

ШАНОВНІ ЧИТАЧІ!

Зважаючи на численні Ваші листи з проханнями продовжити публікації медичних стандартів та рекомендацій, у цьому числі журналу (із продовженням в 2015 р.) ми починаємо друкувати адаптовані українською мовою

«РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З ВИВЧЕННЯ ХВОРОБ ПЕЧІНКИ З ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С, 2014»

(EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, April 2014),

які люб'язно надала нам Українська асоціація з вивчення захворювань печінки (www.liver.org.ua) – за що ми щиро вдячні її Президенту, професору **Щербиніній Марині Борисовні**.

Передмова

Сьогодні лікарю дуже важливо своєчасно отримувати інформацію про різноманітні діагностичні, лікувальні та організаційні питання. У зв'язку з цим нам хотілося б ще раз звернутися до однієї з найбільш актуальних проблем сучасної медицини – хронічних вірусних гепатитів (ХВГ).

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі зареєстровані близько 180 млн осіб із ХВГ С і 400 млн – із ХВГ В. Серед них 9 млн осіб із ХВГ С і 14 млн із ХВГ В знаходяться в країнах Європейського регіону (53 країни, починаючи з країн Західної Європи та закінчуючи країнами СНД). В Україні натепер, за офіційними даними, налічується 2 млн осіб, а за неофіційними даними – від 4 до 5 млн осіб, інфікованих парентеральними гепатитами, тобто приблизно кожен дванадцятий. Результатом цих захворювань є 57% усіх випадків цирозу печінки та 78% усіх випадків первинного раку печінки, летальність від яких входить до числа десяти головних причин смертності у світі.

ВООЗ оголосила 28 липня Всесвітнім Днем боротьби з гепатитами для підвищення обізнаності й привернення до цієї проблеми уваги людей на всій планеті. Важливим кроком на шляху вирішення проблеми в нашій країні є затверджена Кабінетом Міністрів України державна цільова соціальна програма профілактики, діагностики й лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року. Це надійна база в рішенні низки організаційних питань, таких як упорядкування реєстрації інфікованих осіб, уніфікація та стандартизація діагностики й терапії вірусних гепатитів, удосконалення системи безпеки донорської крові; удосконалення викладання та проведення наукових досліджень, що стосуються вірусних гепатитів; підвищення рівня обізнаності населення, навчання пацієнтів і медичного персоналу для запобігання подальшому поширенню цих інфекцій.

Українська асоціація з вивчення захворювань печінки (www.liver.org.ua) одним із пріоритетних напрямів розглядає також роботу з надання спеціалізованої допомоги пацієнтам, які страждають на ХВГ В і С. З метою ознайомлення широкої аудиторії лікарів із перспективами лікування цих захворювань було здійснено переклад рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки з лікування гепатиту С, затверджених у 2014 р. Сподіваємось, що ця інформація буде корисною та дозволить значно покращити якість медичної допомоги населенню України.

**З повагою,
Президент Української асоціації
з вивчення захворювань печінки,
професор М.Б. Щербиніна**

1. Вступ

Інфекція вірусу гепатиту С (ВГС) є однією з основних причин хронічних захворювань печінки у світі [1]. Довготривалий перебіг інфекції ВГС призводить до надзвичайно різноманітних наслідків – від мінімальних гістологічних змін до поширеного фіброзу та цирозу без або з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК). Кількість хронічно інфікованих осіб у всьому світі оцінюється на рівні приблизно 160 мільйонів, але більшість із них не знають про наявність у себе інфекції. Впровадження розширених критеріїв виявлення ВГС, наприклад у цільових вікових групах, досі є предметом жвавих дискусій між представниками різних груп, що мають відношення до проблеми. Завдяки поглибленню розуміння патофізіології захворювання, розвитку діагностичних можливостей, покращенню терапії та профілактики за останні два десятиріччя значно збагатився клінічний досвід щодо пацієнтів із захворюванням печінки, пов'язаним із ВГС.

Ці рекомендації EASL з лікування гепатиту С мають за мету допомогти лікарям, а також пацієнтам та іншим зацікавленим особам у виборі клінічних рішень шляхом опису оптимального лікування пацієнтів із гострою та хронічною інфекціями ВГС. Ці рекомендації стосуються

2. Стандарт лікування до 2014 р.

Головною метою терапії ВГС є вилікування інфекції. Під стійкою вірусологічною відповіддю (СВВ) розуміють відсутність РНК ВГС через 12 тижнів (СВВ 12) або 24 тижні (СВВ 24) після завершення лікування. Інфекцію вважають вилікованою в понад 99% пацієнтів з досягненням СВВ. Загалом СВВ пов'язують з вилікуванням захворювання в пацієнтів без цирозу печінки. У пацієнтів із цирозом печінки залишається ризик ускладнень, що загрожують життю; однак печінковий фіброз може регресувати, а ризик таких ускладнень, як печінкова недостатність і портальна гіпертензія, – знижуватись. Для оцінки залишкового ризику ГЦК упродовж усього життя пацієнта після ліквідації вірусної інфекції ще замало даних.

До 2011 р. затвердженою схемою лікування хронічного гепатиту С була комбінація пегільованого інтерферону (ІФН)- α та рибавірину упродовж 24 або 48 тижнів [2]. При цій схемі показник СВВ у пацієнтів, інфікованих ВГС 1-го генотипу, становив приблизно 40% у Північній Америці та 50% у Західній Європі. Вищих показників СВВ досягнуто в пацієнтів, інфікованих ВГС з генотипами 2, 3, 5 і 6 (майже до 80%, при цьому вище для 2-го генотипу, ніж для генотипів 3, 5 і 6), при генотипі 4 значення показника СВВ були проміжними [3].

У 2011 р. для використання при інфекції ВГС 1-го генотипу було зареєстровано телапівір та боцепівір. Ці два засоби є протівірусними препаратами прямої дії (ПППД) першої хвилі та першої генерації. Ціллю обох є серинова протеаза NS3/4A ВГС, тому їх називають інгібіторами протеази. Телапівір і боцепівір слід застосовувати в комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавірином. У III фазі досліджень боцепівіру та телапівіру в пацієнтів з ВГС 1-го генотипу, що попередньо не отримували лікування, при схемах потрібної терапії досягались вищі показники СВВ, ніж при подвійній терапії (пегільований ІФН- α /рибавірин), – близько 65-75% [4-7]. Однак ці види потрібної комбінованої терапії мають несприятливий профіль побічних реакцій. Тому для пацієнтів із прогресивним фіброзом печінки, інфікованих ВГС 1-го генотипу, в ідеалі їх не слід більше використовувати щойно з'явиться доступ до інших більш ефективних препаратів із кращою переносимістю.

На додачу до пегільованого ІФН- α та рибавірину для лікування ВГС у першій половині 2014 р. в ЄС будуть зареєстровані три нові ПППД для використання у складі комбінованої терапії. Софосбувір, нуклеозидний аналог інгібітора РНК-залежної полімерази РНК ВГС, було затверджено в січні 2014 р. Симепівір, інгібітор протеази NS3/4A другої хвилі першої генерації, буде затверджено в травні 2014 р. Даклатасвір, інгібітор білка NS5A ВГС, імовірно, буде затверджено в серпні або вересні 2014 р. Інші препарати, можливо, будуть затверджені пізніше у 2014 р. або в 2015 р., у цьому разі рекомендації буде поновлено.

Рада визнає існування різних рівнів доходів на душу населення та різних систем страхування здоров'я в різних країнах Європи

та інших регіонах. А тому, можливо, є необхідним продовження використання поточних стандартів лікування пегільованим ІФН- α та рибавірином з або без інгібіторів протеази першої генерації – телапівіром або боцепівіром. Проте поява нових ПППД свідчить, що у 2014 р. ці схеми є неоптимальними. Сподіваємося, що публікація сучасних рекомендацій зможе допомогти у вирішенні питань відшкодування вартості (та зниження вартості лікарських засобів) з метою покращення лікування в різних країнах та регіонах.

3. Методологія

Ці Рекомендації EASL поновлено експертною радою та затверджено EASL. Рекомендації, наскільки це можливо, ґрунтуються на даних, взятих із існуючих публікацій та презентацій на міжнародних зустрічах, а якщо наявних даних немає – на особистому досвіді та думці експертів. Там, де це можливо, наведено опубліковані результати. Дані та рекомендації в цьому документі оцінено згідно з системою розробки, оцінки та експертизи ступеню обґрунтованості клінічних рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE). Таким чином, ефективність рекомендацій відбиває якість основних положень. Принципи системи GRADE викладено в статті [26]. Якість інформації у рекомендаціях з клінічної практики (РПК) класифікується згідно трьох рівнів: висока (А), середня (Б) або низька (В). Система GRADE пропонує два ступені рекомендації: сильна (1) або слабка (2) (Таблиця 1). У РПК якість інформації розглядається таким чином: чим вищою є якість даних, тим більш імовірним є підтвердження вагомості рекомендації; чим більшою є варіативність показників і пріоритетів, тим більш імовірним є підтвердження слабкості рекомендації.

Ці рекомендації неодмінно ґрунтуються на препаратах, що зареєстровані наразі. Було проведено декілька крупних досліджень III фази та завершено, або буде невдовзі завершено, подання заяв про реєстрацію. Рада не може сьогодні рекомендувати лікування цими сполуками, проте розглядає таку можливість у майбутньому з урахуванням імовірної важливості схем, що розглядаються зараз. Ці рекомендації будуть регулярно поновлюватись з включенням нових лікарських препаратів після їх затвердження Європейським медичним агентством (European Medicines Agency – EMA).

4. Рекомендації

4.1. Діагноз гострого та хронічного гепатиту С

Діагноз гострої та хронічної інфекції ВГС базується на виявленні РНК ВГС за допомогою чутливого молекулярного методу – нижня межа виявлення <15 міжнародних одиниць (МО)/мл. Антитіла ВГС виявляють за допомогою імунофементального аналізу (ІФА) у більшості пацієнтів із інфекцією ВГС, однак результати ІФА можуть бути негативними при ранньому гострому гепатиті С та у пацієнтів із значною супресією імунітету. Антитіла ВГС можуть ізолювано виявлятися в крові пацієнта після спонтанної або спричиненої лікуванням елімінації РНК ВГС. В подальшому рівень антитіл до ВГС може зменшуватись до повного зникнення [8, 9].

Діагноз гострого гепатиту С можна з упевненістю поставити, тільки якщо реєструється момент сероконверсії по відношенню до антитіл ВГС, оскільки не існує серологічного маркера, який доводить, що інфекція ВГС перебуває у гострій фазі. Не всі пацієнти з гострим гепатитом С будуть анти-ВГС позитивними. У цих випадках можна запідозрити гепатит С, якщо клінічні ознаки та симптоми сумісні з гострим гепатитом С (аланінамінотрансфераза (АЛТ) >10 разів вище верхньої межі показника в нормі, наявність жовтяниці) за відсутності в анамнезі хронічного захворювання печінки або інших причин гострого гепатиту, та/або якщо вдається ідентифікувати імовірне нещодавнє джерело передачі інфекції. Під час гострої фази РНК ВГС можна виявити у всіх випадках, хоча можуть виникати короткі періоди, під час яких РНК ВГС не визначається.

Ступінь доказовості	Зауваження	Символ
Висока якість	Дуже малоймовірно, що подальші дослідження змінять упевненість в оцінці ефекту	A
Помірна якість	Імовірно, подальші дослідження матимуть важливий вплив на впевненість в оцінці ефекту та можуть змінювати оцінку	B
Низька або дуже низька якість	Дуже ймовірно, що подальші дослідження матимуть важливий вплив на впевненість в оцінці ефекту і, ймовірно, можуть змінити оцінку. Будь-яка оцінка ефекту є непевною	B
Ступінь рекомендації	Зауваження	Символ
Ствердження про сильну рекомендацію	Фактори, що впливають на ефективність рекомендації, містять якість даних, імовірну важливість результатів для пацієнтів та вартість	1
Більш слабка рекомендація	Варіативність пріоритетів та параметрів або більша непевність: більш імовірним є твердження про слабку рекомендацію Рекомендація дається з меншою упевненістю; вища вартість або споживання ресурсів	2

Таблиця 1. Використання даних різних ступенів (адаптовано з системи GRADE)

Діагноз хронічного гепатиту С ґрунтується на виявленні анти-тіл ВГС і РНК ВГС за наявності ознак хронічного гепатиту у вигляді підвищення амінотрансфераз або гістологічних змін. Оскільки в разі вперше набуті інфекції ВГС спонтанний кліренс вірусу після чотирьох-шести місяців інфекції відбувається дуже рідко, діагноз хронічного гепатиту С можна поставити після цього періоду часу.

4.2. Мета та кінцеві точки терапії ВГС

Метою терапії є ліквідація інфекції ВГС для попередження позапечінкових захворювань та ускладнень з боку печінки, пов'язаних з ВГС, зокрема запально-некротичного ураження печінки, фіброзу, цирозу, декомпенсації цирозу, ГЦК і смерті.

Кінцевою точкою терапії є СВВ, що визначається через 12 тижнів

Рекомендації

Рекомендації

- Анти-ВГС антитіла є діагностичним тестом першої лінії для інфекції ВГС (**Рекомендація А1**)
- У разі підозри на гострий гепатит С або в пацієнтів з імуносупресією тест на РНК ВГС повинен входити до первинної оцінки (**Рекомендація А1**)
- Якщо виявлено антитіла ВГС, слід визначити РНК ВГС за допомогою чутливого молекулярного методу (**Рекомендація А1**)
- Анти-ВГС позитивні та РНК ВГС негативні індивідууми повинні зробити повторний аналіз на РНК ВГС через 3 місяці для підтвердження істинного одужання (**Рекомендація А1**)

(СВВ 12) або 24 тижні (СВВ 24) після завершення лікування як відсутність РНК ВГС, що аналізується за допомогою чутливого молекулярного методу (нижня межа виявлення <15 МО/мл). Кінцеві точки терапії СВВ 12 та СВВ 24 прийнято регуляторними органами США та Європи [10]. Довгострокові спостереження за пацієнтами показали, що СВВ відповідає остаточному вилікуванню інфекції ВГС у більш ніж 99% випадків [11].

4.3. Оцінка до початку лікування

Необхідно встановити причинно-наслідковий зв'язок між інфекцією ВГС та захворюванням печінки, оцінити тяжкість захворювання печінки та визначити базові вірусологічні параметри, що будуть використані для індивідуалізації терапії.

4.3.1. Пошук інших причин ураження печінки

Слід систематично дослідити всі фактори, що можуть вплинути на природний перебіг хвороби або інші причини хронічного

Рекомендації

Рекомендації

- Метою терапії є ліквідація інфекції ВГС для попередження цирозу печінки, декомпенсації цирозу, ГЦК і смерті. Кінцевою точкою терапії є відсутність РНК ВГС у чутливому аналізі (<15 МО/мл) через 12 та 24 тижні після завершення лікування (тобто СВВ) (**Рекомендація А1**)
- У пацієнтів із цирозом ліквідація ВГС знижує показники декомпенсації та зменшує, хоча й не анулює, ризик ГЦК. У цих пацієнтів слід продовжувати спостереження на предмет ГЦК (**Рекомендація А1**)

захворювання печінки. Усі пацієнти повинні бути обстежені на інші гепатотропні віруси, зокрема ВГВ та ВІЛ. Потрібно оцінити та кількісно визначити вживання алкоголю та порадити пацієнту повністю припинити вживати алкоголь. Слід також оцінити можливі супутні захворювання, зокрема алкоголізм, автоімунні захворювання, генетичні або метаболічні захворювання печінки (наприклад генетичний гемохроматоз, діабет або ожиріння) та можливість ятрогенного токсичного ураження печінки.

4.3.2. Оцінка тяжкості ураження печінки

Перед початком терапії рекомендується оцінити тяжкість ураження печінки. Особливо важливо ідентифікувати пацієнтів із цирозом або вираженим (мостоподібним) фіброзом, оскільки прогноз лікування залежить від стадії фіброзу. Відсутність значного фіброзу може відігравати важливу роль для вибору схеми та тривалості терапії.

У пацієнтів із клінічними ознаками цирозу немає необхідності виконувати біопсію для оцінки стадії фіброзу. Пацієнти з цирозом потребують скринінгу ГЦК. Нормалізація рівня АЛТ не виключає наявності значного фіброзу, тому слід оцінювати тяжкість ураження незалежно від рівня АЛТ.

Біопсія печінки залишається еталонним методом для оцінювання, активності та гістологічного прогресування (стадії) хвороби. Ризик серйозних ускладнень біопсії печінки дуже низький (1:4000-1:10000). Існують вагомі докази того, що при хронічному гепатиті С для оцінки тяжкості захворювання печінки перед лікуванням замість біопсії печінки для прогнозування можна використовувати безпечні неінвазивні методи. У пацієнтів із хронічним гепатитом С для оцінки фіброзу печінки можна використовувати вимірювання еластичності печінки (ЕП), за умови врахування факторів, що можуть негативно вплинути на якість дослідження, наприклад ожиріння. Можна також застосовувати загальноприйнятий набір біомаркерів фіброзу. ЕП та біомаркери добре підходять для ідентифікації наявності або відсутності фіброзу чи цирозу, проте вони менш ефективні у визначенні проміжних стадій фіброзу.

Використання комплексу біомаркерів крові або комбінації аналізу крові та ЕП підвищує достовірність дослідження та зменшує потребу в біопсії печінки [12, 13]. Ці дослідження важливі для пацієнтів із порушенням коагуляції. Проте в цій ситуації можна безпечно використовувати транс'югулярну біопсію печінки з перевагою одночасного визначення портального тиску. Біопсія печінки може бути проведена в разі суперечливих результатів із неінвазивними маркерами. Гістологічне дослідження може стати необхідним за кількох факторів, що викликають ураження печінки (наприклад інфекція ВГС з інфекцією ВВ, метаболічний синдром, алкоголізм або аутоімунні захворювання).

4.3.3. Визначення вірусного навантаження та генотипу ВГС

Кількісне визначення РНК ВГС показане пацієнтам, які можуть проходити протівірусне лікування. Це дослідження слід виконувати методами з надійною чутливістю, вірусне навантаження повинно бути виражене в МО/мл. Перед початком лікування слід також визначити генотип ВГС та в разі генотипу 1 його підтип (1a/1b), що надає необхідну інформацію щодо частоти відповіді, генетичних бар'єрів до резистентності та методів лікування. Це слід виконувати за допомогою аналізу, який дає змогу чітко розрізнити підтипи 1a та 1b [14].

4.3.4. Визначення генетичних характеристик організму хазяїна

Визначення генотипу IL28B втратило свою прогностичну цінність після появи нових високоефективних схем лікування без ІФН. Таким чином, визначення генотипу IL28B корисне лише за обставин, коли планується використання тільки пегільованого ІФН- α та рибавіріну або для вибору економічно вигідних варіантів лікування в умовах фінансових обмежень.

4.4. Протипоказання для терапії

4.4.1. ІФН- α та рибавірін

Лікування хронічного гепатиту С за схемами, що містять пегільований ІФН- α /рибавірін, абсолютно протипоказане в таких групах пацієнтів: неконтрольована депресія, психоз або епілепсія; вагітні жінки або пари, що не бажають застосовувати адекватну контрацепцію; тяжкі супутні внутрішні хвороби та супутні патології, зокрема захворювання сітківки, аутоімунне захворювання щитовидної залози; декомпенсоване ураження печінки. Використання пегільованого ІФН- α не рекомендоване в пацієнтів з абсолютною кількістю нейтрофілів $<1500/\text{мм}^3$ та/або кількістю тромбоцитів $\leq 90000/\text{мм}^3$. Лікувати пацієнтів із тяжким ураженням печінки, па-

Рекомендації

Рекомендації

- Необхідно встановити причинно-наслідковий зв'язок між інфекцією ВГС та захворюванням печінки (**Рекомендація А1**)
- Слід оцінити вплив супутніх захворювань на прогресування печінкового ураження та вжити належних коригувальних заходів (**Рекомендація А1**)
- Перед початком терапії слід оцінити тяжкість ураження печінки. Особливо важливо ідентифікувати пацієнтів із цирозом, оскільки прогноз, вірогідність відповіді та тривалість терапії в них змінюються (**Рекомендація А1**)
- Спочатку стадії фіброзу можна оцінити за допомогою неінвазивних методів, а біопсія печінки залишається для тих випадків, коли існує непевність або підозрюється додаткова етіологія (**Рекомендація А1**)
- Виявлення та кількісне визначення РНК ВГС слід виконувати за допомогою чутливого аналізу (нижня межа визначення <15 МО/мл) (**Рекомендація А1**)
- Перед початком лікування слід визначити генотип ВГС та підтип генотипу 1 (1a/1b), від яких залежатиме вибір терапії (**Рекомендація А1**)
- Визначення генотипу IL28B не відіграє жодної ролі для показання лікування ВГС новими ПППД (**Рекомендація А1**)

раметри якого нижчі від рекомендованих, найкраще в центрах, що мають необхідний досвід, під уважним наглядом та з інформованої згоди пацієнта.

4.4.2. Затверджені протівірусні препарати прямої дії (ПППД)

На основі існуючих знань абсолютних протипоказань для ПППД в європейському регіоні в 2014 р. не встановлено.

4.5. Показання до лікування: кого слід лікувати?

Терапії підлягають усі пацієнти з компенсованим ураженням печінки, пов'язаним із ВГС, з досвідом або без попереднього лікування, які бажають лікуватися та не мають протипоказань для лікування. Першорядну увагу слід приділити лікуванню пацієнтів із поширеним фіброзом (F3-F4 за шкалою METAVIR) та пацієнтам із позапечінковими проявами, які мають клінічне значення (симптоматична кріоглобулінемія або ВГС-асоційована нефропатія).

Продовження матеріалу в журналі «Практикуючий лікар», №1-2015