

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневич

03 2013 г.

Регистрационный № 026-03.13



**ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО
ГЕПАТИТА С**
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

к.м.н., доцент Данилов Д.Е., д.м.н., профессор. Карпов И.А., к.м.н.,
доцент Яговдик-Тележная Е. Н., Грибок И.А., к.м.н., доцент Лукашик
С.П.

Минск, 2013

Настоящая инструкция по применению (далее - инструкция) раскрывает метод терапии хронического вирусного гепатита С и содержит алгоритм наблюдения при данном заболевании, использование которого позволит стандартизировать подходы к проведению этиотропного лечения, определить тактику ведения пациентов при развитии основных побочных эффектов на фоне проводимой терапии.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-инфекционистов, иных врачей-специалистов организации здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с хроническим вирусным гепатитом С.

Показания к применению: проведение этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С, коррекция основных побочных эффектов противовирусной терапии.

Противопоказания к применению: нет.

Описание технологии:

Таблица 1. Система классов рекомендаций, использованная EASL для характеристики ВГС-инфекции (адаптировано из GRADE system).

Характеристика рекомендаций	Примечание	
Высокое качество	Дальнейшие исследования вряд ли изменят рекомендации	A
Удовлетворительное качество	Дальнейшие исследования могут иметь определенное влияние на оценку эффекта. Рекомендации могут измениться.	B
Низкое качество	Дальнейшие исследования, вероятно, приведут к изменению рекомендаций.	C
Рекомендация		
Сильные	Рекомендации опираются на доказательные данные, влияют на вероятность наступления благоприятного клинического исхода, характеризуются оптимальным соотношением «эффект-стоимость».	1
Слабые	Имеющиеся данные вариabельны или противоречивы. Выполнение данных рекомендаций сопровождается более высокими материальными затратами.	2

Таблица 2. Система классов рекомендаций, используемых AASLD для характеристики ВГС-инфекции.

Классы, Уровни	Характеристика
Класс I	Доказательство и/или общее соглашение, которое делает диагностическую процедуру/лечение выгодным, полезным и эффективным
Класс II	Спорное доказательство и /или расхождение мнений о целесообразности/эффективности лечения
Класс IIa	Доказательство/мнение склоняется в пользу целесообразности/эффективности

Класс IIb	Целесообразность/эффективность меньше подтверждена доказательствами/ мнениями
Класс III	Доказательство или общее соглашение, что лечение нецелесообразно/ неэффективно и в некоторых случаях может привести к нежелательным результатам
Уровни доказательности	
Уровень А	Данные получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) или метаанализах
Уровень В	Данные получены в единичных РКИ или крупных нерандомизированных исследованиях
Уровень С	Результат соглашения экспертов и / или мелких исследований, ретроспективных исследований, данные регистров.

1. Цели терапии хронического вирусного гепатита С:

Важнейшей целью терапии является эрадикация ВГС-инфекции и предотвращение прогрессирования заболевания и развитие осложнений, связанных с ХВГС, включая некроз и воспаление, прогрессирование фиброза, цирроз, гепатоцеллюлярную карциному и смерть (A1).

Конечная точка терапии – достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) (A1).

УВО обычно приравнивается к излечению от ВГС-инфекции более чем у 99% пациентов (A1).

2. Лекарственные средства для лечения пациентов с хроническим ВГС

2.1. Лекарственные средства интерферона и рибавирин

1. Лекарственные средства стандартного интерферона (ИФН): ИФН- α -2a и ИФН- α -2b. Назначаются подкожно, по 3 млн. ЕД - 3 раза в неделю

Несмотря на то, что EASL и AASLD рекомендуют использовать в лечении ХВГС ПЕГ-ИФН α , с учетом фармакоэкономических и социальных аспектов в некоторых случаях (особенно у пациентов с 2 и 3 генотипами) назначаются лекарственные средства стандартного интерферона.

2. Лекарственные средства на основе пегилированного интерферона (ПЕГ-ИФН): ПЕГ-ИФН- α -2a и ПЕГ-ИФН- α -2b.

-ПЕГ-ИФН- α -2a назначается подкожно по 180 мкг (независимо от массы тела) 1 раз в неделю; (существует дозировка 135 мкг – применяется в особых случаях, например в случаях развития побочных реакций, почечной недостаточности и т.п.).

-ПЕГ-ИФН- α -2b назначается подкожно 1 раз в неделю:

- 150 мкг - при массе тела > 85 кг,
- 120 мкг - при массе тела 76 – 85 кг,
- 100 мкг - при массе тела 65 – 75 кг,

- 80 мкг - при массе тела 40 – 64 кг
- 50 мкг - при массе тела < 40 кг.

3. Рибавирин. Дозировки рибавирина рассчитываются, исходя из массы тела, в среднем, по 15 мг/кг в сутки для генотипов 1 и 4-6 (A2) и по 800 мг/день для генотипов 2 и 3 (A2). Однако пациентам с генотипами 2 и 3 и наличием факторов риска, предполагающих низкий процент ответа на терапию, рибавирин должен назначаться из расчета 15 мг/кг в сутки (как при 1 генотипе) (C2).

Дозировки пегилированных интерферонов и рибавирина следует соблюдать, по возможности не допуская их снижения менее 80% в течение времени терапии; возможная неэффективность курса комбинированной этиотропной терапии может быть связана с низкой дозировкой применяемых лекарственных средств.

2.2. Противовирусные лекарственные средства прямого действия

Данная группа лекарственных средств представляет собой структурно новые и высоко селективные ингибиторы сериновой протеазы ВГС NS3, которые получили одобрение FDA и EMEA в 2011 году. В настоящее время в Беларуси зарегистрирован только Боцепревир.

Боцепревир. Форма выпуска - капсулы по 200 мг, дозировка - внутрь по 800 мг 3 раза в день (каждые 7 – 9 часов) с приемом пищи. Инициация терапии после 4 недель лечения ПЕГ-ИФН-α и рибавирином. *Категорически недопустима монотерапия Боцепревиrom!*

В связи с тем, что Боцепревир является ингибитором CYP3A4, необходимо тщательное изучение вкладыша к лекарственному средству и обзор возможных лекарственных взаимодействий с любым из одновременно назначаемых лекарственных средств

3. Обследование пациентов до назначения противовирусной терапии

До начала терапии должна быть оценена тяжесть поражения печени (B1).

Выявлены пациенты с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномы (A1).

Определение степени выраженности фиброза в некоторых случаях является важным для принятия решения о лечении пациентов с ХВГС (A1), особенно при отсутствии цитолиза (B2). Для оценки выраженности воспаления и фиброза в качестве референс-метода по-прежнему рассматривается пункционная биопсия печени (A2). Эластография (фиброскан) используется для оценки степени фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (A2).

Неинвазивные сывороточные маркеры также могут рекомендоваться для оценки выраженного фиброза (METAVIR оценка F2-F4) (A2).

Качественная и количественная оценка РНК ВГС при стандартной терапии пациентов с хронической ВГС-инфекцией должна быть выполнена чувствительным ПЦР анализом (нижний предел обнаружения 50 МЕ/мл или менее) (C1).

При лечении ингибитором сериновой протеазы ВГС NS3 Боцепревиром пороговым уровнем детекции РНК ВГС считается значение <25 МЕ/мл.

До начала противовирусной терапии должен быть установлен генотип ВГС, который определяет дозу рибавирина и продолжительность терапии (A1).

Определение полиморфизма IL28B может помочь при определении прогноза достижения ответа на лечение лекарственными средствами пегинтерферона в сочетании с рибавирином (B2).

Определение полиморфизма IL-28B:

1. Одним из предикторов ответа на терапию является полиморфизм одиночных нуклеотидных последовательностей, выявляемых в качестве С или Т аллелей в позиции rs12979860.

2. Генотип СС выявляется более чем в два раза чаще у пациентов со спонтанным клиренсом ВГС по сравнению с теми, у кого заболевание прогрессировало в ХВГС. Среди лиц с 1 генотипом ХВГС, кто получал лечение пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином, УВО был достигнут в 69%, 33% и 27% у белокожих пациентов с СС, СТ и ТТ генотипами соответственно.

3. IL28B – надежный предиктор УВО к пегинтерферону альфа с рибавирином, а также при использовании тройной терапии с включением ингибиторов протеазы у пациентов с 1 генотипом ХВГС (Ia-B).

4. Показания к назначению противовирусной терапии

4.1. Показаниями к назначению противовирусной терапии стандартным режимом (пегинтерферон $\alpha 2$ и рибавирин) являются:

1. Компенсированная ВГС-инфекция у пациентов, желающих лечиться, и ранее не получавших этиотропной терапии, не имеющих противопоказаний к лечению, несмотря на начальный нормальный показатель АЛТ (A2);

2. Позитивная ПЦР РНК ВГС в сыворотке крови вне зависимости от вирусной нагрузки;

3. Наличие фиброза печени:

- **выраженный фиброз печени (METAVIR F3-F4) следует лечить безотлагательно,**

- умеренный фиброз печени (METAVIR F2) настоятельно рекомендуется лечить (B2),

- при незначительном фиброзе печени (METAVIR F0-F1) показания к терапии должны быть индивидуализированы (C2) (однако при инициации этиотропной терапии вероятность достижения УВО выше у таких пациентов, чем у пациентов с выраженным фиброзом);

4. Компенсированный цирроз печени при отсутствии противопоказаний (A1). У таких пациентов необходим тщательный мониторинг терапии и коррекция возникающих побочных эффектов (C2);

5. Компенсированная ВГС-инфекция у пациентов, ранее получавших этиотропную терапию и не достигших УВО, вследствие неэффективности терапии или отсутствия приверженности терапии в течение первого курса (C2);

6. При наличии у пациентов противопоказаний к рибавирину (например, при гемодиализе) применяется монотерапия ПЕГ-ИФН- α (A2).

4.2. Показания к назначению противовирусной терапии с применением ингибиторов протеазы в комбинации с ПЕГ-ИФН- α и рибавирином

1 генотип ХВГС у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени, не получавших лечение ранее, или пациентов, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективной.

5. Противопоказания к назначению противовирусной терапии

5.1. Противопоказания к назначению противовирусной терапии стандартным режимом (пегинтерферон $\alpha 2$ и Рибавирин).

Абсолютные:

1. Беременность или желание забеременеть у женщины;
2. Психические нарушения: суицидальные попытки в анамнезе, острый психоз;
3. Обострение аутоиммунных заболеваний;
4. Почечная недостаточность: СКФ менее 50 мл/мин;
5. Сопутствующие тяжелые заболевания;
6. Декомпенсированный цирроз печени (стадия С по классификации Child-Pugh);
7. Недостаточная приверженность терапии со стороны пациента (нежелание/невозможность соблюдать все указания врача);

Пациентам с абсолютными противопоказаниями противовирусная терапия не назначается (A1).

Относительные:

1. Содержание гемоглобина <130 г/л или <120 г/л (для мужчин и женщин соответственно);
2. Содержание нейтрофилов <1500 кл/мм³;
3. Содержание тромбоцитов <90000 кл/мм³, но >50000 кл/мм³ (тромбоцитопения у пациентов с циррозом в исходе ХВГС является относительным противопоказанием к противовирусной терапии). При уровне тромбоцитов <50000 кл/мм³ может быть оправдано назначение элтромбопага в дозировке 25-75 мг 1 раз в сутки курсом до 4 недель. Доза и длительность терапии лекарственным средством подбирается индивидуально под контролем уровня тромбоцитов в общем анализе крови и под контролем функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин);
4. Содержание креатинина >1.5 мг/дл;
5. Тяжелое коронарное заболевание;
6. Заболевание щитовидной железы (без лечения);
7. Цирроз печени (стадия В по классификации Child-Pugh).

5.2. При применении ингибиторов протеазы к абсолютным противопоказаниям добавляются:

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ;
- совместный прием с лекарственными средствами, клиренс которых сильно зависит от CYP3A4/5, и повышение уровней которых в плазме связано с развитием серьезных и/или угрожающих жизни состояний.

6. Существующие стандарты лечения хронического гепатита С

6.1. Стандарт терапии у пациентов с хроническим гепатитом С с использованием комбинации ПЕГ-ИФН- α и рибавирина

Оптимальная длительность терапии должна базироваться на определении генотипа вируса. В большинстве случаев ожидаемая продолжительность терапии (для 1, 4, 5 и 6 генотипов ВГС) – 48 недель, при генотипах 2 и 3 – 24 недели.

В некоторых случаях оправдано уменьшение длительности терапии у пациентов с отсутствием факторов риска без высокой вирусной нагрузки ($VH < 400000-800000$ МЕ/мл), а также увеличение длительности лечения в зависимости от вирусологического ответа в контрольных временных точках курса лечения.

В динамике терапии для адаптации схемы лечения должно проводиться тестирование РНК ВГС на 4-й, 12-й и 24-й неделях (A2).

Вирусологический ответ должен быть оценен в конце терапии, затем через 24 недели после окончания лечения для определения УВО (A1).

6.2 Повторная противовирусная терапия у пациентов с ВГС-инфекцией, не достигших положительного ответа на лечение ПЕГ-ИФН-α и рибавирином.

Пациенты, инфицированные ВГС, генотип которого отличается от 1 и которые «не ответили» на первичную терапию ИФН-α с или без рибавирина, лечатся ПЕГ-ИФН-α и рибавирином, так как пока недоступны другие варианты терапии (B2).

Пациентам, инфицированным 1 генотипом ВГС, у которых не удалось элиминировать вирус в предшествующую терапию ПЕГ-ИФН-α и рибавирином, в дальнейшем назначается тройная комбинированная терапия: ПЕГ-ИФН-α + рибавирин + ингибитор протеазы (при применении стандартной терапии - ПЕГ-ИФН-α и рибавирин шанс достижения УВО для таких пациентов низкий: 9-15% для всех генотипов и 4-6 % для генотипа 1).

Поддерживающая терапия низкой дозой ПЕГ-ИФН-α не рекомендуется (A1)

6.3. Терапия пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1) с применением ингибитора протеазы (Боцепревир).

Не найдено достоверных различий в уровнях УВО, достигаемых с помощью трехкомпонентной терапии с использованием Боцепревира, в зависимости от использования в схеме лечения ПЕГ-ИФН-α-2а или ПЕГ-ИФН-α-2b.

Схемы и длительность лечения у различных групп пациентов без цирроза печени подробно изложены в таблице. Исходя из результатов 3 фазы клинических исследований, рекомендованные дозировки для некоторых подгрупп различаются.

Таблица 3. Длительность лечения, основанная на вирусологическом ответе в контрольных временных точках для пациентов без цирроза печени, не получавших ранее лечения, или для которых предшествующее лечение интерфероном и рибавирином оказалось неэффективным.

	ОЦЕНКА ^а (уровень ВГС-РНК)		ДЕЙСТВИЕ
	на 8-й неделе лечения	на 24-й неделе лечения	
	Неопределяемый (предел количественного определения 25 МЕ/мл.)	Неопределяемый (предел количественного определения 25 МЕ/мл.)	Длительность лечения = 28 недель 1. Лечение ПР в течение 4 недель, затем 2. Продолжение лечения тремя лекарственными средствами (ПР + Боц) до 28-недели
Пациенты, ранее не получавшие лечения	Определяемый	Неопределяемый	Длительность лечения = 48

		(предел количественного определения 25 МЕ/мл.)	недель 1. Лечение ПР в течение 4 недель, затем 2. Продолжение лечения тремя лекарственными средствами (ПР + Боц) до 36-недели, а затем 3. Продолжение лечения ПР до 48-й недели
Пациенты, для которых предшествующее лечение оказалось безрезультатным	Неопределяемый (предел количественного определения 25 МЕ/мл.)	Неопределяемый (предел количественного определения 25 МЕ/мл.)	Длительность лечения = 48 недель 1. Лечение ПР в течение 4 недель, затем 2. Продолжение лечения тремя лекарственными средствами (ПР + Боц) до 36-недели, а затем 3. Продолжение лечения ПР до 48-й недели
	Определяемый	Неопределяемый (предел количественного определения 25 МЕ/мл.)	

^a Лечение всеми 3 препаратами прекращается в случаях:

- если уровень ВГС-РНК ≥ 100 МЕ/мл на 12-й неделе лечения
- если имеется подтвержденный, определяемый уровень ВГС-РНК на 24-й неделе лечения

Для всех пациентов с циррозом печени, а также «первичных неответчиков», рекомендуемая длительность лечения составляет 48 недель (4 недели двухкомпонентной терапии – ПР + 44 недели трехкомпонентной терапии – ПР плюс Боцепревир). Длительность трехкомпонентной терапии после первых 4 недель двухкомпонентной терапии должна составлять не менее 32 недель.

Принимая во внимание повышение риска развития побочных эффектов при приеме Боцепревира (особенно анемии), в случае плохой переносимости лечения следует рассмотреть вариант проведения 12-

недельной двухкомпонентной терапии в период заключительных 12 недель лечения вместо трехкомпонентной терапии.

7. Потенциальный вирусологический ответ на этиотропную терапию

Таблица 4. Мониторинг вирусологического ответа на терапию интерфероном и рибавирином

Характер ответа	Определение
Быстрый вирусологический ответ (БВО) (Rapid virological response – RVR)	РНК ВГС не определяется (<50 IU/ml) через 4 недели от начала терапии; «ответ» сохраняется до окончания лечения.
Ранний вирусологический ответ (РВО) (Early virological response – EVR)	На 4 неделе от начала терапии РНК ВГС обнаруживается, но на 12 неделе РНК ВГС снижается более чем на 2 log ₁₀ . (Частичный ранний вирусологический ответ – Partial early virological response) На 4 неделе от начала терапии РНК ВГС обнаруживается, но на 12 неделе РНК ВГС не определяется, «ответ» сохраняется до окончания лечения. (Полный ранний вирусологический ответ – Complete early virological response)
Медленный вирусологический ответ (МВО) (Delayed virological response – DVR)	На 12 неделе от начала терапии РНК ВГС снижается более чем на 2 log ₁₀ , в дальнейшем на 24 неделе не определяется, «ответ» сохраняется до окончания лечения.
Отсутствие вирусологического ответа (ОВО) (Null response – NR)	На 12 неделе от начала терапии РНК ВГС снижается менее чем на 2 log ₁₀ по сравнению с исходным («первичные неответчики», или «нулевой ответ» или «нулевые ответчики»).
Частичный вирусологический ответ (ЧВО) (Partial response – PR)	На 12 неделе от начала терапии РНК ВГС снижается более чем на 2 log ₁₀ по сравнению с исходным; РНК ВГС обнаруживается на 12 и 24 неделях.
Непосредственный вирусологический ответ (НВО) (End of treatment result – EOTR)	Отсутствие определяемой РНК ВГС на момент окончания курса этиотропной терапии (констатация удачного завершения лечения).
Устойчивый вирусологический ответ (УВО) (Sustained virological response – SVR)	Через 24 недели после прекращения терапии РНК ВГС не определяется (<50 МЕ/мл).
Рецидив (Relapse)	Повторное появление РНК ВГС в течение 24 недель после окончания курса этиотропной терапии (при достигнутом НВО)
Вирусологический прорыв (ВП)	Повторное появление РНК ВГС в любой момент во время терапии после достижения вирусологического ответа (после

(Breakthrough – BT)	достижения неопределяемого уровня РНК ВГС)
---------------------	--

При применении ингибиторов протеазы к вышеперечисленному добавляется:

Пациент с ранним вирусологическим ответом (Early responders)	РНК ВГС не обнаруживается (<10-15 IU/mL) на 8 нед лечения при применении тройной терапии с Боцепревиром.
Вводная фаза (Lead-in)	Вводная 4 недельная фаза применения Пегинтерферона и Рибавирина при тройной терапии с Боцепревиром.

8. Прогностические факторы достижения УВО

8.1. Прогностические факторы достижения УВО при терапии стандартным режимом – ПЕГ-ИНФ-α 2 и Рибавирин

Прогностическими факторами достижения УВО являются:

- генотип ВГС (A1);
- генетический полиморфизм в хромосоме 19 (IL28B), особенно для пациентов с первым генотипом (A1);
- стадия фиброза печени (A1).

Для достижения УВО необходима полная приверженность комбинированной терапии со стороны пациента (A1).

Избыточная масса тела пациента при проведении противовирусной терапии отрицательно влияет на вероятность получения УВО (A2). Снижение веса до начала лечения может увеличить вероятность УВО (C2).

Инсулинорезистентность ассоциируется с плохим ответом на терапию (B2). Однако инсулиновые сенситайзеры не имеют доказанной эффективности в улучшении развития УВО у пациентов с инсулинорезистентностью (C2).

Во время противовирусной терапии пациенты должны воздерживаться от употребления алкоголя (C1).

Не существует доказательств того, что нейтропения, возникающая на фоне терапии ПЕГ-ИНФ-α и рибавирином, ассоциируется с более частыми эпизодами инфекции (C1), или, что использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора снижает вероятность развития инфекции и/или улучшает УВО (B1).

Пациенты с анамнезом и/или признаками депрессии должны быть консультированы у психиатра еще до начала терапии (C2). Пациенты, у которых развилась депрессия во время терапии, должны лечиться антидепрессантами. Превентивная терапия антидепрессантами у некоторых пациентов может снизить возможность развития депрессии во время лечения без какого-либо воздействия на УВО (B2).

8.2. Прогностические факторы достижения УВО при применении ингибиторов протеазы

Вероятность достижения УВО зависит от многих факторов: субтип вируса (вероятность достижения УВО выше при субтипе 1b при сравнении с субтипом 1a), генетическая детерминанта IL28B, исходная вирусная нагрузка, степень фиброза, возраст, географическая раса, чувствительность вируса к стандартной терапии (ПЕГ-ИФН-α и рибавирин). Исследования указывают, что ответ на IFN на 4 неделе после начала лечения является сильнейшим предиктором достижения УВО. Также было выявлено повышение частоты УВО у пациентов, у которых развилась анемия ($Hb < 100$ г/л), независимо от группы лечения.

9. Побочные эффекты при терапии хронического гепатита С

9.1. Снижение доз лекарственных средств при применении ПЕГ-ИФН-α и рибавирина и правила отмены.

Доза ПЕГ-ИФН-α должна снижаться в случаях появления выраженных побочных эффектов, как, например, клинические симптомы тяжелой депрессии, нейтропении, когда абсолютное число нейтрофилов снижается ниже 750 кл/мм³, или число тромбоцитов падает ниже 50000 кл/мм³ (C2).

В индивидуальных случаях клиницисты могут произвольно решать, оставлять ли дозу интерферона на прежнем уровне, или снижать ее. В любом случае, в таких ситуациях необходим тщательный мониторинг. При использовании ПЕГ-ИФН-α-2a, доза должна быть уменьшена со 180 до 135 мкг/нед, а в дальнейшем, возможно, до 90 мкг/нед. При использовании ПЕГ-ИФН-α-2b доза должна быть уменьшена с $1,5$ до 1 мкг/кг/нед, а затем, возможно, до $0,5$ мкг/кг/нед (C2).

Введение пегилированного ИФН-α должно быть остановлено в случаях тяжелой депрессии, снижения нейтрофилов менее 500 кл/мм³, или тромбоцитов ниже 25000 кл/мм³ (C2).

Если число нейтрофилов или тромбоцитов начинает возрастать, лечение должно быть возобновлено, но со сниженной дозой ПЕГ-ИФН-α. В случаях анемии с уровнем гемоглобина < 100 г/л, доза рибавирина должна корректироваться в сторону снижения на 200 мг одновременно (C2).

Прием рибавирина должен быть прекращен при снижении уровня гемоглобина ниже 85 г/л.

В качестве альтернативы для поддержания высоких доз пегилированного ИФН-α и/или рибавирина могут использоваться факторы роста.

Лечение должно быть остановлено при выраженном обострении гепатита (повышение АЛТ в 10 раз выше нормы, если оно не наблюдалось при начале терапии), или в случаях развития тяжелого сепсиса, несмотря на уровень нейтрофилов (C2).

9.2. Использование факторов роста при применении ПЕГ-ИФН-α и рибавирина.

Рекомбинантный эритропоэтин (ЕРО). Эритропоэтин может назначаться при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л. Уровни гемоглобина должны быть проконтролированы через 2 недели после инициации терапии эритропоэтином. В это время доза эритропоэтина должна быть уменьшена, если концентрация гемоглобина увеличилась более чем на 10 г/л, и терапия эритропоэтином остановлена, если уровень гемоглобина поднялся выше 120 г/л. Концентрации гемоглобина должны также контролироваться через 4 недели. Доза эритропоэтина должна уменьшаться, если уровень гемоглобина повысился более, чем на 20 г/л в сравнении с его уровнем четырьмя неделями ранее, терапия эритропоэтином должна прекращаться, если уровень гемоглобина поднялся более 120 г/л. В таких случаях лечение эритропоэтином повторно иницируется в 50% дозе от начальной, если уровни гемоглобина снова упадут ниже 120 г/л. В случае, когда уровень гемоглобина возрастает менее чем на 10 г/л на 4 неделе назначения эритропоэтина (при отсутствии других причин для анемии), доза эритропоэтина может быть увеличена.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. К настоящему времени нет четких данных, свидетельствующих что нейтропения, достаточно часто встречающаяся у пациентов с циррозом, во время терапии пегилированным ИФН-α и рибавирином, является побочным эффектом. Также нет четких данных, полученных в результате спланированных исследований, что использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) уменьшает частоту инфекций и/или улучшает уровни УВО.

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов показаны в связи с их возможностью увеличивать число тромбоцитов перед этиотропной терапией у пациентов с тромбоцитопенией, обусловленной циррозом в исходе ВГС. Понижение уровней тромбоцитов до значений, которые могут обусловить отмену терапии встречается редко, пациенты с низким значением тромбоцитов в большинстве случаев могут иницировать лечение пегилированным ИФН-α и рибавирином без увеличения частоты эпизодов кровотечений. Риск тромбоза портальной вены на протяжении использования агонист-стимулирующих агентов тромбопоэтиновых рецепторов нуждается в подтверждении.

9.3. Наблюдение за пациентами при применении ингибитора протеазы.

9.3.1. Корректировка дозы.

Снижение дозы, приостановка и назначение снова лекарственного средства Боцепревир не рекомендуется. На основании фармакокинетики и потенциала развития резистентности этого лекарственного средства, его необходимо применять в полной дозе и только в комбинации с лекарственными средствами ПЕГ ИФН α /рибавирин либо прекращать лечение ($\pm$ ПЕГ ИФН α /рибавирин) на основании ответа на лечение или переносимости.

Если прием рибавирина остановлен на 7 дней или более у пациентов, получающих также Боцепревир, это лекарственное средство также должно быть немедленно отменено во избежание селекции резистентных вариантов вируса.

Если пациент пропустил дозу Боцепревира и до времени принятия следующей дозы осталось менее 2 часов, пропущенную дозу следует проигнорировать. Если пациент пропустил дозу, и до времени принятия следующей дозы осталось 2 или более часов, пациент должен принять пропущенную дозу с едой и вернуться к нормальному графику приема.

Если у пациента развилась серьезная побочная реакция, потенциально связанная с приемом пегинтерферона альфа и/или рибавирина, дозу пегинтерферона альфа и/или рибавирина следует снизить.

9.3.2. Наблюдение за побочными эффектами при применении ингибиторов протеазы.

При применении ингибиторов протеазы отмечается увеличение частоты некоторых побочных эффектов терапии. В группе с применением Боцепревира в качестве 3 компонента терапии по сравнению с группой контроля (терапия ПЕГ-ИФН- α и рибавирином) достоверно чаще отмечаются побочные эффекты в виде анемии, нейтропении и извращения вкуса.

Анемия у пациентов с 1 генотипом хронического ВГС, развившаяся при лечении как стандартной, так и тройной терапией, статистически достоверно ассоциируется с достижением УВО.

Анемия встречается примерно у 45% пациентов с использованием ПЕГ-ИФН- α и рибавирина в сочетании с Боцеппревиром.

Ни в коем случае нельзя прерывать терапию ПЕГ-ИФН- α и рибавирином и продолжать монотерапию Боцеппревиром; курс терапии Боцеппревиром не может быть остановлен, а затем начат повторно.

Эритропоэтин не должен применяться при уровне Hb > 120 г/л.

У большинства пациентов нет достоверных различий в достижении УВО в зависимости от способа коррекции анемии (эритропоэтин в сравнении со снижением дозы рибавирина).

В коррекции терапии нуждаются пациенты с Hb ≤ 100 г/л в любое время или при снижении Hb > 30 г/л на 4 неделе терапии.

Перед коррекцией анемии необходима проверка уровня ферритина.
Начальное уменьшение дозы рибавирина на 200-400 мг/сут.

Нежелательно снижение дозы рибавирина менее 600 мг/сут.

Добавление ЕРО к уменьшению дозы рибавирина при степени фиброза в печени F0-2 рекомендовано при Hb<85 г/л.

При степени фиброза в печени F3-4 лучше раньше назначать ЕРО.

ЕРО назначают в дозе 40000 МЕ/нед $\pm$ 25% в зависимости от уровня Hb.

При Hb<85 г/л возможно проведение гемотрансфузий.

Впрочем, некоторые европейские ученые считают, что показанием для гемотрансфузий уже можно считать уровень Hb<100 г/л, а от применения эритропоэтина можно воздержаться, сочетая гемотрансфузии с коррекцией дозы рибавирина. Без эритропоэтина трудно обойтись у пациентов с изначально сниженным уровнем гемоглобина, в таких случаях стандартные дозы эритропоэтина назначаются, не дожидаясь выраженного падения его уровня.

Коррекция нейтропении при трехкомпонентной терапии не отличается от таковой при терапии ПЕГ-ИФН- α и рибавирином (уменьшение дозы интерферона, применение G-CSF).

Что касается извращения вкуса, то имеются субъективные сведения об уменьшении данного побочного эффекта у пациентов, запивающих капсулы боцепревира шоколадным молоком, использующих пастилки или леденцы.

10. Наблюдение за пациентами после достижения УВО.

Пациенты без цирроза печени, достигшие УВО, должны повторно обследоваться на 48 и 96 неделях после отмены терапии с определением уровня АЛТ и РНК ВГС в сыворотке крови. В последующем, при условии стойко сохраняющихся нормальных уровней АЛТ и отсутствии РНК ВГС, пациенты могут сниматься с учета (C2).

У пациентов с циррозом, достигшим УВО, каждые 1 - 2 года должна проводиться ФГДС для оценки вен пищевода, и каждые 6 месяцев для скрининга ГЦК – определяться уровень α -фетопротейна и выполняться УЗИ печени (B1).