

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ В ОБНОВЛЕННОМ РУКОВОДСТВЕ ВОЗ

**ПО СКРИНИНГУ, ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИЦ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ГЕПАТИТА С**

ПОЧЕМУ ВОЗ ОБНОВЛЯЕТ РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕПАТИТА С?

Заболеваемость и смертность, связанные с инфекцией вируса гепатита С (ВГС), во всем мире продолжают возрастать. Ежегодно от связанных с ВГС осложнений, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), умирает приблизительно 700 000 человек. Инфекция ВГС поддается излечению с помощью противовирусных препаратов; однако ввиду бессимптомного течения заболевания большинство инфицированных людей не знают о том, что заразились, а для тех, кому поставлен диагноз, доступ к лечению остается во многих случаях ограниченным.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) издала первое *Руководство по скринингу, оказанию медицинской помощи и лечению лиц с инфекцией гепатита С* в 2014 году. С тех пор в практику вошли некоторые новые лекарства для лечения ВГС. Из них даклатасвир, ледипасвир и комбинация омбитасвира, паритапревира и дасабувира вошли в Примерные перечни ВОЗ основных лекарственных средств в 2015 году. Эти лекарства трансформируют подход к лечению ВГС: могут использоваться пероральные схемы лечения, сокращена продолжительность лечения (до восьми недель), степень излечения составляет больше 90% и схемы лечения связаны с меньшим числом серьезных нежелательных явлений (СНЯ), чем предыдущие схемы с использованием интерферона.

Цель обновления Руководства ВОЗ – предоставить научно обоснованные рекомендации для лечения инфекции гепатита С с использованием, по возможности, полностью пероральных комбинаций этих новых препаратов, также именуемых противовирусными препаратами прямого действия (ПППД). В данном Руководстве также содержатся рекомендации по выбору предпочтительной схемы лечения на основании генотипа ВГС и анамнеза заболевания, а также оценка пригодности дальнейшего использования существующих препаратов. Данное руководство, в основном, предназначено для правительств стран с низким и средним уровнем дохода, которые разрабатывают руководящие принципы лечения инфекционных заболеваний, создают программы и службы по лечению инфекционных болезней, а также для лиц, оказывающих медицинскую помощь. Данное Руководство подходит для всех стран, в том числе для стран с высоким уровнем доходов.



1. КАКОВЫ НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ В ОБНОВЛЕННОМ РУКОВОДСТВЕ?

1.1 Лечение противовирусными препаратами прямого действия

Для лечения инфекции гепатита С рекомендуется использовать схемы противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) вместо схем с пегилированным интерфероном/рибавирином.

Настоятельная рекомендация, средний уровень доказательности

Особые группы населения

Пациентам с ВГС генотипа 3 с циррозом и пациентам с ВГС генотипа 5 и 6 с циррозом и без него в качестве альтернативного варианта лечения по-прежнему рекомендована комбинация софосбувир/пегилированный интерферон и рибавирин.

Лечение схемами на основе ПППД имеет малую продолжительность, является простым (пероральный прием), имеет низкую кратность дозирования (до одной таблетки в день), является очень эффективным (частота устойчивого вирусологического ответа [УВО] $\geq 90\%$) и хорошо переносимым с меньшим числом нежелательных явлений. Таким образом, использование данных препаратов может существенно увеличить число людей, получающих лечение. Однако не всем пациентам с ВГС подходит лечение только ПППД, так как для некоторых генотипов необходимо применение пегилированного интерферона и/или рибавирина.

1.2 Отмена рекомендаций по лечению телапревиром или боцепревиром

Схемы с использованием телапревира или боцепревира более не рекомендованы для лечения инфекции гепатита С.

Настоятельная рекомендация, средний уровень доказательности.

Телапревир и боцепревир являются ингибиторами протеаз первого поколения, которые, в сочетании с пегилированным интерфероном/рибавирином у пациентов с ВГС генотипа 1, дают более высокую частоту УВО, чем терапия пегилированным интерфероном и рибавирином. По этой причине они были включены в 2014 году в *Руководство по скринингу, оказанию медицинской помощи и лечению лиц с инфекцией гепатита С* для лечения инфекции ВГС генотипа 1. Однако данные схемы имеют высокую частоту СНЯ. По сравнению с более новыми ПППД эффективность схем с использованием телапревира и боцепревира ниже, а нежелательные явления более часты. Таким образом, схемы с использованием телапревира или боцепревира более не рекомендованы ВОЗ для лечения инфекции гепатита С.

1.3 Предпочтительные и альтернативные схемы лечения хронической инфекции вируса гепатита С

ТАБЛИЦА 1 Резюме рекомендуемых предпочтительных схем лечения с указанием продолжительности лечения*

ПАЦИЕНТЫ БЕЗ ЦИРРОЗА

	Даклатасвир / софосбувир	Ледипасвир / софосбувир	Софосбувир / рибавирин
Генотип 1	12 недель	12 недель ^a	
Генотип 2			12 недель
Генотип 3	12 недель		24 недели
Генотип 4	12 недель	12 недель	
Генотип 5		12 недель	
Генотип 6		12 недель	

ПАЦИЕНТЫ С ЦИРРОЗОМ

	Даклатасвир / софосбувир	Даклатасвир / софосбувир / рибавирин	Ледипасвир / софосбувир	Ледипасвир / софосбувир / рибавирин	Софосбувир / рибавирин
Генотип 1	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель ^b	
Генотип 2					16 недель
Генотип 3		24 недели			
Генотип 4	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель ^b	
Генотип 5			24 недели	12 недель ^b	
Генотип 6			24 недели	12 недель ^b	

*Продолжительность лечения адаптирована из руководства AASLD и EASL от 2015 года.

^aПродолжительность лечения может быть сокращена до 8 недель у лиц, ранее не получавших лечение, без цирроза, если исходный уровень РНК ВГС ниже 6 миллионов (6,8 log) МЕ/мл. Продолжительность лечения следует сокращать с осторожностью.

^bЕсли количество тромбоцитов <75 x 10³/мкл, применяется терапия 24 недели с рибавирином.

ТАБЛИЦА 2 Резюме рекомендуемых альтернативных схем лечения с указанием продолжительности лечения*

ПАЦИЕНТЫ БЕЗ ЦИРРОЗА

	Симепревивир / софосбувир	Даклатасвир / софосбувир	Омбитасвир / паритапревивир / ритонавир / дасабувир	Омбитасвир / паритапревивир / ритонавир / рибавирин	Софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин
Генотип 1	12 недель ^a		12 недель ^b		
Генотип 2		12 недель			
Генотип 3					
Генотип 4	12 недель			12 недель	
Генотип 5					12 недель
Генотип 6					12 недель

ПАЦИЕНТЫ С ЦИРРОЗОМ

Может быть назначена пациентам с компенсированным и декомпенсированным циррозом		Эти схемы следует назначать только пациентам с компенсированным циррозом, т.к. у пациентов с декомпенсированным циррозом они могут вызвать печеночную недостаточность и смерть. Следовательно, эти схемы следует использовать только при наличии специализированной медицинской помощи, а также при возможности достоверной оценки степени цирроза (компенсированный или декомпенсированный).				
	Даклатасвир / софосбувир	Симепревивир / софосбувир	Симепревивир / Софосбувир / рибавирин	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир / дасабувир	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир / рибавирин	Софосбувир / пегилированный интерферон / рибавирин
Генотип 1		24 недели ^a	12 недель ^a	24 недели ^c		
Генотип 2	12 недель					
Генотип 3						12 недель
Генотип 4		24 недели	12 недель		24 недели	
Генотип 5						12 недель
Генотип 6						12 недель

* Продолжительность лечения адаптирована из руководства AASLD и EASL от 2015 года.

^a Если пациент, инфицированный генотипом 1a, имеет мутацию Q80K, схему симепревивир/софосбувир выбирать не следует.

^b Пациентов с генотипом 1a следует лечить схемой омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир и рибавирин; пациентов с генотипом 1b следует лечить схемой омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир.

^c Пациентов с генотипом 1a следует лечить схемой омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир и рибавирин 24 недели; пациентов с генотипом 1b следует лечить схемой омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир и рибавирин 12 недель.

Для схем лечения генотипов 1 и 4: настоятельная рекомендация, средний уровень доказательности;

Для схем лечения генотипов 2 и 3: настоятельная рекомендация, низкий уровень доказательности;

Для схем лечения генотипов 5 и 6: условная рекомендация, очень низкий уровень доказательности

В обновленном руководстве приведены рекомендации относительно предпочтительных и альтернативных схем лечения ПППД в соответствии с генотипом ВГС и наличием цирроза. Разработанные схемы лечения дают практикующим врачам возможность выбрать схему лечения без интерферона, которая подходит для всех пациентов (кроме пациентов с циррозом и инфекцией генотипа 3, и пациентов с инфекцией генотипов 5 и 6). Внедрение новых схем лечения значительно упрощается благодаря снижению требования к генотипированию и снижению риска отмены лечения из-за нежелательных явлений. К сожалению, пока невозможно рекомендовать единую схему лечения, которую можно использовать у всех пациентов с ВГС независимо от генотипа ВГС, наличия цирроза и опыта предыдущего лечения. Ожидается, что в скором времени станут доступны улучшенные схемы, которые можно использовать независимо от генотипа.

На основании чего разработаны эти схемы лечения?

Для подготовки рекомендаций использовалась методология классификации определения, разработки и оценки эффективности рекомендаций (GRADE). Были проведены систематические обзоры и сетевые мета-анализы с использованием данных всех доступных клинических исследований для изучения сравнительной эффективности и безопасности противовирусных препаратов для лечения инфекции ВГС. Для каждой схемы рассчитывали объединенную дисперсию УВО, СНЯ, частоты отмены лечения и смертности с учетом генотипа, стадии заболевания (с циррозом или без него) и опыта предыдущего лечения.

Приемлемость различных схем с позиции пациента классифицировали на «высокую», «среднюю» и «низкую» в зависимости от необходимости применения рибавирина или интерферона, кратности дозирования и степени лекарственного взаимодействия. Предпочтительные схемы – схемы с высокой безопасностью, эффективностью, и высоко приемлемым режимом дозирования. Альтернативные схемы – безопасные и эффективные схемы средней или низкой приемлемости. Пользуясь данной классификацией, правительства могут выбирать подходящие варианты на основании цены, доступности и обоснованности лечения.

Аспекты внедрения

Схемы с использованием только ПППД являются более простыми и требуют меньше контроля над состоянием пациента, чем схемы с использованием интерферона; таким образом, они могут использоваться в неспециализированных клинических условиях, например, в центрах первичной медицинской помощи врачами первичного звена. Это приведет к более широкой доступности лечения для лиц, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), и мигрантов, которые подвержены высокому риску заражения, но которые сталкиваются с трудностями при обращении за медицинской помощью. Поскольку рекомендуемые схемы различаются в зависимости от генотипа, необходимость в генотипировании не отпала, за исключением стран с преобладанием одного генотипа. Тем не менее, общие требования к системе здравоохранения снижаются (например, необходимость лабораторного мониторинга), так как продолжительность лечения стала короче, и лабораторный мониторинг перестал быть таким интенсивным, как при использовании схем с интерфероном, из-за меньшего числа нежелательных явлений.

Стоимость и бюджет внедрения новых схем с ПППД

Изначально цены на ПППД были запредельно высоки. Однако цены на ПППД в ряде стран снижаются благодаря переговорам с производителями, внедрению и регистрации генерических лекарственных средств. Анализ влияния на бюджет демонстрирует, что, благодаря снижению цен в некоторых странах, увеличение доступа к схемам лечения без интерферона будет менее затратным, а частота излечения будет выше, чем при использовании традиционных схем с пегилированным интерфероном.



2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ

Ключевой вопрос внедрения данных рекомендаций – «кто должен получать лечение?» ВОЗ не дает рекомендации по этому вопросу, однако согласно другим организациям (например, AASLD и EASL) лечение должны получать все пациенты с инфекцией ВГС. Несмотря на это, доступ к лечению во многих странах остается ограниченным ввиду сохраняющихся высоких цен на лекарства и отсутствия инфраструктуры (например, недостаточность лабораторного потенциала и нехватка обученных медицинских работников). Правительства столкнутся с проблемой определения приоритета при назначении лечения ввиду ограниченности ресурсов. Таким образом, важно создать принципы, которые помогли бы правительствам решить, кому следует отдавать приоритет в лечении.

При определении приоритета можно пользоваться двумя широкими критериями: (i) минимизация смертности и осложнений: предпочтение отдается лицам с прогрессирующими связанными с ВГС заболеваниями печени или с факторами, способствующими развитию цирроза; и (ii) усиление профилактики: предпочтение отдается лицам, которые с большей вероятностью передадут инфекцию ВГС, например, ЛУИН. Эти факторы обобщены ниже с целью помочь правительствам принять решение об определении приоритета при назначении лечения.

Факторы, которые следует учитывать, определяя приоритеты при назначении лечения

- Повышенный риск смерти:
 - выраженный фиброз и цирроз
 - пересадка печени
- Риск прогрессирования фиброза:
 - коинфицирование ВИЧ или вирусом гепатита В (ВГВ)
 - метаболический синдром
- Внепеченочные проявления и признаки поражения органов-мишеней
 - изнуряющая усталость
 - васкулит или лимфопролиферативные заболевания
- Серьезные психосоциальные осложнения (вследствие стигматизации, дискриминации, боязни заражения других)
- Максимальное снижение заболеваемости:
 - ЛУИН
 - мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ)
 - заключенные
 - секс-работники
 - женщины детородного возраста
 - работники здравоохранения