегося применения PrOD или PrO у пациентов с циррозом.

Генотип 1b. Лечение пациентов с [компенсированным циррозом](#)[‡], ранее не получавших терапию – альтернативные схемы лечения

Альтернативные схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- Комбинация daklatasvira (60 мг*) и sofosbuvira (400 мг), принимаемая ежедневно с или без РБВ по массе тела в течение 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b с [компенсированным циррозом](#), ранее не получавших терапию.
Оценка: Класс IIa, Уровень В
- Комбинация simeprevira (150 мг) и sofosbuvira (400 мг), принимаемая ежедневно с или без РБВ по массе тела в течение 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b с [компенсированным циррозом](#), ранее не получавших терапию.
Оценка: Класс IIa, Уровень В

[†] [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатавира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b, ранее не получавших терапию, без цирроза, имеется шесть схем лечения сравнимой эффективности, как указано выше. Для пациентов с циррозом некоторые схемы лечения классифицируются как альтернативные, поскольку по сравнению с рекомендуемыми они имеют большую продолжительность, потенциально меньшую эффективность и/или ограниченные данные, подтверждающие их эффективность и безопасность.

На данный момент не продемонстрировано значимых различий в ответе на терапию даклатавиrom и софосбуvirom, ледипасвиrom/софосбуvirom или софосбуvirom/велпатасвиrom для подтипов генотипа 1 ВГС. Следовательно, доказательная база остается той же, что и для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b (см. [Генотип 1а](#)). В исследовании ALLY-2 в группе ранее не проходивших лечение пациентов, получавших терапию даклатавиrom и софосбуvirom в течение 12 недель, только 12 пациентов имели генотип 1b, и все они достигли УВО12 ([Wyles, 2015](#)). Более того, в исследовании ALLY-1 все 11 пациентов с инфекцией генотипа 1b с тяжелым циррозом достигли УВО12. По причине ограниченного количества пациентов с генотипом 1b, представленных в исследованиях фазы III данной схемы лечения, в настоящее время не имеется достаточных доказательств в поддержку дифференциации подходов в зависимости от подтипа генотипа 1 ВГС.

Что касается элбасвира/гразопревира, 99% пациентов с генотипом 1b (129/131), получавших терапию в течение 12 недель, достигли УВО в исследовании C-EDGE фазы III ([Zeuzem, 2015c](#)). В отличие от генотипа 1a, наличие исходных полиморфизмов, ассоциированных с резистентностью NS5A, по-видимому, не повлияло на ответ на терапию элбасвиrom/гразопревиrom. Следовательно, текущие данные не подтверждают необходимость увеличения продолжительности или добавления РБВ для пациентов с генотипом 1b с ассоциированными с резистентностью вариантами NS5A. Схема ПрОД (плюс РБВ для пациентов с циррозом) была одобрена FDA для лечения инфекции ВГС генотипа 1b у пациентов, ранее не получавших терапию, исходя из результатов трех регистрационных исследований: SAPPHIRE-I (151 пациент, ранее не получавший терапию, с инфекцией ВГС генотипа 1b, без цирроза), PEARL-III (419 пациентов, ранее не получавших терапию, все с генотипом 1b и без цирроза) и TURQUOISE-II (119 пациентов, получавших и не получавших терапию ранее, с ВГС генотипа 1b и циррозом). В исследовании SAPPHIRE-I была достигнута высокая частота УВО12 (98%) при использовании схемы ПрОД и РБВ продолжительностью 12 недель у пациентов с ВГС генотипа 1b ([Feld, 2014](#)). С учетом высокой частоты УВО12 в исследовании SAPPHIRE-I, дизайн исследования PEARL-III был специально разработан с целью определения роли РБВ, назначаемого в зависимости от массы тела с ПрОД, для лечения пациентов, ранее не получавших терапию, инфицированных ВГС генотипа 1b, без цирроза ([Ferenci, 2014](#)). Частота УВО12 составила 99% в обеих группах, что свидетельствует об отсутствии дополнительного преимущества от использования РБВ по массе тела для пациентов без цирроза, имеющих инфекцию ВГС генотипа 1b. В исследовании TURQUOISE-II были включены пациенты, не получавшие и получавшие терапию ранее, с циррозом класса А по шкале Чайлда-Туркотта-Пью. Они получали схему ПрОД и РБВ продолжительностью либо 12, либо 24 недели. В целом, частота УВО12 составила 98,5% в 12-недельной схеме терапии и 100% в 24-недельной схеме терапии ([Poordad, 2014](#)). Чтобы изучить необходимость использования РБВ в данной схеме лечения у пациентов с ВГС генотипа 1b и циррозом, в исследовании TURQUOISE-II оценивали безопасность и эффективность ПрОД без РБВ в течение 12 недель у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1b и компенсированным циррозом. Были включены шестьдесят пациентов (62% мужчин, 55% ранее получавших лечение, 83% с генотипом IL28B не-СС, 22% с числом тромбоцитов < 90 x 10⁹/л и 17% с уровнем альбумина < 3,5 г/дл). Все пациенты завершили лечение, и все пациенты достигли УВО12. На основе этого исследования рекомендуется лечение пациентов с ВГС генотипа 1b схемой ПрОД, но без РБВ, независимо от предыдущего опыта

лечения или наличия цирроза ([Feld, 2016](#)). В неконтролируемом исследовании фазы 3b GARNET, в которое были включены 163 пациента с генотипом 1b без цирроза, частота УВО составила 98% при использовании схемы ПрОД продолжительностью 8 недель. При генерализации данных этого исследования необходимо учесть, что у 91% участников степень фиброза была F0-F2, у 93% уровень РНК ВГС был менее 6 миллионов МЕ/мл, и 96% были белыми. Кроме того, у 2 из 15 пациентов с фиброзом F3 был отмечен вирусологический рецидив. Этот факт свидетельствует о том, что схему продолжительностью 8 недель стоит рассматривать для использования только у пациентов с начальной стадией фиброза ([Wetzel, 2016](#)).

На данный момент не продемонстрировано значимых различий в ответе на терапию симепревиrom и софосбувиrom для подтипов генотипа 1 ВГС (за исключением пациентов с генотипом 1a с циррозом, у которых также имеется исходная мутация Q80K, описанная выше). Следовательно, доказательная база остается той же, как и для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a (см. [Генотип 1](#)).

В настоящее время профили безопасности всех приведенных выше рекомендуемых схем лечения являются превосходными. В многочисленных исследованиях фазы III менее 1% пациентов без цирроза прекратили лечение досрочно, а нежелательные явления были слабой выраженности. Большинство нежелательных явлений случались при использовании схем лечения, содержащих РБВ. Частота прекращения лечения была выше у пациентов с циррозом (примерно 2% в некоторых исследованиях), но все равно оставалась очень низкой.

II. Генотип 2

Генотип 2. Лечение пациентов без цирроза, ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2, ранее не получавших терапию, у которых нет цирроза.**
Оценка: Класс I, Уровень А

Генотип 2. Лечение пациентов без цирроза, ранее не получавших терапию – альтернативные схемы лечения

- **Комбинация даклатасвира (60 мг*) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2, ранее не получавших терапию, у которых нет цирроза.**
Оценка: Класс IIa, Уровень В

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Генотип 2. Лечение пациентов с компенсированным циррозом[‡], ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2, ранее не получавших терапию, с компенсированным циррозом.

Оценка: Класс I, Уровень A

[‡] [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

Генотип 2. Лечение пациентов с компенсированным циррозом[‡], ранее не получавших терапию – альтернативные схемы лечения

- Комбинация даклатасвира (60 мг*) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно в течение от 16 до 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2, ранее не получавших терапию, с компенсированным циррозом.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

[‡] [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг) был одобрена FDA для лечения ВГС генотипа 2 у пациентов с циррозом и без цирроза. В исследовании ASTRAL-2 сравнивалась схема софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель и софосбувир плюс рибавирин в течение 12 недель. В исследовании приняли участие 266 пациентов, ранее не получавших и получавших терапию, с циррозом и без цирроза. Результаты продемонстрировали более высокую эффективность схемы софосбувир/велпатасвир (99% по сравнению с 94%) ([Foster, 2015a](#)). В исследование ASTRAL-1 были включены 104 пациента с генотипом 2, ранее получавших и не получавших терапию, с циррозом и без цирроза. Все они достигли УВО12 ([Feld, 2015](#)). По результатам совокупного анализа всех пациентов с генотипом 2 в исследованиях ASTRAL-1 и ASTRAL-2 частота УВО12 составила 100% среди пациентов с циррозом (29/29) и 99% среди пациентов, ранее не получавших терапию (194/195). У пациентов с генотипом 2, получавших софосбувир/велпатасвир, наличие замен NS5A или NS5B, ассоциированных с резистентностью, не было связано с вирусологической неудачей.

Комбинация даклатасвира и софосбувира продолжительностью 12 недель была одобрена FDA для лечения инфекции ВГС генотипа 3 у пациентов без цирроза и с циррозом. Несмотря на то, что схема даклатасвир в комбинации с софосбувиром не была одобрена для лечения инфекции ВГС генотипа 2, даклатасвир сохраняет достаточную активность в отношении ВГС генотипа 2, при том что средняя эффективная концентрация (EC₅₀) повышается на несколько порядков в присутствии распространенного полиморфизма M31 ([Wang, 2014](#)). Комбинация даклатасвира и софосбувира продолжительностью 12 или 24 недели ассоциирована с высокой частотой УВО для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2, ранее не получавших терапию ([Wyles, 2015](#)); ([Sulkowski, 2014a](#)) На данный момент неясно, имеется ли подгруппа пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2, которая бы получила пользу от продленного лечения. Для пациентов, которым

требуется лечение, но которые не переносят софосбувир/велпатасвир, рекомендуется схема лечения даклатасвир с софосбувиром в течение 12 недель.

III. Генотип 3

Генотип 3. Лечение пациентов без цирроза, ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения перечислены в группах по уровню доказательности, затем в алфавитном порядке

- Комбинация даклатасвира (60 мг*) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3, ранее не получавших терапию, у которых нет цирроза.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3, ранее не получавших терапию, у которых нет цирроза.

Оценка: Класс I, Уровень A

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Генотип 3. Лечение пациентов с компенсированным циррозом[‡], ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3, ранее не получавших терапию, с [компенсированным циррозом](#).

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинация даклатасвира (60 мг*) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно в течение 24 недель с или без РБВ по массе тела, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3, ранее не получавших терапию, с [компенсированным циррозом](#).

Оценка: Класс IIa, Уровень B

[‡] [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатавира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Даклатасвир + софосбувир

Схема даклатасвир с софосбувиром продолжительностью 12 недель была одобрена FDA для лечения инфекции ВГС генотипа 3. Рекомендация основывается на результатах исследования ALLY-3 фазы III, в котором изучался однократный ежедневный прием ингибитора NS5A даклатавира и софосбувира в течение 12 недель. В исследование был включен 101 пациент, ранее не получавший терапию, частота УВО12 составила 90%. В группе пациентов без цирроза (F0 - F3 по шкале Metavir), ранее не получавших терапию, 97% достигли УВО12. В группе пациентов с циррозом (F4 по шкале Metavir), ранее не получавших терапию, 58% достигли УВО12 ([Nelson, 2015](#)). Это позволяет сделать предположение о том, что при лечении пациентов с инфекцией генотипа 3 и циррозом, вероятно, следует продлить терапию. Это было подтверждено в когортных исследованиях, в том числе в программе использования незарегистрированного препарата при тяжелой патологии в Европе, в рамках которой частота УВО12 составила 70% и 86% при использовании даклатавира и софосбувира для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3 и с циррозом в течение 12 недель и 24 недель соответственно. Роль РБВ определить не удалось, поскольку только 4 пациента получали схему даклатасвир плюс софосбувир плюс рибавирин в течение 12 недель, все из которых достигли УВО12. Показатель УВО12 был сопоставимым в группах, получавших терапию продолжительностью 24 недели, независимо от добавления РБВ (85,9% [116/135] без РБВ и 81,3% [39/48] с РБВ). Частота УВО12 была также выше у пациентов с компенсированным циррозом А по шкале Чайлда-Пью (85 - 90% по сравнению с 70,6% с В/С). Добавление РБВ не повысило частоту УВО12 в группах, получавших терапию продолжительностью 24 недели ([Hezode, 2015b](#)). Семьдесят три процента пациентов ранее получали терапию, однако результаты более ранних исследований показывают, что частота УВО12 была выше у пациентов, ранее не получавших терапию, (91 - 100%) по сравнению с частотой УВО12 у тех, кто получал терапию ранее (81 - 82%). Частота УВО12 была сходной у тех, кто принимал РБВ (88%, 29/33), и тех, кто не принимал РБВ (86%, 42/49) ([Hezode, 2015b](#)).

Точная продолжительность терапии для пациентов с генотипом 3 и компенсированным циррозом, ранее не получавших терапию, на данный момент неизвестна. В исследовании ALLY3-+ фазы III изучали комбинацию даклатасвир плюс софосбувир и рибавирин в течение 12 недель или 16 недель у пациентов с генотипом 3, ранее получавших и не получавших терапию, с 3 стадией фиброза и с компенсированным циррозом. Общая частота УВО12 составила 86% среди пациентов с циррозом, большинство из которых ранее получали терапию. Увеличение продолжительности до 16 недель не имело сильного воздействия: 88% (15/17) достигли УВО12 при 12-недельном лечении и 89% (16/18) достигли УВО12 при 16-недельном лечении. Все 14 пациентов с фиброзом стадии 3 достигли УВО12 независимо от продолжительности лечения ([Leroy, 2016](#)).

Наличие исходных ВАР NS5A существенно снижало частоту УВО12 при использовании комбинации софосбувир и даклатасвир в течение 12 недель у пациентов с генотипом 3. По результатам анализа 175 пациентов с генотипом 3 в рамках исследования ALLY-3, наличие замены NS5A Y93H было ассоциировано со сниженной частотой УВО12. Только 54% (7/13) достигли УВО12 по сравнению с 92% (149/162), у которых не было данной замены. Несмотря на то, что небольшие абсолютные цифры затрудняют интерпретацию данных, из общей группы пациентов 7% (13/175) имели замену Y93H, у всех был подтип 3a. Частота УВО была ниже у пациентов с циррозом и Y93H. Среди пациентов без цирроза, но с заменой Y93H, 67% (6/9) достигли УВО 12% по сравнению с 98% (125/128) пациентов без цирроза и без замены Y93H. Среди пациентов с циррозом и заменой Y93H только 25% (1/4) достигли УВО12 по сравнению с 71% (24/34) в группе пациентов с циррозом, но без замены Y93H ([Daklinza PI](#)). Замены A30K, L31F, L31I в репликоне

генотипа 3a были ассоциированы со снижением чувствительности к даклатавиру ([Daklinza PI](#)). В исследовании ALLY-3 участники с заменой А30К без цирроза достигли УВО 12 в 100% случаев (9/9). Однако у пациентов с циррозом частота УВО 12 была ниже (1/5) ([Nelson, 2015](#)). Влияние данной замены трудно поддается определению, поскольку 2/5 пациентов также имели замену Y93H. До получения дополнительных данных касательно оптимальной терапии для пациентов с исходной заменой Y93, для пациентов с циррозом рекомендуется добавление рибавирина.

Дополнительные данные, полученные в ходе клинической практики, свидетельствуют в пользу использования данной схемы для ранее не получавших терапию пациентов, инфицированных генотипов 3, с тяжелыми заболеваниями печени ([Welzel, 2016](#)).

Софосбувир/велпатасвир

Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) с продолжительностью приема 12 недель был одобрен FDA для лечения ВГС генотипа 3. Результаты исследования ASTRAL-3 показали превосходство схемы софосбувир/велпатасвир по сравнению со схемой софосбувир и рибавирин продолжительностью 24 недели в группе из 552 пациентов, ранее не получавших и получавших терапию, с циррозом или без цирроза ([Foster, 2015a](#)). В группе пациентов без цирроза, ранее не получавших терапию, частота УВО12 составила 98% (160/163) и 90% (141/156) соответственно. В группе пациентов с циррозом частота УВО12 составила 93% (40/43) и 73% (33/45) соответственно. Из 250 пациентов, принимавших софосбувир/велпатасвир, у 43 (16%) были выявлены исходные ВАР NS5A. Из их 88% достигли УВО12 по сравнению с 97% в группе пациентов без исходных вариантов, ассоциированных с резистентностью. 84% пациентов (21/25) с заменой Y93H достигли УВО12. До получения дополнительных данных касательно оптимальной терапии для пациентов с исходной заменой Y93, для пациентов с циррозом рекомендуется добавление рибавирина.

Элбасвир/гразопревир + софосбувир

В рамках исследования C-SWIFT исследовалась эффективность тройной терапии комбинированным препаратом с фиксированными дозами гразопревира/элбасвира и софосбувира (400 мг) с продолжительностью приема от 8 до 12 недель у пациентов с генотипом 3, ранее не получавших терапию, с компенсированным циррозом или без компенсированного цирроза. 93% (14/15) пациентов без цирроза достигли УВО12 в группе, получавшей терапию в течение 8 недель, и 100% (14/14) достигли УВО12 в группе, получавшей терапию в течение 12 недель. 91% (10/11) пациентов с компенсированным циррозом достигли УВО12 после 12 недель терапии ([Poordad, 2016](#)).

IV. Генотип 4

Генотип 4. Лечение пациентов без цирроза, ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ по массе тела в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4, ранее не получавших терапию, у которых нет цирроза.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4, ранее не получавших терапию, у которых нет цирроза.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4, ранее не получавших терапию, у которых нет цирроза.
Оценка: Класс IIa, Уровень В
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4, ранее не получавших терапию, у которых нет цирроза.
Оценка: Класс IIa, Уровень В

Генотип 4. Лечение пациентов с компенсированным циррозом[‡], ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения перечислены в группах по уровню доказательности, затем в алфавитном порядке

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ по массе тела в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4, ранее не получавших терапию, с компенсированным циррозом[†].
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4, ранее не получавших терапию, с компенсированным циррозом[†].

Оценка: Класс I, Уровень A

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4, ранее не получавших терапию, с [компенсированным циррозом](#).**

Оценка: Класс IIa, Уровень B

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4, ранее не получавших терапию, с [компенсированным циррозом](#).**

Оценка: Класс IIa, Уровень B

[‡] [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

[†] См. [Предупреждение](#) FDA США, касающегося применения ПрОД или ПрО у пациентов с циррозом.

Паритапревир/ритонавир/омбитасвир

Открытое исследование PEARL-I фазы IIb включало когорту из 86 пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4, ранее не получавших терапию, без цирроза, которые в течение 12 недель ежедневно получали комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира/ритонавира/омбитасвира (ПрО) с РБВ по массе тела или без РБВ. Частота УВО12 составила 100% (42/42) в группе с РБВ и 90,9% (40/44) в группе без РБВ. Нежелательные эффекты были, в целом, слабовыраженными, наиболее часто сообщалось о головной боли, астении, утомлении и тошноте. Не было случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений ([Hezode, 2015](#)). В исследовании AGATE-I в первой фазе 120 пациентов с ВГС генотипа 4 и компенсированным циррозом, ранее не получавших и получавших лечение, рандомизировали в две группы - 12 недель или 16 недель терапии паритапревиром/ритонавиром/омбитасвиром (ПрО) в сочетании с рибавирином по массе тела. Частота УВО12 в группах, получавших терапию в течение 12 и 16 недель, составила 96% и 100% соответственно. Схемы лечения переносились хорошо ([Asselah, 2015a](#)). Аналогично, в продолжающемся исследовании AGATE-II 100 пациентов с генотипом 4, без цирроза, ранее не получавших и получавших терапию, принимали ПрО в сочетании с РБВ в течение 12 недель. Частота УВО12 составила 94%. Помимо этого, в исследовании AGATE-II рандомизировали 60 пациентов с инфекцией генотипа 4, с компенсированным циррозом, ранее не получавших и получавших терапию, в две группы – прием схемы ПрО плюс РБВ по массе тела в течение 12 или 24 недель. Частота УВО12 в группе, принимавшей терапию в течение 12 недель, составила 97%. Эти данные подкрепляют целесообразность использования схемы ПрО плюс РБВ в течение 12 недель для пациентов с генотипом 4, ранее получавших терапию, включая пациентов с циррозом ([Esmat, 2015](#)).

Софосбувир/велпатасвир

Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) с продолжительностью приема 12 недель был одобрен FDA для лечения ВГС генотипа 4 с циррозом и без цирроза. В исследование ASTRAL-1 были включены 64 пациента генотипа 4, ранее не получавших терапию, с циррозом и без цирроза. Все они достигли УВО12 ([Feld, 2015](#)).

Элбасвир / grazoprevир

Шестьдесят шесть пациентов с генотипом 4, ранее не получавших терапию, принимали ежедневно элбасвир (50 мг)/гразопревир (100 мг) в течение 12 недель с РБВ по массе тела (N=10) и без РБВ (N=56) в ходе клинического исследования фазы 2/3. Цирроз имели 9,1 % (N=6), и 42,4 % (N=28) имели коинфекцию ВИЧ/ВГС. В целом, 97% (64/66) пациентов достигли УВО12. Была 1 неудача в лечении и с 1 испытуемым был потерян контакт. Невозможно было оценить воздействие РБВ, однако добавление РБВ численно повысило частоту УВО12 у пациентов, ранее получавших лечение. Исходные ВАР и подтипы не повлияли на частоту УВО12 ([Asselah, 2015](#)).

В исследовании C-EDGE участвовали 18 пациентов с генотипом 4, ранее не проходивших лечение, которые в течение 12 недель получали комбинированную терапию с фиксированными дозировками элбасвира (50 мг) / гразопревира (100 мг). Все 18 пациентов достигли УВО12 ([Zeuzem, 2015f](#)).

Ледипасвир/софосбувир

В открытом исследовании SYNERGY оценивали 12-недельный прием ледипасвира/софосбувира 21 пациентом с инфекцией ВГС генотипа 4, из которых 60 % ранее не получали терапию, а 43% имели тяжелый фиброз (стадия F3 или F4 по шкале Metavir) ([Kohli, 2015](#)). Один пациент принял первую дозу и затем отозвал согласие. Все 20 пациентов, закончивших лечение, достигли УВО12; таким образом, показатель УВО12 составил 95% в анализе всех рандомизированных пациентов и 100 % в анализе согласно протоколу. Abergel и коллеги сообщили данные открытого неконтролируемого исследования, в котором участвовали 22 пациента с инфекцией ВГС генотипа 4, ранее не получавших терапию (только 1 с циррозом). Частота УВО12 составила 95% (21/22) ([Abergel, 2015](#)). Эти два пилотных исследования подтверждают целесообразность использования данной схемы для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4.

V. Генотип 5 или 6

Генотип 5/6. Лечение пациентов с циррозом и без цирроза, ранее не получавших терапию – рекомендуемые схемы лечения

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с генотипами 5 или 6, ранее не получавших терапию, вне зависимости от стадии цирроза.**

Оценка: Класс I, Уровень B

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 5 или 6, ранее не получавших терапию, независимо от стадии цирроза.**

Оценка: Класс IIa, Уровень B

Софосбувир/велпатасвир

Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) с продолжительностью приема 12 недель был одобрен FDA для лечения ВГС генотипов 5 и 6 с циррозом и без цирроза. В исследование ASTRAL-1 были включены 24 пациента генотипа 5, ранее не получавших

терапию, с циррозом и без цирроза, из которых 23 достигли УВО12 (96%), а также 38 пациентов с генотипом 6, ранее не получавших терапию, с циррозом и без цирроза, 100% из которых достигли УВО12 ([Feld, 2015](#)).

Ледипасвир/софосбувир

Хотя данные о пациентах с инфекцией ВГС генотипа 5 ограничены, активность in vitro софосбувира и ледипасвира является достаточно высокой с EC50 в размере 15 нМ и 0,081 нМ, соответственно. Abergel и коллеги опубликовали данные открытого неконтролируемого исследования, в котором участвовал 41 пациент с инфекцией ВГС генотипа 5: общая частота УВО12 составила 95% (39/41) ([Abergel, 2015](#)). Частота УВО12 составила 95% для пациентов, ранее не получавших терапию (20/21), из которых только 3 имели цирроз, но все 3 достигли УВО12.

Ледипасвир имеет in vitro активность против большинства подтипов ВГС генотипа 6 (за исключением 6e) ([Wong, 2013](#)); ([Kohler, 2014](#)). В рамках небольшого двухцентрового открытого исследования (NCT01826981) изучали безопасность и in vivo эффективность ледипасвира/софосбувира в течение 12 недель для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 6, ранее не получавших и получавших терапию. Двадцать пять пациентов (92% ранее не проходили лечение), преимущественно азиаты (88%), имели инфекцию семи разных подтипов (32% - 6a; 24% - 6e; 12% - 6l; 8% - 6m; 12% - 6p; 8% - 6q; 4% - 6r). У двух пациентов был цирроз. Частота УВО12 составила 96% (24/25), и 1 пациент, у которого был рецидив, прекратил терапию на неделе 8 из-за использования наркотиков. Ни один пациент не прекратил лечение из-за нежелательных явлений ([Gane, 2015](#)).

Элбасвир/гразопревир

В исследовании C-SCAPE оценивали эффективность и безопасность 12-недельного приема элбасвира (50 мг) / гразопревира (100 мг) с РБВ по массе тела или без РБВ в течение 12 недель пациентами, ранее не получавшими терапию, без цирроза, с генотипами 2, 4, 5 и 6. В исследование были включены восемь пациентов с генотипом 5 и восемь пациентов с генотипом 6.

У пациентов с инфекцией ВГС генотипа 5 12-недельная схема лечения элбасвир (50 мг) / гразопревир (100 мг) с РБВ была более эффективной (УВО 100 %, 4/4), чем без РБВ (УВО12 25 %, 1/4). 12-недельная схема лечения элбасвир (50 мг) / гразопревир (100 мг) ± РБВ является эффективной для лечения инфекции ВГС у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 5, без цирроза, ранее не получавших терапию; УВО12 составляет 75% независимо от добавления РБВ ([Brown, 2015](#)).

В исследовании C-EDGE участвовали 10 пациентов с генотипом 6, ранее не проходивших лечение, которые в течение 12 недель получали комбинацию с фиксированными дозировками элбасвира (50 мг) / гразопревира (100 мг). Восемь из 10 (80%) достигли УВО12 ([Zeuzem, 2015f](#)).

Смешанные генотипы

В редких случаях анализы генотипирования могут указать на присутствие смешанной инфекции (например, генотипы 1a и 2). Данные о лечении смешанных генотипов противовирусными препаратами прямого действия являются скудными, и, возможно, следует подождать появления пангенотипической схемы. Если лечение необходимо срочно, выбор противовирусной комбинации и продолжительность лечения должны максимизировать эффективность против каждого генотипа, присутствующего в анализе. Если неясно, какую комбинацию и продолжительность лечения выбрать, следует обратиться за консультацией эксперта.

Таблица «Начало лечения»:

Лекарственные взаимодействия с противовирусными препаратами прямого действия и отдельными сопутствующими медикаментами

Сопутствующие медикаменты	Даклатасвир	Ледипасвир	Паритапревир / Ритонавир / Омбитасвир + Дасабувир	Симепревир	Софосбувир	Элбасвир / Гразопревир
Средства, понижающие кислотность*		X	X			
Альфүзозин / тамсулозин			X			
Амиодарон	X	X	X	X	X	X
Противосудорожные средства	X	X	X	X	X	X
Антиретровирусные средства*	См. раздел «ВИЧ»	См. раздел «ВИЧ»	См. раздел «ВИЧ»	См. раздел «ВИЧ»	См. раздел «ВИЧ»	См. раздел «ВИЧ»
Азолы, противогрибковые средства*	X**		X	X		X
Бупренорфин/ налоксон			X			
Ингибиторы кальциневрина*			X	X		X
Блокаторы кальциевых каналов*	X		X	X		X
Цизаприд			X	X		X
Дигоксин	X	X		X		X
Производные спорыньи			X			
Продукты, содержащие этинил- эстрадиол			X			
Фуросемид			X			
Гемфиброзил			X			
Глюко-кортикоиды*	X		X (при вдыхании, интраназально)	X		X
Травы Зверобой Расторопша	X	X	X	X X	X	X X

Сопутствующие медикаменты	Даклатасвир	Ледипасвир	Паритапревир / Ритонавир / Омбитасвир + Дасабувир	Симепревир	Софосбувир	Элбасвир / Гразопревир
Противомикробные средства группы макролидов*	x **			X		X
Другие анти- аритмические средства*			X	X		X
Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5*			X	X		X
Пимозид			X			
Противомикробные средства группы рифамицинов*	X	X	X	X	X	X
Салметерол			X			
Седативные средства*			X	X		X
Статины*	X	X	X	X		X

* Некоторые лекарственные взаимодействия не являются специфическими для класса; см. отдельные лекарственные средства в соответствующем классе в информации о прописывании продукта.

** Требуется изменение дозы даклатасвира.

Пересмотрено 12 апреля 2017 г.

Источник: <http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection>

Схемы, не рекомендуемые для лечения ВГС

Лечение пациентов, ранее не получавших терапию – нерекомендуемые схемы лечения

Следующие схемы лечения не рекомендуются для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1, ранее не получавших терапию

Софосбувир (400 мг) и РБВ по массе тела, принимаемые ежедневно в течение 24 недель¹.

Оценка: Класс IIb, Уровень А

ПЕГ-ИФН/РБВ с или без софосбувира, симепревира, телапревира или боцепревира в течение 12- 48 недель.

Оценка: Класс IIb, Уровень А

Моноterapia с использованием ПЕГ-ИФН, РБВ или противовирусного препарата прямого действия.

Оценка: Класс III, Уровень А

Хотя схемы лечения софосбувир и РБВ или ПЕГ-ИФН/РБВ плюс софосбувир, симепребир, телапребир или боцепребир в течение от 12 до 48 недель (некоторые с использованием подхода, основанного на корректировке терапии с учетом ответа) также одобрены FDA, они уступают текущим рекомендуемым схемам лечения. Большинство схем лечения, содержащих ИФН, ассоциированы с более высокой частотой серьезных нежелательных явлений (например, анемия и сыпь), большей продолжительностью лечения, большим количеством единиц дозирования препарата, многочисленными лекарственными взаимодействиями, более частой дозировкой, более высокой интенсивностью мониторинга для продолжения и прекращения терапии.

¹ Из-за ограниченного количества опций для пациентов после трансплантации печени, комбинация софосбувира и рибавирина в течение 24 недель рекомендуется для пациентов с ВГС генотипа 2.

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес gepatitka@ya.ru.

ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Лечение пациентов с генотипом 1а без цирроза, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazoprevира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1а, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ, у которых не наблюдается исходных ВАР NS5A (S), кратно снижающих чувствительность к элбасвиру.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1а, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель в сочетании с дасабувиром (250 мг), принимаемым ежедневно два раза в день, и РБВ (ежедневно в дозировке по массе тела), является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1а, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А

- Симепревивир (150 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые ежедневно в течение 12 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1а, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1а, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Даклатасвир (60 мг*) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые ежедневно в течение 12 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1а, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень В

§ Включает полиморфизмы G1a в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 93. [Замены аминокислот, вызывающие резистентность.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Лечение пациентов с генотипом 1а с [компенсированным циррозом](#)*, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1а после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ, с [компенсированным циррозом](#), у которых не наблюдается кратное изменение исходного уровня ассоциированных с устойчивостью к элбасвиру вариантов неструктурного белка 5А (NS5A[§]).
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель с рибавирином, назначаемым в зависимости от массы тела, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1а, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг) в сочетании с РБВ (в дозировке по массе тела), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1а, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

§ Включает полиморфизмы G1a в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 93. [Замены аминокислот, вызывающие резистентность.](#)

Лечение пациентов с генотипом 1a без цирроза, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – альтернативные схемы

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 16 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1a, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ, у которых наблюдается кратное изменение исходного уровня ассоциированных с устойчивостью к элбасвиру вариантов неструктурного белка 5A (BAP NS5A[§]).

Оценка: Класс IIa, Уровень B

§ Включает полиморфизмы G1a в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 93. [Замены аминокислот, вызывающие резистентность.](#)

Лечение пациентов с генотипом 1a с [компенсированным циррозом](#)^{*}, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – альтернативные схемы

Альтернативные схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг), принимаемый ежедневно в течение 24 недель в сочетании с дасабувиром (250 мг) ежедневно два раза в день и рибавирином (РБВ) (ежедневно в дозировке по массе тела), является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1a, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ[†].

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1a, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 16 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1a, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ, и у которых наблюдается кратное изменение исходного уровня ассоциированных с устойчивостью к элбасвиру вариантов неструктурного белка 5A (BAP NS5A[§]).

Оценка: Класс I, Уровень B

- Комбинация даклатавира (60 мг*) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно с или без РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1a, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

- Комбинация симепревира (150 мг) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно вместе с или без РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1а, с компенсированным циррозом, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ, которые имеют отрицательный результат коммерчески доступного теста на наличие резистентного варианта Q80K. Для пациентов с положительным результатом теста на наличие варианта Q80K, с компенсированным циррозом и ВГС генотипа 1а следует использовать другие рекомендуемые или альтернативные схемы лечения.

Оценка: Класс IIa, Уровень В

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

† См. [Предупреждение](#) FDA США, касающегося применения ПрОД или ПрО у пациентов с циррозом.

§ Включает полиморфизмы G1a в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 93. [Замены аминокислот, вызывающие резистентность.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатавира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Лечение пациентов с генотипом 1b без цирроза, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с инфекцией генотипа 1b, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с дасабувиром (250 мг) ежедневно два раза в день в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Симепревил (150 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые ежедневно в течение 12 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинация даклатавира (60 мг*) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатавира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Лечение пациентов с генотипом 1b с [компенсированным циррозом](#)*, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель в сочетании с дасабувиром (250 мг), принимаемым ежедневно два раза в день, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.[†]

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень A

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

[†] См. [Предупреждение](#) FDA США, касающегося применения ПрОД или ПрО у пациентов с циррозом.

Лечение пациентов с генотипом 1b, с [компенсированным циррозом](#)*, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – альтернативные схемы

Альтернативные схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Даклатасвир (60 мг*), принимаемый ежедневно в сочетании с софосбувиром (400 мг), а также с или без РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

- Симепревивир (150 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые ежедневно с или без РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 24 недель, являются альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1b, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ

Оценка: Класс IIa, Уровень B

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Лечение пациентов с генотипом 1, ранее получавших терапию софосбувиром совместно с рибавирином с или без ПЕГ-ИФН, без цирроза – рекомендуемые схемы:

- **Без цирроза:**
Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг) в сочетании с рибавирином (РБВ) (в дозировке по массе тела) ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 1, вне зависимости от подтипа, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии софосбувиром в сочетании с РБВ с или без ПЕГ-ИФН.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

- [Компенсированный цирроз:](#)*
Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг) в сочетании с РБВ (в дозировке по массе тела) ежедневно в течение 24 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 1, вне зависимости от подтипа, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии софосбувиром в сочетании с РБВ с или без ПЕГ-ИФН.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

Лечение пациентов с генотипом 1 без цирроза, ранее получавших лечение ингибитором неструктурного белка 3 (NS3) ВГС (телапревир, боцепревир или симепревир) в сочетании с ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, вне зависимости от подтипа, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС в сочетании с ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, вне зависимости от подтипа, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС в сочетании с ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинация даклатасвира (60 мг*) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, вне зависимости от подтипа, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС в сочетании с ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazoprevira (100 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с рибавирином (РБВ) (в дозировке по массе тела) в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, вне зависимости от подтипа, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС в сочетании с ПЕГ-ИФН/РБВ. Пациенты с генотипом 1a, у которых наблюдается кратное изменение исходного уровня ассоциированных с устойчивостью к элбасвиру вариантов неструктурного белка 5A (BAP NS5A[§]), должны получать данную терапию в течение 16 недель.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

§ Включает полиморфизмы G1a в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 93. [Замены аминокислот, вызывающие резистентность.](#)

Лечение пациентов с генотипом 1 с [компенсированным циррозом](#)*, ранее получавших терапию ингибитором неструктурного белка 3 (NS3) ВГС (телапревир, боцепревир или симепревир) в сочетании с ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, вне зависимости от подтипа, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС в сочетании с ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 24 недель, является рекомендуемой схемой для лечения пациентов с ВГС инфекцией генотипа 1, вне зависимости от подтипа, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС в сочетании с ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, вне зависимости от подтипа, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС в сочетании с ПЕГ-ИФН/РБВ.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Комбинация даклатасвира (60 мг*) и софосбувира (400 мг), принимаемая ежедневно в сочетании с РБВ (в дозировке по массе тела) или без РБВ в течение 24 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, вне зависимости от подтипа, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС в сочетании с ПЕГ-ИФН/(РБВ).
Оценка: Класс IIa, Уровень В
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 1, вне зависимости от подтипа, с [компенсированным циррозом](#), после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС в сочетании с ПЕГ-ИФН/РБВ. Пациенты с генотипом 1a, у которых наблюдается кратное изменение исходного уровня ассоциированных с устойчивостью к элбасвиру вариантов неструктурного белка 5A (BAP NS5A §), должны получать данную терапию в течение 16 недель.
Оценка: Класс IIa, Уровень В

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

§ Включает полиморфизмы G1a в позициях аминокислот 28, 30, 31 или 93. [Замены аминокислот, вызывающие резистентность.](#)

Лечение пациентов с генотипом 1, ранее получавших терапию симепревиrom в сочетании с софосбувиrom – рекомендуемые схемы

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Пациентам с ВГС генотипа 1, вне зависимости от подтипа, после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС симепревиrom в сочетании с софосбувиrom (отсутствует предшествующее лечение ингибитором NS5A), без цирроза*, и не имеющим показаний к срочному повторному лечению, рекомендуется отложить лечение до появления данных.
Оценка: Класс IIb, Уровень С

- Пациентам с ВГС генотипа 1, вне зависимости от подтипа, после предшествующей неэффективной терапии ингибитором протеазы ВГС симепревином в сочетании с софосбувиром (отсутствует предшествующее лечение ингибитором NS5A), с [компенсированным циррозом](#), или имеющим показания к срочному повторному лечению, рекомендуется пройти исследование на ассоциированные с устойчивостью варианты, которые связаны со снижением чувствительности к ингибиторам протеазы NS3 и ингибиторам NS5A. Препараты, используемые в схеме повторного лечения, должны быть подобраны в соответствии с результатами данного исследования, как описано ниже.
- При использовании двойной терапии ПППД на основе нуклеотидов (например, софосбувир) рекомендованная длительность лечения составляет 24 недели. Также в схему лечения необходимо добавить РБВ (в дозировке по массе тела) при отсутствии противопоказаний.
- Можно рассмотреть возможность использования тройных или четверных схем терапии ПППД на основе нуклеотидов (например, софосбувир). При таких схемах продолжительность лечения варьируется от 12 до 24 недель (смотреть текст) в сочетании с рибавирином (в дозировке по массе тела) при отсутствии противопоказаний.
Оценка: Класс II, Уровень C

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

Лечение пациентов с генотипом 1, ранее получавших лечение ингибитором NS5A ВГС – рекомендуемые схемы

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Пациентам с ВГС генотипа 1, вне зависимости от подтипа, после предшествующей неэффективной терапии любым ингибитором неструктурного белка 5A (NS5A) ВГС, без цирроза, не имеющим показаний к срочному повторному лечению, рекомендуется отложить лечение до появления данных.
Оценка: Класс IIb, Уровень C
- Пациентам с ВГС инфекцией генотипа 1, вне зависимости от подтипа, после предшествующей неэффективной терапии любым ингибитором неструктурного белка 5A (NS5A) ВГС, с [компенсированным циррозом](#), или имеющим показания к срочному повторному лечению, рекомендуется пройти исследование на ассоциированные с устойчивостью варианты, которые связаны со снижением чувствительности к ингибиторам протеазы NS3 и ингибиторам NS5A. Препараты, используемые в схеме повторного лечения, должны быть подобраны в соответствии с результатами данного исследования, как описано ниже.
- При использовании двойной терапии ПППД на основе нуклеотидов (например, софосбувир) рекомендованная длительность лечения составляет 24 недели. Также в схему лечения необходимо добавить РБВ (в дозировке по массе тела) при отсутствии противопоказаний.
- Можно рассмотреть возможность использования тройных или четверных схем терапии ПППД на основе нуклеотидов (например, софосбувир). При таких схемах продолжительность лечения варьируется от 12 до 24 недель (смотреть текст) в сочетании с рибавирином (в дозировке по массе тела) при отсутствии противопоказаний.
Оценка: Класс IIb, Уровень C

* * [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

Лечение пациентов с генотипом 2 без цирроза, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 2, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень А

Лечение пациентов с генотипом 2 без цирроза, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – альтернативные схемы

- Даклатасвир (60 мг*), принимаемый ежедневно в сочетании с софосбувиром (400 мг) в течение 12 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 2, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс IIa, Уровень В

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома Р450 3А/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Лечение пациентов с генотипом 2 с [компенсированным циррозом*](#), ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 2, с [компенсированным циррозом*](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень А

* [Для информации по декомпенсированному циррозу, пожалуйста, обратитесь к соответствующему разделу.](#)

* Может возникнуть необходимость увеличения или снижения дозировки даклатасвира при одновременном использовании с индукторами или ингибиторами цитохрома Р450 3А/4 соответственно. Пожалуйста, обращайтесь к инструкции по применению лекарственного препарата и разделу по [ВИЧ/ВГС-коинфекции](#) у пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии.

Лечение пациентов с генотипом 2 с [компенсированным циррозом*](#), ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – альтернативные схемы

- Даклатасвир (60 мг*), принимаемый ежедневно в сочетании с софосбувиром (400 мг), в течение от 16 до 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 2, с [компенсированным циррозом*](#), после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ, и неподходящих для использования РБВ.

Оценка: Класс IIa, Уровень В

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатавира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Лечение пациентов с генотипом 2, ранее получавших терапию софосбувиром в сочетании с рибавирином – рекомендуемые схемы

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- **Даклатасвир (60 мг*), принимаемый ежедневно в сочетании с софосбувиром (400 мг), с или без РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 24 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 2, вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза*, после предшествующей неэффективной терапии софосбувиром и РБВ.**
Оценка: Класс IIa, Уровень C
- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 2, вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза*, после предшествующей неэффективной терапии софосбувиром и РБВ.**
Оценка: Класс IIa, Уровень C

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатавира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Лечение пациентов с генотипом 3 без цирроза, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- **Даклатасвир (60 мг*), принимаемый ежедневно в сочетании с софосбувиром (400 мг) в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 3, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.**
Оценка: Класс I, Уровень A
- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 3, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ^f.**
Оценка: Класс I, Уровень A

* Может возникнуть необходимость увеличения или снижения дозировки даклатавира при одновременном использовании с индукторами или ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Пожалуйста, обращайтесь к инструкции по применению лекарственного препарата и разделу по [ВИЧ/ВГС-коинфекции](#) у пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии.

^f Рекомендуется тестирование на наличие замены Y93H, при выявлении данной замены следует добавить рибавирин.

Лечение пациентов с генотипом 3 с компенсированным циррозом^{*}, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые ежедневно в течение 12 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 3, с компенсированным циррозом, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень B

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг) с РБВ (ежедневно в дозировке по массе тела), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 3, с компенсированным циррозом, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень B

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

Лечение пациентов с генотипом 3 с компенсированным циррозом^{*}, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – альтернативные схемы лечения

- Даклатасвир (60 мг*), принимаемый ежедневно в сочетании с софосбувиром (400 мг) и РБВ (ежедневно в дозировке по массе тела) в течение 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 3, с компенсированным циррозом, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Лечение пациентов с генотипом 3, ранее получавших терапию софосбувиром в сочетании другими препаратами (без ингибиторов NS5A) – рекомендуемые схемы лечения

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Пациентам с ВГС генотипа 3, после предшествующей неэффективной терапии схемой, содержащей софосбувир (без ингибитора NS5A), без цирроза*, и не имеющим показаний к срочному повторному лечению, рекомендуется отложить лечение до появления данных.

Оценка: Класс IIb, Уровень C

- **Даклатасвир (60 мг*), принимаемый ежедневно в сочетании с софосбувиром (400 мг) вместе с РБВ (ежедневно в дозировке по массе тела) в течение 24 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 3, вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза*, после предшествующей неэффективной терапии (без ингибитора NS5A), которым требуется срочное повторное лечение.**

Оценка: Класс IIb, Уровень C

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazoprevira (100 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12-16 недель, с РБВ (ежедневно в дозировке по массе тела) или без РБВ, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 3, вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза*, после предшествующей неэффективной терапии (без ингибитора NS5A), которым требуется срочное повторное лечение.**

Оценка: Класс IIb, Уровень C

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ (ежедневно в дозировке по массе тела), в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 3, вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза*, после предшествующей неэффективной терапии (без ингибитора NS5A), которым требуется срочное повторное лечение.**

Оценка: Класс IIb, Уровень C

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Лечение пациентов с генотипом 4 без цирроза, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг) (ПрО), принимаемый ежедневно в течение 12 недель в сочетании с РБВ (ежедневно в дозировке по массе тела), является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 4, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.**

Оценка: Класс I, Уровень A

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 4, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.**

Оценка: Класс I, Уровень A

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazoprevira (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 4, без цирроза, с вирусологическим рецидивом**

после терапии ПЕГ-ИФН/РБВ. Пациентам с генотипом 4 с предшествующей вирусологической неудачей в ходе лечения ПЕГ-ИФН (неэффективная супрессия или прорыв), показано лечение в течение 16 недель, и к схеме лечения необходимо добавить РБВ (в дозировке по массе тела).

Оценка: Класс IIa, Уровень B

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 4, без цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

Лечение пациентов с генотипом 4 с компенсированным циррозом^{*}, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг) (ПрО), принимаемый ежедневно в течение 12 недель в сочетании с РБВ (ежедневно в дозировке по массе тела), является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 4, с компенсированным циррозом, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ †.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 4, с компенсированным циррозом, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ^{*}.

Оценка: Класс I, Уровень A

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 4, с компенсированным циррозом, с вирусологическим рецидивом после терапии ПЕГ-ИФН/РБВ. Пациентам с генотипом 4 с вирусологической неудачей в ходе терапии ПЕГ-ИФН/РБВ (неэффективная супрессия или прорыв), показано лечение в течение 16 недель, и к схеме лечения необходимо добавить РБВ (в дозировке по массе тела).

Оценка: Класс IIa, Уровень B

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ (в дозировке по массе тела) в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 4, хорошо переносящих рибавирин, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

* [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

† См. [Предупреждение](#) FDA США, касающегося применения ПрОД или ПрО у пациентов с циррозом.

Лечение пациентов с генотипом 4 с компенсированным циррозом †, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – альтернативная схема

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 24 недель, является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 4, с компенсированным циррозом, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

† [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

Лечение пациентов с генотипом 5 или 6, вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза*, ранее получавших терапию ПЕГ-ИФН/РБВ – рекомендуемые схемы

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 5 или 6, вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ

Оценка: Класс IIa, Уровень B

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 5 или 6, вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза, после предшествующей неэффективной терапии ПЕГ-ИФН/РБВ

Оценка: Класс IIa, Уровень C

Источник:

<http://www.hcvguidelines.org/full-report/retreatment-box-summary-recommendations-patients-whom-previous-treatment-has-failed>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес gepatitka@ya.ru.

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОТНОСИТЕЛЬНО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ НАЧИНАЮТ ЛЕЧЕНИЕ ВГС, НАХОДЯТСЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ЗАВЕРШИЛИ ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендуемые обследования до начала противовирусной терапии

- До начала терапии необходимо определить стадию фиброза (см. соответствующие разделы)
- До начала противовирусной терапии рекомендуется провести оценку лекарственного взаимодействия с сопутствующими препаратами
 - Пациентам необходимо разъяснить, как правильно принимать препараты (дозирование, частота приема, взаимодействие с пищей, пропущенные дозы, нежелательные явления), объяснить критическую важность приверженности, а также необходимость наблюдения и сдачи анализов крови во время и после лечения.

Следующие лабораторные испытания рекомендуется провести в течение 12 недель до начала противовирусной терапии:

- Общий анализ крови (ОАК); международное нормализованное отношение (МНО)
- Группа анализов функций печени (альбумин, общий и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза и щелочная фосфатаза)
- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ)
- Тиреотропный гормон (ТТГ) в случае использования ИФН

Следующие лабораторные испытания рекомендуется провести в любое время до начала противовирусной терапии:

- Определение генотипа и подтипа ВГС
- Количественный тест на РНК ВГС (вирусная нагрузка ВГС)
Оценка для всех рекомендаций выше: Класс I, Уровень C

- У пациентов, которым назначают ингибитор протеазы NS3 ВГС (паритапревир, симепревир, гразопревир), необходимо проверить наличие в анамнезе декомпенсированного заболевания печени и степень тяжести заболевания печени, используя классификацию Чайлд-Пью-Туркотта. Пациенты с текущим или предшествующим декомпенсированным заболеванием печени в анамнезе или с текущим баллом 7 или больше по классификации Чайлд-Пью-Туркотта не должны получать лечение, содержащее ингибиторы протеазы NS3, вследствие увеличения экспозиции и/или отсутствия данных о безопасности. Точно так же пациенты с баллом 5 или 6 по классификации Чайлд-Пью-Туркотта, у которых невозможно тщательно контролировать лабораторные или клинические симптомы во время лечения, не должны получать лечение, содержащее паритапревир/ритонавир.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Все люди, начинающие терапию ПППД, должны пройти обследование на ВГВ с помощью тестов на HBsAg, anti-HBs и anti-HBc.
Оценка: Класс IIa, Уровень В
- До начала лечения необходимо провести тест на наличие вариантов, ассоциированных с резистентностью (ВАР), в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделах по началу лечения и повторному лечению.
Оценка: Класс IIb, Уровень В

Рекомендуемое наблюдение во время противовирусной терапии

- В соответствии с клиническими показаниями во время лечения рекомендуется посещать клинику или связываться с клиникой по телефону, чтобы подтверждать соблюдение режима терапии и контролировать нежелательные явления и потенциальное лекарственное взаимодействие с недавно назначенными препаратами.
- Через 4 недели лечения и в соответствии с клиническими показаниями рекомендуется провести общий анализ крови, группу анализов функций печени, проверить уровень креатинина и расчетную скорость клубочковой фильтрации. Тест на тиреотропный гормон (ТТГ) для пациентов, получающих ИФН, рекомендуется проводить каждые 12 недель. Более частая оценка токсичного воздействия препаратов (например, ОАК для пациентов, получающих РБВ) рекомендуется в соответствии с клиническими показаниями. Пациентам, получающим элбасвир/гразопревир, необходимо проводить группу анализов функций печени на 8 неделе (а затем и на 12 неделе – в случае проведения 16-недельного лечения).
- В случае 10-кратного повышения активности аланинаминотрансферазы на неделе 4 терапию необходимо прекратить. Терапию также необходимо прекратить в случае любого повышения АЛТ менее чем в 10 раз на неделе 4, сопровождающегося слабостью, тошнотой, рвотой, желтухой, значительным повышением уровня билирубина, щелочной фосфатазы или международного нормализованного отношения. Необходим тщательный мониторинг пациентов при бессимптомном повышении АЛТ менее чем в 10 раз на неделе 4, анализ необходимо повторить на неделях 6 и 8. Если уровни стойко повышены, следует рассмотреть возможность прекращения терапии.
Оценка: Класс I, Уровень В
- Количественный тест на определение вирусной нагрузки ВГС рекомендуется проводить через 4 недели терапии и через 12 недель после завершения терапии. НЕ следует прекращать или временно прерывать противовирусную терапию, если во время лечения тест на определение уровня РНК ВГС не проводился или не доступен.

- **Количественный тест на определение вирусной нагрузки ВГС может также быть проведен в конце лечения и через 24 недели или более после завершения терапии.**
Оценка: Класс I, Уровень B
- **Пациенты с компенсированным циррозом печени†, получающие терапию на основе паритапревира/ ритонавира, должны пройти обследование на наличие клинических симптомов декомпенсированного заболевания печени (например, асцит, энцефалопатия) и биохимических признаков поражения печени с помощью группы анализов функции печени на 2 и 4 неделях лечения, и по мере необходимости в течение оставшегося периода лечения. Лечение на основе паритапревира/ритонавира необходимо прекратить, если у пациентов развивается асцит или энцефалопатия, или значительно повысился уровень прямого билирубина, АЛТ или АСТ.**
Оценка: Класс I, Уровень A
- **Для пациентов с HBsAg+ (положительный результат теста на поверхностный антиген ВГВ), не получающих супрессивную терапию в связи с ВГВ, рекомендуется мониторинг уровня ДНК ВГВ во время и сразу после окончания терапии ПППД. Следует назначить терапию против ВГВ, если выполняются условия для назначения такого лечения.**
Оценка: Класс IIa, Уровень B

† [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

Рекомендации относительно прекращения лечения из-за отсутствия эффективности

- **Если на 4-й неделе лечения обнаруживается РНК ВГС, через 2 дополнительные недели лечения (на 6-й неделе лечения) рекомендуется повторить количественный тест на определение вирусной нагрузки РНК ВГС. Если при повторном тесте на 6-й неделе (или позже) вирусная нагрузка ВГС увеличилась более чем в 10 раз ($>1 \log_{10}$ МЕ/л), рекомендуется прекратить лечение ВГС.**
- **На данный момент не определена клиническая значимость положительного результата теста на РНК ВГС на неделе 4, который остается положительным на неделе 6 или 8, но уровень РНК ВГС при этом снижается. В настоящее время не представляется возможным дать какие-либо рекомендации относительно прекращения или продления лечения.**
Оценка: Класс III, Уровень C

Наблюдение в связи с беременностью до и во время противовирусной терапии, которая включает в себя РБВ.

- **Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о необходимости избегать беременности во время получения противовирусного лечения, содержащего РБВ, и в течение 6 месяцев после прекращения приема.**
- **Мужчин-партнеров женщин детородного возраста следует предупредить о необходимости предупреждения беременности во время получения противовирусного лечения, содержащего РБВ, и в течение 6 месяцев после прекращения приема.**
Оценка: Класс I, Уровень C
- **Женщинам детородного возраста до начала лечения, включающего в себя РБВ, рекомендуется пройти сывороточный тест на беременность.**

- Поскольку безопасность лечения схемами с ПППД, не включающими в себя РБВ, во время беременности установлена не была, до начала лечения ВГС женщинам детородного возраста предлагается пройти консультацию и сывороточный тест на беременность.

Оценка: Класс I, Уровень C

- Оценку использования контрацептивов и возможной беременности для женщин детородного возраста и женщин-партнеров мужчин, получающих лечение, включающее РБВ, рекомендуется проводить в соответствующие интервалы в ходе (и в течение 6 месяцев после) лечения, включающего РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень C

Наблюдение пациентов, у которых не удалось достичь устойчивого вирусологического ответа

- Каждые 6-12 месяцев рекомендуется проводить оценку прогрессирования заболевания с помощью группы анализов функций печени, общего анализа крови и определения международного нормализованного отношения.

Оценка: Класс I, Уровень C

- Для пациентов с прогрессирующим фиброзом (стадия F3 или F4 по шкале Метамир), каждые 6 месяцев рекомендуется проходить УЗИ на наличие гепатоцеллюлярной карциномы.

Оценка: Класс I, Уровень C

- В случае цирроза печени[‡] рекомендуется пройти эндоскопическое обследование на наличие варикозного расширения вен пищевода.

Оценка: Класс I, Уровень A

- В случае появления эффективных альтернативных методов лечения рекомендуется провести обследование для назначения повторного лечения.

Оценка: Класс I, Уровень C

[‡] [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

Рекомендуемое последующее наблюдение за пациентами, у которых достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО)

- Для пациентов, у которых нет прогрессирующего фиброза (т.е. стадия F0-F2 по шкале Метамир), рекомендуется такое же последующее наблюдение, как и для людей, не инфицированных ВГС.

Оценка: Класс I, Уровень B

- Обследование на предмет возврата или рецидива ВГС рекомендуется только в том случае, если пациент продолжает подвергаться риску инфицирования ВГС, либо же если развивается необъяснимое заболевание печени. В таких случаях для диагностики следует использовать количественный тест на РНК ВГС, а не тест на антитела к ВГС.

Оценка: Класс I, Уровень A

▪

- Для пациентов с прогрессирующим фиброзом, которые достигли устойчивого вирусологического ответа, рекомендуется проходить наблюдение относительно риска развития гепатоцеллюлярной карциномы с использованием метода УЗИ с периодичностью два раза в год (т.е. стадия F3 или F4 по шкале Метамир).

Оценка: класс I, уровень C

- В случае цирроза печени[‡] рекомендуется до лечения пройти эндоскопию на наличие варикозного расширения вен. Пациенты, у которых обнаружено варикозное расширение вен, должны получать лечение и наблюдаться, как указано.

Оценка: Класс I, Уровень C

- Оценка других причин заболевания печени рекомендуется для пациентов, у которых после достижения УВО результаты печеночных проб стойко отклоняются от нормы.

Оценка: Класс I, Уровень C

[‡] [Информация по декомпенсированному циррозу приведена в соответствующем разделе.](#)

Следующие виды обследования НЕ рекомендуются во время или после терапии

- Обследование на наличие вариантов ВГС, ассоциированных с резистентностью, во время или после терапии НЕ рекомендуется

Оценка: Класс IIb, Уровень C

Контроль ВГС во время химиотерапии и иммунодепрессивной терапии

- Проспективное обследование на предмет рецидива ВГС среди пациентов, которые достигли устойчивого вирусологического ответа и получают иммунодепрессивную терапию (например, системные кортикостероиды, антиметаболиты, химиотерапия и т.д.) обычно НЕ рекомендуется.

Оценка: Класс III, Уровень C

Не рекомендуется

Следующие схемы НЕ рекомендуются при беременности.

- Лечение, включающее РБВ, НЕ рекомендуется во время беременности или для женщин, которые не могут или не желают использовать соответствующую контрацепцию, включая тех, кто получает РБВ, или тех, кто является сексуальными партнерами пациентов мужского пола, которые получают РБВ.
Оценка: Класс III, Уровень С
- Пациенты женского пола, которые получали РБВ, и сексуальные партнеры пациентов мужского пола, которые получали РБВ, должны отказаться от беременности в течение минимум 6 месяцев после прекращения приема РБВ.
Оценка: Класс III, Уровень В

Данный документ изменен 12 апреля 2017 года.

Источник:

<http://www.hcvguidelines.org/full-report/monitoring-box-summary-recommendations-monitoring-patients-who-are-starting-hcv>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес hepatitka@ya.ru.

Перечень рекомендаций для пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, которые получают лечение ВГС согласно генотипу

Рекомендации относительно взаимодействия препаратов для лечения ВГС с антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ

Приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- Перевод с/на антиретровирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции при необходимости должен происходить в консультации с практикующим специалистом по ВИЧ. Относительно комбинаций антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ и противовирусных препаратов прямого действия для лечения ВГС, которые не указаны ниже, рекомендуется проконсультироваться со специалистом.
Оценка: Класс I, Уровень А
- Даклатасвир при использовании в комбинации с другими противовирусными препаратами:
 - Даклатасвир требует коррекции дозы с атазанавиром, усиленным ритонавиром (снижение до 30 мг в день), и эфавирензом или этравиринем (увеличение до 90 мг в день).
Оценка: Класс IIa, Уровень В
- Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира / grazопревира, принимаемый ежедневно:
 - Элбасвир/гразопревир должен использоваться с антиретровирусными препаратами, с которыми он не имеет клинически значимых взаимодействий: абакавир, эмтрицитабин, энфувиртид, ламивудин, ралтегравир, долутегравир, рилпивирин и тенофовир.
Оценка: Класс IIa, Уровень В
- Симепревир при использовании в комбинации с другими противовирусными препаратами: Симепревир должен использоваться с антиретровирусными препаратами, с которыми он не имеет клинически значимых взаимодействий: абакавир, эмтрицитабин, энфувиртид, ламивудин, маравирок, ралтегравир (и, вероятно, долутегравир), рилпивирин и тенофовир.
Оценка: Класс IIa, Уровень В

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами велпатасвира (100 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно:
 - Велпатасвир/софосбувир может использоваться с большинством антиретровирусных препаратов, кроме эфавиренза и этравирина. Поскольку велпатасвир повышает уровни тенофовира, при совместном приеме тенофовира дизопроксил фумарата и софосбувира/велпатасвира следует проводить обследование на расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Софосбувир/велпатасвир не следует назначать пациентам, у которых показатель СКФ ниже 60 мл/мин. В группе 56 пациентов с СКФ выше 60 мл/мин совместное использование тенофовира дизопроксил фумарата с ритонавиром или кобицистатом не привело к почечной токсичности. Во время лечения рекомендуется наблюдение функции почек. Тенофовира алафенамид (ТАФ) может быть альтернативой тенофовира дизопроксил фумарату во время лечения велпатасвиром/софосбувиром для пациентов, которые принимают кобицистат или ритонавир в составе антиретровирусной терапии.

Оценка: Класс IIa, Уровень B

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно:
 - Ледипасвир/софосбувир может использоваться с большинством антиретровирусных препаратов. Поскольку ледипасвир повышает уровни тенофовира, при совместном приеме тенофовира дизопроксил фумарата и ледипасвира/софосбувира следует проводить обследование на предмет расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Софосбувир/ледипасвир не следует назначать пациентам с показателем СКФ ниже 60 мл/мин. Поскольку этот эффект усиливается при использовании тенофовира дизопроксил фумарата вместе со схемой лечения, усиленной ритонавиром или кобицистатом, необходимо избегать использования ледипасвира в такой комбинации (до появления новых данных), кроме случаев, когда нет возможности изменить схему лечения антиретровирусными препаратами и есть необходимость начинать лечение ВГС безотлагательно. Тенофовира алафенамид (ТАФ) может быть альтернативой тенофовиру дизопроксил фумарату во время лечения ледипасвиром/софосбувиром для пациентов, которые принимают кобицистат или ритонавир.

Оценка: Класс IIa, Уровень C

- При использовании комбинаций, которые, как ожидается, повысят уровни тенофовира, рекомендуется проводить оценку нефротоксичности тенофовира до начала и в процессе лечения.

Оценка: Класс IIa, Уровень C

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг) плюс дасабувир (250 мг) два раза в день, принимаемые ежедневно (паритапревир/ритонавир/омбитасвир плюс дасабувир, или ПрОД):
 - Паритапревир/ритонавир/омбитасвир в сочетании с дасабувиром должны использоваться с антиретровирусными препаратами, с которыми они не имеют клинически значимых взаимодействий: атазанавир, долутегравир, эмтрицитабин, энфувиртид, ламивудин, ралтегравир и тенофовир.
 - Дозу ритонавира, используемого для усиления ингибиторов протеазы ВИЧ, возможно, придется скорректировать (или приостановить прием), при назначении с паритапревиром/ритонавиром/омбитасвиром в сочетании с дасабувиром, а затем возобновить после завершения лечения ВГС. Ингибитор протеазы ВИЧ необходимо принимать в то же время, что и комбинацию с фиксированной дозой для лечения ВГС.

Оценка: Класс IIa, Уровень C

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- Пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС должны получать такие же схемы для начала лечения ВГС и при повторном лечении ВГС, как и пациенты без ВИЧ, с учетом потенциального взаимодействия с антиретровирусными препаратами (см. [Начало лечения ВГС](#) и [Повторное лечение пациентов после предшествующей неэффективной терапии](#)).

Оценка: Класс I, Уровень B

- Даклатасвир (в необходимой дозе, см. выше) плюс софосбувир (400 мг), принимаемые ежедневно с или без РБВ (см. [Начало лечение инфекции ВГС](#) и [Повторное лечение пациентов после предшествующей неэффективной терапии](#)), являются рекомендуемой схемой лечения в случаях, когда схему лечения антиретровирусными препаратами нельзя изменить для сочетания с альтернативными схемами ППД для лечения ВГС.

Оценка: Класс I, Уровень B

Не рекомендуется

Следующие схемы не рекомендуются или не должны использоваться для лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС

- НЕ рекомендуется прерывать лечение антиретровирусными препаратами для начала лечения ВГС.

Оценка: Класс III, Уровень A

- Гразопревир/элбасвир НЕ следует использовать с кобицистатом, эфавирензом, этравирином, невирапином или любым ингибитором протеазы ВИЧ

Оценка: Класс III, Уровень B

- Софосбувир/велпатасвир НЕ следует использовать с эфавирензом, этравирином или невирапином

- Оценка: Класс III, Уровень B

- Схемы с софосбувиром НЕ следует использовать с типранавиром.

Оценка: Класс III, Уровень B

- Паритапревир/ритонавир/омбитасвир плюс дасабувир НЕ следует использовать с дарунавиром, эфавирензом, лопинавиром, усиленным ритонавиром, типранавиром, усиленным ритонавиром, этравирином, невирапином, кобицистатом или рилпивирином.

Оценка: Класс III, Уровень B

- Паритапревир/ритонавир/омбитасвир с дасабувиром или без дасабувира НЕ следует использовать для лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, которые не получают антиретровирусную терапию.

Оценка: Класс III, Уровень B

- РБВ НЕ следует использовать с диданозином, ставудином или зидовудином.

Оценка: Класс III, Уровень B

- Симепревир НЕ следует использовать с кобицистатом, эфавирензом, этравирином, невирапином, или любым ингибитором протеазы ВИЧ.
Оценка: Класс III, Уровень В

Следующие схемы лечения НЕ рекомендуются для пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

- Курсы лечения менее 12 недель, например, прием ледипасвира/софосбувира в течение 8 недель.
Оценка: Класс IIb, Уровень С

Изменения от 12 апреля 2017 года

Источник URL:

<http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-hivhcv-coinfection-box-summary-recommendations-hivhcv>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес gepatitka@ya.ru.

ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ

Рекомендация для всех пациентов с ВГС с декомпенсированным циррозом.

- Пациенты с ВГС с декомпенсированным циррозом (нарушение функции печени средней или тяжелой степени; класс В или С по классификации Чайлда-Туркотта-Пью (ЧТП)) должны направляться к врачу-специалисту по данной патологии (наилучший вариант – в центр трансплантации печени)
Оценка: Класс I, Уровень C

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6, с декомпенсированным циррозом (нарушение функции печени средней или тяжелой степени; класс В или С по классификации ЧТП), являющихся или не являющихся кандидатами на трансплантацию печени, включая категорию пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой.

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ в низкой начальной дозировке (600 мг, увеличивают при переносимости) в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, 4, 5 или 6, с декомпенсированным циррозом.
Оценка: Класс I, Уровень A •

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг) с рибавирином, назначаемым в зависимости от массы тела^{||}, принимаемые ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, 4, 5 или 6, с [декомпенсированным циррозом](#) .**

Оценка: Класс I, Уровень A ♦

- **Даклатасвир (60 мг*) в сочетании с софосбувиром (400 мг) вместе с рибавирином (РБВ) в низкой начальной дозировке (600 мг, увеличивают при переносимости), принимаемые ежедневно в течение 12 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1 или 4, с [декомпенсированным циррозом](#) .**

Оценка: Класс I, Уровень B

|| Низкая начальная доза рибавирина (600 мг) рекомендуется для пациентов с циррозом класса C по классификации ЧТП.

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

• Данные по генотипу 6 получены только в отношении пациентов с компенсированным циррозом.

♦ Данные по генотипам 5 и 6 получены в группах с небольшим количеством пациентов с компенсированным циррозом

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6, с [декомпенсированным циррозом](#) с противопоказаниями к РБВ

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг), принимаемый ежедневно в течение 24 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6 с [декомпенсированным циррозом](#) с противопоказаниями к РБВ.**

Оценка: Класс I, Уровень A ♦

- **Даклатасвир (60 мг*) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые ежедневно в течение 24 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с [декомпенсированным циррозом](#) с противопоказаниями к РБВ.**

Оценка: Класс II, Уровень C

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг)/софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 24 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с [декомпенсированным циррозом](#) с противопоказаниями к РБВ.**

Оценка: Класс II, Уровень C •

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

• Данные по генотипу 6 получены только в отношении пациентов с компенсированным циррозом

♦ Данные по генотипам 5 и 6 получены в группах с небольшим количеством пациентов с компенсированным циррозом

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 1, 4, 5 и 6, с декомпенсированным циррозом, после предшествующего неэффективного лечения на основе софосбувира или ингибитора NS5A

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ в низкой начальной дозировке (600 мг, увеличивают при переносимости) в течение 24 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6 с декомпенсированным циррозом после неэффективного лечения на основе софосбувира.

Оценка: Класс II, Уровень С •

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг)/велпатасвира (100 мг) с РБВ ^{||} по массе тела, принимаемый в течение 24 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 1,4,5 или 6, с декомпенсированным циррозом, после неэффективного лечения на основе софосбувира или ингибитора NS5A.

Оценка: Класс I, Уровень С

^{||} Низкая начальная доза рибавирина (600 мг) рекомендуется для пациентов с циррозом класса С по классификации ЧТП.

• Данные по генотипу 6 получены только в отношении пациентов с компенсированным циррозом.

♦ Данные по генотипам 5 и 6 получены в группах с небольшим количеством пациентов с компенсированным циррозом

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 2 или 3, с декомпенсированным циррозом (нарушение функции печени средней или тяжелой степени; класс В или С по классификации ЧТП), являющихся или не являющихся кандидатами на трансплантацию печени, включая категорию пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) / велпатасвира (100 мг) с РБВ по массе тела, принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией генотипа 2 или 3, с декомпенсированным циррозом, являющихся или не являющихся кандидатами на трансплантацию печени, включая категорию пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой

Оценка: Класс I, Уровень А

- Даклатасвир (60 мг*) в сочетании с софосбувиром (400 мг) вместе с РБВ в низкой начальной дозировке (600 мг, увеличивают при переносимости), принимаемые ежедневно в течение 12 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС генотипа 2 или 3, с декомпенсированным циррозом, являющихся или не являющихся кандидатами на трансплантацию печени, включая категорию пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой.

Оценка: Класс II, Уровень В

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатасвира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома Р450 3А/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по коинфекции ВИЧ/ВГС при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Не рекомендуется

Следующие схемы не рекомендуются или не должны использоваться для лечения пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В и С)

- **Схемы, содержащие симепревир**
Оценка: Класс III, Уровень В
- **Схемы, содержащие паритапревир**
Оценка: Класс III, Уровень В
- **Схемы, содержащие гразопревир/элбасвир**
- Оценка: Класс III, Уровень С

Изменения от 12 апреля 2017 г.

Источник:

<http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-cirrhosis-box-summary-recommendations-patients-decompensated>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес gepatitka@ya.ru.

Перечень рекомендаций для пациентов с рецидивом ВГС инфекции после трансплантации печени

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов, ранее получавших и не получавших терапию, с инфекцией ВГС аллотрансплантата генотипа 1 или 4, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- **Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг) принимаемый ежедневно в сочетании с РБВ (дозировка по массе тела) в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 1 или 4, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом.**
Оценка: Класс I, Уровень А
- **Даклатасвир (60 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые вместе с РБВ в низкой начальной дозировке (600 мг, увеличивают при переносимости) ежедневно в течение 12 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 1 или 4, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом.**
Оценка: Класс I, Уровень В

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов, ранее не получавших терапию, с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 1 или 4, с компенсированным циррозом печени, с противопоказаниями к РБВ

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг), принимаемый ежедневно в течение 24 недель, является рекомендуемой схемой лечения для пациентов, ранее не получавших терапию, с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 1 или 4, с компенсированным циррозом печени и противопоказаниями к РБВ.

Оценка: Класс I, Уровень B

- Даклатасвир (60 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые ежедневно в течение 24 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 1 или 4, с компенсированным циррозом печени и противопоказаниями к РБВ.

Оценка: Класс II, Уровень C

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов, ранее получавших и не получавших терапию, реципиентов печени, с декомпенсированным циррозом (класс B или C по классификации Чайлда-Туркотта-Пью (ЧТП)), с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 1 или 4.

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг) в сочетании с РБВ в низкой начальной дозировке (600 мг, увеличивают при переносимости), принимаемый ежедневно в течение 12 недель, является рекомендуемой схемой лечения для реципиентов печени с декомпенсированным циррозом (класс B или C по классификации ЧТП), с ВГС инфекцией аллотрансплантата генотипа 1 или 4.

Оценка: Класс I, Уровень B

Альтернативные схемы лечения для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 1, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом

- Софосбувир (400 мг) в сочетании с симепревиrom (150 мг), а также с или без РБВ (ежедневно по массе тела), принимаемые ежедневно в течение 12 недель, являются альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС инфекцией аллотрансплантата генотипа 1, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом.

Оценка: Класс I, Уровень B

Альтернативные схемы лечения для пациентов с ВГС инфекцией аллотрансплантата генотипа 1, включая категорию пациентов с фиброзом печени на ранней стадии (по шкале METAVIR стадия F0-F2)

- Комбинированный препарат с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг), принимаемый ежедневно в течение 24 недель в сочетании с дасабувиром (250 мг), принимаемым ежедневно два раза в день, и РБВ (ежедневно по массе тела), является альтернативной схемой лечения для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 1, с фиброзом печени на ранней стадии (по шкале METAVIR, стадия F0-F2)

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов, ранее получавших и не получавших терапию, с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 2, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом.

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке

- Даклатасвир (60 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые вместе с РБВ в низкой начальной дозировке (600 мг, увеличивают при переносимости) ежедневно в течение 12 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 2, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом.
Оценка: Класс II, Уровень A
- Софосбувир (400 мг) в сочетании с РБВ (по массе тела), принимаемые ежедневно в течение 24 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 2, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом
Оценка: Класс II, Уровень C

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов, ранее получавших и не получавших терапию, с ВГС инфекцией аллотрансплантата генотипа 2, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом, с противопоказаниями к РБВ

- Даклатасвир (60 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые ежедневно в течение 24 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 2, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом и противопоказаниями к РБВ.
Оценка: Класс II, Уровень C

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов, ранее получавших и не получавших терапию, реципиентов трансплантации печени, с декомпенсированным циррозом (класс B или C по классификации Чайлда-Туркотта-Пью (ЧТП)), с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 2

- Софосбувир (400 мг) в сочетании с РБВ (начальная дозировка 600 мг в сутки, ежемесячно увеличивают при переносимости на 200 мг в сутки до дозировки по массе тела), принимаемые ежедневно в течение 24 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для реципиентов трансплантата печени, с декомпенсированным циррозом (класс B или C по классификации ЧТП), с ВГС инфекцией аллотрансплантата генотипа 2.
Оценка: Класс II, Уровень C

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов, ранее получавших и не получавших терапию, с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 3, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом.

- Даклатасвир (60 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), вместе с РБВ в низкой начальной дозировке (600 мг, увеличивают при переносимости), принимаемые ежедневно в течение 12 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 3, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом.

Оценка: Класс II, Уровень А

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов, ранее получавших и не получавших терапию, с ВГС инфекцией аллотрансплантата генотипа 3, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом, с противопоказаниями к РБВ.

- Даклатасвир (60 мг) в сочетании с софосбувиром (400 мг), принимаемые ежедневно в течение 24 недель, являются рекомендуемой схемой лечения для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата генотипа 3, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом и противопоказаниями к РБВ.

Оценка: Класс II, Уровень С

Следующие схемы лечения не рекомендуются для пациентов с ВГС-инфекцией аллотрансплантата, включая категорию пациентов с компенсированным циррозом

- **Схемы лечения, основанные на применении grazoprevira и elbasvira**

Оценка: Класс III, Уровень С

Следующие схемы лечения не рекомендуются для пациентов с декомпенсированным циррозом, с ВГС инфекцией аллотрансплантата.

- **Схемы лечения, содержащие симепревир**

Оценка: Класс III, Уровень В

- **Комбинированные препараты с фиксированными дозами паритапревира, ритонавира и омбитасвира в сочетании с дасабувиром или РБВ или без них.**

Оценка: Класс III, Уровень В

- **Схемы лечения, основанные на применении grazoprevira и elbasvira**

Оценка: Класс III, Уровень С

Изменения от 6 июля 2016 г.

Источник:

<http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-post-liver-transplantation-box-summary-recommendations>
<http://www.hcvguidelines.org/node/80>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес gepatitka@ya.ru.

Перечень рекомендаций для пациентов с почечной недостаточностью, в том числе с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин.) или терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), нуждающиеся в гемодиализе или перитонеальном диализе

Рекомендуемые коррекции дозы у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью

- Для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (СКФ 30 мл/мин - 80 мл/мин.) коррекция дозы не требуется, если применяется даклатасвир (60 мг*), комбинация фиксированных доз ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг) или комбинация фиксированных доз паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг) с (или без – для инфекции ВГС генотипа 4) принимаемой два раза в день дозой дасабувира (250 мг), комбинация симепревира или софосбувира для лечения или повторного лечения инфекции ВГС у пациентов с соответствующими генотипами.

Оценка: Класс I, Уровень A

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, в том числе с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин.) или в терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD)

Рекомендуемые схемы лечения приведены в группах по уровню доказательности, а затем в алфавитном порядке.

- Для пациентов с инфекцией генотипа 1a или 1b или 4 и уровнем СКФ ниже 30 мл/мин., для которых срочно требуется лечение, рекомендуемая схема – комбинация с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) / grazопревира (100 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель.

Оценка: Класс I, Уровень B

- Для пациентов с инфекцией генотипа 1b и уровнем СКФ ниже 30 мл/мин., для которых срочно требуется лечение, рекомендуемая схема – комбинация с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель в комбинации с принимаемой два раза в день дозой дасабувира (250 мг).

Оценка: Класс IIb, Уровень B

- Для пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2, 3, 5 или 6 и уровнем СКФ ниже 30 мл/мин., для которых срочно требуется лечение, рекомендуемая схема – ПЕГ-ИФН и регулируемая доза РБВ** 200 мг ежедневно.

Оценка: Класс IIb, Уровень B

* Может потребоваться увеличение или снижение дозы даклатавира при одновременном приеме с индукторами и ингибиторами цитохрома P450 3A/4 соответственно. Необходимо сверяться с инструкцией по применению и разделом по [коинфекции ВИЧ/ВГС](#) при лечении пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

** При лечении данной группы пациентов следует соблюдать осторожность из-за потенциального риска развития гемолитической анемии из-за нарушения функций почек. Рибавирин следует назначать только пациентам с исходной концентрацией гемоглобина выше 10 г/дЛ.

Альтернативная схема для пациентов с инфекцией генотипа 1a с уровнем СКФ ниже 30 мл/мин.

- Для инфекции ВГС генотипа 1a применяется альтернативная схема: комбинация с фиксированными дозами паритапревира (150 мг) / ритонавира (100 мг) / омбитасвира (25 мг), принимаемая ежедневно в течение 12 недель с дасабувиром (250 мг), принимаемым два раза в день, и РБВ в сокращенных дозах (200 мг в день**).

Оценка: Класс IIb, Уровень B

** При лечении данной группы пациентов следует соблюдать осторожность из-за потенциального риска развития гемолитической анемии из-за нарушения функций почек. Рибавирин следует назначать только пациентам с исходной концентрацией гемоглобина выше 10 г/дЛ.

Изменения внесены 12 апреля 2017 года.

Источник:

<http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-renal-impairment-box-summary-recommendations-patients-renal>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес hepatitka@ya.ru.

Рекомендации по диагностике и лечению острой инфекции ВГС

Рекомендуемые обследования для диагностики острой инфекции ВГС

- Анализ на антитела к ВГС и определение РНК ВГС рекомендуются, если подозревается острая инфекция ВГС на основании контакта, клинической картины или повышенных уровней аминотрансферазы ([см. Рисунок](#)).
Оценка: Класс I, Уровень C

Рекомендации по лечению и мониторингу острой инфекции ВГС

- Регулярный лабораторный мониторинг рекомендуется при постановке диагноза острая инфекция ВГС. Мониторинг РНК ВГС (например, каждые 4 - 8 недель) в течение от 6 до 12 месяцев также рекомендуется для определения спонтанного клиренса инфекции ВГС или персистенции инфекции.
Оценка: Класс I, Уровень B
- Для пациентов с острой инфекцией ВГС рекомендуется консультирование, чтобы избежать гепатотоксических воздействий, в том числе употребления гепатотоксических лекарственных средств (например, парацетамола) и алкоголя, и чтобы снизить риск передачи ВГС другим лицам.
Оценка: Класс I, Уровень C
- Направление к медицинскому специалисту-наркологу рекомендуется для пациентов с острой инфекцией ВГС, употребляющих алкоголь или наркотики.
Оценка: Класс I, Уровень B

Рекомендуемое лечение для пациентов с острой инфекцией ВГС

- Если практикующий врач и пациент приняли решение о том, что откладывание лечения является приемлемым, рекомендуется мониторинг на предмет спонтанного клиренса в течение минимум 6 месяцев. Если принято решение начать лечение после 6 месяцев, рекомендуется терапия по тем же принципам, что и для хронического гепатита С (См. [Начало лечения инфекции ВГС](#)).

Оценка: Класс IIa, Уровень С

- Если принято решение начать лечение в течение периода острой инфекции, рекомендуется мониторинг РНК ВГС в течение, по меньшей мере, от 12 до 16 недель перед началом лечения, чтобы учесть возможность спонтанного клиренса.

Оценка: Класс IIa, Уровень С

Рекомендуемые схемы лечения для пациентов с острой инфекцией ВГС

- Благодаря высокой эффективности и безопасности схемы терапии, рекомендуемые для лечения хронической инфекции ВГС, рекомендуются и для острой инфекции.

Оценка: Класс IIa, Уровень С

Следующие меры не рекомендуются для лечения острой инфекции ВГС

- Профилактика с использованием противовирусной терапии перед контактом или после контакта не рекомендуется.

Оценка: Класс III, Уровень С

- Лечение не рекомендуется для пациентов, у которых произошел спонтанный клиренс инфекции ВГС.

Оценка: Класс III, Уровень С

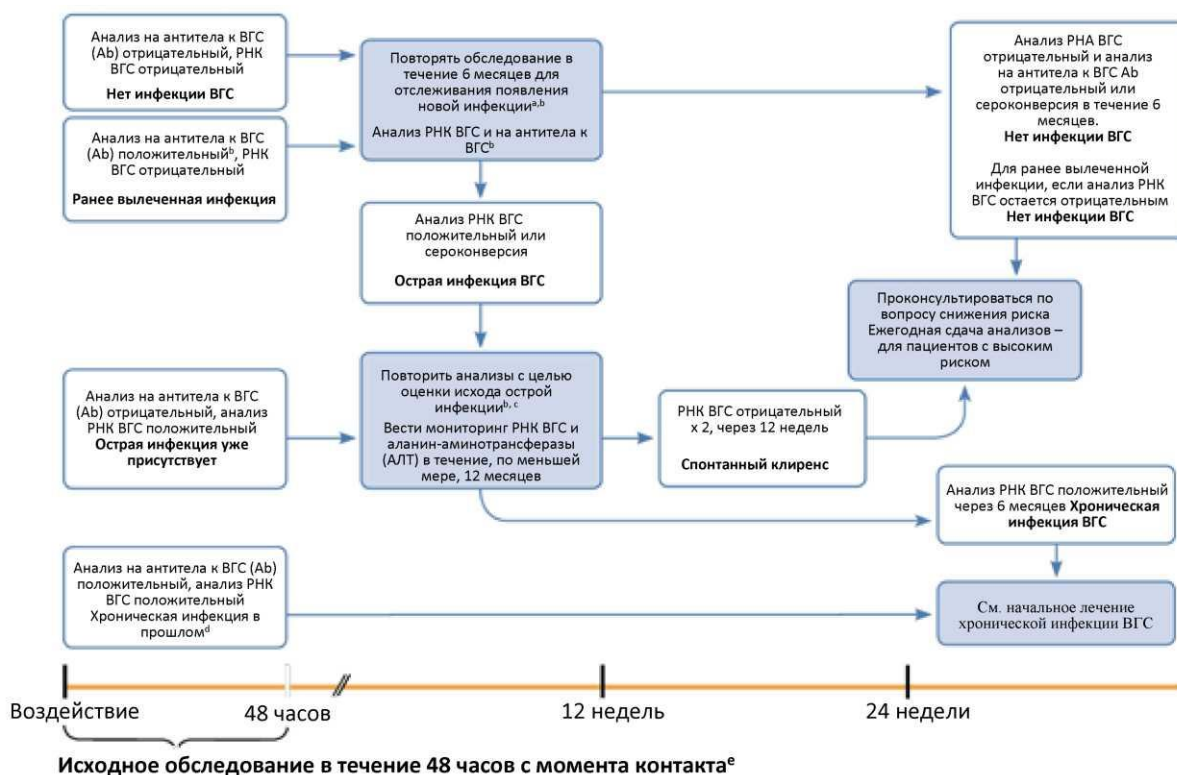
Изменения от 6 июля 2016 г.

Источник URL: <http://www.hcvguidelines.org/full-report/acute-box-recommendations-management-acute-hcv-infection>

Данный текст является неофициальным переводом рекомендаций по диагностике и лечению вирусного гепатита С Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Общества по изучению инфекционных заболеваний Америки (IDSA). Перевод выполнен при поддержке проекта «Гепатитка» и «Коалиции по готовности к лечению» исключительно для некоммерческих ознакомительных целей. Актуальный оригинальный текст рекомендаций публикуется на сайте <http://hcvguidelines.org/full-report-view> и регулярно обновляется. Текущая редакция – на 1 мая 2017 года. В случае любых сомнений рекомендуется обращаться к тексту оригинала. В конце каждого документа приведена ссылка на соответствующую страницу оригинального текста на сайте. О неточностях в переводе просьба сообщать на адрес hepatitka@ya.ru.

Алгоритм обследования при четко распознанном контакте с вирусом гепатита С (ВГС)

Рисунок. Алгоритм обследования при четко распознанном контакте с вирусом гепатита С (ВГС)³



^a Часто отсутствует четко распознанный контакт, или поступление в медицинское учреждение происходит с желтухой или повышением печеночных ферментов. В этих случаях нельзя выполнить исходное обследование и диагноз «острая инфекция» является более спорным (см. текст).

^b Повторный анализ на антитела (Ab) к ВГС не требуется, если он положительный при исходном обследовании. Частоту анализа можно регулировать, исходя из целей контроля инфекции (например, анализ раз в месяц, чтобы выявить и лечить острую инфекцию).

^c Некоторые проводят лечение после ожидания спонтанного клиренса в течение от 8 недель до 12 недель (см. текст). Польза противовирусной терапии ВГС или терапии на основе ИФН (альтернативная) в течение 12 недель острой инфекции состоит в том, что можно снизить риск передачи другим лицам (например, среди употребляющих инъекционные наркотики или хирургов), предупредить серьезные осложнения (например, цирроз на фоне острой инфекции ВГС) и минимизировать возможность утраты связи с пациентом.

^d Если были дополнительные контакты в течение предыдущих 6 месяцев, пациент с новым диагнозом, имеющий положительные анализы РНК ВГС и на антитела к ВГС, может все еще оставаться в фазе острой инфекции. Симптомы, высокий уровень АЛТ или колебания концентрации вируса могут помочь отличить острую инфекцию ВГС от хронической инфекции ВГС.

^e Исходное обследование должно проводиться в течение 48 часов с момента контакта, чтобы определить текущий статус инфекции: РНК ВГС, антитела к ВГС и АЛТ.

Источник URL: <http://www.hcvguidelines.org/full-report/acute-figure-testing-algorithm-discrete-recognized-hepatitis-c>

Перевод не является официальным и был осуществлен при технической поддержке "Коалиции по готовности к лечению" и некоммерческого проекта "Гепатитка"

