

## Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени: Тактика ведения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL)\*

### Введение

Вирус гепатита С (Hepatitis C virus, HCV) является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Результаты продолжительного воздействия HCV 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. Большинство из них даже не подозревает о своей болезни. Внедрение расширенных критериев для скрининга HCV, таких как целевые возрастные группы, является предметом крупных дебатов между различными заинтересованными сторонами. За последние два десятилетия существенно продвинулась вперед лечебная работа с пациентами, страдающими заболеваниями печени, ассоциированными с HCV. Эти подвижки происходят благодаря улучшению понимания патофизиологии заболевания, усовершенствованию диагностических процедур и улучшению терапии и профилактики.

Данные рекомендации по клинической практике (Clinical Practice Guidelines, CPGs), 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 HCV. Данные рекомендации распространяются на препараты, которые были разрешены к применению на момент публикации. Завершена III фаза разработки двух ингибиторов вирусных протеаз (protease inhibitors, PIs), предназначенных для лечения пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, и в настоящий момент разрешенных к применению в Европе и других странах. Поэтому данные CPGs EASL по ведению больных, инфицированных HCV, обновлены и теперь включают рекомендации по использованию этих двух препаратов. Руководства будут обновляться регулярно, по мере одобрения новых препаратов и клинического опыта их при-

менения. Также потребители запрещенных веществ все в большей мере рассматриваются как поддающиеся излечению пациенты группы риска. Настоящие рекомендации обновлены в отношении ведения этой группы пациентов. Настоящие рекомендации представляют собой обновление последней версии рекомендаций EASL, опубликованных в 2011 г. [1], таким образом, многое остается без изменений. В частности, двойная терапия остается стандартом в лечении пациентов, инфицированных вирусом не 1-го генотипа, и некоторых пациентов, инфицированных 1-м генотипом вируса. Авторы настоящих CPGs выражают признательность профессору Кракси, за проделанную работу, и авторам CPGs 2011 г., послужившим основой для настоящей версии.

### Современное состояние проблемы

#### Эпидемиология

Приблизительно 160 миллионов человек хронически инфицированы HCV, то есть 2,35% мировой популяции [2]. По текущей оценке в Европейском союзе инфицированы HCV 7,3–8,8 миллионов лиц, то есть вдвое больше, чем в 1997 г. [3]. В целом частота инфицирования HCV в Европе значительно варьирует в зависимости от географической зоны составляет 0,4–3,5%, с более высокими показателями на юге и востоке [4–6].

HCV — это вирус, содержащий плюс-цепь РНК, характеризующуюся высокой гетерогенностью последовательности. Известно семь генотипов HCV, нумеруемых от 1-го до 7-го, и большое количество подтипов [6]. Генотипы и подтипы (обозначаются строчными буквами), различаются в последовательностях приблизительно на 30% и 20%, соответственно. Наиболее распространенным является вирус 1-го генотипа, с преобладанием подтипа 1b в Европе и 1a в США. Вирус генотипа 3a широко распространен среди людей, употребляющих инъекционные наркотики (people who inject drugs, PWID). Данная группа в настоящий момент испытывает рост заболеваемости и преобладание 4-го генотипа вируса. Вирус 2-го генотипа встречается в отдельных группах населения Средиземноморского региона, в то время как 5-й и 6-й генотипы редки в Европе [7]. Новый, 7-й генотип, был выявлен у пациентов из Канады и Бельгии, вероятно инфицированных в Центральной Африке [8]. Идентификация генотипов и подтипов HCV не только представляет эпидемиологический интерес, но и определяет тип и продолжительность противовирусного лечения, в том числе и риск возникновения резистентных штаммов во время лечения.

До 1990-х годов основными путями передачи HCV были переливание крови, небезопасные инъекционные процедуры и внутривенное употребление наркотиков (IDU — intravenous drug use). Эти пути передачи были ответственны приблизительно за 70% хронических случаев в развитых странах. Однако в настоящее время практически исключен гепатит С, ассоциированный с трансфузией, благодаря контролю препаратов крови на наличие HCV с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и пробы на нуклеиновые кислоты. Аналогично в развитых странах новые случаи инфекций, вызванных HCV, редко связаны с небезопасными медицинскими или хирургическими манипуляциями. В настоящее время большая часть случаев заболевания гепатита С в развитых странах

Получено 5 декабря 2013 г.; принято в печать 5 декабря 2013 г.

Авторы: David Mutimer (координатор), Alessio Aghemo, Helmut Diepolder, Francesco Negro, Geert Robaey, Stephen Ryder, Fabien Zoulim. Reviewers: Markus Peck, Antonio Craxi, Michael Fried, Stefan Zeuzem.

\* Адрес для корреспонденции: EASL Office, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.:

+41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724

E-mail address: easloffice@easloffice.eu

Список сокращений: НЯ – нежелательное явление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, ВОС – боцепревир, ВТ – вирусный прорыв, CPGs – руководства по клинической практике, ЦУРЗА4 – цитохром р450 3А4; ДАА – противовирусные препараты прямого действия; DVR – медленный вирусологический ответ; ИФА – иммуноферментный анализ; ЕРО – эритропоэтин; eRVR – расширенный быстрый вирусологический ответ; EVR – ранний вирусологический ответ; G-CSF – гранулоцитарный колонестимулирующий фактор; GRADE – рабочая группа по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций; HBV – вирус гепатита В; HCC – гепатоцеллюлярная карцинома; HCV – вирус гепатита С; IDU – внутривенное/инъекционное использование наркотических средств; IFN – интерферон; ME – международные единицы; LSM – транзитория эластография; ТП – трансплантация печени; OST – опиоидная заместительная терапия; PegIFN и RBV – пегилированный интерферон и рибавирин; PI – ингибитор протеаз; PWID – люди, которые потребляют инъекционные наркотики; RVR – быстрый вирусологический ответ; SCAR – тяжелая кожная нежелательная реакция; SVR – устойчивый вирусологический ответ; TSH – тиреотропный гормон; TVR – теларпревир.



ELSEVIER

Journal of Hepatology 2013 vol. xxx | xxx–xxx

### Disclaimer:

The Russian version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

## Клинические рекомендации

связана с распространением вируса среди сообщества PWID, усиленные такими факторами, как совместное использование личных принадлежностей, непостоянным местом жительства, частым употреблением кокаина и предысторией тюремного заключения. Широкий охват совместными программами по уменьшению вреда (например, опиоидная заместительная терапия и программа по обмену игл) может снизить заболеваемость инфекциями, вызванными HCV, среди сообщества PWID. Некоторые модельные исследования показывают, что реализация лечения HCV может даже уменьшить трансмиссию среди данной популяции [9]. Другие инвазивные виды поведения, такие как татуировка или акупунктура с использованием небезопасных материалов, также вносят свой вклад в случайную трансмиссию HCV. Риск перинатальной или гетеросексуальной трансмиссии невелик, в то время как мужской гомосексуализм стал основным путем трансмиссии в западных странах [10]. С другой стороны, большая часть случаев заболевания HCV в странах, бедных природными ресурсами, связана с недостатком информационно-просветительской работы среди общества и продолжающегося использования небезопасных медицинских инструментов.

### *Естественное течение болезни и экономические потери*

Острый вирусный гепатит С редко протекает тяжело, и симптоматика возникает в 10–50% случаев. В Европе HCV-инфекция ответственна за 10% случаев острых гепатитов [11]. Заболеваемость острыми HCV-инфекциями снизилась и теперь составляет около 1 случая на 100 000 вновь инфицированных в год, но эта цифра, вероятно, занижена, потому что это относится в основном к пациентам с симптоматикой. Прогрессирование заболевания в персистирующую или хроническую форму происходит приблизительно в трех четвертях случаев, зависит от генотипа L28B и ассоциируется с хроническим гепатитом различной степени и с различной скоростью прогрессирования фиброза. Только в исключительных случаях возможно спонтанное выздоровление на стадии хронической инфекции. Прогрессирование хронического гепатита С в цирроз происходит на протяжении нескольких десятилетий. В среднем у 10–20% пациентов развивается цирроз за 20–30 лет течения инфекции [12]. В кросс-секционном метаанализе исследований HCV-инфицированных PWID наличие цирроза после 20 лет болезни наблюдалось в 15% случаев [13]. Риск развития НСС на стадии цирроза составляет приблизительно 1–5% в год. Вероятность смертельного исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33% [14].

В некоторых регионах Европы распространенность антител к HCV среди пациентов с циррозом составляла от 11 до 61%, в зависимости от относительной доли пациентов, инфицированных вирусом гепатита В (hepatitis B virus, HBV) [15]. Аналогично распространенность антител к HCV среди пациентов с ГЦК составляла от 18 до 64% [15]. В целом стандартизованный показатель смертности у анти-HCV-положительных пациентов составляет от 1,6 до 4,5. Однако в недавнем исследовании, проведенном в Шотландии, он составлял выше 25 [16]. В странах, где использование инъекционных наркотиков является главным фактором риска для инфекции HCV, 20–25% смертельных исходов среди HCV-положительных лиц связано с заболеванием печени и 15–30% связано с наркотиками, хотя атрибутивный риск смерти меняется и связан с возрастом [17].

В дополнение к социально-экономическим последствиям, связанным с моноинфекцией HCV, в Европе имеется значительная популяция людей, инфицированных одновременно HCV и ВИЧ. Хотя они представляют лишь малую долю всех HCV-положительных лиц, они обычно имеют поражения печени на более прогрессивной стадии и на сегодняшний день демонстрируют неутешительную частоту ответа на антивирусную терапию.

Прогрессирование гепатита С в цирроз сильно варьирует в зависимости от наличия кофакторов, способных ускорить фиброз. Подтвержденными кофакторами, влияющими на прогрессирование фиброза, являются инфицирование в пожилом возрасте, мужской пол, хроническое потребление алкоголя, ожирение, инсулинорезистентность и сахарный

диабет 2-го типа, иммунодепрессия, подобная той, которая происходит после трансплантации солидного органа и при нелеченой ВИЧ-инфекции. Важно отметить, что, несмотря на медленное прогрессирование заболевания в течение первых 20 лет после инфицирования HCV, с возрастом может ускориться прогрессирование фиброза [18]. Курение табака может увеличить воспаление и ускорить фиброз [19]. Аналогично ежедневное употребление марихуаны связано с более выраженным фиброзом печени, хотя недавно опубликованные данные ставят под сомнение данную связь [20]. Потребление кофе ассоциируется с более низкой воспалительной активностью, отсутствием выраженного фиброза и уменьшением риска развития ГЦК [21–23]. Исходя из вышеперечисленных доводов, основой ведения HCV-пациентов является модификация кофакторов. Дополнительным фактором является тот факт, что многие из данных кофакторов уменьшают скорость ответа на базовую терапию интерфероном (IFN).

### *Современный стандарт и перспективы лечения*

Основной целью лечения заболеваний, вызванных HCV, является излечение инфекции, что, как правило, связано с излечением поражения печени у пациентов без цирроза. У пациентов с циррозом сохраняется риск опасных для жизни осложнений, хотя и в меньшей степени, даже после элиминации вирусной инфекции. Это инфекционное заболевание излечивается более чем у 99% пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (sustained virological response, SVR), который характеризуется отсутствием обнаружения РНК HCV через 24 недели после завершения лечения. До 2011 г. комбинация пегилированного интерферона- $\alpha$  (pegylated IFN- $\alpha$ ) и рибавирина (в дальнейшем PegIFN и RBV) была утверждена для лечения хронического гепатита С [24]. У пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, частота SVR после лечения данной комбинацией достигала приблизительно 40% в Северной Америке и 50% – в Западной Европе. Наиболее высокая частота SVR была достигнута у пациентов, инфицированных 2-, 3-, 5- и 6-м генотипами HCV (примерно до 80%, в большей степени для 2-го генотипа, чем для 3-, 5- и 6-го генотипов), и средняя частота SVR была достигнута у пациентов с 4-м генотипом HCV [7]. В 2011 г. теллапревир (TVR – telaprevir) и боцепревир (BOC – bocoprevir) были разрешены к применению для лечения инфекций, вызванных 1-м генотипом HCV. Два данных препарата являются антивирусными препаратами прямого действия (DAAs, direct-action antivirals) первого поколения, они относятся к группе ингибиторов протеаз (PIs, protease inhibitors) и воздействуют на NS3/4A серинпротеазы HCV, то есть оба препарата, TVR и BOC, должны назначаться в комбинации с PegIFN и RBV. Данная схема тройной терапии является эффективной как для пациентов, ранее не получавших лечения, так и для пациентов, подвергавшихся лечению, включая пациентов, ранее не ответивших на двойную терапию комбинацией PegIFN и RBV. Показания к лечению, дозы, режимы, побочные эффекты и предостережения описаны в последующих разделах.

Существуют другие DAAs, находящиеся на различных стадиях клинической разработки. Некоторые из них воздействуют на 1-й генотип, а также и на другие генотипы. Изучаемые препараты включают второе поколение ингибиторов NS3/4A серинпротеазы, нуклеозидные ингибиторы, нуклеотидные и нуклеозидные ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы HCV и ингибиторы NS5A. Кроме того, тестируются противовирусные препараты, воздействующие на организм хозяина, такие, как ингибиторы циклофилина, направленные на функции клетки организма-хозяина, включенные в жизненный цикл HCV. Новые терапевтические стратегии ориентированы на повышение эффективности, пан-генотипическую активность, сокращение продолжительности лечения, упрощение приема препаратов, повышение переносимости и приверженности пациентов к лечению [25]. Весьма вероятно, что схемы лечения без IFN и с применением IFN в щадящем режиме, с или без рибавирина, которые в настоящий момент проходят клинические испытания, войдут в клиническую практику в ближайшие несколько лет. Решение

о необходимости противовирусного лечения и его сроках нужно будет принимать с учетом этих скорых изменений.

### Методология

Настоящие рекомендации разработаны группой экспертов, выбранных руководящим комитетом EASL. Результаты были рецензированы независимыми экспертами и одобрены руководством EASL. CPGs разработаны с использованием поисковых систем базы данных PubMed и Cochrane. CPGs основывались в максимально возможной степени на доказательствах из имеющихся публикаций, а в случае недоступности доказательств – на опыте и мнении экспертов. По возможности указывается уровень доказательности и рекомендаций. Всем доказательствам и рекомендациям, послужившим основой для данных клинических рекомендаций, присваивалась оценка по системе GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, — шкала качества использованных доказательств, разработки и оценки рекомендаций, GRADE). Таким образом, сила приводимых рекомендаций отражает качество лежащих в их основе доказательств. Принципы системы GRADE неукоснительно соблюдались [26]. Качество доказательств, приводимых в данных клинических рекомендациях, оценивалось в соответствии с одним из трех уровней достоверности: высокий (A), средний (B) или низкий (C). Силе доказательств по системе GRADE соответствуют две оценки: сильная (1) или слабая (2) (табл. 1). Таким образом, данные рекомендации дают возможность учитывать качество доказательств: чем выше качество доказательств, тем более сильные рекомендации могут быть выработаны на их основе; чем больше разночтений и мнений или чем выше уровень неопределенности, тем меньше сила соответствующих рекомендаций.

Рабочая группа CPG HCV рассматривает следующие вопросы:

- Как должны быть диагностированы острый и хронический гепатиты С?
- Каковы цели и конечные точки лечения?
- Каковы результаты лечения, применяемого в настоящее время, и прогностические факторы ответа?
  - Как следует обследовать пациентов до лечения?
  - Каковы противопоказания к назначению лечения?
  - Кого следует лечить современными препаратами, разрешенными к применению?
    - Для кого лечение должно быть отсрочено?
    - Какое лечение следует использовать в качестве терапии «первой линии»?
    - Как следует регулировать лечение?
    - Как следует адаптировать лечение согласно вирусологическому ответу?
      - Как можно увеличить частоту SVR противовирусной терапии?
      - Как следует вести пациентов с SVR?
      - Что следует предложить тем, кто не достиг SVR?
      - Как следует лечить пациентов с тяжелым заболеванием печени?
      - Как следует лечить особые группы пациентов?
      - Как следует лечить пациентов инфицированных в результате использования запрещенных препаратов?
        - Как нам следует лечить пациентов с острым гепатитом С?
        - Как следует вести пациентов, не получавших ранее лечения и пациентов с нестойким вирусологическим ответом?
          - Каковы перспективы новых методов лечения?

### Клинические рекомендации

#### Диагностика острого и хронического гепатитов

Диагностика острой и хронической HCV-инфекции основывается на обнаружении РНК HCV посредством чувствительных молекулярных методов (нижний предел определения <15 международных единиц [МЕ] на мл). Антитела к HCV определяются с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) у подавляющего большинства пациентов с HCV-

инфекцией, но результаты ИФА могут быть отрицательными на ранних стадиях острого гепатита С и у пациентов с выраженной иммунодепрессией. Антитела анти-HCV могут изолированно циркулировать в крови пациента, который выздоровел после острого гепатита или у которого произошла элиминация РНК HCV в результате проводимой терапии. В последующем уровень антител к HCV может постепенно снизиться, вплоть до полного отсутствия [27, 28].

Диагноз **острого гепатита С** можно поставить с уверенностью только если регистрируется момент сероконверсии по отношению к анти-HCV антителам, поскольку нет серологического маркера, который доказывает, что HCV-инфекция находится в острой фазе. Около 50% пациентов с острым гепатитом С будут анти-HCV-положительными на момент постановки диагноза. При отсутствии хронических заболеваний печени в анамнезе или в случае достоверной идентификации источника заражения гепатитом С имеет смысл предполагать диагноз острого гепатита С, если клинические симптомы и синдромы соответствуют клиническими проявлениями острого гепатита С (аланинаминотрансфераза [АЛТ] больше чем в 10 раз превышает верхнюю границу нормы, наличие желтушности). Во время острой фазы РНК HCV выявляется во всех случаях, хотя возможны короткие периоды, во время которых РНК HCV не определяется.

Диагноз **хронического гепатита С** основывается на определении HCV антител и РНК HCV при наличии признаков хронического гепатита, либо повышения уровня аминотрансфераз, либо гистологических признаков. Спонтанный клиренс вируса крайне редко происходит по истечении 4–6 месяцев от начала инфекции. В случае новоприобретенной HCV-инфекции диагноз хронического гепатита С может быть поставлен после этого периода времени.

#### Рекомендации

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

#### Цели и конечные точки лечения HCV

**Целью лечения** является элиминация HCV-инфекции для предупреждения внепеченочных заболеваний и осложнений, связанных с HCV-связанным поражением печени, включая воспалительно-некротическое поражение печени, фиброз, цирроз, ПЦК и смерть.

**Конечной точкой лечения** является SVR, характеризующийся тем, что РНК HCV не определяется через 24 недели после окончания лечения, при оценке с помощью чувствительных молекулярных методов с нижним пределом определения <15 МЕ/мл (SVR24). Долгосрочные наблюдательные исследования показывают, что SVR соответствует окончательному излечению от HCV-инфекции более чем в 99% случаев [29]. Критерий успеха, условием которого является неопределяемость РНК HCV через 12 недель после завершения лечения (SVR12), принимает

## Клинические рекомендации

Таблица 1. Степень доказательности, используемая в руководствах EALS по клинической практике лечения инфекции вирусного гепатита С (адаптировано из системы GRADE)

Уровень доказательности	Описание	Степень
Высокий	Последующие исследования не изменят нашего доверия к имеющимся результатам к оценке эффекта	A
Средний	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к имеющимся результатам и, возможно, приведут к переоценке эффекта	B
Низкий	Очень вероятно, что дополнительные исследования окажут важное влияние на оценку эффекта и изменят эту оценку. Любая оценка эффекта неоднозначна	C
Рекомендательность	Описание	Степень
Однозначные	Факторы, влияющие на силу рекомендаций, включают качество доказательств, предполагаемое значение для исхода заболевания и стоимость	1
Неоднозначные	Разнообразие в оценках и предпочитаемых методах лечения приводит к неоднозначности рекомендаций. Меньшая степень уверенности, требуются большие материальные и финансовые затраты	2

ся регулятивными органами США и Европы. По клиническим данным на сегодняшний день, согласование этого критерия (SVR12) с SVR24 составляет 99% [30]. Но исследование этого критерия в ходе клинических испытаний должны быть продолжены.

## Рекомендации

- Целью лечения является элиминация HCV-инфекции для предотвращения цирроза печени, ГЦК, смерти. Конечной точкой лечения является неопределяемость РНК HCV при определении чувствительным методом (<15 МЕ/мл) через 12 и 24 недели после завершения лечения (то есть SVR) (рекомендация A1)
- У пациентов с циррозом элиминация HCV снижает скорость декомпенсации и может уменьшить, хотя и не исключает вероятности возникновения ГЦК. У этих пациентов скрининг ГЦК должен быть продолжен после элиминации HCV (рекомендация A1)

## Оценка до начала терапии

Необходимо установить причинно-следственную связь между HCV-инфекцией и заболеванием печени, оценить тяжесть заболевания печени и определить базовые вирусологические параметры, которые могут быть использованы для индивидуализации лечения.

## Поиск других причин поражения печени

Все факторы, которые, вероятно, могут повлиять на течение болезни и любые другие причины хронических поражений печени, должны быть методично исследованы. Все пациенты должны быть обследованы на наличие других гепатотропных вирусов, в частности вируса гепатита В (HBV). Следует количественно оценить употребление алкоголя и настоятельно рекомендовать прекращение употребления каких-либо алкогольных напитков. Следует выявить возможные сопутствующие заболевания, включая алкоголизм, сопутствующую ВИЧ-инфекцию, аутоиммунные заболевания, генетические и метаболические заболевания печени (например, гемохроматоз, диабет или ожирение) и возможность ятрогенного токсического поражения печени.

## Оценка тяжести поражения печени

До начала лечения рекомендуется провести оценку тяжести поражения печени. Выявление пациентов с циррозом имеет особое значение, так как вероятность положительного ответа на лечение пропорциональна стадии фиброза. Отсутствие выраженного фиброза может играть важ-

ную роль в выборе схемы и продолжительности лечения. У пациентов с явными клиническими признаками цирроза нет необходимости проводить биопсию для оценки стадии фиброза. Пациенты с вероятным циррозом нуждаются в скрининге ГЦК. Нормализация уровня АЛТ не исключает наличия выраженного фиброза. Поэтому оценку тяжести поражения следует проводить вне зависимости от показателей АЛТ.

Эталонным методом остается биопсия печени. Риск тяжелых осложнений крайне низок (1:4000 – 1:10 000). Для оценки тяжести поражения печени у пациентов с хроническим гепатитом С перед началом лечения на безопасном уровне прогностической ценности в настоящее время возможно использование альтернативных неинвазивных методов вместо биопсии печени, особенно с учетом большого количества публикаций по хроническому гепатиту С. Для оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С может быть использована транзитория эластография (ТЭ), при условии что будут приняты во внимание факторы, такие, как ожирение, которые могут отрицательно повлиять на качество исследования. Также могут применяться установленные наборы биомаркеров фиброза. ТЭ и биомаркеры более эффективны при определении наличия цирроза, чем в дифференцировке менее выраженных степеней фиброза.

Использование комплекса биомаркеров крови или комбинации ТЭ и анализа крови повышают достоверность исследования и уменьшают необходимость применения биопсии печени [31, 32]. Эти методы представляют особый интерес для работы с пациентами с нарушением свертываемости крови, хотя трансюгулярная биопсия печени также безопасна в этих случаях. Также трансюгулярная биопсия позволяет оценить давление в системе воротной вены. Биопсия печени может быть показана в случае противоречивых результатов, полученных неинвазивными методами. В случае известной или подозреваемой смешанной этиологии (например, HCV-инфекция совместная с HSB-инфекцией, метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунным заболеванием) может понадобиться гистологическое исследование.

## Определение вирусной нагрузки и генотипа HCV

Количественное определение HCV показано пациентам, которым может быть проведена противовирусная терапия. Количественное определение HCV следует проводить методами с надежной чувствительностью, а уровни должны выражаться в МЕ/мл. Генотип HCV следует определить до начала лечения. Поскольку современная терапия для пациентов, инфицированных 1-м генотипом, включает PIs первого поколения, определение подтипа также является важным. При лечении инфекции 1-го генотипа определение подтипов а и в дает соответствующую информацию относительно разной частоты ответа и резистентности к PIs, входящих в состав тройной терапии [33]. Например, появляются данные исследо-

ваний, показывающие, что подтип 1a может быть менее чувствителен к лечению некоторыми комбинациями DAA, чем подтип 1b.

#### Определение генетических характеристик организма-хозяина

Определение генотипа IL28B может дать полезную информацию для принятия клинического решения в отношении отдельных пациентов с 1-м или 4-м генотипами. Отрицательная прогностическая ценность неблагоприятного генотипа IL28B недостаточна для того, чтобы считать лечение бесполезным. Благоприятный генотип IL28B (IL28B CC) характеризует пациентов, которые более склонны к достижению быстрого вирусологического ответа (RVR) и имеют значительный шанс на выздоровление при режиме двойной терапии [34, 35]. В отдельных случаях с 1-м генотипом это может помочь врачу и пациенту в принятии решения относительно лечения, диагностики и наблюдения.

#### Рекомендации

- Следует установить причинно-следственную связь между HCV-инфекцией и заболеванием печени (**рекомендация A1**)
- Необходимо оценить влияние сопутствующих заболеваний на прогрессирование поражения печени и принять соответствующие корректирующие меры (**рекомендация A1**)
- До начала терапии должна быть оценена тяжесть поражения печени. Выявление пациентов с циррозом особенно важно, поскольку прогноз, вероятность ответа и продолжительность терапии у них изменяются (**рекомендация A1**)
- Первоначально стадии фиброза могут быть оценены неинвазивными методами, биопсия печени предназначена для случаев, где есть сомнения или подозревается дополнительная этиология (**рекомендация B1**)
- Стадии фиброза могут быть оценены неинвазивными методами. Использование биопсии печени рекомендуется для сомнительных случаев
- Обнаружение и количественное определение РНК HCV должны быть выполнены чувствительным методом (нижний предел обнаружения <15 МЕ/мл) (**рекомендация A1**)
- Генотип HCV должен определяться до начала лечения и будет обуславливать выбор терапии, дозу рибавирина и длительность лечения (**рекомендация A1**)
- Определение подтипов генотипа 1a и 1b является важным при тройной терапии основанной на PI (**рекомендация B2**)
- Генотипирование IL28B не является необходимым условием для лечения гепатита С (**рекомендация B2**)

#### Противопоказания для лечения

##### IFN-α и рибавирин

Лечение хронического гепатита С по схеме, содержащей PegIFN и RBV, абсолютно противопоказано беременным женщинам и парам, не желающим использовать надежные методы контрацепции, а также пациентам с неконтролируемой депрессией, психозом или эпилепсией, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, декомпенсированными заболеваниями

ми печени (хотя лечение пациентов с тяжелыми поражениями печени, показатели которых находятся ниже рекомендованных, может проводиться в специализированных центрах при тщательном мониторинге).

#### Тройная терапия, основанная на теллапревире или боцепревире

Как правило, к тройной терапии, основанной на TVR или BOC, относятся те же самые противопоказания, что и к двойной терапии с PegIFN и RBV («IFN-α и рибавирин», см. выше). У пациентов с компенсированным циррозом лечение следует проводить с особой осторожностью, так как частота побочных эффектов, особенно гематологических нарушений и серьезных инфекций, существенно возрастает при тройной против двойной терапии с PegIFN и RBV, особенно когда до начала лечения уровень сывороточного альбумина меньше чем 3,5 г/дл или тромбоцитов меньше чем 100 000 [36].

#### Показания к лечению: кого следует лечить?

Все пациенты с компенсированным хроническим поражением печени, ассоциированным с HCV, не получавшие ранее лечение, готовые получать лечение и не имеющие к нему противопоказаний, должны рассматриваться как кандидаты на лечение. Лечение должно быть назначено безотлагательно пациентам с выраженным фиброзом (F3–F4 по шкале METAVIR) и пациентам с клинически выраженными внепеченочными проявлениями (симптоматическая криоглобулинемия или HCV-ассоциированная нефропатия). Для пациентов без фиброза или с минимальным фиброзом сроки терапии являются спорными и могут быть отложены до разработки новых методов лечения. Для каждого конкретного пациента, при решении отложить лечение, следует также учитывать предпочтения и приоритеты пациента, течение болезни и риск прогрессирования, наличие сопутствующих заболеваний и возраст пациента. Пациентов, лечение которых откладывается, необходимо регулярно обследовать для выявления признаков прогрессирования заболевания, повторного пересмотра показаний для лечения и обсуждения новых методов лечения по мере их возникновения.

Для пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, у которых не удалось элиминировать HCV после предшествующей терапии PegIFN и RBV или сочетанием непегилированного IFN-α и рибавирина, следует рассмотреть возможность лечения по схеме тройной терапии на основе PI. У этих пациентов тройная терапия достигает частоты SVR от 29 до 88%, в зависимости от типа предыдущего ответа и стадии заболевания печени. Повторное назначение лечения PegIFN и RBV без добавления PI связано с очень низкой частотой SVR.

Для пациентов, инфицированных генотипом HCV, отличным от 1-го, у которых оказалась неэффективной предшествующая терапия, основанная на IFN-α, следует рассмотреть возможность лечения PegIFN и RBV при тщательной оценке таких факторов, как адекватность предыдущей терапии и стадии заболевания печени. Кроме того, при выборе между назначением лечения или его отсрочкой рассматривают вероятную доступность новых препаратов.

#### Рекомендации

- Всех пациентов с компенсированным заболеванием, вызванным HCV, не получавших ранее лечения, следует рассматривать как кандидатов на лечение (**рекомендация A1**)
- Пациентам с выраженным фиброзом лечение должно быть начато безотлагательно (F3–F4 по шкале METAVIR) (**рекомендация A1**)
- У пациентов с менее тяжелыми поражениями, показания и сроки терапии могут быть индивидуализированы (**рекомендация B1**)

## Клинические рекомендации

Таблица 2. Частота устойчивого вирусологического ответа в III фазе исследований боцепревира и теллапревира при 1-м генотипе HCV у пациентов, ранее не получавших лечение

Исследование	Устойчивый вирусологический ответ (%)
<b>SPRINT-2</b>	
PegIFN/RBV 48 недель	38
PegIFN/RBV 4 недели, затем PegIFN/RBV+ВОС продолжительность в зависимости от ответа	63
PegIFN/RBV 4 недели, затем PegIFN/RBV+ВОС 44 недели	66
<b>ADVANCE</b>	
PegIFN/RBV 48 недель	44
PegIFN/RBV+TVR 8 недель, затем PegIFN/RBV продолжительность в зависимости от ответа	69
PegIFN/RBV+TVR 12 недель, затем PegIFN/RBV продолжительность в зависимости от ответа	75
<b>ILLUMINATE</b>	
PegIFN/RBV+TVR 12 недель, затем PegIFN/RBV 12 недель	92
PegIFN/RBV+TVR 12 недель, затем PegIFN/RBV 36 недель	88

*Терапия первой линии хронического гепатита С: результаты современной терапии и прогностические факторы ответа*

*Данные III фазы испытаний теллапревира и боцепревира у пациентов с инфекцией 1-го генотипа, не получавших ранее лечения*

В III фазе исследований препаратов ВОС и TVR у пациентов с HCV 1-го генотипа, не получавших ранее лечения, при схеме тройной терапии достигнута более высокая частота SVR, чем при двойной терапии PegIFN и RBV.

При исследовании ВОС в клиническом испытании SPRINT-2 пациенты были рандомизированы на 3 группы [37]. Все пациенты в течение 4 недель получали начальное лечение с PegIFN и RBV. Последующее лечение назначалось по результатам рандомизации. Группа 1 (контрольная) получала в течение еще 44 недель лечение PegIFN, RBV и плацебо. Группа 2 (лечение ВОС, модифицируемое согласно вирусному ответу) получала PegIFN, RBV и ВОС 800 мг три раза в день. В период терапии длительность лечения определялась по вирусному ответу. Таким образом, пациенты, у которых на 8-й и 24-й неделе не определялась РНК HCV, прекращали прием всех препаратов на 28-й неделе. Пациенты с определяемой РНК HCV в какой-либо период между 8-й и 24-й неделями прекращали прием ВОС на 28-й неделе, но затем продолжали прием PegIFN и RBV для лечения общей продолжительностью 48 недель. Группа 3 (фиксированная длительность приема ВОС) в течение 44 недель PegIFN, RBV и ВОС. Частота SVR была 38, 63, и 66% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно (табл. 2). Подобная частота SVR была достигнута у пациентов из 3-й группы и у части пациентов из 2-й группы, у которых с 8-й по 24-ю недели РНК HCV была неопределяема, независимо прекращали они прием всех препаратов на 28-й неделе после 24 недель тройной терапии (часть 2-й группы) или продолжали лечение до 48-й недели после 44 недель тройной терапии (3-я группа) (частота SVR 96% в обеих группах). Тем не менее у пациентов, у которых РНК HCV все еще определялась на 8-й неделе лечения, частота SVR была ниже, когда прием ВОС был прекращен на 28-й неделе (с продолжением двойной терапии), чем когда его прием продолжался, в рамках тройной терапии до 48-й недели (частота SVR 66 против 75%). Основываясь на данных выводах и на ретроспективном анализе индивидуальных данных пациентов, проведенных Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), рекомендуемое лечение, модифицируемое согласно вирусному ответу, для пациентов, не получавших ранее лечение HCV 1-го генотипа и получающих ВОС в рамках тройной терапии, заключается в следующем:

- (1) Пациенты, у которых РНК HCV не определяется на 8-й неделе и продолжает оставаться неопределяемой на 24-й неделе, могут прекратить прием всех препаратов на 28-й неделе.
- (2) Пациентам, у которых РНК HCV определяется в какой-либо момент между 8-й и 24-й неделями, следует продолжать лечение в режиме тройной терапии до 36-й недели, затем прием ВОС

должен быть прекращен и продолжен прием PegIFN и RBV до 48-й недели.

- (3) Следует избегать терапии, модифицируемой в зависимости от выраженности ответа, у пациентов с циррозом. В этом случае рекомендуется назначение PegIFN и RBV в течение 4 недель вводного периода с последующим лечением PegIFN, RBV и ВОС в течение 44 недель. Для этой категории больных данная рекомендация основывается скорее на осмотристельности, чем на клинических данных.

Вводный 4 недельный период позволяет оценить приверженность пациентов к лечению и переносимость препаратов, а также оценить так называемую IFN-α чувствительность пациентов и таким образом получить некоторое представление о шансах пациентов, не получавших ранее лечение, достичь SVR при назначении ВОС. В исследовании SPRINT-2, пациенты со снижением РНК HCV менее чем 1 log<sub>10</sub> МЕ/мл к 4-й неделе имели частоту SVR 4, 28 и 38% в 1-, 2- и 3-й группах соответственно. Напротив, частота SVR была выше у пациентов со снижением более чем 1 log<sub>10</sub> МЕ/мл: 51, 81 и 79% в 1-, 2- и 3-й группах соответственно. Более того, частота SVR, у пациентов, достигающих неопределяемости РНК HCV в течение вводного периода, не увеличивалась при добавлении ВОС: 97, 90, и 90% в 1-, 2- и 3-й группах соответственно.

В III фазе двух исследований, ADVANCE и ILLUMINATE, был изучено применение TVR для пациентов, не получавших ранее лечения. В исследовании ADVANCE [38], пациенты, не получавшие ранее лечения, были зарегистрированы и рандомизированы в три группы: группа 1 (контрольная, PR) получала PegIFN, RBV и плацебо в течение 48 недель. Группа 2 (T8PR) получала в течение 8 недель тройную терапию TVR 750 мг каждые 8 часов, плюс PegIFN и RBV с последующим, модифицированным в зависимости от ответа, завершением лечения препаратами PegIFN и RBV. Группа 3 (T12PR) получала в течение 12 недель тройную терапию: TVR 750 мг каждые 8 часов, PegIFN и RBV с последующим, модифицированным в зависимости от ответа, завершением лечения препаратами PegIFN и RBV. В обеих группах, T8PR и T12PR, продолжительность лечения основывалась на значениях РНК HCV на 4-й и 12-й неделях. Пациенты, у которых РНК HCV не определялась на 4-й и 12-й неделях, так называемый расширенный быстрый вирусологический ответ (eRVR; табл. 3), прекращали лечение на 24-й неделе, в то время как те, у которых РНК HCV определялась в какой-либо момент этого периода, продолжали лечение PegIFN и RBV до 48-й недели. Частота SVR была 44, 69 и 75% в группах PR, T8PR и T12PR соответственно (табл. 2). Пациенты с eRVR достигли исключительно высокой частоты SVR при 24-недельном лечении в группе T8PR (83%) и в группе T12PR (89%). У некоторых пациентов в группе PR, которые достигли eRVR (только 8%), частота SVR была также чрезвычайно высока (97%). У пациентов без eRVR частота SVR была 39, 50 и 54% в группах PR, T8PR и T12PR соответственно.

Таблица 3. Мониторинг ответов в процессе лечения в течение двойной или тройной терапии: определение уровней вирусологических ответов

Комбинация препаратов	Сокращения	Определение
<b>PegIFN/RBV</b>		
Быстрый вирусологический ответ	RVR	Неопределяемый уровень РНК HCV чувствительными методами на 4-й неделе лечения
Ранний вирусологический ответ	EVR	РНК HCV определяема на 4-й неделе, но неопределяема на 12-й неделе, сохраняется до конца лечения
Медленный вирусологический ответ	DVR	Снижение от исходного уровня больше чем 2 log <sub>10</sub> МЕ/мл, но определяемая РНК HCV на 12-й неделе, затем неопределяемая на 24-й неделе, сохраняется до конца лечения
Нулевой ответ	NR	Снижение РНК HCV от исходного уровня меньше чем 2 log <sub>10</sub> МЕ/мл на 12-й неделе лечения
Частичный ответ	PR	Снижение РНК HCV от исходного уровня больше, чем 2 log <sub>10</sub> МЕ/мл на 12-й неделе лечения, но определяемая РНК HCV на 24-й неделе
Вирусный прорыв*	BT	Повторное появление РНК HCV в любой момент во время лечения после достижения вирусологического ответа
<b>PegIFN/RBV+TVR</b>		
Расширенный ранний вирусологический ответ	eRVR	Неопределяемая РНК HCV при определении чувствительными методами на 4-й и 12-й неделе лечения
<b>PegIFN/RBV+BOC</b>		
Ранний ответ	ER	Неопределяемая РНК HCV при определении чувствительными методами на 8-й неделе лечения (после 4 недели BOC)
Поздний ответ	LR	Определяемая РНК HCV при определении чувствительными методами на 8-й неделе лечения, но отрицательная на 12-й неделе (после 8 недели BOC)

\*Определение применимо также к схемам BOC и TVR.

Эти данные явились основой для III фазы оптимизированного исследования ILLUMINATE [39], в котором использовался дизайн рандомизированного исследования, для оценки относительной пользы для пациентов от двойной терапии PegIFN и RBV в течение либо 12 либо 36 недель и для пациентов, которые достигли eRVR после 12-недельной тройной терапии TVR 750 мг каждые 8 часов плюс PegIFN и RBV. Пациенты с eRVR были рандомизированы для получения либо дополнительной 12-недельной завершающей терапии PegIFN и RBV (T12PR24), либо 36-недельной завершающей терапии PegIFN и RBV (T12PR48). У 60% пациентов с eRVR частота SVR была 92% в когорте T12PR24 и 87,5% в когорте T12PR48 (табл. 2). Основываясь на результатах этих двух исследований, общую продолжительность лечения по схеме тройной терапии, включающей TVR, можно сократить до 24 недель у пациентов с eRVR, не получавших ранее лечения, в то время как пациенты без eRVR нуждаются в продлении лечения до 48 недель. У пациентов с циррозом лечение PegIFN и RBV должно продолжаться до 48-й недели, независимо от кинетики РНК HCV, поскольку в исследовании ILLUMINATE частота SVR у пациентов с eRVR и при наличии цирроза была выше, когда лечение продолжалось до 48-й недели (92% против 67%). Таким образом, основываясь на всех фазах III этих исследований, которые оценивают применение BOC или TVR у пациентов с инфекцией HCV 1-го генотипа и не получавших ранее лечения, можно сделать вывод, что тройная терапия, включающая в свой состав PegIFN и RBV и какой-либо из PIs, является предпочтительным методом лечения.

#### Потенциальная роль двойной терапии при инфекции 1-го генотипа

Для пациентов с исходными особенностями, предполагающими высокую вероятность RVR и SVR в ответ на лечение PegIFN и RBV, не получавших ранее лечения, может быть назначена двойная терапия. Должны быть приняты во внимание меньшая стоимость и лучшая переносимость двойной терапии. Более того, у некоторых пациентов с сопутствующими заболеваниями, требующими лечения, должны быть приняты во внимание предполагаемые неблагоприятные межлекарственные взаимодей-

ствия с PIs первого поколения. В базовых клинических исследованиях, проведенных для регистрации терапии PegIFN и RBV, был достигнут SVR в 46 и 42% случаев соответственно у пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, которых лечили пегилированным IFN- $\alpha$ 2a и рибавирином или пегилированным IFN- $\alpha$ 2b и рибавирином [40–42]. Частота SVR у этих пациентов была немного выше в Европе, чем в США. Эти результаты были подтверждены в исследовании IDEAL, которое сравнивает двесхемное лечение, разрешенные в США: 41% пациентов достигли SVR при лечении пегилированным IFN- $\alpha$ 2a (180 мкг в неделю) плюс рибавирин в дозе из расчета на массу тела (1,0–1,2 г в день) в течение 48 недель против 40% пациентов, получавших пегилированный IFN- $\alpha$ 2a плюс рибавирин в дозе из расчета на массу тела (0,8–1,4 г в день) в течение такого же периода времени (без существенной разницы в частоте SVR) [43].

Несмотря на случаи когда пациентам противопоказано лечение PIs, при двойной терапии PegIFN и RBV можно достичь очень высоких результатов у пациентов с инфекцией, высокочувствительной к IFN- $\alpha$ . Этот подход снижает расходы и помогает избежать дополнительных побочных эффектов, связанных с лечением PI [44]. Так, ретроспективный когортный анализ показал, что у пациентов с благоприятным генотипом IL28B, инфицированных HCV 1-го генотипа, при двойной терапии результаты SVR схожи с результатами SVR при тройной терапии включающей BOC. Для пациентов, достигших RVR на 4-й неделе вводного периода во время тройной терапии, это также верно. Возможно, для пациентов с благоприятным генотипом IL28B, TVR также может использоваться в 4-недельном вводном периоде двойной терапии. В этой ситуации достижение RVR может оправдывать продолжение двойной терапии PegIFN и RBV без добавления TVR. Для этой категории пациентов, чрезвычайно высоким ответом на лечение IFN- $\alpha$ , главным преимуществом тройной терапии является возможность сократить общий срок лечения до 24 недель при схеме, содержащей TVR, и до 28 недель при схеме, содержащей BOC. При двойной терапии сроки лечения можно сократить, только если исходный уровень РНК HCV будет меньше, чем 400 000 МЕ/мл, RVR достигнут и отсутствует негативный прогностический фактор лечения.

## Клинические рекомендации

### Дозировка препаратов при HCV 1-го генотипа

Пегилированный IFN- $\alpha$ 2a следует назначать в дозе 180 мкг в неделю, в то время как пегилированный IFN- $\alpha$ 2b следует назначать, исходя из массы тела пациента (1,5 мкг/кг в неделю). В тройной терапии доза рибавирина должна быть 1000–1200 мг в сутки, в зависимости от массы тела, при сочетании с пегилированным IFN- $\alpha$ 2a, и 800–1400 мг в сутки, в зависимости от массы тела, при сочетании с пегилированным IFN- $\alpha$ 2b. TVR дозируется по 750 мг каждые 8 часов, хотя в недавно представленных данных клинического исследования показали, что 12-часовое дозирование (1125 мг каждые 12 часов) не менее эффективно, чем признанная схема (750 мг каждые 8 часов) [45]. ВОС дозируется по 800 мг каждые 7–9 часов. Оба PRs необходимо принимать с пищей. Каждая доза TVR должна быть принята с рационом, содержащим 20 г жира. В III фазе клинического исследования, TVR назначался совместно с пегилированным IFN- $\alpha$ 2a, в то время как ВОС исследовали с обоими пегилированными IFNs. В рандомизированном исследовании эквивалентная частота SVR была получена для каждого из пегилированных IFNs [46].

### Рекомендации

- Комбинация PegIFN и RBV с TVR или ВОС является принятым стандартом для лечения хронического гепатита С 1-го генотипа (**рекомендация А1**). Не существует прямых сравнительных исследований, позволяющих рекомендовать TVR или ВОС как предпочтительное лечение
- Для пациентов с циррозом печени продолжительность лечения по схемам, содержащим ВОС или TVR, никогда не должна сокращаться (**рекомендация В1**)
- Отдельных пациентов с высокой вероятностью SVR при лечении PegIFN и RBV или с противопоказаниями к применению ВОС или TVR, можно лечить по схеме двойной терапии
- Когда вводный период используется для определения пациентов с чувствительной IFN- $\alpha$ -инфекцией, продолжения двойной терапии должно быть обсуждено с пациентом до начала двойной терапии (**рекомендация В2**)
- Обе молекулы пегилированного IFN- $\alpha$ , пегилированный IFN- $\alpha$ 2a (180 мкг в неделю) и пегилированный IFN- $\alpha$ 2b (1,5 мкг/кг в неделю), могут использоваться в двойной и в тройной терапии (**рекомендация В1**)
- Рибавирин следует дозировать, следуя рекомендациям по IFN- $\alpha$  в тройной терапии (**рекомендация В2**)
- При двойной терапии рибавирин следует назначать из расчета на массу тела в дозе 15 мг/кг (**рекомендация В2**)

Пациенты со 2-, 3-, 4-, 5- и 6-м генотипами HCV, не получавшие ранее лечение

В базовых клинических исследованиях была достигнута SVR в 76 и в 82% случаев с пегилированным IFN- $\alpha$ 2a плюс рибавирин и пегилированным IFN- $\alpha$ 2b плюс рибавирин, соответственно, для пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами HCV. В некоторых клинических исследованиях было недавно сообщено о более низкой частоте SVR для инфекции 3-го генотипа [47, 48].

В базовых клинических испытаниях комбинации PegIFN и RBV пациенты с 4-м генотипом HCV были представлены в меньшем количестве. По этой причине большая часть данных о частоте SVR взята из последующих исследований. Сообщаемая частота SVR составляет между 43 и 70% при 48-недельной схеме лечения пегилированным IFN- $\alpha$  плюс рибавирин, рассчитанный по массе тела. Некоторые исследования показывают

более низкую частоту SVR у пациентов европейского происхождения с 4-м генотипом HCV по сравнению с пациентами из других географических зон [49].

Для пациентов, инфицированных 2-, 3-, 4-, 5- или 6-м генотипами HCV, стандартный режим лечения состоит в комбинации какого-либо из двух пегилированных IFN- $\alpha$  с рибавирином. Пегилированный IFN- $\alpha$ 2a должен быть использован в дозе 180 мкг в неделю, в то время как пегилированный IFN- $\alpha$ 2b должен быть использован в зависимости от массы тела в дозе 1,5 мкг/кг в неделю. Доза рибавирина зависит от генотипа HCV. Пациенты, инфицированные 4-, 5- и 6-м генотипами, должны получать дозу рибавирина исходя из массы тела, то есть 15 мг на килограмм массы тела. Пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами, можно лечить фиксированной дозой рибавирина (800 мг в сутки), но пациенты с индексом массы тела (ИМТ) выше 25 или с исходными факторами, предполагающими низкую чувствительность (инсулинорезистентность, метаболический синдром, выраженный фиброз или цирроз, пожилой возраст), должны получать дозу рибавирина исходя из массы тела.

Нет указаний на использование PRs первого поколения для лечения пациентов с инфекцией не 1-го генотипа.

### Рекомендации

- Комбинация пегилированного IFN- $\alpha$  и рибавирина является принятым стандартом лечения хронического гепатита С, вызванного инфекцией 2-, 3-, 4-, 5- или 6-го генотипа HCV (**рекомендация А1**)
- Рибавирин следует назначать исходя из массы тела в дозе 15 мг на кг для 4-, 5- или 6-го генотипов и в фиксированной дозе 800 мг в сутки для 2-го и 3-го генотипов HCV (**рекомендация А2**)
- Пациенты со 2-м и 3-м генотипами HCV и с исходными факторами предполагающими низкую вероятность ответа должны получать рибавирин в зависимости от массы тела в дозе 15 мг на кг (**рекомендация С2**)

### Мониторинг лечения

Мониторинг лечения включает в себя мониторинг эффективности лечения, безопасности и побочных эффектов.

### Мониторинг эффективности лечения

Мониторинг эффективности лечения основывается на повторном определении уровней РНК HCV. Следует использовать чувствительный, точный метод с широким динамическим диапазоном количественного определения. При определении РНК HCV в различные моменты времени для каждого пациента следует использовать тот же метод, в идеале – в той же лаборатории, для получения сопоставимых результатов [50–52]. Для мониторинга эффективности лечения и принятия решения о продолжительности лечения определение уровня РНК HCV следует проводить в определенные моменты времени. Измерения следует проводить только в случае, если результаты измерения могут повлиять на график лечения, то есть, если результат позволит прийти к заключению, что лечение должно быть прекращено (отпадение существенной цели), что продолжительность лечения должна быть сокращена (терапия, модифицируемая в зависимости от выраженности ответа) или что лечение является успешным (конец лечения и оценка SVR после лечения).

При двойной терапии уровни РНК HCV следует определять до начала лечения, на 4-, 12- и 24-неделе лечения, в конце лечения и на 12-й или 24-й неделе после окончания лечения с целью определения SVR. При тройной терапии с ВОС уровни РНК HCV следует определять на 4-, 8-, 12- и 24-й неделях лечения, в конце лечения и на 12-й или 24-й неделе после окончания лечения. Здесь и далее при лечении ВОС сроки количе-

ственного определения РНК относятся к неделям после начала вводного периода двойной терапии. При тройной терапии с TVR (здесь при условии отсутствия вводного периода двойной терапии), РНК HCV должна быть определена на 4-, 12- и 24-й неделях лечения, в конце лечения и на 12-й или 24-й неделе после окончания лечения.

Для пациентов, получающих двойную терапию, существенное снижение уровня РНК HCV (по сравнению с исходным) может быть использовано для принятия решений по лечению, основанных на вирусологическом ответе на лечение. В настоящее время не существует соглашения по поводу дискриминационного уровня РНК HCV, который варьирует между 400 000 и 800 000 МЕ/мл (5,6–5,9 log<sub>10</sub> МЕ/мл) [40, 53–59].

#### Правила прекращения (бесплезность) лечения

При двойной терапии лечение должно быть прекращено на 12-й неделе, если снижение РНК HCV меньше чем 2 log<sub>10</sub> МЕ/мл. При продолжении лечения частота достижения SVR у этих пациентов меньше 2%. Пациенты, у которых обнаруживается РНК HCV на 24-й неделе, имеют очень маленький шанс SVR (1–3%), лечение должно быть прекращено [40, 53, 58, 60]. Данное правило прекращения основано на данных, полученных методами определения менее чувствительными, чем имеющиеся в на-

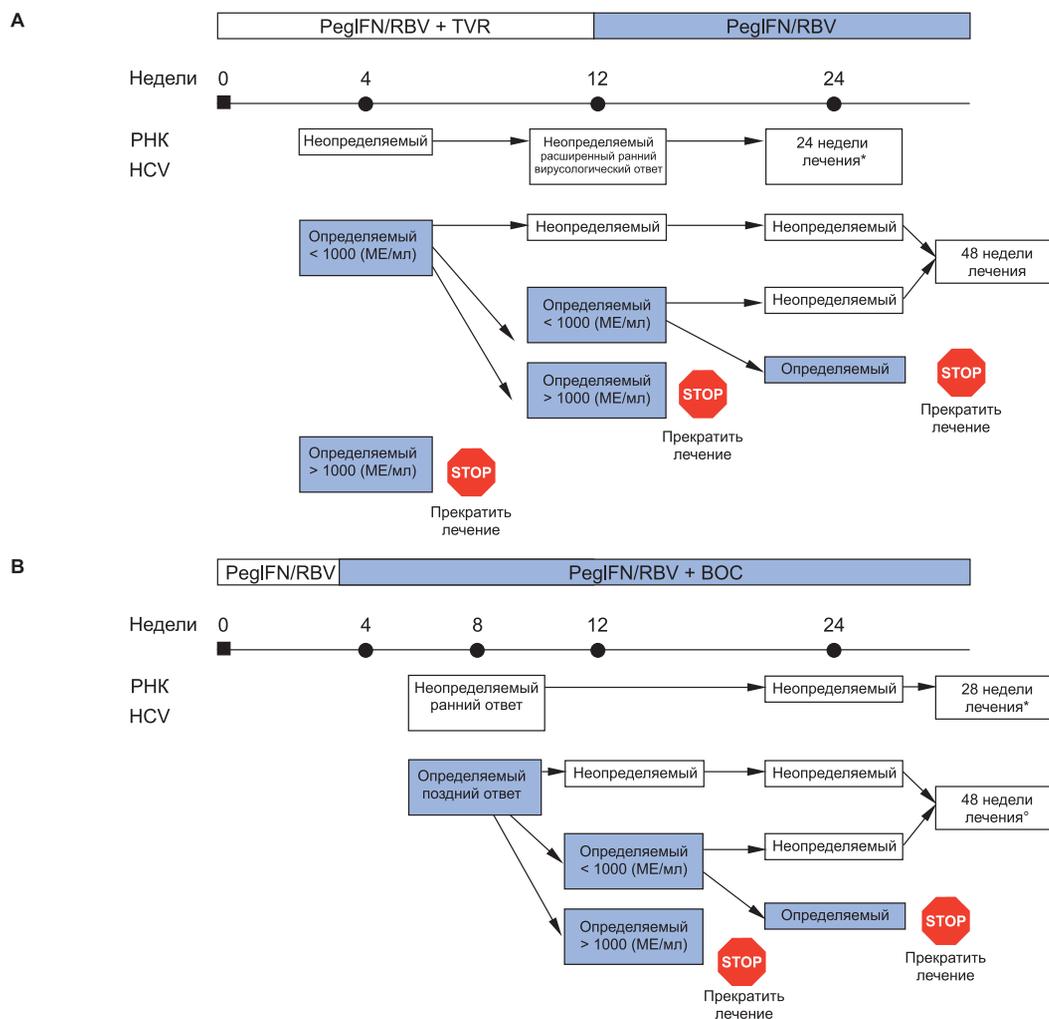
стоящее время. Логично, что лечение должно быть продолжено у тех пациентов, у которых РНК не обнаруживается при использовании современных методик.

При тройной терапии с ВОС правила прекращения были получены из ретроспективного анализа исследования SPRINT-2. Прием всех препаратов должен быть прекращен, если на 12-й неделе лечения РНК HCV >100 МЕ/мл, если на 24-й неделе лечения определяется РНК HCV, а в случае вирусного прорыва (BT, breakthrough) – позднее.

При схемах, основанных на TVR, правила прекращения лечения были на основе ретроспективного анализа базы данных исследования ADVANCE. Прием всех препаратов должен быть прекращен, если РНК HCV >1 000 МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе лечения, а в случае вирусного прорыва – позже.

*Тройная терапия, модифицируемая в зависимости от вирусологического ответа*  
Для терапии, модифицируемой в зависимости от вирусного ответа в лечении пациентов, не получавших ранее лечения, доказательства и принципы обсуждались в разделе «Данные III фазы исследования ВОС и TVR в лечении инфекции 1-го генотипа».

Алгоритмы лечения для ВОС и TVR, включая клинические руководства для терапии, модифицируемой в зависимости от вирусологического ответа и правила прекращения лечения, представлены на рис. 1А и В.



\* Только при фиброзе стадии F0–F3 у пациентов, не получавших ранее лечения и при рецидиве  
° Стадия фиброза и предыдущее лечение ВОС с длительностью лечения, зависящей от вирусологического ответа

Рис. 1. Алгоритм лечения. При использовании тройной терапии, включающей PegIFN и RBV и либо (А) TVR, либо (В) ВОС.

## Клинические рекомендации

### Двойная терапия, модифицируемая в зависимости от вирусологического ответа

Длительность двойной терапии комбинацией PegIFN и RBV может быть адаптирована в зависимости от вирусологического ответа. Во время лечения уровень РНК HCV следует оценивать в трех временных точках, независимо от генотипа HCV: до начала лечения, на 4-й и 12-й неделях. Вероятность SVR прямо пропорциональна скорости исчезновения РНК HCV (рис. 2).

Лечение следует прекратить на 12-й неделе, если снижение РНК HCV меньше  $2 \log_{10}$  МЕ/мл. Пациенты со снижением более чем  $2 \log_{10}$  МЕ/мл или неопределяемой РНК HCV на 12-й неделе могут быть классифицированы на 3 группы в соответствии с их вирусологическим ответом (табл. 3).

- (1) **Быстрый вирусологический ответ** (RVR – rapid virological response) определяется как неопределяемая РНК HCV на 4-й неделе лечения.
- (2) **Ранний вирусологический ответ** (EVR – early virological response) определяется как РНК HCV, которая не определяется на 12-й неделе. В некоторой литературе это упоминается как полный EVR (сEVR).
- (3) **Медленный вирусологический ответ** (DVR – delayed virological response) определяется как снижение более чем  $2 \log_{10}$  с определяемой РНК HCV на 12-й неделе и неопределяемой РНК HCV на 24-й неделе. В некоторой литературе это упоминается как частичный EVR (pEVR).

Повторное появление РНК HCV в любой момент лечения после достижения вирусологического ответа классифицируется как вирусный прорыв.

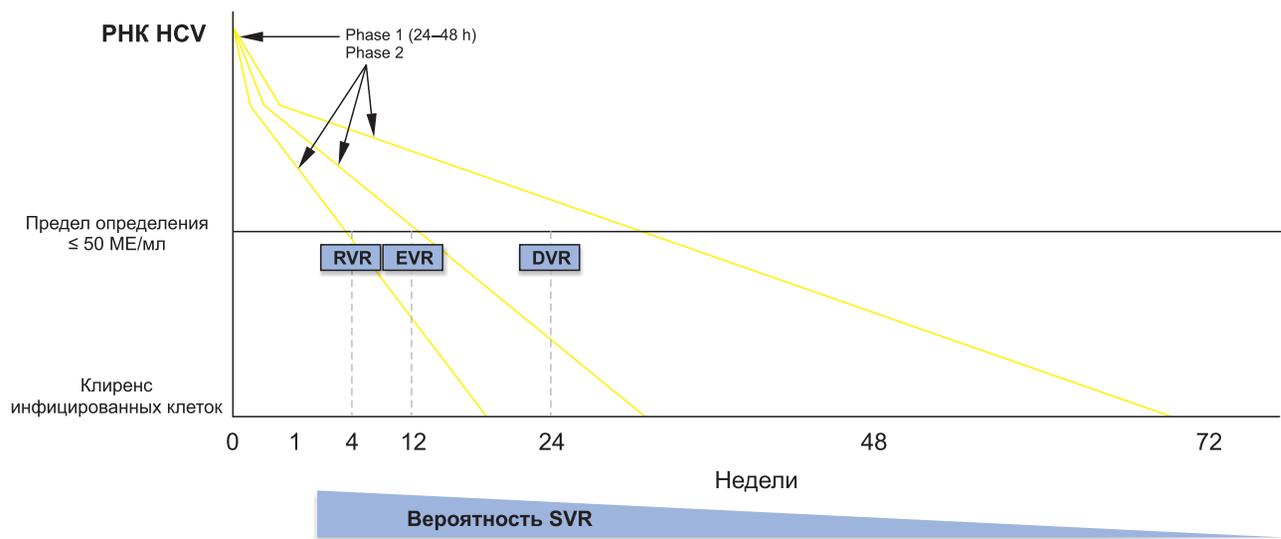
Следует соблюдать ниже приведенную продолжительность лечения в соответствии с вирусологическим ответом:

- (1) Пациенты, инфицированные HCV 1-го генотипа с RVR, могут проходить лечение в течение 24 недель. Как показали данные недавнего метаанализа, это применимо только к пациентам с низким исходным уровнем HCV. В связи с тем, что остается неопределенным порог разграничения низкого и высокого ис-

ходного уровня РНК HCV, пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа (возможно, также пациентов, инфицированных 4-м генотипом), с исходным уровнем вирусной нагрузки  $<400\,000$  МЕ/мл, следует лечить в течение 24 недель, в то время как является целесообразным продление лечения до 48 недель у пациентов с более высоким исходным уровнем РНК HCV [41, 56, 57, 59, 61, 62]. Некоторые предлагают принять более высокий порог.

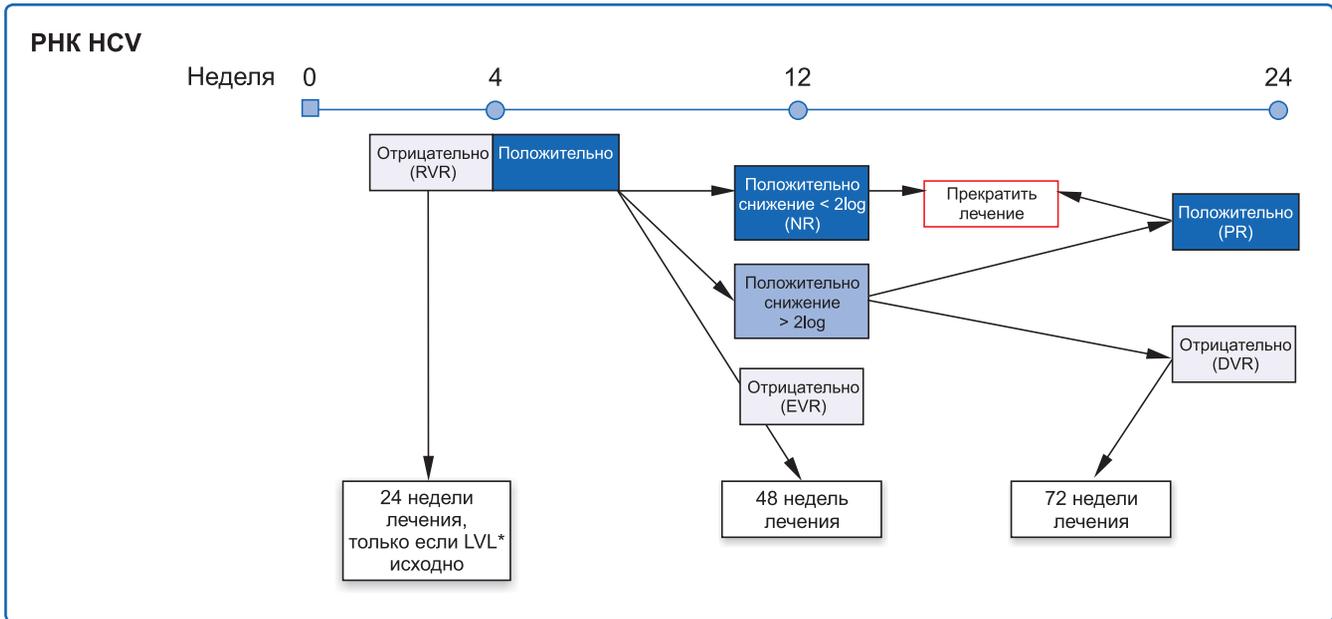
- (2) Пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа (возможно, также пациентов, инфицированных 4-м генотипом), которые достигли EVR без RVR, следует лечить в течение 48 недель [61, 63–68]. (Рекомендации (2) и (3) без сомнений относятся к пациентам с 1-м генотипом инфекции, для которых PIs недоступны или противопоказаны).
- (3) Пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, у которых достигнут медленный вирусологический ответ (DVR), можно лечить в течение 72 недель, при условии, что на 24-й неделе у них не определяется РНК HCV. Для других генотипов недостаточно данных.
- (4) У пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами с RVR и низкой исходной вирусной нагрузкой ( $<400\,000$  МЕ/мл), можно сократить лечение до 16 недель, однако при этом возникает некоторый риск рецидива после лечения [54, 69–72].
- (5) У пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами HCV, с наличием выраженного фиброза, цирроза или сопутствующих факторов, влияющих на ответ (инсулинорезистентность, метаболический синдром, не связанный с вирусным поражением печени стеатоз), решение о сокращении продолжительности лечения до 16 недель принимать не следует, даже при низком исходном уровне вирусной нагрузки и наличии RVR, в связи с недостаточной доказательной базой для эквивалентной эффективности [55, 73–75].
- (6) Пациентов со 2-м и 3-м генотипами, у которых не был достигнут RVR и без сопутствующих негативно влияющих на ответ факторов, можно лечить 48 недель, при условии, что на 24-й неделе у них не определяется РНК HCV [41, 76].

Для пациентов, получающих двойную терапию, профили лечения, модифицируемого в зависимости от вирусологического ответа, приведены на рис. 3 для 1-го генотипа HCV и на рис. 4 для 2-го и 3-го генотипов HCV.



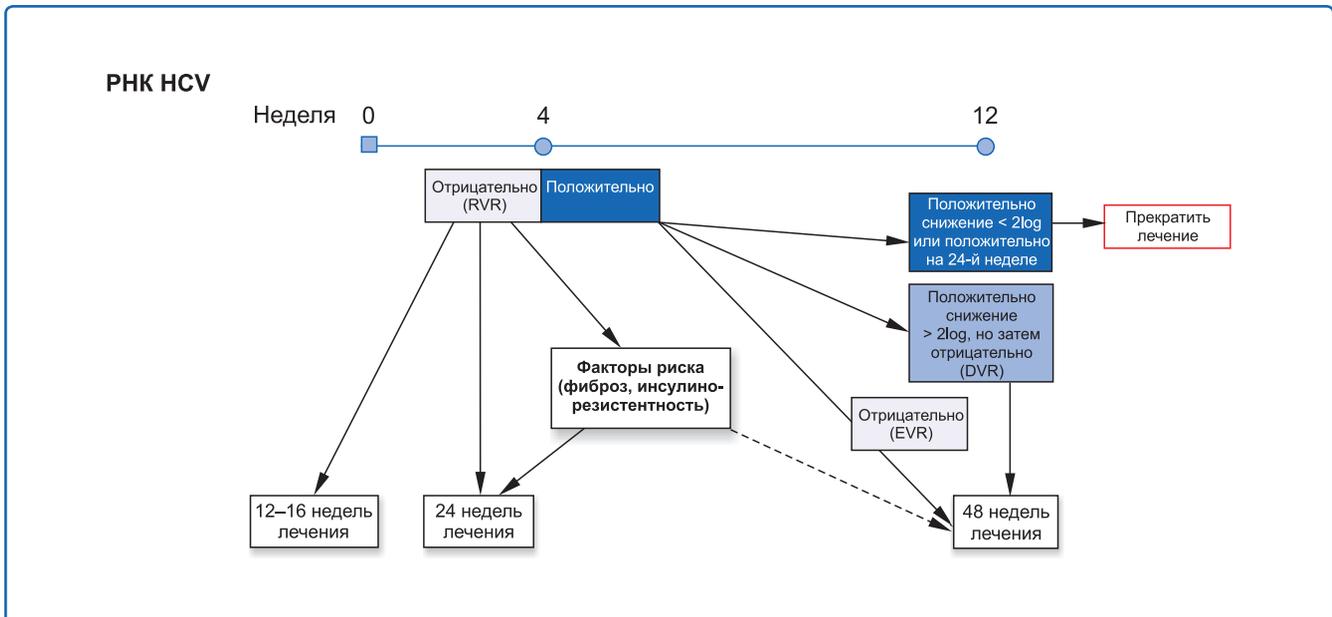
RVR – быстрый вирусологический ответ; EVR – ранний вирусологический ответ; DVR – медленный вирусологический ответ.

Рис. 2. Вероятность SVR в соответствии с вирусным ответом в первые недели лечения двойной терапией PegIFN/RBV.



\*LVL (низкая вирусная нагрузка) < 400 000–800 000 МЕ/мл.

Рис. 3. Модификация лечения в зависимости от вирусологического ответа у пациентов с 1-м генотипом, получающих двойную терапию PegIFN/RBV (также применимо к 4-му генотипу со степенью доказательности B2).



\*Ненамного менее эффективно в связи с более высокой частотой рецидива, особенно для 3-го генотипа с высокой вирусной нагрузкой.

Рис. 4. Модификация лечения в зависимости от вирусологического ответа у пациентов с 2-м и 3-м генотипами, получающих двойную терапию с PegIFN/RBV (также применимо к 5-му и 6-му генотипам, за исключением пункта 12–16 недель со степенью доказательности C2).

## Клинические рекомендации

## Рекомендации

- Для мониторинга тройной терапии следует использовать ПЦР в режиме реального времени с нижним порогом определения <15 МЕ/мл (**рекомендация В1**)
- Во время лечения пациентов с HCV 1-го генотипа в режиме тройной терапии измерения РНК HCV следует проводить на 4-, 8-, 12-, 24-й неделях и в конце лечения, когда они принимают ВОС, и на 4-, 12-, 24-й неделях и в конце лечения, когда они принимают TVR (**рекомендация А2**)
- В течение двойной терапии при некоторых генотипах HCV, уровни РНК HCV следует определять до начала лечения, на 4-, 12-, 24-й неделях и в конце лечения (**рекомендация А2**)
- Следует проводить оценку вирусологического ответа в конце курса лечения и SVR через 12 или 24 недели после окончания лечения (**рекомендация А1**)
- Полезным критерием для принятия решений в течение двойной терапии (В2) является исходный уровень РНК HCV (низкий или высокий). Наиболее безопасным пороговым значением для разграничения низкого и высокого уровня РНК HCV является 400 000 МЕ/мл (**рекомендация С2**)
- Двойная терапия для всех генотипов HCV должна быть прекращена на 12-й неделе, если снижение РНК HCV меньше чем  $2 \log_{10}$  МЕ/мл и на 24-й неделе, если РНК HCV все еще определяется (**рекомендация В1**)
- Тройная терапия с ВОС должна быть прекращена, если РНК HCV >100 МЕ/мл на 12-й неделе лечения или если РНК HCV определяется на 24-й неделе лечения (**рекомендация В1**)
- Тройная терапия с TVR должна быть прекращена, если РНК HCV >1000 МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе лечения (**рекомендация В1**)
- Продолжительность двойной терапии должна быть адаптирована в зависимости от вирусологического ответа на 4-й и 12-й неделе лечения. Вероятность SVR прямо пропорциональна скорости исчезновения РНК HCV (**рекомендация В1**)
- Для пациентов, получающих двойную терапию, которые достигли RVR и у которых исходный уровень титра вируса низкий (<400 000 МЕ/мл), рекомендуется лечение в течение 24 недель (для 1-го генотипа) или 16 недель (для 2-го и 3-го генотипов). При наличии негативных прогностических факторов вирусологического ответа (то есть выраженный фиброз или цирроз, метаболический синдром, инсулинорезистентность, стеатоз печени), опубликованных сведений по эквивалентной эффективности сокращенных сроков лечения недостаточно (**рекомендация В2**)
- При двойной терапии пациентов со 2-м или 3-м генотипом и при наличии неблагоприятных прогностических факторов SVR, достижении EVR или DVR без RVR, длительность лечения может составлять 48 недель (**рекомендация В2**)
- Пациенты с 1-м генотипом, получающие двойную терапию и демонстрирующие DVR, могут получать лечение в течение 72 недель, при условии, что на 24-й неделе у них не определяется РНК HCV (**рекомендация В2**)

## Мониторинг безопасности лечения

После инъекции пегилированного IFN- $\alpha$  часто возникают гриппоподобные симптомы. Они легко контролируются приемом парацетамола и имеют тенденцию к ослаблению после 4–6 недель лечения. При каждом визите у пациентов следует оценивать наличие клинических побочных эффектов, таких, как сильная усталость, депрессия, раздражительность, нарушение сна и одышка. Уровни тиреотропина (TSH) следует определять каждые 12 недель лечения [77].

Гематологические побочные эффекты пегилированного IFN- $\alpha$  и рибавирина включают нейтропению, анемию, тромбоцитопению и лимфоцитопению. Данные параметры следует определять на 1-, 2- и 4-й неделях лечения и с 4–8 недельным интервалом после лечения. ВОС и TVR увеличивают риск анемии, особенно у пациентов с циррозом. Дерматологические нежелательные явления (AEs, adverse events) встречаются довольно часто во время лечения инфекции HCV, как при двойной терапии, так и при схемах, содержащих PI. TVR может быть причиной кожных высыпаний, которые ввиду своей тяжести могут потребовать досрочного прекращения приема TVR. В исследованиях TVR дерматологические AEs при тройной терапии с TVR в основном похожи на AEs, наблюдаемые при лечении комбинацией PegIFN и RBV, но приблизительно половина пациентов, получавших лечение TVR, сообщали о кожных высыпаниях [38], более чем 90% из которых были 1-й или 2-й степени (средней и тяжелой), и в большинстве случаев развития до более тяжелой степени не произошло. В небольшом количестве случаев (6%) кожные высыпания привели к прекращению приема TVR, после чего симптомы главным образом разрешились. Несколько случаев были классифицированы как тяжелые кожные нежелательные реакции (SCAR, severe cutaneous adverse reaction), группа редких патологических состояний потенциально опасных для жизни. В инструкции по применению TVR не предполагается прекращения TVR при появлении кожных высыпаний 1-й и 2-й степени, которые можно лечить использованием смягчающих и увлажняющих средств и кортикостероидов для местного применения. При 3-й степени кожных высыпаний в инструкции по применению предписывается немедленное прекращение приема TVR и прерывание приема рибавирина (с или без пегилированного IFN- $\alpha$ ) через 7 дней после прекращения приема TVR, если нет улучшения (или раньше, если наблюдается ухудшение). В случае подозрения или подтверждения диагноза SCAR должен быть прекращен прием всех медикаментов.

## Рекомендации

## Снижение дозы во время лечения

В случае тяжелых побочных эффектов, таких как клинические симптомы тяжелой депрессии, снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже  $750/\text{мм}^3$  либо количества тромбоцитов ниже  $50\,000/\text{мм}^3$ , доза пегилированного IFN- $\alpha$  должна быть уменьшена. При использовании пегилированного IFN- $\alpha$ 2a доза может быть снижена со 180 мг в неделю до 135 мг в неделю, а затем до 90 мг в неделю. При использовании пегилированного IFN- $\alpha$ 2b доза может быть уменьшена с 1,5 мкг/кг массы тела в неделю до 1,0 мкг/кг массы тела в неделю и затем до 0,5 мкг/кг массы тела в неделю. Прием пегилированного IFN- $\alpha$  должен быть прекращен в случае выраженной депрессии, снижения абсолютного количества нейтрофилов ниже  $500/\text{мм}^3$  или снижения количества тромбоцитов ниже  $25\,000/\text{мм}^3$ . В случае последующего увеличения количества нейтрофилов или тромбоцитов лечение может быть возобновлено, но в редуцированной дозе. Прерывание лечения интерфероном должно быть как можно более коротким. Длительный перерыв во введении интерферона может снизить эффективность лечения и способствовать возникновению резистентности к PI во время тройной терапии. Таким образом, в случаях, когда количество нейтрофилов и тромбоцитов обуславливает существенную задержку в возобновлении назначения IFN, от лечения следует отказаться. При инфекции 1-го генотипа нет никакого смысла продолжать лечение рибавирином и PI первого поколения без IFN. В случае развития выраженной анемии (гемоглобин <10 г/дл) дозу рибавирина сле-

дует постепенно снижать на 200 мг за один раз. Снижение гемоглобина ускоряется при добавлении P1 первого поколения к комбинации PegIFN и RBV. Более быстрое снижение дозы может потребоваться для пациентов с быстрым снижением гемоглобина, в частности, если исходный уровень гемоглобина был низкий, особенно при тройной терапии. Прием рибавирина следует прекратить, если уровень гемоглобина снизился ниже 8,5 г/дл. Как вариант могут быть использованы факторы роста, для того чтобы сохранить использование высоких доз пегилированного IFN- $\alpha$  и/или рибавирина (см. ниже) [40, 41, 53, 77–82].

Лечение следует безотлагательно прекратить в случае развития выраженного гепатита (уровень АЛТ более чем в 10 раз выше нормы, если этого не наблюдалось в начале лечения) или в случае развития тяжелой бактериальной инфекции любой локализации, независимо от количества нейтрофилов.

Дозы ВОС и TVR не должны уменьшаться во время лечения, так как это может способствовать развитию резистенции к антивирусным препаратам. Для обоих P1 лечение должно быть либо полностью прекращено по причине побочных эффектов, либо продолжаться в той же дозе при условии назначения вспомогательной терапии. При решении следует принимать во внимание побочные эффекты и вероятность достижения SVR при текущей терапии. Как только прекращается прием ВОС или TVR, их прием никогда не должен возобновляться в том же курсе лечения.

#### Мероприятия по улучшению эффективности лечения

Должны быть реализованы простые меры по повышению приверженности к лечению, так как было показано, что они ассоциированы с достоверно более высокими показателями SVR.

#### Приверженность к лечению

Полная приверженность к лечению как пегилированным IFN- $\alpha$ , так и рибавирином, ассоциирована с повышением частоты SVR. Рекомендован пересмотр любого снижения дозы и скорейшего восстановления оптимальной дозы для поддержания максимального воздействия каждого из препаратов. Приверженность к терапии против HCV определяется как получение  $\geq 80\%$  доз назначенного пегилированного IFN- $\alpha$  и рибавирина в течение  $\geq 80\%$  периода лечения. В этом определении не делается различий между пропущенными дозами и прекращением лечения [83]. Субоптимальное воздействие IFN обусловлено главным образом досрочным прекращением, а не случайно пропущенными дозами [84]. Надо отметить, что и врачи [85], и пациенты [86] переоценивают приверженность к лечению. Субоптимальное воздействие IFN может также способствовать возникновению резистентных вариантов вирусов при схемах, содержащих DAA, особенно в раннем периоде лечения.

До начала противовирусной терапии пациенты должны быть проинформированы о режиме и возможных побочных эффектах лечения. Также пациентов следует проинструктировать по поводу профилактических и терапевтических мероприятий по уменьшению этих побочных эффектов, например с помощью применения антипиретиков, анальгетиков и антидепрессантов (см. ниже). Последующие регулярные визиты должны быть спланированы так, чтобы был обсужден прогресс лечения и тактика решения проблемы побочных эффектов. В случае возникновения побочных эффектов следует обеспечить возможность быстро получить консультацию врача или специализированного медперсонала с целью снижения случаев прекращения лечения до минимума. Следует установить процедуру повторного вызова пациента в случае пропущенного визита.

Примеры успешных стратегий для улучшения клинической оценки, обеспечения приверженности и достижения SVR включают в себя стационарную [87] и поликлиническую интегрированную медицинскую помощь [88], общественную службу телемедицины [89], консультации медсестер [90], психообразование [91], лечение под непосредственным наблюдением [92–95], группы взаимопомощи [88, 96] и специалистов групп взаимопомощи [97]. Ключевым элементом эффективного клини-

ческого ведения пациентов с HCV в рамках всех этих параметров является доступ к многопрофильной помощи, обычно включающей врачебную и медсестринскую помощь, наркологическую помощь, психиатрические услуги, социальную работу и другие социальные вспомогательные услуги, в том числе группы взаимной поддержки, если таковые имеются. Мерами по повышению приверженности является междисциплинарное образование и услуги по мониторингу, в частности помощь специально обученной медсестры [98, 99]. Для иностранных пациентов проблемы языка и понимания должны быть разрешены до начала лечения.

Для максимального увеличения вероятности положительного результата для пациентов, которые начинают лечение HCV по новым схемам, мероприятия должны быть посвящены предварительной оценке и подготовке пациента до лечения, так же как мониторингу приверженности и поддержке во время лечения [100, 218].

#### Рекомендации

- Лечение пациентов с HCV должно осуществляться в рамках многопрофильной помощи (**рекомендация A1**)
- Пациентам, инфицированным HCV, следует объяснять важность приверженности к лечению для достижения SVR (**рекомендация A1**)
- Для пациентов с социально-экономическими трудностями и эмигрантов социальная поддержка должна являться компонентом тактики ведения (**рекомендация B2**)
- Для лиц, продолжающих активное употребление инъекционных наркотиков, является обязательным доступ к программам по снижению вреда (**рекомендация A1**)
- Группы поддержки должны оцениваться как средство для улучшения тактики ведения пациентов с HCV (**рекомендация B2**)
- Лечение инфекции HCV может рассматриваться также для пациентов, активно употребляющих наркотики, при условии что они хотят получать лечение, способны и готовы поддерживать регулярные посещения. Кроме того, необходимо учитывать потенциальное лекарственное взаимодействие между назначенными и неназначенными препаратами (**рекомендация A1**)

#### Коррекция сопутствующих факторов

**Масса тела.** Высокий индекс массы тела (ИМТ) неблагоприятно воздействует на результаты лечения комбинацией PegIFN и RBV даже после корректировки дозы [101]. Рекомендуется снижение массы тела до начала лечения, но данных о том, что это может улучшить частоту SVR, недостаточно.

**Липиды.** Жизненный цикл HCV тесно связан с метаболизмом липидов. Было показано, что некоторые препараты, снижающие холестерин, ингибируют репликацию HCV и таким образом могут улучшить скорость ответа на лечение, но данные об этом ограничены.

**Алкоголь.** Потребление алкоголя оказывает влияние на приверженность к лечению [102]. Поэтому следует рекомендовать пациентам прекратить или уменьшить потребление алкоголя до начала лечения. Инфицированные HCV пациенты, которые употребляют алкоголь, но способны пройти полностью курс лечения инфекции HCV, показали похожие результаты частоты SVR, что и пациенты, которые не употребляют алкоголь [103, 104]. Лечение пациентов, не способных отказаться от употребления алкоголя, должно быть адаптировано к конкретному пациенту, концентрируясь на его способности придерживаться лечения и посещать врача.

## Клинические рекомендации

Пациенты с гепатитом С, употребляющие алкоголь во время лечения, получают пользу от дополнительной поддержки во время противовирусной терапии [102–105].

**Метаболический синдром.** Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа, независимо от их патогенеза, ускоряют прогрессирование заболевания печени и увеличение риска развития НСС. Они также уменьшают ответ на стандартную комбинацию PegIFN и RBV. При этом маловероятно, что они также могут снизить ответ на лечение по схемам, содержащим PI [106]. HCV *per se* не несет повышенного риска метаболического синдрома, но способен нарушить гомеостаз глюкозы посредством некоторых прямых и косвенных механизмов, что ведет к печеночной и внепеченочной инсулинорезистентности. Это приводит к повышенному риску развития сахарного диабета 2-го типа у восприимчивых лиц. HCV также может вызвать стеатоз печени, особенно у пациентов, инфицированных HCV 3-го генотипа, хотя клинический эффект «вирусного» стеатоза обсуждается. Возможно, в результате HCV-индуцированной инсулинорезистентности и несмотря на парадоксально благоприятный липидный профиль при хроническом гепатите С умеренно увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, целевое воздействие на образ жизни и фармакологические меры оправданы при хроническом гепатите С с метаболическими нарушениями. Тем не менее результаты попыток увеличить показатель SVR при лечении PegIFN и RBV путем использования препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность, оказались неубедительными и не оправдывают использования этого класса лекарственных препаратов с данной целью [107].

### Поддерживающая терапия

**Факторы роста.** Предполагается, что использование гематологических факторов роста помогает ограничить необходимость в снижении дозировок во время лечения. Рекомбинантный эритропоэтин (EPO – recombinant erythropoietin) может использоваться для поддержания или улучшения уровня гемоглобина, для того чтобы избежать снижения дозы рибавирина или прерывания его приема. Хотя до настоящего момента не проводилось проспективных исследований, явно демонстрирующих положительное влияние EPO на SVR, его широко применяют с высокими дозами рибавирина для поддержания и улучшения качества жизни во время лечения [108]. EPO назначают, когда уровень гемоглобина падает ниже 10 г/дл, и в дальнейшем подбирают дозы для поддержания уровня гемоглобина между 10 и 12 г/дл. Тем не менее не существует общего мнения относительно использования EPO, оптимальной дозировки, пользы от лечения, потенциально высокого риска и экономической эффективности. Во многих европейских странах стоимость EPO не возмещается [109, 110]. Более выраженная анемия наблюдается при лечении по схеме тройной терапии с применением PI, чем при лечении комбинацией PegIFN и RBV. В проспективном исследовании, в котором сравнивали назначение EPO и снижение дозы рибавирина в ответ на анемию, возникшую в результате тройной терапии, включающей ВОС, показатели SVR не зависели от снижения дозы рибавирина. Результаты позволяют заключить, что в данной ситуации в ответ на возникновение анемии должна быть снижена доза рибавирина и что это снижение дозы, обусловленное анемией, не влияет на вероятность SVR [111].

На данный момент нет ясных доказательств того, что нейтропения при лечении комбинацией PegIFN и RBV имеет отрицательные эффекты.

Во время как управление колонистимулирующего фактора гранулоцитов (G-CSF, granulocyte colony stimulating factor) может позволить пациентам продолжить либо возобновить оптимальный уровень терапии инфекции HCV, в систематическом обзоре были представлены слабые доказательства того, что это повышает вероятность SVR по сравнению с уменьшением дозы IFN. Побочные явления G-CSF были легкими. Экономическая оценка была неубедительной [112].

Прекращение лечения в результате тромбоцитопении является редким, и пациенты с низким содержанием тромбоцитов могут обычно начинать лечение PegIFN и RBV без участия эпизодов значительных кровотечений. Агонисты рецепторов тромбопоэтина могут увеличить количество тромбоцитов в крови. Два из них, romiplostim и eltrombopag, доступны в настоящее время. Последний, как было показано, увеличивает количество тромбоцитов при тромбоцитопении у пациентов с циррозом, ассоциированным с HCV [113]. Оба препарата получили регистрационное свидетельство для использования у пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией, не поддающейся общепринятому лечению. Продолжаются клинические испытания этих агонистов при тромбоцитопении, связанной с HCV [114]. Существует одобрение FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для использования препарата eltrombopag для начала и продолжения противовирусной терапии, основанной на IFN- $\alpha$ , у пациентов с тромбоцитопенией. Одобрение было основано исключительно на данных, полученных из исследований двойной терапии и RBV. В этой ситуации тромбоз воротной вены является потенциально опасным осложнением в смысле повышения количества тромбоцитов, особенно у пациентов с поздними стадиями цирроза. Таким образом, целью поддерживающей терапии должно быть повышение количества тромбоцитов до безопасного уровня, но не в пределах нормы.

**Антидепрессанты.** Депрессия оказывает серьезное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, во время лечения PegIFN и RBV и является наиболее частой причиной прекращения лечения в базовых клинических испытаниях. Пациенты с наличием депрессии в анамнезе и/или признаками депрессии должны быть осмотрены психиатром до начала лечения с целью оценки риска. Они должны находиться под наблюдением психиатра, если это необходимо. При необходимости антидепрессивная терапия должна быть начата во время лечения, а последующее врачебное наблюдение требуется, чтобы принять решение о необходимости прерывания лечения IFN.

Бедное социальное функционирование ассоциировано с впервые возникшей депрессией в течение лечения IFN. Сопутствующие психические заболевания не ассоциируются с низким уровнем приверженности, сокращением выполнения лечения или уменьшением SVR во время лечения IFN [218]. Относительные психиатрические противопоказания к назначению терапии инфекции HCV включают острые серьезные и неконтролируемые психические расстройства. Хотя данные противоречивы, исследования показывают, что профилактическое назначение антидепрессантов может уменьшить IFN-индуцированную депрессию, особенно у пациентов с предыдущей или текущей депрессией. Специфические симптомы депрессии очень хорошо отвечают на лечение серотонинергическими антидепрессантами. IFN-связанные психиатрические НЯ можно вести без изменения дозы или прекращения приема IFN [218]. Раздражительность и тревожность, возникающие вследствие IFN-индуцированной депривации сна, не следует путать с депрессией и следует лечить, скорее, транквилизаторами, чем снотворными или антидепрессантами [115].

## Рекомендации

- Полная приверженность ко всем противовирусным препаратам должна служить целью для оптимизации частоты SVR и уменьшения риска специфической резистентности к препаратам **(рекомендация A1)**
- Масса тела неблагоприятно воздействует на ответ на лечение пегилированным IFN- $\alpha$  и рибавирином **(рекомендация A2)**. Снижение массы тела у полных пациентов до начала терапии может увеличить вероятность SVR **(рекомендация C2)**
- Инсулинорезистентность связана с неудачами в лечении при двойной терапии **(рекомендация B2)**. Не доказана эффективность препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность для повышения частоты SVR у пациентов с инсулинорезистентностью **(рекомендация C2)**
- Для пациентов, получающих тройную терапию на основе ВОС или TVR, уменьшение дозы рибавирина при развитии выраженной анемии должно быть первоначальным средством **(рекомендация B1)**
- Не существует доказательств, что нейтропения в течение терапии PegIFN и RBV ассоциируется с более частыми эпизодами инфекции **(рекомендация C2)** или что использование G-CSF снижает частоту инфекций и/или улучшает частоту SVR **(рекомендация B2)**
- Пациенты с наличием депрессии в анамнезе и/или признаками депрессии должны быть осмотрены психиатром до начала лечения **(рекомендация C2)**. Пациентов, у которых развилась депрессия в течение терапии, следует лечить антидепрессантами. Предварительная антидепрессивная терапия у отдельных пациентов может уменьшить возникновение депрессии в течение лечения без какого-либо влияния на SVR **(рекомендация C2)**

## Наблюдение пациентов, достигших SVR, после окончания лечения

У пациентов без цирроза печени, достигших SVR, следует провести повторное определение РНК HCV через 48 недель после лечения. Если РНК HCV по-прежнему не определяется, то инфекция может рассматриваться как окончательно элиминированная, повторное определение РНК HCV проводить не нужно. Поскольку гипотиреоз может возникнуть после прекращения терапии, уровень ТТГ также следует оценивать через 1 и 2 года после лечения. Пациенты с изначально существовавшими дополнительными факторами поражения печени (в частности, употреблением алкоголя и/или сахарным диабетом 2-го типа) должны при необходимости регулярно подвергаться тщательной клинической оценке.

Пациенты с циррозом печени, достигшие SVR, должны проходить обследование на предмет НСС каждые 6 месяцев с использованием ультразвукового исследования и на предмет варикозных вен пищевода с использованием эндоскопии, если наличие варикозных вен было зафиксировано эндоскопически до лечения (хотя кровотечение из варикозных вен, впервые возникшее после достижения SVR, наблюдается редко). Наличие дополнительных факторов поражения печени, таких, как употребление алкоголя и/или сахарный диабет 2-го типа, могут определить

необходимость дополнительных оценок.

## Повторное инфицирование после успешного лечения HCV

Остается некоторая обеспокоенность, что повторное инфицирование вследствие постоянного рискованного поведения или возврата к нему, могут свести на нет потенциальную пользу от лечения. Зарегистрированные показатели частоты повторного инфицирования после успешного лечения HCV среди пациентов с высоким риском, таких как PWID, являются низкими, с ожидаемой оценкой в 1–5% ежегодно [116–120, 218].

## Рекомендации

- У пациентов без цирроза печени, достигших SVR, следует провести повторное определение АЛТ и РНК HCV через 48 недель после лечения. При нормальном значении АЛТ и отрицательном анализе на РНК HCV их следует снять с учета **(рекомендация C2)**
- Пациенты с циррозом, достигшие SVR, должны проходить обследование на предмет НСС каждые 6 месяцев с использованием ультразвукового исследования **(рекомендация B1)**
- Должны быть реализованы руководства по ведению пациентов с портальной гипертензией и варикозным расширением вен, хотя кровотечение из варикозных вен встречается редко у пациентов с низким риском после достижения SVR, если только дополнительные причины для продолжающегося повреждения печени отсутствуют или устранены **(рекомендация A2)**
- Пациенты, продолжающие употреблять наркотики, не должны исключаться из лечения HCV на основании предполагаемого риска повторного инфицирования **(рекомендация B1)**
- После достижения SVR контроль повторного инфицирования HCV посредством ежегодного определения РНК HCV должен проводиться среди PWID с существующим рискованным поведением **(рекомендация B2)**

## Повторное лечение пациентов с неустойчивым вирусологическим ответом на пегилированный IFN и рибавирином

Существует значительное количество пациентов с 1-м генотипом гепатита С, которые ранее получили лечение пегилированным или стандартным IFN и рибавирином и не достигли SVR при этой терапии. Этих пациентов можно разделить на три группы в зависимости от структуры ответов и вирусологической неэффективности в течение двойной терапии. Эта терминология в настоящее время регулярно применяется в критериях отбора пациентов для клинических испытаний и в описании результатов клинических испытаний.

- (1) **Рецидив вiremии:** пациенты, у которых к концу лечения РНК HCV не определялась, но которые не достигли SVR.
- (2) **Частичный вирусологический ответ:** пациенты, у которых наблюдалось снижение РНК HCV  $>\log_{10}$  МЕ/мл через 12 недель лечения, но которые не достигли неопределяемой РНК HCV.
- (3) **Нулевой ответ:** пациенты, у которых наблюдалось снижение РНК HCV  $<\log_{10}$  МЕ/мл через 12 недель лечения.

## Клинические рекомендации

Следует признать, что значительная доля пациентов с историей неудачи лечения PegIFN и RBV не имеет точного описания особенностей отсутствия ответа. Пациенты с 1-м генотипом HCV, которые не достигли SVR при лечении PegIFN и RBV, имеют небольшую вероятность достичь SVR при повторном лечении теми же препаратами в тех же дозах. Вероятность не превышает 10–15% для пациентов с нулевым ответом и 30–40% для пациентов с ответом или рецидивом инфекции. ВОС и TVR применяются в лечении инфекции 1-го генотипа и не имеют разрешения на применение при других генотипах. Пациентов не с 1-м генотипом, таким образом, можно повторно лечить PegIFN и RBV, если у них есть срочные показания для лечения и/или доказательства недостаточного воздействия либо PegIFN, либо RBV в течение первого курса терапии (вследствие корректировки дозы или низкой приверженности). Увеличенная продолжительность повторного лечения (48 недель для пациентов со 2-м и 3-м генотипом, 72 недели для пациентов с 4-м генотипом) может быть рассмотрена, особенно для пациентов с DVR в первом цикле лечения.

Поддерживающая терапия низкими дозами пегилированного IFN- $\alpha$  не рекомендуется, поскольку в долгосрочной перспективе она не показала общей эффективности в предупреждении осложнений при хроническом гепатите С. При текущей клинической разработке ряда новых препаратов для лечения хронической инфекции HCV рекомендуется пациентам с неуспешным ответом на первый курс терапии PegIFN и RBV, включить в клинические испытания этих новых препаратов, если это возможно.

*Тройная терапия для пациентов с 1-м генотипом, которые испытали вирусологическую неудачу во время предыдущей двойной терапии PegIFN и RBV, результаты III фазы клинических испытаний ВОС и TVR*

Фазы II и III клинических испытаний уже проведены с использованием ВОС и TVR на пациентах, не достигших SVR, несмотря на предварительное лечение по схеме двойной противовирусной терапии. Исследование RESPOND-2 с использованием ВОС включало всего 403 пациента с предыдущей повторной вирусемией или с частичным ответом [121]. Пациенты с предыдущим нулевым ответом не были включены в это исследование. Все пациенты получали вводное лечение PegIFN и RBV в течение 4 недель. Затем пациенты были рандомизированы на 3 группы. Группа 1 получала PegIFN и RBV и ВОС в течение дополнительных 44 недель (до 48-й недели). Группа 2 получала лечение, модифицируемое в зависимости от вирусологического ответа, где все пациенты получали PegIFN и RBV в течение дополнительных 32 недель (до 36 недель). Те пациенты из 2-й группы, у которых на 8-й и 12-й неделях не определялась РНК HCV, заканчивали лечение на 36-й неделе, в то время как пациенты, у которых на 8-й неделе РНК HCV была определяемая, но на 12-й неделе была отрицательная, продолжали лечение PegIFN и RBV после 36-й недели до 48-й недели. Группа 3 получала PegIFN и RBV и ВОС в течение дополнительных 44 недель. Частота SVR была 21, 59 и 66% в 1-й 2-й и 3-й группах соответственно.

В исследовании REALIZE, где использовали TVR, 663 пациента с предыдущим рецидивом вирусемии, частичным ответом или с нулевым ответом, были рандомизированы на 3 группы [122]. Группа PR48 (контроль) получала PegIFN и RBV в течение 48 недель, группа T12PR48 получала PegIFN и RBV в течение 48 недель с TVR (то есть тройная терапия) в течение первых 12 недель, вводная группа T12PR48 получала то же самое что и T12PR48, но с предварительным приемом PegIFN и RBV во время 4-недельного вводного периода. В целом частота SVR была 17, 64 и 66% для трех групп соответственно. Анализ по подгруппам показывает частоту SVR 24, 83 и 88% для пациентов с предыдущим рецидивом вирусемии, 15, 59 и 54% для пациентов с предыдущим частичным ответом, 5, 29 и 33% для пациентов с предыдущим нулевым ответом. Таким образом, существует значительное преимущество повторного лечения по схеме тройной терапии, содержащей PI для пациентов, у которых наблюдалась вирусологическая неэффективность терапии PegIFN и RBV. Преимущества тройной терапии перед двойной наблюдается у пациентов с предыдущей структурой вирусологической неэффективности

в виде рецидива вирусемии, частичного ответа, нулевого ответа. Схемы применения ВОС и TVR в обоих исследованиях весьма различаются, но частота достижения SVR сходна. ВОС не используется широко у пациентов с предыдущим нулевым ответом. В исследовании PROVIDE пациенты из контрольных групп II или III фазы исследований, которые были классифицированы как пациенты с нулевым ответом и которых затем повторно лечили по схеме тройной терапии с ВОС, показали частоту SVR 38% с лучшим результатом у тех, у кого было зарегистрировано снижение РНК HCV >1 log в течение вводного 4-недельного периода [123].

Пациенты с циррозом показали худшие результаты во всех группах и для них не разрешено применять лечение, модифицируемое в зависимости от вирусологического ответа, независимо от предыдущего ответа на лечение по схеме двойной терапии. Для пациентов без цирроза печени и с рецидивом вирусемии лечение, модифицируемое в зависимости от вирусологического ответа, может применяться с любым из препаратов. Для пациентов с предыдущим частичным или нулевым ответом требуется полная продолжительность лечения с любым из препаратов, и лечение, модифицируемое в зависимости от вирусологического ответа, не должно применяться.

Для ВОС и TVR правила прекращения лечения в связи с отпадением его существенной цели идентичны тем, которые применяются для пациентов, не получавших ранее лечения. Неэффективность лечения в значительной степени связана с появлением вирусной резистентности. Долгосрочная значимость вирусной резистентности неизвестна, но для пациентов с низким шансом ответа на тройную терапию, основанную на PI (пациенты с циррозом и предыдущим нулевым ответом), баланс для потенциального лечения должен быть установлен в направлении новых и быстро развивающихся противовирусных препаратов и возможности того, что неудача лечением PI может повлиять на эффективность будущих лекарственных препаратов (путем селекции резистентных к PI разновидностей).

Пациенты с неэффективным ответом на лечение ВОС не должны получать повторное лечение с TVR или *vice versa*.

### Рекомендации

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV и с неэффективной элиминацией HCV при предыдущем лечении PegIFN и RBV, следует рассматривать для повторной терапии с тройной комбинацией PegIFN, RBV и PI (**рекомендация A1**)
- Предварительный ответ на лечение, основывающееся на IFN, является важным показателем успеха тройной терапии. Пациенты с рецидивом показали более высокую долю выздоровлений, чем пациенты с частичным ответом, которые в свою очередь показали более высокую долю выздоровлений, чем пациенты с нулевым ответом. Если структура предыдущего ответа на двойную терапию не зарегистрирована подробно, пациенты не должны получать укороченное лечение, модифицируемое в зависимости от вирусологического ответа (**рекомендация A2**)
- У пациентов с циррозом и предыдущим нулевым ответом более низкий шанс на выздоровление, и они не должны получать лечение, модифицируемое в зависимости от вирусологического ответа, с любым из PI (**рекомендация B2**)
- Пациенты, инфицированные генотипами HCV, отличными от первого, и показавшие неудачный ответ на предыдущее лечение непегилированным IFN- $\alpha$  или без рибавирина, должны получать повторное лечение с пегилированным IFN- $\alpha$  и рибавирином (**рекомендация B2**)

## Лечение пациентов с тяжелыми поражениями печени

## Компенсированный цирроз

Для пациентов с компенсированным циррозом настоятельно рекомендуется лечение с целью предупреждения осложнений хронической инфекции HCV, которая развивается исключительно в этой группе в короткие и средние сроки. В самом деле, в больших когортных исследованиях и мета-анализах показано, что достижение SVR у пациентов с выраженным фиброзом связано со значительным снижением эпизодов клинической декомпенсации и заболеваемости HCC [124,125]. Тем не менее, частота SVR при лечении PegIFN и RBV ниже у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом, чем у пациентов с незначительно выраженным или умеренным фиброзом. Хотя частота SVR при тройной терапии с PI превосходит таковую при двойной терапии, стадии фиброза также негативно сказываются.

Особое внимание должно быть уделено контролю и влиянию на побочные эффекты двойной и тройной терапии в этой группе пациентов, которые, как правило, старше и обладают худшей переносимостью, чем пациенты с менее выраженным поражением печени. Новые данные подчеркивают значительное количество побочных явлений и НЯ во время лечения пациентов с циррозом печени по схемам, содержащим PI, особенно тех, у которых количество тромбоцитов < 100 000/мм<sup>3</sup> и уровень альбумина сыворотки < 35 г/дл до начала лечения [36]. По этой причине тройную терапию с PI, для пациентов с выраженным компенсированным поражением печени, должны проводить в соответствующих центрах. Для пациентов с некомпенсированными заболеваниями печени современная тройная терапия не имеет места. У пациентов с циррозом, ввиду портальной гипертензии и гиперспленизма, количество лейкоцитов и тромбоцитов может быть исходно низким. Гематологические побочные эффекты встречаются чаще у больных с циррозом, чем у больных без цирроза [26], и могут послужить противопоказанием к лечению. Факторы роста могут быть особенно полезны в этой группе. Например, агонист рецепторов тромбопоэтина eltrombopag используется для повышения количества тромбоцитов у пациентов с циррозом HCV, и повышение количества тромбоцитов позволяет назначение IFN- $\alpha$  [113]. Возможен риск тромбоза воротной вены, особенно если у пациентов с циррозом достигает высоких показателей количество тромбоцитов. Таким образом, eltrombopag следует использовать с осторожностью и только для повышения количества тромбоцитов до низкого, но безопасного уровня.

Независимо от достижения SVR, пациенты с циррозом должны регулярно проходить обследование на выявление HCC и портальной гипертензии, так как риск осложнений снижается после элиминации HCV, но не устраняется.

## Рекомендации

- Пациенты с компенсированным циррозом печени должны получать лечение, при отсутствии противопоказаний, с целью предупреждения осложнений в ближне- и среднесрочной перспективе **(рекомендация B2)**
- Контроль и воздействие на побочные эффекты, особенно у пациентов с портальной гипертензией, низким количеством тромбоцитов и низким уровнем альбумина сыворотки, должны проводиться с особой тщательностью. В данной группе могут использоваться факторы роста **(рекомендация C2)**
- Пациенты с циррозом должны регулярно проходить обследование для выявления HCC, независимо от достижения SVR **(рекомендация A1)**

## Пациенты с показанием для трансплантации печени

Трансплантация печени (ТП) это лечение выбора для пациентов с терминальными стадиями заболевания печени. Однако, рецидив гепатита С, вследствие реинфекции трансплантата, является повсеместным [127]. Противовирусная терапия у пациентов, ожидающих трансплантацию, предупреждает реинфекцию трансплантата если достигнута SVR [128–130]. Более половины пациентов имеют противопоказания к использованию PegIFN, RBV, и результаты лечения, в основном, скудные в этой группе пациентов, с чрезвычайно выраженными поражениями печени. Противовирусная терапия показана пациентам с сохраненной функцией печени (класс А по шкале Child-Pugh) и пациентам, у которых показание к трансплантации является HCC. Для пациентов с циррозом класса В по шкале Child-Pugh, противовирусное лечение может быть предложено на индивидуальной основе в специализированных центрах, преимущественно пациентам с показателями хорошего ответа, таким, как пациентам, инфицированным 2-м или 3-м генотипом HCV, или пациентам с низким исходным уровнем РНК HCV. Пациентов с циррозом класса С по шкале Child-Pugh не следует лечить по схемам, основанным на IFN- $\alpha$ , вследствие очень высокого риска жизненно-опасных осложнений [128–130].

Для пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, которым можно назначать лечение до трансплантации, противовирусная терапия должна быть начата как можно раньше, с целью достичь SVR [130], или, по крайней мере, достичь отрицательных результатов РНК HCV на момент трансплантации [128,129]. Лечение может быть начато низкими дозами пегилированного IFN- $\alpha$  и рибавирина, с последующим режимом медленного увеличения дозы, или в полной дозе. В последнем случае, уменьшение дозы и прерывание лечения потребовалось в более чем в 50% случаев. Гематологические НЯ (анемия, нейтропения и тромбоцитопения) особенно часто встречаются у пациентов в терминальной стадии заболеваний печени по причине портальной гипертензии. Поэтому лечение требует тщательного контроля и модификации дозы. Использование факторов роста (EPO и filgrastim) могут быть полезны в контроле гематологических побочных эффектов. Нет опубликованных данных по использованию схем, основанных на PI, для лечения пациентов, с чрезвычайно выраженными поражениями печени, ожидающих трансплантации. Оба препарата, ВОС и TVR, демонстрируют гематологическую токсичность и увеличивают риск тяжелых инфекций, так что профиль побочных эффектов в этой группе пациентов может быть особенно сложным.

## Рекомендации

- Для пациентов, ожидающих трансплантацию, противовирусная терапия, когда она возможна, предупреждает реинфекцию трансплантата, если достигнут SVR **(рекомендация B2)**
- Противовирусная терапия может быть начата, в то время как ожидается ТП, с целью достижения SVR или, по крайней мере, отрицательных результатов РНК HCV до ТП **(рекомендация C2)**
- Для пациентов с циррозом класса В, по шкале Child-Pugh, противовирусное лечение предлагается на индивидуальной основе в специализированных центрах, преимущественно пациентам с показателями хорошего ответа **(рекомендация C2)**
- Пациентов с циррозом класса С, по шкале Child-Pugh, не следует лечить по схемам, основанным на IFN- $\alpha$ , вследствие очень высокого риска жизненно опасных осложнений **(рекомендация A1)**
- Лечение может быть начато низкими дозами пегилированного IFN- $\alpha$  и рибавирина, с последующим режимом медленного увеличения дозы или в полной дозе. В последнем случае уменьшение дозы и прерывание лечения потребовались в более чем в 50% случаев **(рекомендация C2)**

## Клинические рекомендации

### Рецидив после трансплантации печени

Рецидив инфекции HCV является всеобщим для пациентов с определяемой РНК HCV на момент трансплантации печени [127]. Течение заболеваний печени, ассоциированных с HCV, ускоряется у реципиентов ТП и примерно у трети из них развивается цирроз в течение пяти лет после трансплантации [131, 132]. Успешное лечение оказывает положительное влияние как на трансплантат, так и на выживаемость пациентов [133].

Пациентов после ТП с рецидивом инфекции HCV следует рассматривать для лечения, как только диагноз хронического гепатита установлен и подтвержден гистологически. У этих пациентов, обычно, лучшие исходные данные для терапии, чем у пациентов в острой стадии реинфекции и сопутствующего гепатита, то есть менее выраженная иммуносупрессия, улучшенный клинический статус, что обеспечивает лучшую переносимость, и более низкий риск развития отторжения трансплантата вследствие терапии, основанной на IFN- $\alpha$ . Наличие выраженного фиброза или портальной гипертензии год спустя после трансплантации, является признаком быстрого прогрессирования болезни и отторжения трансплантата, и нуждается в срочном назначении противовирусного лечения [134, 135]. У пациентов с менее выраженным поражением, таким, как фиброз, ограниченный зоной портального тракта и без портальной гипертензии, при назначении лечения должна быть взвешена вероятность устойчивой вирусной элиминации и риск осложнений, связанных с противовирусной терапией. Все же у пациентов с менее выраженным фиброзом трансплантата больше шансов достичь SVR, чем у пациентов с более выраженным поражением.

Опубликованные данные по эффективности ограничены опытом двойной терапии с PegIFN и RBV, хотя появляются предварительные сообщения о тройной терапии на основе PI для пациентов после трансплантации. При двойной терапии вероятность SVR среди всех пациентов после трансплантации, порядка 30%, с лучшими результатами у пациентов со 2-м или 3-м генотипами HCV чем с 1-м генотипом [136–138]. Так как дисфункция почек является общеизвестной среди реципиентов трансплантатов, дозировка рибавирина нуждается в соответствующей модификации. Относительно низкая эффективность терапии PegIFN и RBV у инфицированных HCV реципиентов трансплантата связана, по крайней мере отчасти, с высокой частотой побочных эффектов, что требует корректировки дозы и прерывания лечения. Анемия является наиболее распространенной причиной прерывания лечения среди этих пациентов (10–40% пациентов) [136, 137]. Таким образом, использование EPO рекомендуется, но без доказательств, подтверждающих увеличение частоты SVR. Во время лечения IFN- $\alpha$  может наблюдаться дисфункция печени, и важной причиной этого является отторжение трансплантата [139]. Всякий раз, когда пробы печени значительно ухудшаются в ходе противовирусной терапии, должна выполняться биопсия печени для диагностики причины и принятия решения по лечению. Нет доказательств пользы поддерживающей терапии низкими дозами пегилированного IFN- $\alpha$  для пациентов, которые не достигли SVR при двойной терапии.

Медлекарственное взаимодействие особенно важно среди пациентов после трансплантации. IFN- $\alpha$  и рибавирин относительно свободны от существенных взаимодействий. PIs, TVR и ВОС, являются сильными ингибиторами печеночного цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), главный фермент, ответственный за метаболизм такролимуса и циклоспорина [140, 141]. Совместное назначение этих препаратов влечет значительное увеличение воздействия такролимуса или циклоспорина [140, 141]. Таким образом, начало лечения по схеме, содержащей PI, требует немедленного и значительного уменьшения дозы циклоспорина или такролимуса. Кроме того, прекращение приема PI требует немедленного восстановления предыдущей иммуносупрессивной дозы. В выполненных, но еще не опубликованных исследованиях подтверждается, что терапия, основанная на PI, может проводиться с осторожностью у пациентов после трансплантации [142].

### Рекомендации

- Пациентов после ТП с рецидивом инфекции HCV следует рассматривать для лечения, как только диагноз хронического гепатита установлен и подтвержден гистологически (**рекомендация B2**).
- Наличие выраженного фиброза или портальной гипертензии год спустя после трансплантации предсказывает быстрое прогрессирование болезни и отторжение трансплантата и нуждается в более срочном назначении противовирусного лечения (**рекомендация B2**).
- Для пациентов с 1-м генотипом инфекции HCV может быть использована тройная терапия, основанная на PI, но требуется частый контроль и модификация дозы такролимуса и циклоспорина (**рекомендация B1**).
- Отторжение трансплантата является редким, но может произойти во время лечения IFN- $\alpha$  (**рекомендация C2**).
- При противовирусной терапии биопсию печени необходимо выполнять всякий раз, как ухудшаются печеночные пробы (**рекомендация C2**).

### Лечение специальных групп

#### ВИЧ-коинфекция

Прогрессирование заболевания печени ускоряется у больных с коинфекцией ВИЧ и HCV, особенно для пациентов с низким количеством клеток CD4 позитивных клеток и ослабленным иммунитетом. По этой причине, ранняя противовирусная терапия должна рассматриваться для пациентов с коинфекцией ВИЧ и HCV [143]. Если у пациента наблюдается тяжелый иммунодефицит, с количеством CD4 позитивных клеток <200 клеток/мкл, количество CD4 клеток должно быть улучшено назначением высокоактивной антиретровирусной терапии до начала лечения против HCV. Во время лечения PegIFN и RBV следует избегать назначения таких препаратов, как диданозин, ставудин и зидовудин. Функции препарата абакавир обсуждаются, и недавно опубликованные данные не противостоят его использованию с рибавирином [144]. Тяжесть поражения печени следует оценивать до начала лечения с помощью биопсии или неинвазивных методов (серологических тестов или LSM).

Показания для лечения HCV идентичны показаниям для пациентов с моноинфекцией HCV [145]. Та же самая схема пегилированного IFN- $\alpha$  должна использоваться как для пациентов с коинфекцией ВИЧ, так и для пациентов без инфекции ВИЧ. Для пациентов, получающих двойную терапию с PegIFN и RBV, опубликованные данные не определяют достаточно ясно предпочтительную дозу рибавирина и оптимальную продолжительность лечения. Для пациентов со 2-м или 3-м генотипом может быть рекомендована фиксированная доза рибавирина (800 мг в день). В целом, для пациентов с 1-м генотипом HCV, лечение рибавирином ассоциируется с вероятностью достижения SVR [146]. Тем не менее нет явного превосходства эффективности дозы рибавирина, зависящей от массы тела (1–1,2 г в день), над фиксированной дозой (800 мг в день) [147]. Более высокая доза ассоциируется с более выраженным снижением гемоглобина. Для генотипов HCV, легко поддающихся лечению, не проводилось рандомизированного сравнения 48 против 24 недель лечения. Должен выполняться контроль вирусной кинетики в процессе лечения, и пациентов следует лечить в соответствии с их вирусологическим ответом на 4-й и 12-й неделях. Для пациентов с благоприятным генотипом, у которых получен негативный результат РНК HCV в сыворотке крови через 4 недели (RVR), может быть достаточной продолжительность лечения в 24 недели. Для пациентов, которые достигли EVR, но не достигли RVR,

рекомендуется продолжительность лечения в 48 недель, независимо от генотипа HCV. Для данного генотипа, при лечении по схеме двойной терапии с PegIFN и RBV, частота SVR, как правило, ниже для пациентов с коинфекцией, чем для пациентов с моноинфекцией HCV.

ВИЧ-позитивных пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, не получавших ранее лечения по поводу инфекции HCV либо получавших, следует рассматривать для тройной противовирусной терапии с пегилированным IFN- $\alpha$ , рибавирином и TVR или ВОС. В недавно представленных данных показано, что эти комбинации могут безопасно использоваться одновременно с отдельными схемами противовирусного лечения ВИЧ, и что частота SVR увеличивается при включении PI в лечения инфекции HCV [148, 149]. В этих исследованиях разрешенные ВИЧ-противовирусные препараты включали аналоги нуклеозидов, эфавиренз, ралтегравир и отдельные усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы ВИЧ. Появляющиеся данные проясняют клинически значимые межлекарственные взаимодействия между TVR, ВОС и установленными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции. Совместное ведение, включая гепатолога, врача ВИЧ, фармацевта, и понимание известных и потенциальных лекарственных взаимодействий, будут ключом к безопасному и успешному использованию этих и будущих DAAs у ВИЧ-позитивных пациентов [150].

Единые руководства для ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с острой инфекцией HCV были опубликованы в 2011 г. [151]. Независимо от генотипа инфекции, клинические руководства рекомендуют комбинацию пегилированного IFN- $\alpha$  и рибавирина в дозе, зависящей от массы тела пациента. Продолжительность лечения может определяться кинетикой ответа, 24 недели лечения назначаются пациентам с отрицательным анализом РНК в сыворотке через 4 недели (RVR) и 48 недель для тех, у кого первый отрицательный анализ РНК в сыворотке зарегистрирован позже 4 недель.

#### Рекомендации

- Показания для лечения HCV у лиц с коинфекцией HCV и ВИЧ идентичны таковому для пациентов с моноинфекцией HCV **(рекомендация B2)**
- Та же схема пегилированного IFN- $\alpha$  может быть использована для лечения пациентов с ВИЧ-коинфекцией, что и для пациентов без ВИЧ-коинфекции, хотя может рассматриваться продление лечения для пациентов со 2-м или 3-м генотипами, демонстрирующими медленную раннюю вирусную кинетику **(рекомендация B2)**
- ВИЧ-инфицированных пациентов, которые одновременно инфицированы 1-м генотипом HCV, следует рассматривать для тройной терапии, содержащей TVR или ВОС, но особое внимание следует уделить тому, чтобы уменьшить или избежать возможных межлекарственных взаимодействий **(рекомендация B1)**
- ВИЧ-позитивных пациентов с диагностированной острой инфекцией HCV следует лечить PegIFN и RBV, продолжительность лечения определяется вирусной кинетикой и не зависит от генотипа HCV **(рекомендация B2)**

#### Коинфекция HBV

У пациентов с коинфекцией HCV и HBV (HBV, hepatitis B virus) уровень ДНК HBV низкий или неопределяемый, он может широко варьировать, и HCV обычно является главным сигналом активности хронического гепатита. Пациенты должны быть тщательно обследованы для репликативного статуса HCV и HBV, следует выявлять вирус гепатита дельта. Когда HCV реплицируется и вызывает повреждение печени, следует назначать лечение PegIFN и RBV, следуя тем же правилам, которые применяются для пациентов с моноинфекцией. Частота SVR в этой группе сравнима с частотой у пациентов с моноинфекцией HCV или даже выше [152]. Существует потенциальный риск реактивации HBV в течение или после клиренса HCV [153]. В этом случае, если определяется значительный уровень репликации HBV, может быть назначена одновременная терапия аналогами нуклеозидов и нуклеотидов HBV, хотя могут быть лекарственные взаимодействия с PIs. Не существует информации об использовании тройной терапии, основанной на PI в этой популяции пациентов, хотя PIs HCV должны использоваться для лечения пациентов с коинфекцией HBV и 1-го генотипа HCV.

#### Рекомендации

- Пациентов следует лечить пегилированным IFN- $\alpha$ , рибавирином и PIs, следуя тем же правилам, что и для пациентов с моноинфекцией **(рекомендация B2)**
- При значительном уровне репликации HBV до, в течение или после клиренса HCV может быть показана одновременная терапия аналогами нуклеозидов и нуклеотидов HBV **(рекомендация C2)**

#### Лечение пациентов с сопутствующими заболеваниями

*Пациенты на гемодиализе.* Инфекция HCV широко распространена в популяции пациентов, находящихся на гемодиализе, и ассоциируется с повышенным риском общей смертности и смертности, связанной с болезнями печени. Сердечно-сосудистые заболевания остаются, тем не менее основной причиной смерти пациентов с диализным лечением независимо от статуса HCV. Как и при любом другом лечении, целесообразность назначения противовирусной терапии для пациента, получающего диализное лечение, требует специального рассмотрения сопутствующих заболеваний, так как поражение печени может иметь незначительное влияние на прогноз заболеваемости и смертности этого пациента. Иммуносупрессия может ускорить ассоциированные с HCV повреждения печени, а IFN- $\alpha$  может вызвать отторжение почечного трансплантата. По этой причине, противовирусная терапия должна рассматриваться для всех пациентов, получающих гемодиализное лечение, которые будут кандидатами для трансплантации почки. Отражая обеспокоенность по поводу использования рибавирина в этом лечении, большинство опубликованных данных описывают использование IFN-монотерапии, в основном в небольших исследованиях с использованием обычного IFN- $\alpha$  [154]. Пегилированный IFN- $\alpha$  может быть использован и может связан с повышением частоты SVR [155,156]. Пегилированный IFN- $\alpha$  накапливается у пациентов с выраженной почечной дисфункцией, что требует уменьшения дозы. Рекомендованная доза PegIFN $\alpha$ 2a в этом случае 135 мкг в неделю. Комбинированное лечение PegIFN и RBV может быть рассмотрено опытными врачами, это может увеличить частоту SVR [157]. Индивидуализированное дозирование рибавирина, 200 мг в день, или 200 мг через день, или 200 мг три раза в неделю, а также существенная гематопоетическая поддержка, чрезвычайно важны. В фармакокинетических исследованиях на пациентах с терминальной хронической почечной недостаточностью, не выявлено какого-либо

## Клинические рекомендации

существенного влияния почечной недостаточности на воздействие препарата, что предполагает возможность использования TVR и ВОС для лечения инфекции HCV у этой группы пациентов [158, 159]. Не существует опубликованных данных, описывающих безопасность и эффективность включающего PI противовирусного лечения для пациентов с почечной недостаточностью, инфицированных HCV, таким образом, клинические исследования в этой популяции являются весьма важными. В недавно представленном исследовании, которое включало 36 гемодиализных пациентов с 1-м генотипом инфекции, и не получавших ранее лечения по поводу HCV, показано, что содержащая TVR тройная терапия превосходит по эффективности двойную терапию PegIFN и RBV, но тройная терапия ассоциировалась с более выраженной анемией [160].

### Рекомендации

- Гемодиализные пациенты, особенно те, которые являются подходящими кандидатами на трансплантацию почки, должны быть рассмотрены для противовирусной терапии **(рекомендация A2)**
- Противовирусная терапия должна включать пегилированный IFN- $\alpha$  в соответственно уменьшенной дозировке **(рекомендация A1)**
- Рибавирин может использоваться в очень низких дозах, но с осторожностью **(рекомендация B2)**
- ВОС и TVR могут использоваться с осторожностью у пациентов со сниженным клиренсом креатинина, корректировка дозы, возможно, не нужна **(рекомендация C1)**

*Реципиенты трансплантатов солидных органов (за исключением печени).* HCV-инфекция у реципиентов почечного трансплантата может ассоциироваться с увеличением скорости фиброза печени. Большинство исследований, проведенных на пациентах с трансплантацией почек, показывают, что HCV-позитивность ассоциируется с ухудшением функции почечного трансплантата и выживаемости пациентов. Ухудшенная приживаемость трансплантата частично отражается в увеличении смертности пациентов. Кроме того, связанные с HCV специфические причины, такие, как гломерулонефрит и повышенный риск диабета, влияют на результат приживаемости трансплантата. HCV-позитивность ассоциируется с повышением общей смертности и смертности, связанной с заболеваниями печени, хотя сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти пациентов [161]. Поскольку цирроз является важным показателем неудовлетворительной посттрансплантационной выживаемости после трансплантации почки, целесообразно проводить оценку стадии фиброза печени у всех HCV-позитивных кандидатов на трансплантацию почки [162]. Пациентам с диагностированным циррозом, у которых противовирусное лечение HCV было безуспешным (или было неприемлемым), изолированная трансплантация почки может быть противопоказана, и для них следует рекомендовать комбинированную трансплантацию печени и почки [163].

Лечение хронической HCV-инфекции PegIFN и RBV у реципиентов почечного трансплантата ассоциируется с острым или хроническим клеточным отторжением 30% или более, приводя к отторжению трансплантата и уменьшению выживаемости. Поэтому лечение PegIFN и RBV имеет дополнительный риск у этих пациентов, и при решении назначения противовирусной терапии необходимо рассматривать этот риск. Где это возможно, пациенты с показаниями для трансплантации почки должны получать лечение гепатита С до трансплантации [164].

Данные по HCV-инфекции после трансплантации сердца недостаточны и противоречат исследованиям, в которых показывается неизменная или уменьшенная выживаемость пациентов, инфицированных HCV. Нет доступных исследований риска и преимущества противовирусной терапии для этих пациентов, и риск отторжения трансплантата при лечении IFN- $\alpha$  остается неясным. В этом контексте, лечение хронической HCV-инфекции у реципиентов трансплантата сердца не может быть рекомендовано, а если HCV-инфекция является опасной для жизни, показания следует оценивать в каждом конкретном случае.

Международные руководства отмечают хроническую HCV-инфекцию как противопоказание к трансплантации легких [165]. Лечение кандидатов на трансплантацию легких до трансплантации рекомендуется некоторыми авторами, но практика использования этого подхода ограничена. Нет доступных данных о влиянии HCV-инфекции и ее лечения после трансплантации поджелудочной железы и тонкой кишки.

### Рекомендации

- Лечение HCV-инфекции до трансплантации почки помогает избежать смертности, связанной с заболеваниями печени у посттрансплантационных пациентов, и может предотвратить связанные с HCV специфические причины дисфункции почечного трансплантата. Где это возможно, противовирусную терапию следует назначать потенциальным реципиентам трансплантата до их включения в список на трансплантацию почки **(рекомендация B1)**
- Основанное на IFN- $\alpha$  противовирусное лечение ассоциируется со значительным риском отторжения почечного трансплантата, и его нужно избегать, за исключением случаев, когда имеются достаточно серьезные показания для противовирусного лечения, например агрессивный холестатический гепатит **(рекомендация A1)**

*Лица, активно употребляющие наркотики, и пациенты на стабильном поддерживающем замещении.*

Стареющее поколение PWID, с хронической HCV-инфекцией и низким уровнем восприятия лечения, вносит существенный вклад в популяцию населения с выраженными поражениями печени и смертности, связанной с заболеваниями печени [166,167]. В некоторых странах, где PWID являются основной популяцией пораженной HCV, 20-25% смертельных случаев среди HCV-инфицированных лиц происходят по причине болезни печени и 15–30% случаев происходят по причинам, связанным с наркотиками [17]. Распространенность HCV среди PWID ~ 65% [168–170] и более 80% - среди многолетних PWID [169]. HCV генотипов 1a, 1b и 3a являются общераспространенными среди PWID [171], в то время как генотип 4d распространен среди PWID в Европе [172,173], а 6-й является распространенным в Юго-Восточной Азии [7]. Заболеваемость HCV среди PWID составляет 5–45% *per annum* [174,175]. Факторы, связанные с HCV среди PWID: женский пол [176], этническая принадлежность [177], отсутствие постоянного места жительства [178], частое инъекционное употребление кокаина [176,179], тюремное заключение [180], инъекционные сети [181], и заимствование инъекционного оборудования [179]. Широкий охват объединенными программами снижения вреда (например, опиоидная заместительная терапия [OST-opiate substitution treatment] и программы по обмену иглами) могут снизить заболеваемость HCV [182,218].

Несмотря на ошибочное представление среди затронутой популяции работников здравоохранения, не сообщается о гепатотоксичности героина [183] или метадона [184]. Бупренорфин иногда вызывает повы-

шение трансминаз [185]. Метилendioксиметамфетамин (MDMA — methylenedioxyamphetamine) крайне редко вызывает острую печеночную недостаточность вследствие прямого токсического влияния на печень [186] и очень мало известно о гепатотоксичности метамфетамина [187]. Ежедневное употребление каннабиса может быть связано с более выраженным фиброзом, что выявлено после корректировки по возрасту и употреблению алкоголя [188], и со стеатозом печени [189]. Чрезмерное потребление алкогольных напитков ассоциируется с более высоким риском развития цирроза печени [190]. Курение табака может увеличить воспаление и прогрессирование фиброза [19], однако, необходимы дальнейшие исследования [218].

Лечение HCV может рассматриваться для PWID, при условии, что они хотят получать лечение, а также способны и готовы поддерживать регулярные визиты. Доступны клинические руководства по обследованию HCV-инфицированных лиц перед началом лечения [17,24]. Модельные исследования показывают, что осуществление лечения HCV среди PWID может снизить распространение [9,191]. IDU в анамнезе и недавнее употребление наркотиков перед началом лечения не связано с уменьшением SVR, и решение о лечении должно приниматься на индивидуальной основе. PWID с текущими социальными проблемами и /или с психиатрическими заболеваниями в анамнезе, либо с более частым употреблением наркотиков во время лечения подвержены риску более низкой приверженности и снижению вероятности достижения SVR, а также требуют дополнительных мер поддержки. Факторы, независимо связанные с ухудшением приверженности и неудачей в завершении лечения среди потребителей наркотиков включают в себя низкий уровень образования и непостоянное место жительства [84]. Факторы, независимо связанные с более низким SVR среди употребляющих наркотики включают: бедная социальная жизнь [192], нелеченая депрессия в анамнезе [193], и частое потребление наркотиков во время лечения [193,218].

PWID инфицированные HCV часто имеют комплекс социальных проблем, медицинских и психиатрических сопутствующих заболеваний, осложняющих принятие решений относительно ведения этих пациентов [194]. Слабые знания и ошибочные представления о HCV являются барьером для доступа к специализированной помощи для лиц с HCV [195,196]. Факторы, связанные с неполучением лечения HCV: пожилой возраст [197], принадлежность к этническому меньшинству [197], употребление наркотиков в настоящее время или в прошлом [194,198–200], продолжающееся употребление алкоголя [197,198], выраженное поражение печени [199], сопутствующие соматические заболевания [197,200], психиатрические заболевания [194,198], и опиоидная заместительная терапия (OST) [194,198]. Ряд этих факторов имеет отношение к PWID [218].

Лечение HCV у лиц, потребляющих наркотики, успешно проводится с использованием различных клинических моделей, включая проводимые в стационарных общих госпиталях, клиниках вирусных гепатитов, наркологических клиниках, клиниках OST, местах тюремного заключения, районных больницах. Стратегии по улучшению приверженности к лечению обсуждались в разделе «Приверженность к лечению» [218].

В целом, в исследованиях отмечают, что предшествующее IDU не сказывается негативно на приверженности [84,85], завершении лечения [202–204], или SVR [192,203–206]. Тем не менее, в одном исследова-

нии сообщают о снижении показателя завершения лечения среди лиц с недавним употреблением наркотиков перед началом лечения [202]. Эпизодический прием наркотиков во время лечения, по-видимому, не влияет на приверженность [84], завершение лечения [84,204], или SVR [204–206]. Тем не менее, более низкая приверженность [84,85] и показатели SVR [94, 207] наблюдаются среди лиц с частым употреблением наркотиков (ежедневно, через день) во время лечения. Досрочное завершение лечения чаще встречается на ранних этапах терапии [208]. При условии приверженности пациента к лечению, употребление алкоголя не оказывает негативного влияния на SVR [102]. Лечение HCV не оказывает влияния на лечение наркологической зависимости и не увеличивает потребление наркотиков [206, 218].

В дополнение к OST, антидепрессанты, нейролептики и седативные препараты часто используются для лечения пациентов или используются пациентами с зависимостями. Эсциталопрам и, вероятнее, циталопрам могут быть использованы с обеими PI HCV. Золидем может рассматриваться как безопасный препарат. Поскольку PIs ингибируют CYP3A4, мидазолем и алпразолам не должны применяться одновременно с ВОС и TVR. Пимозид также не следует назначать с ВОС и TVR. CYP3A4 принимает участие в метаболизме препаратов серталинол и миртазапин. Оланзапин, напротив, может рассматриваться как препарат без значимого взаимодействия. Применение флуоксетин и пароксетин представляется безопасным с ВОС и TVR [213–216, 218].

Как известно, исследования фармакокинетики рекреационных и незаконных препаратов не проводятся. Однако, их практическое значение для пациентов, потребляющих наркотики, является очевидным. Героин, как 3,6-диацетильное производное морфина, метаболизируется в основном в CYP3A4. Поэтому возможно возрастание уровней героина при использовании ВОС и TVR. К сожалению, фармакокинетические данные недоступны. Для тетрагидроканнабинола (THC - tetrahydrocannabinol) выраженное взаимодействие маловероятно. Следует избегать совместного использования амфетамина (MDMA) и экстази (PMA, PMMA). Последствия передозировки могут быть фатальными вследствие гипертермии, нарушений сердечного ритма и печеночной недостаточности. Ввиду сложности метаболизма кокаина, эффект от его одновременного использования с ВОС или TVR трудно предсказать, их одновременное использование следует избегать. То же самое распространяется на использование курительного кокаина. При взаимодействии барбитуратов и бензодиазепинов с TVR и ВОС могут возрасти уровни барбитуратов и бензодиазепинов (приводящие к потенциально опасной для жизни передозировке midazolam), а также снижаются уровни TVR и ВОС, что отрицательно влияет на противовирусную эффективность. Таким образом, приема незаконных препаратов во время противовирусного лечения с ВОС и TVR следует избегать [217–219].

Доля пациентов с IDU в анамнезе, перенесших трансплантацию печени по поводу цирроза, связанного с HCV или HCC, составляет 5–10% [220, 221]. Возвращение к потреблению наркотиков после проведения трансплантации является редким [220, 221]. Критерии отбора для трансплантации печени: 6-24 месяца наркотической абстиненции, контролируемые психиатрические заболевания и наличие устойчивых сетей социальной поддержки [221, 222]. OST не является противопоказанием [218, 220, 222–228].

## Клинические рекомендации

- PWID должны регулярно и добровольно проходить тестирование на наличие антител к HCV и в случае отрицательного результата повторять тестирование каждые 6–12 месяцев  
**(рекомендация B1)**
- PWID должны быть обеспечены чистым инъекционным инструментарием для потребления наркотиков и доступом к OST как части широкомасштабных комплексных программ снижения вреда, в том числе в местах заключения  
**(рекомендация B1)**
- При санитарно-просветительной работе до начала лечения должны обсуждаться такие темы, как передача HCV, факторы риска прогрессирования фиброза, лечение, риск повторного инфицирования и стратегии уменьшения вреда  
**(рекомендация B1)**
- PWID необходимо рекомендовать уменьшить или прекратить потребление алкоголя, если очевидно выраженное поражение печени  
**(рекомендация A1)**
- PWID необходимо рекомендовать уменьшить или прекратить потребление каннабиса, если очевидно выраженное поражение печени  
**(рекомендация B2)**
- Лечение HCV-инфекции у PWID должно рассматриваться на индивидуальной основе и проводиться в рамках мультидисциплинарной команды  
**(рекомендация 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. PWID должны быть прикреплены к социальным службам поддержки и группам взаимопомощи, если это доступно  
**(рекомендация A1)**
- IDU в анамнезе и недавнее употребление наркотиков перед началом лечения не связано с уменьшением SVR, и решение о лечении должно приниматься на индивидуальной основе  
**(рекомендация 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 SVR. Они нуждаются в более тщательном мониторинге во время лечения и более интенсивной мультидисциплинарной поддержке  
**(рекомендация B1)**
- Необходима оценка безопасности и эффективности применения BOC и TVR для PWID  
**(рекомендация C1)**
- BOC и TVR могут использоваться для OST **(рекомендация B1)**. Применение BOC и TVR не требует специфической коррекции дозирования метадона и бупренорфина, но должен быть предпринят мониторинг признаков опиоидной интоксикации или синдрома отмены  
**(рекомендация B1)**
- Рассмотрение использования TVR и BOC для PWID должно осуществляться на индивидуальной основе, однако пациентам с начальными поражениями печени можно рекомендовать ожидать более подробных данных и/или потенциального развития улучшенного лечения на основе DAA  
**(рекомендация B1)**
- Должна быть улучшена информированность о том, что ТП является вариантом лечения для пациентов с IDU в анамнезе  
**(рекомендация B2)**
- OST не является противопоказанием к трансплантации печени, и лицам, получающим OST, не должно быть рекомендовано уменьшение или прекращение лечения  
**(рекомендация A1)**

**Гемоглобинопатии.** Наиболее частой гемоглобинопатией, ассоциированной с хроническим гепатитом С, является большая талассемия, которая требует частых переливаний крови и является распространенной в странах, где проверка крови для трансфузии является, или являлась, недостаточной. В нескольких опубликованных клинических исследованиях у этих пациентов чаще возникала анемия во время лечения PegIFN и RBV. Поэтому, их можно лечить по схеме стандартной комбинированной терапии, но данные осложнения должны тщательно контролироваться при помощи факторов роста и гемотрансфузий, когда это необходимо [229].

Хроническая HCV-инфекция также часто встречается у лиц с серповидно-клеточной анемией. Результаты испытаний противовирусной терапии в этой группе населения не опубликованы. В отдельных случаях было успешно проведено лечение препаратами PegIFN и RBV. При отсутствии опубликованных исследований по безопасности BOC и TVR для лечения пациентов с гемоглобинопатиями, нет оснований считать, что данные препараты противопоказаны для этих случаев. Оба препарата ассоциируются с анемией, когда применяются с PegIFN и RBV, таким образом, может потребоваться трансфузия крови.

*Наблюдение пациентов, не получивших лечение, и пациентов с неэффективным лечением*

Пациентов с хроническим гепатитом С, не получивших лечение, и тех, предыдущее лечение которых было неэффективным, необходимо регулярно наблюдать. Причины, по которым пациент не получил лечение или оно было неэффективным, должны быть четко документированы. Для пациентов, у которых лечение PegIFN и RBV или основанная на PI тройная терапия были неэффективны, должны быть тщательно зарегистрированы особенности вирусологического ответа и неэффективности. Описание должно включать в себя оценку возможности участия пациента в клинических испытаниях исследуемых DAA, и соответствие для лечения новыми лицензированными препаратами, при их наличии. Предыдущие руководства рекомендовали проводить биопсию печени каждые 3–5 лет. При неинвазивных методах может производиться более частый контроль. Так, пациенты, не получившие лечения, должны быть обследованы каждые 1–2 года неинвазивными методами. Пациенты с циррозом должны подвергаться целевой проверке для выявления НСС каждые 6 месяцев.

#### Рекомендации

- Пациентов с хроническим гепатитом С, не получивших лечение, и тех, предыдущее лечение которых было неэффективным, необходимо регулярно наблюдать **(рекомендация С2)**
- Неинвазивные методы определения стадии фиброза наиболее пригодны для последующего диспансерного наблюдения и оценки через определенные промежутки времени **(рекомендация С2)**
- У пациентов с циррозом скрининг НСС должен продолжаться неограниченно **(рекомендация А2)**

#### Лечение острого гепатита С

У большинства пациентов с острым гепатитом С отсутствует симптоматика, но высока доля перехода в хронический процесс (50–90%). Симптоматическое течение, женский пол, молодой возраст и генетический полиморфизм в верхнем регионе гена IL28B ассоциируются со спонтанным вирусным клиренсом, но ни один из этих параметров не предсказывает точно спонтанного разрешения на индивидуальном уровне.

Пациенты с острым гепатитом С должны рассматриваться для противовирусной терапии с целью предупреждения развития хронического гепатита С. Высокая частота SVR (более 90%) сообщалась для монотерапии пегилированным IFN- $\alpha$ , особенно в группе пациентов с симптоматическим течением заболевания и независимо от генотипа HCV. Комбинированная терапия с рибавирином не увеличивает частоту SVR в этой группе пациентов, но может рассматриваться в процессе лечения для пациентов с медленным ответом и другими отрицательными предикторами эффективности лечения [230–236]. Нет доступных данных по использованию тройной терапии для этой группы пациентов.

Нет утвердившегося идеального момента времени для начала терапии. Некоторые исследователи расценивают, что начало повышения АЛТ, с или без клинических симптомов, может быть идеальным моментом для начала лечения [237–240]. Было также высказано предположение, что пациентам следует проводить каждые 4 недели количественное определение РНК HCV, и следует лечить только тех, кто остается HCV-позитивным к 12-й неделе после начала болезни [241]. Лечение острого

гепатита С должно основываться на монотерапии пегилированным IFN- $\alpha$ 2a, 180 мкг/кг в неделю, или пегилированным IFN- $\alpha$ 2b, 1,5 мкг/кг в неделю, в течение 24 недель. Пациенты, которые не достигли SVR при этой схеме, могут получить повторное лечение в течение 48 недель, с или без рибавирина в обычных дозах. Для пациентов с 1-м генотипом инфекции, которые не ответили на монотерапию IFN- $\alpha$ , может также рассматриваться основанная на PI тройная терапия, включающая TVR и ВОС.

В настоящий момент нет показаний для назначения IFN- $\alpha$  в качестве постконтактной профилактики при отсутствии документированной трансмиссии HCV.

#### Рекомендации

- Монотерапия пегилированным FN- $\alpha$  (пегилированным IFN- $\alpha$ 2a, 180 мкг/кг в неделю, или пегилированным IFN- $\alpha$ 2b, 1,5 мкг/кг в неделю, в течение 24 недель) рекомендуется пациентам с острым гепатитом С, до 90% пациентов, получивших лечение, достигают SVR **(рекомендация В2)**
- Пациенты, у которых монотерапия была неэффективна, должны получать повторное лечение PegIFN и RBV или основанную на PI тройную терапию **(рекомендация С2)**

#### Перспективы новых и развивающихся терапий

Ингибиторы протеазы, TVR и ВОС, изменили, но не трансформировали ведение пациентов с хронической HCV-инфекцией. Они разрешены к применению только для 1-го генотипа инфекции, и исход тройной терапии по-прежнему зависит от использования IFN и от чувствительности пациента и вируса к лечению IFN и рибавирином. Таким образом, наибольший импульс получило лечение пациентов с 1-м генотипом HCV, предварительно не получавших лечения, и лечение тех пациентов с 1-м генотипом HCV, у которых возник рецидив после лечения PegIFN и RBV. Побочные эффекты тройной терапии значительны, особенно у пациентов с циррозом. Частота ответа на тройную терапию у пациентов с предварительным частичным или нулевым ответом на лечение PegIFN и RBV вызывает разочарование, особенно у пациентов с циррозом, несмотря на более длительные сроки лечения.

Между тем, почиваем на результатах испытаний препаратов DAA и комбинаций, включая схемы без IFN [25]. Сообщается о частоте SVR, превышающей 90% при лечении длительностью 12 недель. Большинство исследований продолжает уделять особое внимание 1-му генотипу инфекции, и большинство исключает цирроз. Многие разделяют надежду, что новые противовирусные препараты будут способны лечить все генотипы HCV и исцелять большинство пациентов, при этом количество побочных эффектов будет небольшим, и период лечения будет неуклонно уменьшаться. Вследствие этого, многие врачи и пациенты с различными генотипами HCV, предпочитают откладывать, чем приступать к двойной или тройной терапии. Оценка стадии заболевания печени, вероятно, является главным фактором, который влияет на этот выбор. Однако, мнение экспертов об отсрочке лечения неоднозначно, и, вероятно, будет меняться в след новым разработкам лекарственных средств. Множество пациентов, понимая недостатки двойной и тройной терапии, уверены в появлении новых противовирусных препаратов в ближайшем обозримом будущем, которые будут способны безболезненно их исцелить. По возможности, следует предлагать пациентам принять участие в клинических испытаниях, необходимых для своевременной разработки и регистрации новых противовирусных препаратов и схем.

Вероятно, на современном рынке лекарственных средств постоянно будут появляться новые препараты. Тем не менее, многие из этих препаратов будут иметь ограниченное применение для трудно поддающихся

## Клинические рекомендации

лечению пациентов с циррозом, печеночной недостаточностью, почечной недостаточностью, с ВИЧ коинфекцией или другими иммунодефицитами. Также, для пациентов с другими сопутствующими заболеваниями, требующих лечения рядом лекарственных средств, которые будут взаимодействовать с новыми противовирусными препаратами, эти препараты вряд ли будут применимы. Необходимо быть осторожными, в поддержке ожиданий этих трудных для лечения пациентов. Нам необходимо обратить внимание на возможные будущие проблемы обеспечения лекарствами, что не было затронуто в значительной степени в этих руководствах. Накопление сложных пациентов, в сочетании со «складированием» пациентов, которых относительно легко лечить, сопровождаемое маркетингом и доступностью ряда схем лечения DAA, создает огромную практическую и логистическую проблему. Необходимо аккумулировать опыт, развивать логистические службы и способствовать достаточным программам финансирования для работы с этой когортой пациентов. Недостаток в развитии какого-либо из этих аспектов создаст преграду для реализации того потенциала, который дало мощное развитие новых лекарственных средств.

## Конфликт интересов

AlessioAghemo: грант и исследовательская поддержка от Roche, GileadSciens. Комиссия экспертов Roche. Лекции и доклады для Roche, Janssen, Merck.

HelmutDiepolder : соответствующая информация не раскрыта.

David Mutimer: консультант Roche, MSD, Janssen, Gilead, Boeinger-Ingelheim, BMS, AbbVie.

Francesco Negro: консультант Roche, MSD, Janssen, Gilead. Неограниченное финансирование исследований от Roche, Novartis.

Geert Robayers: комиссия экспертов Merck, Gilead, Janssen. Лекции и доклады для Janssen, Merck. Грант и исследовательская поддержка от Merck.

StephenRyder принимал участие в консультативных советах и/или выступал в качестве консультанта для Janssen, MSD, Roche, Boehringer.

FabienZoulim: консультант Janssen, BMS и Gilead.

## Благодарности

Авторы благодарят Andrew Ferguson и LampirisMedia (<http://lampirismedia.com>) за помощь в редактировании статьи.

## Список литературы

- [1] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
- [2] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107–115.
- [3] Hepatitis C. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:65–69.
- [4] Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011;31:30–60.
- [5] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe, a review of available epidemiological data. Geneva: European Association for the Study of the Liver; 2013. [www.easl.eu](http://www.easl.eu).
- [6] Rantala M, van de Laar M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Eur Surveill* 2008;13(21): <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18880>>.
- [7] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: updated criteria and assignment web resource. *Hepatology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26744> [Epub ahead of print, PubMed PMID: 24115039].
- [8] Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010;30:342–355.
- [9] Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, Sablon E. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. *Hepatology* 2007;46:623A.
- [10] Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011;54:1137–1144.
- [11] van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIVinfected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010;24:1799–1812.
- [12] Esteban JI, Saulea S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148–162.
- [13] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418–431.
- [14] John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, Laporte A, Tomlinson G. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: metaanalysis and meta-regression. *J Hepatol* 2010;53:245–251.
- [15] Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:448–458.
- [16] Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010.
- [17] McDonald SA, Hutchinson SJ, Bird SM, Mills PR, Dillon J, Bloor M, et al. A population-based record linkage study of mortality in hepatitis C-diagnosed persons with or without HIV coinfection in Scotland. *Stat Methods Med Res* 2009;18:271–283.
- [18] Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis* 2011;31:331–339.
- [19] Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int* 2009;29:89–99.
- [20] Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:657–665.
- [21] Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIVhepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis* 2013;57:663–670.
- [22] Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Medkour F, Pawlotsky JM, Mallat A, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;54:1123–1129.
- [23] Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010;51:201–209.
- [24] Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: a case-control study. *Hepatol Res* 2006;36:201–208.
- [25] Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C – one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:595–610.
- [26] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719–725.
- [27] Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031–1048.
- [28] Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:S43–S48.
- [29] Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593–1601.
- [30] Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122–1126.

- [31] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- [32] Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–198.
- [33] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.
- [34] Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:e118.
- [35] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399–401.
- [36] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434–441.
- [37] Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–1206.
- [38] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416.
- [39] Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014–1024.
- [40] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- [41] Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
- [42] Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350–1359.
- [43] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580–593.
- [44] Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 2012;143:e601–e605.
- [45] Buti M, Agarwal K, Horsmans YJ, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. OPTIMIZE trial: non-inferiority of twice-daily telaprevir vs. administration every 8 h in treatment-naive, genotype 1 HCV infected patients. In: 63rd annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, November 9–13; 2012 [abstract LB8].
- [46] Marcellin P, Fornis X, Goester T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 h with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140: 459–468, [quiz e414].
- [47] Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55: 554–563.
- [48] Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012;56:2039–2050.
- [49] De Nicola S, Aghemo A, Rumi MG, Galmozzi E, Valenti L, Soffredini R, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology* 2012;55:336–342.
- [50] Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:3880–3891.
- [51] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007;46:22–31.
- [52] Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCRbased HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010;52:832–838.
- [53] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
- [54] Diago M, Shiffman ML, Bronowicki JP, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Pappas SC, et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1897–1903.
- [55] Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124–134.
- [56] Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadzi-yannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954–960.
- [57] Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;135:451–458.
- [58] Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600–609.
- [59] Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97–103.
- [60] Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645–652.
- [61] Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:43–50.
- [62] Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:25–31.
- [63] Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 vs. 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086–1097.
- [64] Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688–1694.
- [65] Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 vs. 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451–460.
- [66] Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010;138:503–512, [512 e501].
- [67] Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 2010;52:1201–1207.
- [68] Farnik H, Lange CM, Sarrazin C, Kronenberger B, Zeuzem S, Herrmann E. Meta-analysis shows extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:884–890.
- [69] Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 vs. 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35–42.
- [70] Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609–2617.
- [71] von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alfa-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522–527.

## Клинические рекомендации

- [72] Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 vs. 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:553–559.
- [73] Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634–651.
- [74] Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:721–727.
- [75] Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993–999.
- [76] Berg T, Shiffman ML, Zeuzem S, Berg CP, de Figueiredo-Mendes C, Dore GJ, et al. 48 Weeks of peginterferon alfa-2a/ribavirin improves SVR24 and decreases relapse across HCV genotype 2/3 patient subgroups not achieving a rapid virological response: N-CORE study. *J Hepatol* 2013;58:S23.
- [77] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
- [78] Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273–1279.
- [79] Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371–379.
- [80] Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–1311.
- [81] Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450–1458.
- [82] Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JB, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974–984.
- [83] Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Swan T, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C – building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:14–27.
- [84] Grebely J, Matthews GV, Hellard M, Shaw D, van Beek I, Petoumenos K, et al. Adherence to treatment for recently acquired hepatitis C virus (HCV) infection among injecting drug users. *J Hepatol* 2011;55:76–85.
- [85] Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varastet M, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int* 2011;31:516–524.
- [86] Smith SR, Wahed AS, Kelley SS, Conjeevaram HS, Robuck PR, Fried MW. Assessing the validity of self-reported medication adherence in hepatitis C treatment. *Ann Pharmacother* 2007;41:1116–1123.
- [87] Evon DM, Simpson K, Kixmiller S, Galanko J, Dougherty K, Golin C, et al. A randomized controlled trial of an integrated care intervention to increase eligibility for chronic hepatitis C treatment. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1777–1786.
- [88] Grebely J, Knight E, Genoway KA, Viljoen M, Khara M, Elliott D, et al. Optimizing assessment and treatment for hepatitis C virus infection in illicit drug users: a novel model incorporating multidisciplinary care and peer support. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:270–277.
- [89] Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med* 2011;364:2199–2207.
- [90] Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrailles-Blanc V, Niang B, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:781–785.
- [91] Schmidt C, Schulte B, Gansefort D, Goelz J, Gerken G, Scherbaum N, et al. Optimizing HCV therapy: the impact of psychoeducation on retention and SVR in opiate substituted patients. *Hepatology* 2011;54:821A–822A.
- [92] Lindenburg CE, Lambers FA, Urbanus AT, Schinkel J, Jansen PL, Krol A, et al. Hepatitis C testing and treatment among active drug users in Amsterdam: results from the DUTCH-C project. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:23–31.
- [93] Waizmann M, Ackermann G. High rates of sustained virological response in hepatitis C virus-infected injection drug users receiving directly observed therapy with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) and once-daily ribavirin. *J Subst Abuse Treat* 2010;38:338–345.
- [94] Grebely J, Raffa JD, Meagher C, Duncan F, Genoway KA, Khara M, et al. Directly observed therapy for the treatment of hepatitis C virus infection in current and former injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1519–1525.
- [95] Bonkovsky HL, Tice AD, Yapp RG, Bodenheimer Jr HC, Monto A, Rossi SJ, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a/ribavirin in methadone maintenance patients: randomized comparison of direct observed therapy and self-administration. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2757–2765.
- [96] Sylvestre DL, Zweben JE. Integrating HCV services for drug users: a model to improve engagement and outcomes. *Int J Drug Policy* 2007;18: 406–410.
- [97] Norman J, Walsh NM, Mugavin J, Stooove MA, Kelsall J, Austin K, et al. The acceptability and feasibility of peer worker support role in community based HCV treatment for injecting drug users. *Harm Reduct J* 2008;5:8.
- [98] Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010;33:368–373.
- [99] Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:203, [author reply 203].
- [100] Weiss JJ, Alcorn MC, Rabkin JG, Dieterich DT. The critical role of medication adherence in the success of boceprevir and telaprevir in clinical practice. *J Hepatol* 2012;56:503–504.
- [101] Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639–644.
- [102] Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607–1616.
- [103] Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dreau G, Laine F, Vedeilhie C, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012;56:334–340.
- [104] Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010;110:167–171.
- [105] Siu L, Foonit J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009;29:188–199.
- [106] Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012;61:1473–1480.
- [107] Harrison SA, Hamzeh FM, Han J, Pandya PK, Sheikh MY, Vierling JM. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2012;56:464–473.
- [108] Thevenot T, Cadranet JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377–383.
- [109] Stickel F, Helbling B, Heim M, Geier A, Hirschi C, Terziroli B, et al. Critical review of the use of erythropoietin in the treatment of anaemia during therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19:77–87.
- [110] Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnava B. Impact of erythropoietin on sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy for HCV infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:88–93.
- [111] Poordad F, Lawitz EJ, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S, et al. A randomized trial comparing ribavirin dose reduction vs. erythropoietin for anemia management in previously untreated patients with chronic hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/ribavirin. *J Hepatol* 2012;56:S559.
- [112] Tandon P, Doucette K, Fassbender K, Vandermeer B, Durec T, Dryden DM. Granulocyte colony-stimulating factor for hepatitis C therapy-associated neutropenia: systematic review and economic evaluation. *J Viral Hepat* 2011;18:e381–e393.
- [113] McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227–2236.
- [114] Homeida S, Ebdon C, Batty P, Jackson B, Kolade S, Bateman C, et al. New thrombopoietin receptor agonists for platelet disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012;48:293–301.
- [115] Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012;57:1379–1390.

- [116] Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005;40:S336–S338.
- [117] Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004;39:1540–1543.
- [118] Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:148–154.
- [119] Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012;55:1058–1069.
- [120] Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1281–1284.
- [121] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–1217.
- [122] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–2428.
- [123] Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:81, [e84; quiz e85].
- [124] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280–288, [288 e281].
- [125] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
- [126] Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut* 2005;54:1014–1020.
- [127] Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–687.
- [128] Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:389–396.
- [129] Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009;50:719–728.
- [130] Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42:255–262.
- [131] Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250–256.
- [132] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.
- [133] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679–687.
- [134] Neumann UP, Berg T, Bahr M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.
- [135] Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.
- [136] Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642–650.
- [137] Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746–1756.
- [138] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274–287.
- [139] Selzner N, Guindi M, Renner EL, Berenguer M. Immune-mediated complications of the graft in interferon-treated hepatitis C positive liver transplant recipients. *J Hepatol* 2011;55:207–217.
- [140] Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011;54:20–27.
- [141] Hulskotte E, Gupta S, Xuan F, van Zutven M, O'Mara E, Feng HP, et al. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatology* 2012;56:1622–1630.
- [142] Coilly A, Roche B, Botta-Fridlund D, Leroy V, Pageaux P, Si-Ahmed S, et al. Efficacy and safety of protease inhibitors for severe hepatitis C recurrence after liver transplantation: a first multicentric experience. *J Hepatol* 2012;56:S21.
- [143] Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708–1713.
- [144] Solas C, Pambrun E, Winnock M, Salmon D, Poizot-Martin I, Dominguez S, et al. Ribavirin and abacavir drug interaction in HIV-HCV coinfecting patients: fact or fiction? *AIDS* 2012;26:2193–2199.
- [145] Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615–624.
- [146] Opravil M, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, Snoeck E, Chung RT, Tietz A, et al. The dose-response relationship of peginterferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of patients coinfecting with HIV-HCV. *HIV Clin Trials* 2012;13:33–45.
- [147] Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142–152.
- [148] Dieterich D, Soriano V, Sherman K, Girard P-M, Rockstroh J, Adiwijaya B, et al. Telaprevir in combination with pegylated interferon-alfa-2a+RBV in HCV/HIV-co-infected patients: a 24-week treatment interim analysis. In: 19th conference on retroviruses and opportunistic infections, seattle, WA, March 5–8, 2012 [abstract 46].
- [149] Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir vs. placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:597–605.
- [150] Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012;55:1620–1628.
- [151] European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011;25:399–409.
- [152] Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688–694.
- [153] Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487–1490.
- [154] Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1071–1081.
- [155] Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, et al. Pegylated interferon alpha-2a vs. standard interferon alpha-2a for treatment-naive dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. *Gut* 2008;57:525–530.
- [156] Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F, Ferraz ML, Alric L, Samuel D, et al. Low-dose peginterferon alfa-2a is safe and produces a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:242–248.
- [157] Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tsai HB, Hung PH, Hsu SJ, et al. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut* 2009;58:314–316.

## Клинические рекомендации

- [158] Treitel M, Marbury T, Preston RA, Triantafyllou I, Feely W, O'Mara E, et al. Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:619–628.
- [159] van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, De Paepe E, van Solingen-Ristea R, Garg V, et al. The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011;54:S492.
- [160] Basu PP, Siriki R, Shah NJ, Farhat S, Mittimani K, Atluri S, et al. Telaprevir with adjusted dose of ribavirin in naïve CHC-G1: efficacy and treatment in CHC in hemodialysis population. Target C (RCT). *J Hepatol* 2013;58: S30–S31.
- [161] Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010;90:1165–1171.
- [162] Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427–437.
- [163] Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2009;51:874–880.
- [164] Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;49:613–624.
- [165] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745–755.
- [166] Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajdin M, et al. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat* 2011;18: 32–41.
- [167] Darke S, Kaye S, Duffou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006;101:1771–1777.
- [168] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–567.
- [169] Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. *Am J Epidemiol* 2008;168: 1099–1109.
- [170] Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571–583.
- [171] Pybus OG, Cochrane A, Holmes EC, Simmonds P. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect Genet Evol* 2005;5:131–139.
- [172] van Asten L, Verhaest I, Lamzira S, Hernandez-Aguado I, Zangerle R, Boufassa F, et al. Spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis. *J Infect Dis* 2004;189: 292–302.
- [173] de Bruijne J, Schinkel J, Prins M, Koekkoek SM, Aronson SJ, van Ballegoijen MW, et al. Emergence of hepatitis C virus genotype 4: phylogenetic analysis reveals three distinct epidemiological profiles. *J Clin Microbiol* 2009;47:3832–3838.
- [174] van den Berg CH, Smit C, Bakker M, Geskus RB, Berkhout B, Jurriaans S, et al. Major decline of hepatitis C virus incidence rate over two decades in a cohort of drug users. *Eur J Epidemiol* 2007;22:183–193.
- [175] Mehta SH, Astemborski J, Kirk GD, Strathdee SA, Nelson KE, Vlahov D, et al. Changes in blood-borne infection risk among injection drug users. *J Infect Dis* 2011;203:587–594.
- [176] Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PG, Li K, Sherlock CH, Rekart ML, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *CMAJ* 2001;165:889–895.
- [177] Maher L, Li J, Jalaludin B, Chant KG, Kaldor JM. High hepatitis C incidence in new injecting drug users: a policy failure? *Aust N Z J Public Health* 2007;31:30–35.
- [178] Kim C, Kerr T, Li K, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, et al. Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC Public Health* 2009;9:270.
- [179] Roy E, Alary M, Morissette C, Leclerc P, Boudreau JE, Parent R, et al. High hepatitis C virus prevalence and incidence among Canadian intravenous drug users. *Int J STD AIDS* 2007;18:23–27.
- [180] Bruneau J, Daniel M, Kestens Y, Abrahamowicz M, Zang G. Availability of body art facilities and body art piercing do not predict hepatitis C acquisition among injection drug users in Montreal, Canada: results from a cohort study. *Int J Drug Policy* 2010;21:477–484.
- [181] Aitken C, Lewis J, Hocking J, Bowden D, Hellard M. Does information about IDUs' injecting networks predict exposure to the hepatitis C virus? *Hepat Monthly* 2009;9:17–23.
- [182] Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, Hope V, Craine N, Palmateer N, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction* 2011;106:1978–1988.
- [183] Rehm J, Frick U, Hartwig C, Gutzwiller F, Gschwend P, Uchtenhagen A. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994–2000. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:137–143.
- [184] Kreek MJ, Dodes L, Kane S, Knobler J, Martin R. Long-term methadone maintenance therapy: effects on liver function. *Ann Intern Med* 1972;77:598–602.
- [185] Petry NM, Bickel WK, Piasecki D, Marsch LA, Badger GJ. Elevated liver enzyme levels in opioid-dependent patients with hepatitis treated with buprenorphine. *Am J Addict* 2000;9:265–269.
- [186] Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmeron JM, Moreno V, Nogue S, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 1998;29:394–397.
- [187] Karch SB, Stephens BG, Ho CH. Methamphetamine-related deaths in San Francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles. *J Forensic Sci* 1999;44:359–368.
- [188] Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42:63–71.
- [189] Hezode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, et al. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;134: 432–439.
- [190] Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998;27:1730–1735.
- [191] Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology* 2012;55:49–57.
- [192] Dore GJ, Hellard M, Matthews GV, Grebely J, Haber PS, Petoumenos K, et al. Effective treatment of injecting drug users with recently acquired hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:e121–e122.
- [193] Alvarez-Uria G, Day JN, Nasir AJ, Russell SK, Vilar FJ. Factors associated with treatment failure of patients with psychiatric diseases and injecting drug users in the treatment of genotype 2 or 3 hepatitis C chronic infection. *Liver Int* 2009;29:1051–1055.
- [194] Conway B, Grebely J, Tossonian H, Lefebvre D, de Vlaming S. A systematic approach to the treatment of HIV and hepatitis C virus infection in the inner city: a Canadian perspective. *Clin Infect Dis* 2005;41:S73–S78.
- [195] Grebely J, Genoway KA, Raffa JD, Dhadwal G, Rajan T, Showler G, et al. Barriers associated with the treatment of hepatitis C virus infection among illicit drug users. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:141–147.
- [196] Doab A, Treloar C, Dore GJ. Knowledge and attitudes about treatment for hepatitis C virus infection and barriers to treatment among current injection drug users in Australia. *Clin Infect Dis* 2005;40: S313–S320.
- [197] Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Giordano TP, Petersen LA, El-Serag HB. Importance of patient, provider, and facility predictors of hepatitis C virus treatment in veterans: a national study. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 483–491.
- [198] Gidding HF, Law MG, Amin J, Macdonald GA, Sasadeusz JJ, Jones TL, et al. Predictors of deferral of treatment for hepatitis C infection in Australian clinics. *Med J Aust* 2011;194:398–402.
- [199] Bini EJ, Brau N, Currie S, Shen H, Anand BS, Hu KQ, et al. Prospective multicenter study of eligibility for antiviral therapy among 4084 U.S. veterans with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1772–1779.
- [200] Kanwal F, Hoang T, Spiegel BM, Eisen S, Dominitz JA, Gifford A, et al. Predictors of treatment in patients with chronic hepatitis C infection – role of patient vs. nonpatient factors. *Hepatology* 2007;46:1741–1749.
- [201] Robaey G, Van Vlierberghe H, Mathei C, Van Ranst M, Bruckers L, Buntinx F. Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:159–166.
- [202] Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis* 2009;49:561–573.
- [203] Papadopoulos V, Gogou A, Mylopoulou T, Mimidis K. Should active injecting drug users receive treatment for chronic hepatitis C? *Arq Gastroenterol* 2010;47:238–241.

- [204] Manolakopoulos S, Deutsch MJ, Anagnostou O, Karatapanis S, Tiniakou E, Papatheodoridis GV, et al. Substitution treatment or active intravenous drug use should not be contraindications for antiviral treatment in drug users with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2010;30:1454–1460.
- [205] Bruggmann P, Falcato L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, et al. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat* 2008;15:747–752.
- [206] Sasadeusz JJ, Dore G, Kronborg I, Barton D, Yoshihara M, Weltman M. Clinical experience with the treatment of hepatitis C infection in patients on opioid pharmacotherapy. *Addiction* 2011;106:977–984.
- [207] Sylvestre DL, Litwin AH, Clements BJ, Gourevitch MN. The impact of barriers to hepatitis C virus treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *J Subst Abuse Treat* 2005;29:159–165.
- [208] Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004;40:120–124.
- [209] van Heeswijk R, Vandevorde A, Verboven P, Boogaerts G, De Paep E, van Solingen-Ristea R, et al. The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011;54:S491–S492.
- [210] Luo X, Trevejo J, Van Heeswijk R, Garg V. No significant effect of the HCV protease inhibitor telaprevir on pharmacokinetics and pharmacodynamics of buprenorphine in HCV-negative volunteers. *Global Antivir J* 2011;7: 116–117.
- [211] Hulskotte E, Feng H, Bruce R, Webster L, Xuan F, Lin W, et al. Pharmacokinetic interaction between HCV protease inhibitor boceprevir and methadone or buprenorphine in subjects on stable maintenance therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:169–170.
- [212] Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxi A, Foster G, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol* 2013;58:792–800.
- [213] Van Heeswijk R, Boogaerts G, De Paep E, Van Solingen-Ristea R, Garg V, Beumont M. The pharmacokinetic interaction between escitalopram and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. In: Fifth international workshop on clinical pharmacology of hepatitis therapy, Boston, MA, June 23–24; 2010 [abstract 12].
- [214] Hulskotte EG, Gupta S, Xuan F, van Zutven MGJA, O'Mara E, Galitz L, et al. Coadministration of the HCV protease inhibitor boceprevir has no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram in healthy volunteers. In: Sixteenth annual meeting of HEP DART, Koloa, Hawaii, December 4–8; 2011 [poster 121].
- [215] Garg V, Chandorkar G, Smith F, Alves K, van Heeswijk R. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of midazolam and digoxin. In: Sixth International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, Cambridge, MA, June 22–23; 2011 [abstract PK\_12].
- [216] Luo X, Van Heeswijk R, Alves K, Garg V. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of alprazolam and zolpidem in healthy volunteers. In: Sixth international workshop on clinical pharmacology of hepatitis therapy, Cambridge, MA, June 22–23; 2011 [abstract PK\_11].
- [217] Maurer HH, Sauer C, Theobald DS. Toxicokinetics of drugs of abuse: current knowledge of the isoenzymes involved in the human metabolism of tetrahydrocannabinol, cocaine, heroin, morphine, and codeine. *Ther Drug Monit* 2006;28:447–453.
- [218] Robaey G, Grebely J, Mauss S, Bruggmann P, Moussalli J, De Gottardi A, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57:S129–S137.
- [219] Mauss S, Klinker H. Drug-Drug interactions in the treatment of HCV among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57:S125–S128.
- [220] Robaey G, Nevens F, Starkel P, Colle I, Van Eyken P, Bruckers L, et al. Previous intravenous substance use and outcome of liver transplantation in patients with chronic hepatitis C infection. *Transplant Proc* 2009;41:589–594.
- [221] De Gottardi A, Hilleret MN, Gelez P, La Mura V, Guillaud O, Majno P, et al. Injection drug use before and after liver transplantation: a retrospective multicenter analysis on incidence and outcome. *Clin Transplant* 2010;24:564–571.
- [222] Miró JM, Laguno M, Moreno A, Rimola A. Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J Hepatol* 2006;44:S140–S145.
- [223] Ranney DN, Acker WB, Al-Holou SN, Ehrlichman L, Lee DS, Lewin SA, et al. Marijuana use in potential liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2009;9:280–285.
- [224] Webb K, Shepherd L, Neuberger J. Illicit drug use and liver transplantation: is there a problem and what is the solution? *Transpl Int* 2008;21:923–929.
- [225] Kanchana TP, Kaul V, Manzarbeitia C, Reich DJ, Hails KC, Munoz SJ, et al. Liver transplantation for patients on methadone maintenance. *Liver Transpl* 2002;8:778–782.
- [226] Koch M, Banyas P. Liver transplantation and opioid dependence. *JAMA* 2001;285:1056–1058.
- [227] Liu LU, Schiano TD, Lau N, O'Rourke M, Min AD, Sigal SH, et al. Survival and risk of recidivism in methadone-dependent patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1273–1277.
- [228] Murray KF, Carrithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1407–1432.
- [229] Harmatz P, Jonas MM, Kwiatkowski JL, Wright EC, Fischer R, Vichinsky E, et al. Safety and efficacy of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with thalassemia. *Haematologica* 2008;93:1247–1251.
- [230] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–1171.
- [231] Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42:S108–S114.
- [232] Dienstag JL. Reply. *Gastroenterology* 2006;131:332–333.
- [233] Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283–1297. [quiz 1298].
- [234] Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625–633.
- [235] Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98–107.
- [236] Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed vs. immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13: 497–506.
- [237] Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006;13:34–41.
- [238] Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80–88.
- [239] Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858CD000369>.
- [240] Camma C, Licata A, Cabibbo G, Latteri F, Craxi A. Treatment of hepatitis C: critical appraisal of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6: 399–408.
- [241] Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60–64.