

ELSEVIER

ЖУРНАЛ ГЕПАТОЛОГИИ

**Рекомендации Европейской ассоциации по
изучению болезней печени (EASL)
по лечению гепатита С 2015**

ИЮЛЬ 2015



Рекомендации EASL по лечению гепатита С (2015)

Краткая версия

Содержание

1. Диагностика острого и хронического гепатитов С
2. Скрининг хронического гепатита С
3. Цели и конечные точки лечения ХГС
4. Оценка до начала терапии
5. Показания к лечению: кого следует лечить?
6. Лекарственные взаимодействия
7. Лечение хронического гепатита С, в т. ч. у пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом (класса А по шкале Чайлд-Пью)
 - Лечение 1-го генотипа ХГС-инфекции*
 - Лечение 2-го генотипа ХГС-инфекции*
 - Лечение 3-го генотипа ХГС-инфекции*
 - Лечение 4-го генотипа ХГС-инфекции*
 - Лечение 5-го или 6-го генотипа ХГС-инфекции*
8. Мониторинг лечения
 - Мониторинг эффективности лечения Правила прекращения (бесполезность) лечения Мониторинг безопасности лечения*
 - Мониторинг лекарственных взаимодействий*
9. Мероприятия по улучшению приверженности к лечению
10. Наблюдение пациентов, достигших УВО, после окончания лечения
11. Повторное лечение пациентов с неустойчивым вирусологическим ответом
12. Лечение пациентов с тяжелыми поражениями печени
 - Пациенты с декомпенсированным циррозом без показания к трансплантации печени*
 - Пациенты с ГЦК без показания к трансплантации печени*
 - Пациенты с показанием к трансплантации печени*
 - Рецидив после трансплантации печени*
13. Лечение специальных групп
 - Коинфекция ВИЧ*
 - Проявления хронического гепатита С, опосредованные иммунным комплексом*
 - Гемодиализные пациенты*
 - Реципиенты трансплантатов солидных органов (за исключением печени)*
 - Лица, активно употребляющие наркотики, и пациенты, получающие заместительную терапию*
 - Гемоглобинопатии*
 - Кровотечения*
14. Наблюдение пациентов, не получавших лечения, и пациентов с неэффективным лечением
15. Лечение острого гепатита С
16. Конфликт интересов

17. Таблицы

Таблица 1. Применявшаяся степень доказательности (адаптировано из системы GRADE)

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

Таблица 3. Препараты для лечения ХГС, одобренные в Европейском Союзе в 2015 г.

Таблица 4А. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов антиретровирусной терапии ВИЧ

Таблица 4А. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и нелегальных рекреационных наркотических средств.

Таблица 4С. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и нелегальных рекреационных наркотических средств.

Таблица 4D Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратами, воздействующими на центральную нервную систему

Таблица 4Е. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях

Таблица 4F. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и иммуносупрессантов

Таблица 5. Рекомендации по лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С без цирроза, включая пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, и пациентов, не ответивших на лечение на основе PegIFN-α и рибавирина.

Таблица 6. Рекомендации по лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С и компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью), включая пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, и пациентов, не ответивших на лечение на основе PegIFN-α и рибавирина.

Таблица 7. Рекомендации по повторному лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С, не достигших УВО в результате предыдущей противовирусной терапии с применением одного или нескольких противовирусных препаратов прямого действия.

Бюро Европейской ассоциации
по изучению болезней печени
(EASL)

7 rue Daubin, 1203 Женева, Швейцария

Тел.: (+41)228070367

Факс: (+41) 22510 24 00

e-mail: easloffice@easloffice.eu

Координатор: Жан-Мишель Павлотски (Jean-Michel Pawlotsky)

Члены комиссии:

Алесслио Аremo (Alessio Aghemo, руководящий совет EASL)

Дэвид Блэк (David Back)

Джофффри Душейко (Geoffrey Dusheiko)

Ксавьер Форнс (Xavier Forns)

Массимо Пуоти (Massimo Puoti)

Кристоф Саррацин (Christoph Sarrazin)

Введение

Вирус гепатита С (Hepatitis C virus, ХГС) является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Результаты продолжительного воздействия ХГС могут варьироваться от минимальных изменений до выраженного фиброза и цирроза с или без гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Количество хронически инфицированных лиц в мире составляет около 160 миллионов, но большинство из них не знает о своей болезни. Внедрение расширенных критериев для скрининга ХГС является предметом крупных дебатов между различными заинтересованными сторонами. За последние два десятилетия существенно продвинулась вперед лечебная работа с пациентами, страдающими заболеваниями печени, ассоциированными с ХГС. Эти подвижки происходят благодаря улучшению понимания патофизиологии заболевания, усовершенствованию диагностических процедур и улучшению терапии и профилактики. Данные рекомендации по лечению гепатита С, разработанные EASL, предназначены для содействия врачам и другим работникам здравоохранения, а также пациентам и заинтересованным лицам, в процессе принятия клинического решения. В них описываются оптимальные варианты ведения пациентов с острыми и хроническими инфекциями, ассоциированными с ХГС. Данные рекомендации распространяются на препараты, которые были разрешены к применению в Европейском Союзе на момент публикации.

1. Диагностика острого и хронического гепатитов С

- Определение антител к HCV является диагностической пробой первой линии при HCV инфекции (A1)
- В случае подозрения на острый гепатит С или у пациентов с ослабленным иммунитетом проба на РНК HCV должна быть частью первоначальной оценки (A1)
- Если обнаруживаются антитела к HCV, РНК HCV должна определяться посредством чувствительного молекулярного метода (A1)
- Пациенты, положительные по анти-HCV и отрицательные по РНК HCV, подлежат повторному тестированию на РНК HCV спустя 3 месяца для подтверждения выздоровления (A1)

2. Скрининг хронического гепатита С

- Скрининг ХГС должен быть рекомендован для целевых популяций, определяемых исходя из местной эпидемиологии инфекции ХГС, в идеальном случае в рамках государственных программ (A1)
- Скрининг ХГС должен основываться на определении ХГС антител (A1)
- В целях содействия скринингу ХГС антител и улучшения доступа к лечению вместо классического иммуноферментного анализа возможно использование быстрых диагностических тестов (B1)
- Если обнаруживаются антитела к HCV, РНК HCV должна определяться посредством чувствительного молекулярного метода для выявления пациентов с текущей инфекцией (A1)

3. Цели и конечные точки лечения ХГС

- Целью лечения является элиминация ХГС-инфекции для предотвращения цирроза печени, декомпенсации цирроза, ГЦК, тяжелых внепеченочных проявлений и смерти (A1)
- Конечной точкой лечения является неопределяемость РНК HCV при определении чувствительным методом (<15 МЕ/мл) через 12 недель (УВО 12) и 24 недели (УВО 24) после завершения лечения (A1)
- У пациентов с выраженным фиброзом и циррозом элиминация HCV снижает скорость декомпенсации и может уменьшить, хотя и не исключает, вероятность развития ГЦК. У таких пациентов наблюдение за ГЦК должно быть продолжено после элиминации ХГС (A1)
- У пациентов с декомпенсированным циррозом элиминация ХГС снижает необходимость трансплантации печени. Влияние элиминации ХГС на среднесрочную и долгосрочную выживаемость у таких пациентов неизвестно (B2)

4. Оценка до начала терапии

- Следует установить причинно-следственную связь между ХГС-инфекцией и заболеванием печени (A1)
- Необходимо оценить влияние сопутствующих заболеваний на прогрессирование поражения печени и принять соответствующие корректирующие меры (A1)
- До начала терапии должна быть оценена тяжесть поражения печени. Выявление пациентов с циррозом особенно важно, поскольку прогноз у них подвержен изменению, и схема лечения может быть адаптирована (A1)
- Первоначально стадии фиброза могут быть оценены неинвазивными методами, биопсия печени предназначена для случаев, где есть сомнения или подозревается дополнительная этиология (A1)
- Обнаружение и количественное определение РНК ХГС должны быть выполнены чувствительным методом с нижним пределом обнаружения <15 МЕ/мл (A1)
- Генотип ХГС и подтип 1-го генотипа (1a/1b) должен определяться до начала лечения и будет обуславливать выбор терапии (A1)
- Определение *IL28B* не является необходимым условием для лечения гепатита С новыми противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) (A1)
- Тестирование на резистентность к ХГС не следует производить перед лечением, так как у пациентов как без, так и с определяемыми количествами резистентных вариантов при секвенировании популяций до начала лечения наблюдается очень высокая частота УВО (за исключением пациентов, инфицированных подтипом 1a, получающих комбинацию PegIFN-α, рибавирин и симепревира) (A1)

5. Показания к лечению: кого следует лечить?

- Всех пациентов с компенсированным или декомпенсированным хроническим поражением печени, вызванным ХГС, как получавших, так и не получавших лечение ранее, следует рассматривать как кандидатов на лечение (A1)
- Лечение пациентов с выраженным фиброзом или циррозом (F3–F4 по шкале METAVIR) должно быть приоритетным (A1)
- Пациенты с декомпенсированным циррозом (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) должны безотлагательно получать лечение схемой без IFN. (A1)
- Лечение должно быть приоритетным независимо от стадии фиброза, у пациентов с коинфекцией ВИЧ или HBV, пациентов в пред- и посттрансплантационных условиях, пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С, нефропатия, ассоциированная с иммунным комплексом ХГС и неходжкинская В-клеточная лимфома) и у пациентов с изнуряющей усталостью (A1)
- Лечение должно быть приоритетным независимо от стадии фиброза у пациентов в группе риска передачи ХГС, включая лиц, активно употребляющих инъекционные наркотики, мужчин, имеющие половые контакты с мужчинами, связанные с сексуальными практиками высокого риска, женщин детородного возраста, желающих забеременеть, гемодиализных пациентов и лиц, находящихся в местах заключения (B1)
- Лечение оправдано для пациентов с умеренным фиброзом (F2 по шкале METAVIR) (A2)
- У пациентов без поражений или с менее тяжелыми поражениями печени (F0–F1 по шкале METAVIR) и без вышеприведенных внепеченочных проявлений показания и сроки терапии могут быть индивидуализированы (B1)
- Лечение не рекомендовано для пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной не связанными с печенью сопутствующими заболеваниями (B1)

6. Лекарственные взаимодействия

- При применении ПППД для лечения ХГС возможны многочисленные и сложные лекарственные взаимодействия, особенно когда ПППД применяются в комбинациях без IFN. В связи с этим необходимо следовать строгим правилам. По мере накопления данных рекомендации относительно противопоказаний и корректировки доз можно получить в Таблицах 4А–4F настоящего документа и на регулярно обновляемом сайте www.hep-druginteractions.org (B1)
- Применение схем на основе кобицистата, эфавиренза, этравирина, невирапина, ритонавира и любых ингибиторов протеазы ВИЧ, усиленных либо не усиленных ритонавиром, не рекомендуется для ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих симепревир (A1)

- Дневная доза даклатасвира должна быть скорректирована до 30 мг/сут у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир/ритонавир и до 90 мг/сут у пациентов, получающих эфавиренз (B2)
- Данные о лекарственных взаимодействиях между софосбувиром и антиретровирусными препаратами отсутствуют (A2).
- Комбинация софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе может применяться со всеми антиретровирусными препаратами. Однако данная схема по возможности не должна применяться с комбинациями тенофовир/эмтрицитабин и атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир или элвитеграви/кобицистат, или применяться с осторожностью и с частым мониторингом почечной функции (B1)
- Комбинация усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира не должна применяться с эфавирензом, этравирином или невирапином. Рилпивирин должен применяться с осторожностью, при условии периодического ЭКГ-мониторинга. Атазанавир и дарунавир должны приниматься без ритонавира. Другие ингибиторы протеазы в данной комбинации противопоказаны. Элвитеграви/кобицистат не должны применяться в данной схеме по причине дополнительного усиливающего эффекта (B1)

7. Лечение хронического гепатита С, в т. ч. у пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом (класса А по шкале Чайлд-Пью)

- Показания к назначению противовирусной терапии у пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ идентичны показаниям к применению у пациентов с моноинфекцией ХГС (A1)
- Несмотря на соответствующие стоимости этих вариантов, схемы без IFN, если таковые доступны, являются лучшими вариантами лечения пациентов с моноинфекцией ХГС, а также пациентов с коинфекцией ВИЧ с компенсированным (класс А по шкале Чайлд-Пью) или декомпенсированным (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) циррозом в связи с вирусологической эффективностью, простотой применения и переносимостью этих схем (A1)
- У пациентов с коинфекцией ВИЧ могут применяться те же безинтерфероновые схемы лечения, что и у пациентов без инфекции ВИЧ, поскольку вирусологические результаты лечения в этих случаях идентичны (A1)

Лечение 1-го генотипа ХГС-инфекции

В 2015 г. для пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, предусмотрено 6 вариантов лечения, включая 2 схемы с IFN и 4 схемы без IFN. Комбинация софосбувира и рибавирина не должна применяться у пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС. Если ни один из предложенных вариантов недоступен, двойная терапия комбинацией PegIFN-α и рибавирина или тройная терапия комбинацией PegIFN-α, рибавирина и теллапревира либо боцепревира остаются приемлемыми вариантами лечения избранных пациентов с вероятностью ответа на эти схемы до появления новых доступных ПППД; см. предыдущие рекомендации EASL.

Генотип 1, вариант 1 с интерфероном

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией PegIFN-α еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель (A1)

Генотип 1, вариант 2 с интерфероном

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС можно лечить комбинацией PegIFN-α еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и симепревира ежесуточно (150 мг)(A1)
- Эта комбинация не рекомендуется для пациентов, инфицированных подтипом 1a, имеющих определяемую замену Q80K в последовательности протеазы NS3 в начале исследования (анализ прямой последовательности)(A1)
- Симепребир следует назначать в течение 12 недель в комбинации с PegIFN-α и рибавирином. Затем PegIFN-α и рибавирин следует вводить отдельно в течение еще 12 недель (общая продолжительность лечения 24 недели) пациентам, ранее не получавшим лечения, а также пациентам с предыдущим рецидивом, в том числе пациентам с циррозом, и в течение еще 36 недель (общая продолжительность лечения 48 недель) при предыдущем частичном и нулевом ответе, в том числе у пациентов с циррозом (B1)
- Во время лечения следует проводить мониторинг уровня РНК ХГС. Лечение должно быть прекращено, если уровень РНК ХГС ≥ 25 МЕ/мл на 4-й неделе лечения, 12й неделе или 24-й неделе (A2)

Генотип 1, вариант 1 без интерферона

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить не содержащей IFN комбинацией софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, принимаемой 1 раз в сутки (A1)
- Пациенты без цирроза, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель без рибавирина (A1)
- Продолжительность лечения может быть сокращена до 8 недель у пациентов без цирроза, ранее не получавших лечения, если их исходный уровень РНК ХГС ниже 6 миллионов (6,8 Log) МЕ/мл. Это следует делать с осторожностью, особенно у пациентов с фиброзом в стадии F3, до демонстрации точности определения уровня РНК ХГС в этом диапазоне значений и основанного на реальной практике подтверждения того, что 8 недель лечения достаточно для достижения высоких показателей УВО (B1)
- Пациенты с компенсированным циррозом, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель с рибавирином ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) (A1)

- Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином, должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 недель без рибавирина (B1)

- Лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира с рибавирином в фиксированной дозе можно продлить до 24 недель у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным циррозом и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов <75 x 103/мкл (B2)

Генотип 1, вариант 2 без интерферона

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить не содержащей IFN комбинацией омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (2 таблетки один раз в сутки во время еды) и дасабувира (250 мг) (одна таблетка 2 раза в сутки) (A1)
- Пациенты без цирроза, инфицированные подтипом 1b, должны получать данную комбинацию в течение 12 недель без рибавирина (A1)
- Пациенты с циррозом, инфицированные подтипом 1b, должны получать данную комбинацию в течение 12 недель с рибавирином ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) (A1)
- Пациенты без цирроза, инфицированные подтипом 1a, должны получать данную комбинацию в течение 12 недель с рибавирином ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) (A1)
- Пациенты с циррозом, инфицированные подтипом 1a, должны получать данную комбинацию с течение 24 недель с рибавирином ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) (A1)

Генотип 1, вариант 3 без интерферона

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и симепревира ежесуточно (150 мг) без IFN в течение 12 недель (A1)
- На основании данных о применении других комбинаций без IFN пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) (B1)
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 недель (B1)

Генотип 1, вариант 4 без интерферона

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 недель **(A1)**
- На основании данных о применении других комбинаций без IFN пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) **(B1)**
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 недель **(B1)**

Лечение 2-го генотипа ХГС-инфекции

Лучшим вариантом терапии первой линии для пациентов, инфицированных 2-м генотипом ХГС, является комбинация софосбувира и рибавирина без IFN. Другие варианты могут применяться у небольшого числа пациентов, не ответивших на данный вариант лечения. В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, приемлемо назначение PegIFN-α и рибавирина, согласно предыдущим рекомендациям EASL.

Генотип 2, вариант 1

- Пациентов, инфицированных 2-м генотипом ХГС следует лечить комбинацией рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель **(A1)**
- Лечение следует продлить до 16 или 20 недель у пациентов с циррозом, особенно если они получали лечение ранее **(B1)**

Генотип 2, вариант 2

- Пациентов с циррозом и/или ранее подвергавшихся лечению можно лечить комбинацией PegIFN-α еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель **(B1)**

Генотип 2, вариант 3

- Пациентов с циррозом и/или ранее подвергавшихся лечению можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 недель **(B1)**

Лечение 3-го генотипа ХГС-инфекции

Для пациентов, инфицированных 3-м генотипом ХГС доступны три варианта лечения. Комбинация софосбувира и рибавирина субоптимальна, особенно у пациентов с циррозом, ранее показавших неудачный ответ на лечение IFN и рибавирином. На основании данных, относящихся к другим генотипам, и результатам у малой группы пациентов, инфицированных 3-м генотипом, тройная терапия комбинацией PegIFN-α, рибавирина и софосбувира представляется полезной. Не содержащая IFN комбинация софосбувира и даклатасвира с или без рибавирина является еще одним привлекательным вариантом лечения пациентов, инфицированных 3-м генотипом ХГС.

Ледипасвир оказывает значительно более слабое воздействие на 3-й генотип по сравнению с даклатасвиром *in vitro*. В клинических исследованиях в отсутствие контрольных групп с приемом софосбувира и рибавирина по отдельности невозможно определить соответствующие роли ледипасвира и рибавирина в комбинации с рибавирином. Поэтому, несмотря на предыдущий опыт применения комбинации софосбувир плюс ледипасвир, она не рекомендуется для пациентов, инфицированных 3-м генотипом ХГС, до проведения дальнейших исследований у более многочисленных популяций с участием соответствующих контрольных групп. В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, приемлемо назначение PegIFN-α и рибавирина, согласно предыдущим рекомендациям EASL.

Генотип 3, вариант 1

- Пациентов, инфицированных 3-м генотипом ХГС можно лечить комбинацией PegIFN-α еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель **(B1)**
- Данная комбинация является ценным вариантом для пациентов, не достигших УВО после лечения комбинацией софосбувира с рибавирином **(B1)**

Генотип 3, вариант 2

- Пациентов, инфицированных 3-м генотипом ХГС можно лечить комбинацией рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 24 недель **(A1)**
- Данная терапия субоптимальна у пациентов с циррозом, ранее подвергавшихся лечению, и у пациентов, не достигших УВО после лечения схемой софосбувир плюс рибавирин. Таким пациентам следует предложить альтернативную схему лечения **(B1)**

Генотип 3, вариант 3

- Пациентов без цирроза, инфицированных 3-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежедневно (400 мг) и даклатасвира ежедневно (60 мг) без IFN в течение 12 недель **(A1)**
- Пациенты с циррозом, инфицированные 3-м генотипом ХГС, как не получавшие лечения ранее, так и подвергавшиеся лечению, должны получать данную комбинацию с рибавирином ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) в течение 24 недель до получения дополнительных данных о сравнительных результатах 12-недельного лечения с рибавирином и 24-недельного лечения с и без рибавирина у данной популяции **(B1)**

Лечение 4 генотипа ХГС-инфекции

В 2015 г. для пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС, предусмотрено 6 вариантов лечения, включая 2 схемы с IFN и 4 схемы без IFN. В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, приемлемо назначение PegIFN-α и рибавирина; см. предыдущие рекомендации EASL.

Генотип 4, вариант 1 с IFN

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС можно лечить комбинацией PegIFN-α еженедельно, рибавирина ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира ежедневно (400 мг) в течение 12 недель **(B1)**

Генотип 4, вариант 2 с IFN

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС можно лечить комбинацией PegIFN-α еженедельно, рибавирина ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и симепревира ежедневно (150 мг) **(B1)**
- Симепревир следует назначать в течение 12 недель в комбинации с PegIFN-α и рибавирином. PegIFN-α и рибавирин затем следует вводить отдельно в течение еще 12 недель (общая продолжительность лечения 24 недели) пациентам, ранее не получавшим лечения, а также пациентам с предыдущим рецидивом, в том числе пациентам с циррозом, и в течение еще 36 недель (общая продолжительность лечения 48 недель) при предыдущем частичном и нулевом ответе, в том числе у пациентов с циррозом **(B1)**
- Во время лечения следует проводить мониторинг уровня РНК ХГС. Лечение должно быть прекращено, если уровень РНК ХГС ≥ 25 МЕ/мл на 4-й неделе лечения, 12й неделе или 24-й неделе **(A2)**

Генотип 4, вариант 1 без интерферона

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить не содержащей IFN комбинацией софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, принимаемой 1 раз в сутки **(A1)**
- Пациенты без цирроза, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель без рибавирина **(A1)**
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1 генотипом ХГС, пациенты с компенсированным циррозом, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель с рибавирином ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) **(B1)**
- Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином, должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 недель без рибавирина **(B1)**
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1-м генотипом ХГС, лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином можно продлить до 24 недель у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным циррозом и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов <75 х 103/мкл **(B1)**

Генотип 4, вариант 2 без IFN

- Пациентов без цирроза, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить не содержащей IFN комбинацией омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (2 таблетки один раз в сутки во время еды) в течение 12 недель с рибавирином ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) без дасабувира **(B1)**
- Пациентов с циррозом, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (2 таблетки один раз в сутки во время еды) в течение 24 недель с рибавирином ежедневно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) без дасабувира, до получения дополнительных данных **(B1)**

Генотип 4, вариант 3 без IFN

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и симепревира ежесуточно (150 мг) без IFN в течение 12 недель **(B2)**
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) **(B2)**
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 недель **(B2)**

Генотип 4, вариант 4 без интерферона

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 недель **(B2)**
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) **(B2)**
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 недель **(B2)**

Лечение 5-го или 6-го генотипа ХГС-инфекции

Для пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом ХГС, предусмотрено 3 варианта лечения: тройная терапия комбинацией PegIFN-α, рибавирина и софосбувира, не содержащая IFN комбинация софосбувира и ледипасвира и не содержащая IFN комбинация софосбувира и даклатасвира. В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, остается приемлемым назначение PegIFN-α и рибавирина.

Генотип 5 или 6, вариант 1

- Пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом ХГС можно лечить комбинацией PegIFN-α еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель **(B1)**

Генотип 5 или 6, вариант 2

- Пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом ХГС можно лечить комбинацией PegIFN-α еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 недель **(A1)**
- Пациенты без цирроза, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель без рибавирина **(B1)**
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1 генотипом ХГС, пациенты с компенсированным циррозом, как получавшие, так и не получавшие ранее лечение, должны получать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 недель с рибавирином ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) **(B1)**
- Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином, должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 недель без рибавирина **(B1)**
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1-м генотипом ХГС, лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином можно продлить до 24 недель у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным циррозом и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов <75 x 10⁹/мкл **(B1)**

Генотип 5 или 6, вариант 3

- Пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом ХГС, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 недель **(B1)**
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) **(B1)**
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать возможность продления лечения до 24 недель **(B1)**

8. Мониторинг лечения

Мониторинг эффективности лечения

- Для мониторинга уровней РНК ХГС во время и после лечения следует использовать ПЦР в режиме реального времени с нижним порогом определения <15 МЕ/мл (A1)
- У пациентов, получавших тройную комбинацию PegIFN-α, рибавирина и софосбувира в течение 12 недель РНК ХГС следует измерять в начале лечения, на 4-й неделе и 12-й неделе (конец лечения) и через 12 или 24 недели после окончания терапии (A2)
- У пациентов, получавших тройную комбинацию PegIFN-α, рибавирина и симепревира (12 недель плюс 12 или 36 недель PegIFN-α и рибавирина по отдельности), РНК ХГС следует измерять в начале лечения, на 4-й неделе, 12-й неделе, 24-й неделе (конец лечения у ранее не получавших лечения и пациентов с предыдущим рецидивом), на 48-й неделе (конец лечения при частичном и нулевом ответе в анамнезе) и через 12 или 24 недели после окончания терапии (A2)
- У пациентов, получавших режим без IFN, РНК ХГС следует измерять в начале исследования, на 2-й неделе (оценка соблюдения), 4-й неделе, 12-й или 24-й неделе (в конце лечения у пациентов, получавших лечение в течение 12 или 24 недель соответственно) и через 12 или 24 недели после окончания терапии (A2)

Правила прекращения (бесполезность) лечения

- Лечение тройной комбинацией пегинтерферона, рибавирина и симепревира должно быть прекращено, если уровень РНК ХГС ≥ 25 МЕ/мл на 4-й неделе лечения, 12-й неделе или 24 неделе (A2)
- Следует рассматривать немедленный переход на схему лечения с применением ингибитора протеазы и интерферона, или безинтерфероновую схему без ингибитора протеазы (B1)
- Для других схем лечения правила бесполезности не определены (A1)

Мониторинг безопасности лечения

- Женщины, способные к деторождению, и/или их партнеры мужского пола должны применять эффективные средства контрацепции во время лечения с содержанием рибавирина и в течение 6 месяцев после окончания лечения (A1)

- У пациентов, получавших PegIFN-α и рибавирин, следует оценивать клинические побочные эффекты при каждом визите, в то время как гематологические побочные эффекты должны быть оценены на 2-й и 4-й неделе терапии и в 4–8-недельном интервале после этого (A1)
- У пациентов, получающих софосбувир следует регулярно проверять функцию почек (B1)
- При лечении симепревиrom может наблюдаться сыпь и повышение непрямого билирубина без изменения АлаТ (A1)
- Повышение непрямого билирубина редко наблюдается при комбинации усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира (A1)
- У пациентов с незначительно выраженным, умеренным или тяжелым поражением почек коррекция дозы симепревира, софосбувира и ледипасвира или даклатасвира не требуется. В настоящее время не установлена приемлемая доза софосбувира для пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) <30 мл/ мин/1.73 м² (B2)
- У пациентов с незначительно выраженным, умеренным или тяжелым поражением печени (по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы софосбувира и ледипасвира или даклатасвира не требуется (B2)
- Поскольку у пациентов с тяжелым поражением печени наблюдалось увеличение воздействия комбинации усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира, безопасность применения данной комбинации у указанной группы требует дальнейшего изучения (B2)

Мониторинг лекарственных взаимодействий

- Эффективность и токсичность препаратов, назначаемых для лечения сопутствующих заболеваний, и потенциальные лекарственные взаимодействия подлежат контролю во время лечения (A1)
- По возможности следует приостановить назначение сопутствующих препаратов на период лечения ХГС или заменить взаимодействующий сопутствующий препарат на альтернативный, обладающий меньшим потенциалом взаимодействия (B1)

9. Мероприятия по улучшению приверженности к лечению

- Лечение пациентов с ХГС должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов, имеющих опыт оценки и лечения ХГС (A1)
- Пациентам, инфицированным ХГС, следует объяснять важность приверженности к лечению для достижения УВО (A1)
- Компонентом в тактике ведения пациентов с социально-экономическими трудностями и эмигрантов должна являться социальная поддержка (B2)
- Для лиц, продолжающих активное употребление инъекционных наркотиков, является обязательным доступ к программам по снижению вреда (A1)
- Группы взаимопомощи следует расценивать как средство улучшения ведения пациентов с ХГС (B2)
- Пациентам следует рекомендовать воздерживаться от алкоголя во время противовирусной терапии

- Группы взаимопомощи следует расценивать как средство улучшения ведения пациентов с ХГС **(B2)**
- Пациентам следует рекомендовать воздерживаться от алкоголя во время противовирусной терапии. Пациенты с продолжающимся потреблением алкоголя во время лечения, должны получать дополнительную поддержку во время противовирусной терапии **(A1)**
- Лечение инфекции ХГС может рассматриваться также для пациентов, активно употребляющих наркотики, при условии, что они хотят получать лечение, способны и готовы регулярно посещать врача. Кроме того, необходимо учитывать потенциальное лекарственное взаимодействие между назначенными и неназначенными препаратами **(A1)**

10. Наблюдение пациентов, достигших УВО, после окончания лечения

- У пациентов без цирроза печени, достигших УВО, следует провести повторное определение АЛТ и РНК ХГС через 48 недель после лечения. При нормальном значении АЛТ и отрицательном анализе на РНК ХГС их следует снять с наблюдения **(B1)**
- Пациенты с циррозом, и, возможно пациенты с выраженным фиброзом (F3), достигшие УВО, должны проходить ультразвуковое обследование на предмет ГЦК каждые 6 месяцев **(B1)**
- Следует реализовать руководства по ведению пациентов с портальной гипертензией и варикозным расширением вен, несмотря на то, что кровотечение из варикозных вен у пациентов с низким риском после достижения УВО встречается редко (если дополнительные причины для продолжающегося повреждения печени отсутствуют или устранены) **(A2)**
- Пациенты, продолжающие употреблять наркотики, не должны исключаться из лечения ХГС на основании предполагаемого риска повторного инфицирования **(B1)**
- Лицам с продолжающимся рискованным поведением следует объяснить риск повторного инфицирования с целью положительного изменения поведения **(B1)**
- После достижения УВО контроль повторного инфицирования ХГС посредством ежегодного определения РНК ХГС должен проводиться среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, или мужчин, имеющих половые связи с мужчинами, с продолжающимся рискованным поведением **(B2)**

11. Повторное лечение пациентов с неустойчивым вирусологическим ответом

- Пациенты, показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией PegIFN-α и рибавирина, должны получать повторное лечение как пациенты, ранее не получавшие лечения, согласно вышеприведенным рекомендациям в зависимости от генотипа ХГС **(A1)**

- Пациенты, инфицированные 1-м генотипом ХГС и показавшие неудачный ответ на тройную терапию комбинацией PegIFN-α, рибавирина и телапревира либо боцепревира, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира или софосбувира и даклатасвира с рибавирином без IFN в течение 12 недель **(A1)**
- Рекомендации к повторному лечению после неудачного ответа на лечение против ХГС схемами на основе ПППД второй волны, базируются на не прямых свидетельствах и подлежат изменению при появлении новых данных **(A1)**
- Пациенты, показавшие неудачный ответ на лечение схемами на основе ПППД второй волны с или без PegIFN-α, с или без рибавирина, должны получать повторное лечение схемой без IFN в течение 12 недель с рибавирином в дозе, рассчитанной в зависимости от массы тела. Может быть рассмотрено продление лечения до 24 недель с рибавирином, особенно у пациентов с выраженным поражением печени, включая выраженный фиброз (F3) и цирроз (F4) **(B2)**
- Пациенты, показавшие неудачный ответ на монотерапию софосбувиrom или лечение комбинацией софосбувира с рибавирином или софосбувира с PegIFN-α и рибавирином могут получать повторное лечение комбинацией софосбувира и симепревира (1-й и 4-й генотипы), софосбувира и даклатасвира (все генотипы) или софосбувира и ледипасвира (1, 4, 5 и 6-й генотипы) или комбинацией усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира (1-й генотип) или усиленного ритонавиrom паритапревира с омбитасвиrom (4-й генотип) **(B2)**
- Пациенты, инфицированные 1-м или 4-м генотипом ХГС и показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией PegIFN-α, рибавирина и симепревира, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира с даклатасвиrom или ледипасвиrom **(B2)**
- Пациенты, показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией PegIFN-α, рибавирина и даклатасвира, должны получить повторное лечение комбинацией софосбувира и симепревира (если они инфицированы 1-м или 4-м генотипом ХГС). Пациенты, инфицированные другими генотипами, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира с даклатасвиrom (2, 3, 5 и 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира с ледипасвиrom (5 и 6-й генотипы) **(B2)**
- Пациенты, инфицированные 1-м или 4-м генотипом ХГС и показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией софосбувира и симепревира, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира с даклатасвиrom или ледипасвиrom **(B2)**
- Пациенты, показавшие неудачный ответ на лечение комбинацией софосбувира и даклатасвира или софосбувира и ледипасвира, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира с симепревиrom (1-й и 4-й генотипы). Пациенты, инфицированные другими генотипами, должны получать повторное лечение комбинацией софосбувира с даклатасвиrom (2, 3, 5 и 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира с ледипасвиrom (5 и 6-й генотипы) в течение 24 недель **(B2)**
- Пациенты, инфицированные 1-м генотипом и показавшие неудачный ответ на тройную терапию комбинацией усиленного ритонавиrom паритапревира,

- омбитасвира и дасабувира, должны получать повторное лечение схемой на основе софосбувира, например, софосбувир и симепревир, софосбувир и ледипасвир или софосбувир и даклатасвир **(B2)**
- Пациенты, инфицированные 4-м генотипом и показавшие неудачный ответ на двойную терапию комбинацией усиленного ритонавира паритапревира и омбитасвира, должны получать повторное лечение схемой на основе софосбувира, например, софосбувир и симепревир, софосбувир и ледипасвир или софосбувир и даклатасвир **(B2)**
- В качестве альтернативы, пациенты без срочной необходимости лечения могут ожидать появления новых данных и/или альтернативных вариантов лечения **(A1)**
- Эффективность и безопасность лечения тройной комбинацией с софосбувиром, ингибитором протеазы NS3 и ингибитором протеазы NS5A у пациентов, не ответивших на лечение схемой с содержанием ПППД, неизвестны **(B2)**
- Отсутствуют сведения о полезности тестирования на сопротивляемость ХГС (т.е. определение последовательностей области воздействия ПППД) перед повторным лечением пациентов, не ответивших на любые схемы лечения с содержанием ПППД **(B2)**

12. Лечение пациентов с тяжелыми поражениями печени

Пациенты с декомпенсированным циррозом без показания к трансплантации печени

- Пациенты с декомпенсированным циррозом (класс В и С по шкале Чайлд-Пью, до 12 баллов), не ожидающие трансплантации печени и не имеющие сопутствующих заболеваний, угрожающих их жизни, могут получать лечение комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 16–20 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе (1, 4, 5 и 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира (все генотипы) с рибавирином в дозе, зависящей от массы тела, в течение 12 недель **(B1)**
- Пациенты с декомпенсированным циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином, должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира (1, 4, 5 или 6-й генотипы) или комбинацию софосбувира и даклатасвира (все генотипы) в течение 24 недель без рибавирина **(B1)**

Пациенты с ГЦК без показания к трансплантации печени

- Несмотря на отсутствие информации о положительном воздействии противовирусной терапии на снижение риска ГЦК в долгосрочной перспективе у пациентов, подвергающихся резекции или абляции ХГС-ассоциированной ГЦК, эти пациенты часто имеют выраженный фиброз и должны получать соответствующее антивирусное лечение поражений печени в соответствии с вышеприведенными рекомендациями **(B2)**

Пациенты с показанием к трансплантации печени

- Пациентам, ожидающим трансплантацию, показана противовирусная терапия, т. к. она предупреждает реинфекцию трансплантата **(A1)**
- Лечение следует начинать как можно раньше для того, чтобы завершить полный курс лечения до трансплантации и оценить воздействие клиренса вируса на функцию печени, поскольку значительное улучшение функции печени в отдельных случаях может привести к снятию пациента с листа ожидания трансплантации **(B1)**
- Пациенты, ожидающие трансплантацию, должны получать лечение схемой без IFN с рибавирином в течение 12 или 24 недель, практически до момента трансплантации **(A1)**
- Пациенты с сохраненной функцией печени (класс А по шкале Чайлд-Пью), у которых показанием к трансплантации является ГЦК, могут получать лечение комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 16–20 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином в течение 12 недель (1, 4, 5 или 6-й генотипы), комбинацией усиленного ритонавира паритапревира, омбитасвира и дасабувира с рибавирином в течение 12 недель (генотип 1b) или 24 недель (генотип 1a), комбинацией усиленного ритонавира паритапревира и омбитасвира с рибавирином в течение 12 недель (4-й генотип), комбинацией софосбувира и симепреввира с рибавирином в течение 12 недель (1 и 4-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира с рибавирином в течение 12 недель (все генотипы) **(B1)**
- У пациентов с компенсированным циррозом (класса А, по шкале Чайлд-Пью), ожидающих трансплантации, приемлемо лечение PegIFN-α, рибавирином и софосбувиром в течение 12 недель, если комбинации без IFN недоступны **(B2)**
- Пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлд-Пью), ожидающих трансплантации печени, можно лечить комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 12 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином в течение 12 недель (1, 4, 5 или 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира с рибавирином в течение 12 недель (все генотипы). Однако, имеется ограниченный объем данных для пациентов с циррозом класса С >12 баллов по шкале Чайлд-Пью или >20 баллов по шкале MELD **(A1)**
- Оптимальное время лечения (т.е. до или после трансплантации) для максимизации выживаемости остается спорным вопросом и требует индивидуальной оценки **(B2)**
- В связи с ограниченным количеством данных о безопасности у пациентов с декомпенсированным циррозом, ожидающих трансплантации печени, необходимы частые клинические и лабораторные обследования **(B2)**

Рецидив после трансплантации печени

- Пациентов с рецидивом инфекции ХГС после трансплантации следует рассматривать как кандидатов на лечение (A1)
- Наличие острого холестатического гепатита либо умеренного или выраженного фиброза, или портальной гипертензии спустя 1 год после трансплантации предсказывает быстрое прогрессирование болезни и отторжение трансплантата и указывают о необходимости более срочного назначения противовирусного лечения (A1)
- Пациентов с рецидивом инфекции ХГС после трансплантации следует лечить режимом без IFN с рибавирином в течение 12 или 24 недель (A1)
- Пациентов после трансплантации без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью) можно лечить комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 12 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином в течение 12 недель (1, 4, 5 или 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира с рибавирином в течение 12 недель (все генотипы) без необходимости корректировки иммуносупрессивной дозы (A1)
- Пациентов после трансплантации без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью) можно лечить комбинацией усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира с рибавирином в течение 12 недель (генотип 1b) или 24 недель (генотип 1a с циррозом), комбинацией усиленного ритонавиrom паритапревира и омбитасвира в течение 12 или 24 недель с рибавирином (4-й генотип без или с циррозом соответственно) или комбинацией софосбувира и симепревира с рибавирином в течение 12 недель (1 и 4 генотипы) с необходимостью корректировки иммуносупрессивной дозы или, в случае применения комбинации софосбувир-симепревивер, с необходимостью избегать применения циклоспорина А (B1)
- Пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) можно лечить комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 12 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином в течение 12 недель (1, 4, 5 или 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира с рибавирином в течение 12 недель (все генотипы). У этих пациентов лечение рибавирином можно начинать с дозы 600 мг/сут с последующей корректировкой дозы в зависимости от переносимости (B1)
- Корректировки дозы такролимуса или циклоспорина при совместном применении с комбинацией софосбувир-рибавирин, софосбувир-ледипасвир или софосбувир-даклатасвир не требуется (A2)
- В связи со значительным увеличением концентрации симепревира в плазме, совместное применение симепревира и циклоспорина А у реципиентов трансплантатов печени не рекомендуется. При одновременном применении с такролимусом и сиролимусом не требуется изменения дозы симепревира, однако необходимо проводить регулярный мониторинг концентраций этих препаратов в крови (A2)

- При лечении комбинацией усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира, доза такролимуса должна быть скорректирована до 0,5 мг один раз в неделю или 0,2 мг каждые 3 суток, в то время как доза циклоспорина А должна быть скорректирована до одной пятой суточной дозы, назначенной до лечения ХГС, один раз в сутки. Разрешается применение преднизона в дозах ≤ 5 мг/сут, но применение ингибиторов mTOR не рекомендуется (A2)

13. Лечение особых групп

Коинфекция ВИЧ

- Пациентов следует лечить теми же схемами, следуя тем же правилам, что и для пациентов с моноинфекцией ХГС (B1)
- При значительном уровне репликации HBV до, в течение или после клиренса ХГС может быть показана одновременная терапия аналогами нуклеозидов и нуклеотидов HBV (B1)

Проявления хронического гепатита С, опосредованные иммунным комплексом

- При лечении ХГС-ассоциированной лимфомы по необходимости должны применяться новые схемы без IFN, но влияние УВО на общий прогноз пока не изучено. Воздействие новых антивирусных терапий в сочетании с истощением пула В-клеток требует дальнейшего изучения. Требуется междисциплинарный подход с тщательным контролем функции печени (B1)
- Для лечения смешанной криоглобулинемии и болезни почек, ассоциированной с хронической ХГС-инфекцией следует рассматривать подходящую антивирусную терапию. Требуется оценка роли ритуксимаба при болезни почек, ассоциированной с ХГС. Ускоренная ингибция репликации ХГС и высокие показатели УВО требуют корреляции с ответом на лечение поражения почек и криоглобулинемии. Тщательное наблюдение за нежелательными эффектами является обязательным (B1)

Гемодиализные пациенты

- Гемодиализные пациенты, особенно те, которые являются подходящими кандидатами на трансплантацию почки, должны быть рассмотрены для противовирусной терапии (B1)
- Гемодиализные пациенты должны получать лечение не содержащей IFN схемой, по возможности, без рибавирина в течение 12 недель для пациентов без цирроза и в течение 24 недель для пациентов с циррозом (B1)
- Симепревивер, даклатасвир и комбинация усиленного ритонавиrom паритапревира, омбитасвира и дасабувира выводятся в процессе метаболизма через печень и могут применяться у пациентов с тяжелыми болезнями почек (A1)
- До появления новых данных, софосбувир не следует вводить пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) <30 мл/мин/1.73 м² или с терминальной стадией почечной недостаточности (B2)

- Сведения о необходимости корректировки дозы одобренных ПППД у пациентов с диализным лечением отсутствуют. Данные о безопасных дозах и эффективности для этой популяции отсутствуют. Эти препараты должны применяться с особой осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и только в случае особой угрозы жизни у пациентов на диализе **(B1)**

Реципиенты трансплантатов солидных органов (за исключением печени)

- Лечение ХГС-инфекции до трансплантации почки помогает избежать смертности, связанной с заболеваниями печени у посттрансплантационных пациентов и может предотвратить связанные с ХГС специфические причины дисфункции почечного трансплантата. Где это возможно, противовирусную терапию следует назначать потенциальным реципиентам трансплантата до их включения в список на трансплантацию почки. Эти пациенты должны получать лечение схемой без содержания интерферона, по возможности, без рибавирина в течение 12 недель для пациентов без цирроза и в течение 24 недель для пациентов с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью) в соответствии с вышеприведенными рекомендациями. Однако, данные о безопасности и эффективности для этой популяции отсутствуют, и нет сведений о необходимости корректировки дозы новых ПППД. Поэтому эти препараты следует применять с особой осторожностью, и до появления новых данных софосбувир не следует назначать пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) <30 мл/мин/1,73 м² или с терминальной стадией почечной недостаточности **(B1)**
- Реципиенты трансплантатов солидных органов с показаниями к лечению ХГС должны получать схемы без IFN в соответствии с вышеприведенными рекомендациями относительно схем лечения и лекарственного взаимодействия с циклоспорином и такролимусом, если необходимо **(B2)**

Активные потребители наркотиков, и пациенты, находящиеся на постоянной заместительной терапии

- Лица, употребляющие инъекционные наркотики должны регулярно и добровольно проходить тестирование на наличие антител к ХГС и в случае отрицательного результата повторять тестирование каждые 6–12 месяцев **(B1)**
- ЛУИН должны быть обеспечены чистым инъекционным инструментарием для потребления наркотиков и доступом к опиоидной заместительной терапии как части широкомасштабных комплексных программ снижения вреда, в том числе в местах заключения **(B1)**
- При санитарно-просветительной работе до начала лечения должны обсуждаться такие темы, как передача ХГС, факторы риска прогрессирования фиброза, лечение, риск повторного инфицирования и стратегии уменьшения вреда **(B1)**

- ЛУИН необходимо рекомендовать уменьшить или прекратить потребление алкоголя, если очевидно выраженное поражение печени **(A1)**
- ЛУИН необходимо рекомендовать уменьшить или прекратить потребление каннабиса, если очевидно выраженное поражение печени **(B2)**
- Лечение ХГС-инфекции у ЛУИН должно рассматриваться на индивидуальной основе и проводиться силами мультидисциплинарной команды специалистов **(A1)**
- Обследование до начала лечения должно включать в себя оценку жилья, уровня образования, аспекты культуры, социальную роль и поддержку, доходов, питания и потребления наркотиков и алкоголя. ЛУИН должны быть прикреплены к социальным службам поддержки и группам взаимопомощи, при их наличии **(A1)**
- Внутривенное употребление наркотиков в анамнезе и недавнее употребление наркотиков перед началом лечения не связано с уменьшением УВО, и решение о лечении должно приниматься на индивидуальной основе **(B1)**
- Лица, потребляющие наркотические вещества и алкоголь, или другие пациенты с текущими социальными проблемами и/или психическими заболеваниями в анамнезе, а также с более частым употреблением наркотиков во время лечения, являются группой риска с более низкой приверженностью к лечению и уменьшением вероятности достижения УВО. Они нуждаются в более тщательном мониторинге во время лечения и более интенсивной мультидисциплинарной поддержке **(B1)**
- Необходима оценка безопасности и эффективности применения новых схем, содержащих и не содержащих IFN у ЛУИН **(C1)**
- ЛУИН, получающих опиоидную заместительную терапию, следует лечить схемой без IFN **(B1)**
- Для лечения ЛУИН применяются те же схемы терапии ХГС, что и для не-ЛУИН. Специфическая коррекция дозирования метадона и бупренорфина при лечении не требуется, но должен быть предпринят мониторинг признаков опиоидной интоксикации или синдрома. Требуются дополнительные данные относительно даклатавира **(B1)**
- Должна быть улучшена информированность о том, что трансплантация печени является вариантом лечения для пациентов с внутривенным употреблением наркотиков в анамнезе **(B1)**
- Опиоидная заместительная терапия (ОЗТ) не является противопоказанием к трансплантации печени, и лицам, получающим ОЗТ, не должно быть рекомендовано уменьшение или прекращение лечения **(B1)**

Гемоглобинопатии

- Показания к лечению ХГС одинаковы для пациентов с и без гемоглобинопатий **(A1)**
- Пациенты с гемоглобинопатиями должны получать лечение схемой, не содержащей IFN, без рибавирина **(B1)**
- У пациентов с гемоглобинопатиями применяются те же схемы лечения ХГС, что и у пациентов без с гемоглобинопатий **(B1)**
- При необходимости применения рибавирина рекомендуется тщательное наблюдение и может потребоваться переливание крови **(B2)**

Кровотечения

- Показания к лечению ХГС одинаковы для пациентов с и без кровотечений **(A1)**
- В связи с потенциальными лекарственными взаимодействиями у пациентов с коинфекцией ХГС-ВИЧ, получающих антиретровирусные препараты, требуется тщательный выбор лекарственных средств **(A1)**

14. Наблюдение пациентов, не получивших лечение, и пациентов с неэффективным лечением

- Необходимо регулярное наблюдение пациентов с хроническим гепатитом С, не получавших ранее лечения, и пациентов, предыдущее лечение которых было неэффективным **(A1)**
- Неинвазивные методы определения стадии фиброза наиболее пригодны для последующего наблюдения и оценки, проводимой с определенной периодичностью **(A1)**
- У пациентов с циррозом скрининг НСС следует продолжать в течение неограниченного срока **(A1)**

15. Лечение острого гепатита С

- На основании имеющихся данных монотерапия PegIFN- α (PegIFN- α 2a, 180 мкг/кг в неделю, или PegIFN- α 2b, 1,5 мкг/кг в неделю) в течение 12 недель может применяться у пациентов с острым гепатитом С. До 90% пациентов, получивших лечение, достигают УВО **(A1)**
- У пациентов с острым гепатитом С с ВИЧ-коинфекцией терапия PegIFN- α (PegIFN- α 2a, 180 мкг/кг в неделю, или PegIFN- α 2b, 1,5 мкг/кг в неделю) должна применяться в комбинации с ежедневным приемом рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или \geq 75 кг соответственно) в течение 24 недель **(B1)**
- Несмотря на отсутствие данных, у этих пациентов могут применяться схемы без IFN с ожидаемыми высокими показателями УВО. Дозировки препаратов и продолжительность лечения могут быть такими же, как у пациентов с хроническим гепатитом С, без рибавирина, до появления новых данных, указывающих на то, что более короткие сроки лечения и/или менее интенсивное лечение является достаточным для достижения высоких показателей излечения инфекции **(B1)**
- В настоящий момент нет показаний для назначения IFN- α в качестве постконтактной профилактики при отсутствии документированной трансмиссии HCV. **(B1)**

16. Конфликт интересов

Жан-Мишель Павлотски (Jean-Michel Pawlotsky)

Гранты и поддержка исследований: Компания Gilead.

Консультативный совет: Компании Abbvie, Achillion, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck.

Лекции и доклады: Компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck u Roche.

Алесслио Агемо (Alessio Aghemo)

Консультативный совет: Компании Abbvie, Gilead, Janssen u Merck.

Лекции и доклады: Компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck u Roche.

Дэвид Бэк (David Back)

Гранты и поддержка исследований: Компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck u Viiv.

Консультативный совет: Компании Abbvie, Gilead, Janssen u Merck.

Лекции и доклады: Компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen u Merck.

Джоффри Душейко (Geoffrey Dusheiko)

Гранты и поддержка исследований: Компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen u Merck.

Консультативный совет: Компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen u Merck.

Лекции и доклады: Компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen u Merck.

Ксавьер Форнс (Xavier Fornс)

Гранты и поддержка исследований: Компания Janssen.

Консультативный совет: Компании Abbvie, Gilead u Janssen.

Лекции и доклады: Компании Gilead u Janssen.

Массимо Пуоти (Massimo Puoti)

Гранты и поддержка исследований: Компания Gilead.

Консультативный совет: Компании Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen u Merck. Л

екции и доклады: Компании Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen u Merck.

Кристоф Саррацин (Christoph Sarrazin)

Гранты и поддержка исследований: Компании Abbott Molecular, Abbvie, Gilead, Janssen, Qiagen, Roche u Siemens.

Консультативный совет: Компании Abbott Molecular, Abbvie, Achillion, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen u Merck.

Лекции и доклады: Компании Abbott Molecular, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Qiagen u Siemens.

17. Таблицы

Таблица 1. Применявшаяся степень доказательности (адаптировано из системы GRADE)

Уровень доказательности	Описание	Степень
Высокий	Последующие исследования, вероятно, не изменят нашего доверия к оценке эффекта	A
Средний	Последующие исследования, вероятно, существенно повлияют на наше доверие к оценке эффекта и могут привести к переоценке.	B
Низкий	Последующие исследования с высокой вероятностью существенно повлияют на наше доверие к оценке эффекта и приведут к переоценке. Любая оценка эффекта неоднозначна.	C
Рекомендательность	Описание	Степень
Сильная	Факторы, влияющие на силу рекомендаций, включают качество доказательств, предполагаемое значение для исхода заболевания и стоимость.	1
Слабая	Разнообразие в предпочтениях и оценках или большая неопределенность. Меньшая степень уверенности, более высокие материальные или финансовые затраты.	2

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

Приоритетность лечения	Группа пациентов
Лечение показано	<ul style="list-style-type: none"> Все пациенты с компенсированным и декомпенсированным поражением печени, ранее подвергавшиеся или не подвергавшиеся лечению.
Лечение должно быть приоритетным	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты с выраженным фиброзом (F3) или циррозом (F4), включая декомпенсированный цирроз Пациенты с коинфекцией ВИЧ Пациенты с коинфекцией гепатитом В Пациенты с показанием к трансплантации печени Пациенты с рецидивом ХГС после трансплантации печени Пациенты с клинически значимыми внепеченочными проявлениями Пациенты с изнуряющей усталостью Пациенты в группе риска передачи ХГС (лица, активно употребляющие инъекционные наркотики, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, связанные с сексуальными практиками высокого риска, женщины детородного возраста, желающих забеременеть, гемодиализные пациенты и лица, находящиеся в местах заключения)
Лечение оправдано	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты с умеренным фиброзом (F2)
Лечение может быть отложено	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты без или с незначительным поражением (F0-F1) и без вышеупомянутых внепеченочных проявлений
Лечение не рекомендуется	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной не связанными с печенью сопутствующими заболеваниями

Таблица 3. Препараты для лечения ХГС, одобренные в Европейском Союзе в 2015 г.

Препарат	Лекарственная форма	Дозировка
Пегинтерферон альфа-2а	Раствор для инъекций, содержащий 180, 135 или 90 мкг PegIFN-α2a	Одна подкожная инъекция в дозе 180 мкг в неделю (или меньше при необходимости снижения дозы)
Пегинтерферон альфа-2б	Раствор для инъекций, содержащий 50 мкг на 0,5 мл PegIFN-α2b	Одна подкожная инъекция в дозе 1,5 мкг/кг в неделю (или меньше при необходимости снижения дозы)
Рибавирин	Капсулы, содержащие 200 мг рибавирина	Две капсулы утром и 3 вечером при массе тела <75 кг или Три капсулы утром и 3 вечером при массе тела ≥75 кг
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Одна таблетка один раз в сутки (утро)
Симепревир	Капсулы, содержащие 150 мг симепревира	Одна капсула один раз в сутки (утро)
Даклатасвир	Таблетки, содержащие 30 или 60 мг даклатасвира	Одна таблетка один раз в сутки (утро)
Софосбувир/ледипасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира	Одна таблетка один раз в сутки (утро)
Паритапревир/омбитасвир/ритонавир	Таблетки, содержащие 75 мг паритапревира, 12,5 мг омбитасвира и 50 мг ритонавира	Две таблетки один раз в сутки (утро)
Дасабувир	Таблетки, содержащие 250 мг дасабувира	Одна таблетка два раза в день (утром и вечером)

Таблица 4А. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов антиретровирусной терапии ВИЧ

Класс	Препарат	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
NRTIs (НИОТ)	Abacavir <i>абакавир</i>	•	•	•	•	•
	Didanosine <i>диданозин</i>	•	•	•	•	•
	Emtricitabine <i>эмтрицитабин</i>	•	•	•	•	•
	Lamivudine <i>ламивудин</i>	•	•	•	•	•
	Stavudine <i>ставудин</i>	•	•	•	•	•
	Tenofovir <i>тенофовир</i>	•	•	•	•	•
	Zidovudine <i>зидовудин</i>	•	•	•	•	•
NNRTIs (ННИОТ)	Efavirenz <i>эфавиренз</i>	•	•	•	•*	•
	Etravirine <i>этравирин</i>	•	•	•	•	•
	Nevirapine <i>невирапин</i>	•	•	•	•	•
	Rilpivirine <i>рилпивирин</i>	•	•	•	•*	•
Ингибиторы протеазы	Atazanavir <i>атазанапир</i>	•	•	•	•*	•
	Atazanavir/ritonavir <i>атазанапир/ритонапир</i>	•	•	•	•*	•
	Darunavir/ritonavir <i>дарунавир/ритонапир</i>	•	•	•	•*	•
	darunavir/cobicistat <i>дарунавир/кобицистат</i>	•	•	•	•*	•
	Fosamprenavir <i>фосампренапир</i>	•	•	•	•*	•
	Lopinavir <i>лопинапир</i>	•	•	•	•*	•
	Saquinavir <i>саквинапир</i>	•	•	•	•*	•
Ингибиторы входа/интегразы	Dolutegravir <i>долутегравир</i>	•	•	•	•	•
	Elvitegravir/cobicistat <i>элвитегравир/кобицистат</i>	•	•	•	•*	•
	Maraviroc <i>маравирук</i>	•	•	•	•	•
	Raltegravir <i>ральтегравир</i>	•	•	•	•	•

SIM - симепревир; DCV - даклатапир; SOF - софосбувир; SOF/LDV - софосбувир плюс ледипасвир; 3D - усиленный ритонавиром паритапирепир плюс омбитасвир и дасабувир.

*Известное или ожидаемое повышение концентрации тенофовира в усиленных схемах и с эфавирензом и рилпивиринем при лечении комбинацией софосбувир плюс ледипасвир: требуется осторожность и частый мониторинг почечной функции.

Цветовые обозначения.

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

о Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листках-вкладышах конкретных препаратов.

о Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта www.hep-druginteractions.org (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)).

Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

Таблица 4В. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и нелегальных рекреационных наркотических средств.

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Амфетамин
Каннабис
Кокаин
Диаморфин
Диазепам
Гамма-гидроксибутират
Кетамин
MDMA (экстази)
Метамфетамин
Фенциклидин (PCP)
Темазепам

SIM - симепревир; DCV - даклатасвир; SOF - софосбувир; SOF/LDV - софосбувир плюс ледипасвир; 3D - усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

Цветовые обозначения.

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

о Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листках-вкладышах конкретных препаратов.

о Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта www.hep-druginteractions.org (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)). Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

Таблица 4С. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов для снижения уровня липидов.

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Аторвастатин
Безафибрат
Эзетимиб
Фенофибрат
Флувастатин
Гемфиброзил
Ловастатин
Питавастатин
Правастатин
Росувастатин
Симвастатин

SIM - симепревир; DCV - даклатасвир; SOF - софосбувир; SOF/LDV - софосбувир плюс ледипасвир; 3D - усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

Цветовые обозначения.

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

о Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени.

Рекомендации по дозировкам приводятся в листках-вкладышах конкретных препаратов.

о Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта www.hep-druginteractions.org (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)).

Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

Таблица 4D Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов, воздействующих на центральную нервную систему

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

SIM, симепревир; DCV, даклатасвир; SOF, софосбувир; SOF/LDV, софосбувир плюс ледипасвир; 3D, усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

Цветовые обозначения.

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

о Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листках-вкладышах конкретных препаратов.

о Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта www.hep-druginteractions.org (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)).

Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

Таблица 4Е. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях
Взаимодействие ингибиторов прямого действия (ХГС DAAs) и препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях

Группа	Название	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Антиаритмические препараты	Амиодарон
	Дигоксин
	Флекаинид
	Вернакалант
Антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты	Клопидогрел
	Дабигатран
	Варфарин
Бета-блокаторы	Атенолол
	Бисопролол
	Пропранолол
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин
	Дилтиазем
	Нифедипин
Препараты применяемые при гипертензии и сердечной недостаточности	Алискирен
	Кандесартан
	Доксазозин
	Эналаприл

SIM, симепревир; DCV, даклатасвир; SOF, софосбувир; SOF/LDV, софосбувир плюс ледипасвир; 3D, усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

Цветовые обозначения.

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

о Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листах-вкладышах конкретных препаратов.

о Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта www.hep-druginteractions.org (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)). Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

Таблица 4F. Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и иммуносупрессантов Взаимодействие ингибиторов прямого действия (ХГС DAAs) и иммуносупрессантов.

Препарат	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
<i>Азатиоприн</i>	•	•	•	•	•
<i>Циклоспорин</i>	•	•	•	•	•
<i>Этанерцепт</i>	•	•	•	•	•
<i>Эверолимус</i>	•	•	•	•	•
<i>Микофенолата мофетил</i>	•	•	•	•	•
<i>Сиролимус</i>	•	•	•	•	•
<i>Такролимус</i>	•	•	•	•	•

SIM, симепревир; DCV, даклатасвир; SOF, софосбувир; SOF/LDV, софосбувир плюс ледипасвир; 3D, усиленный ритонавиром паритапревир плюс омбитасвир и дасабувир.

Цветовые обозначения.

Зеленый: Клинически значимые взаимодействия не ожидаются.

Желтый: Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение.

Красный: Препараты не должны назначаться совместно.

о Изменение дозы для некоторых препаратов может потребоваться в зависимости от функции печени. Рекомендации по дозировкам приводятся в листках-вкладышах конкретных препаратов.

о Цветовые обозначения (зеленый, желтый, красный) клинической значимости лекарственных взаимодействий основаны на данных с сайта www.hep-druginteractions.org (Университет Ливерпуля (University of Liverpool)).

Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях, расширенный перечень препаратов, подробные данные о фармакокинетическом взаимодействии и коррекции доз размещена на вышеуказанном веб-сайте.

Таблица 5. Рекомендации по лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С без цирроза, включая пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, и пациентов, не ответивших на лечение на основе PegIFN-α и рибавирина.

Группа пациентов	пегилированный интерферон альфа, рибавирин, софосбувир	пегилированный интерферон альфа, рибавирин, симепревир	софосбувир, рибавирин	софосбувир, ледипасвир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир	софосбувир, симепревир	софосбувир, даклатасвир
Генотип 1a	12 недель	12 недель (для наивных или с возвратом)	нет	8-12 недель без рибавирина	12 недель с рибавирином	нет	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
Генотип 1b		или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)			12 недель без рибавирина			
Генотип 2	12 недель	нет	12 недель	нет	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина
Генотип 3	12 недель	нет	24 недели	нет	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина
Генотип 4	12 недель	12 недель (для наивных или с возвратом)	нет	12 недель без рибавирина	нет	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
		или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)						
Генотип 5 или 6	12 недель	нет	нет	12 недель без рибавирина	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина

Таблица 6. Рекомендации по лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С и компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью), включая пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, и пациентов, не ответивших на лечение на основе PegIFN-α и рибавирина.

Группа пациентов	пегилированный интерферон альфа, рибавирин, софосбувир	пегилированный интерферон альфа, рибавирин, симепревир	софосбувир, рибавирин	софосбувир, ледипасвир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир	софосбувир, симепревир	софосбувир, даклатасвир
Генотип 1a	12 недель	12 недель (для наивных или с возвратом) или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина или 24 недели с рибавирином при неблагоприятных предикторах ответа	24 недели с рибавирином	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина
Генотип 1b					12 недель с рибавирином			
Генотип 2	12 недель	Нет	16-20 недель	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель без рибавирина
Генотип 3	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	24 недели с рибавирином
Генотип 4	12 недель	12 недель (для наивных или с возвратом) или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина или 24 недели с рибавирином при неблагоприятных предикторах ответа	Нет	24 недели с рибавирином	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина
Генотип 5 или 6	12 недель	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина или 24 недели с рибавирином при неблагоприятных предикторах ответа	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели без рибавирина

Таблица 7. Рекомендации по повторному лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С, не достигших УВО в результате предыдущей противовирусной терапии с применением одного или нескольких противовирусных препаратов прямого действия.

Предыдущая терапия	Генотип	софосбувир, ледипасвир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир	софосбувир, симепревир	софосбувир, даклатасвир
Пегилированный интерферон альфа, рибавирин и теллапревир или боцепревир	Генотип 1	12 недель с рибавирином	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином
	Генотип 1	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз
Только софосбувир, в комбинации с рибавирином или с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином	Генотип 2 или 3	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз
	Генотип 4	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз
	Генотип 5 или 6	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз
Пегилированный интерферон альфа, рибавирин и симепревир	Генотип 1 или 4	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз

Предыдущая терапия	Генотип	софосбувир, ледипасвир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир	софосбувир, симепревир	софосбувир, даклатасвир
Пегилированный интерферон альфа, рибавирин и даклатасвир	Генотип 1	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	Нет
	Генотип 2 или 3	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз
	Генотип 4	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	Нет
	Генотип 5 или 6	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз
Софосбувир и симепревир	Генотип 1 или 4	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз	Нет	Нет	Нет	12 недель с рибавирином или 24 недели с рибавирином если фиброз F3 или цирроз

В настоящее время имеется ограниченное количество данных для подтверждения этих рекомендаций по повторному лечению, основанных на не прямых свидетельствах и принимающих во внимание генотип ХГС, известные профили устойчивости к ранее назначавшимся препаратам, применение рибавирина, продолжительность лечения. Таким образом, настоящие рекомендации подлежат изменению после появления новых данных.

