



ШАНОВНІ ЧИТАЧІ!

У цьому номері журналу ми закінчуємо 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)*

Дані щодо інфекції ВГС після трансплантації серця недостатні та суперечливі. З досліджень випливає, що в пацієнтів, інфікованих ВГС, показники виживаності не змінюються або знижуються. У цих пацієнтів не проводилось досліджень щодо ризику та користі протівірусної терапії, і ризик відторгнення трансплантата при лікуванні ІФН- α залишається нез'ясованим. У цьому контексті лікування хронічної інфекції ВГС у пацієнтів після трансплантації серця повинне ґрунтуватися на схемах без ІФН, показання оцінюються індивідуально в кожному випадку, якщо інфекція ВГС загрожує життю. У міжнародних рекомендаціях хронічна інфекція ВГС вказана як протипоказання для трансплантації легень [77]. Деякі автори рекомендують лікувати кандидатів на трансплантацію легень перед трансплантацією, але досвіду щодо цього підходу замало. Дані про вплив інфекції ВГС та її лікування після трансплантації підшлункової залози або тонкого кишечника немає.

Пацієнти з активною наркозалежністю та пацієнти на стабільній замісній підтримувальній терапії. Когорти ЛВНІ з хронічним ВГС та низьким засвоєнням лікування, що старіють, становлять значну частину популяції з поширеним захворюванням печінки, та в них спостерігається високий відсоток смертності у зв'язку з ураженням печінки [78, 79]. Поширеність ВГС серед ЛВНІ становить ~65% [80-82] та >80% серед ЛВНІ із тривалим досвідом вживання наркотиків [80]. Слід розглянути імовірність лікування ВГС для ЛВНІ за умови що вони бажають отримати лікування і здатні за власним бажанням регулярно відвідувати лікаря. Наявні рекомендації щодо претерапевтичної оцінки ВГС-інфікованих індивідуумів [2, 83]. Дослідження з моделювання дозволяють припустити, що введення лікування ВГС для ЛВНІ може знижувати зараження [84, 85]. Рішення щодо лікування слід приймати залежно від конкретного випадку. Існує ризик того, що ЛВНІ з наявними соціальними проблемами та/або психіатричним захворюванням у анамнезі або при більш частому вживанні наркотиків під час терапії менше дотримуватимуться режиму лікування, й імовірність досягнення СВВ у них нижча, тому в процесі лікування за ними слід уважно спостерігати, а також вживати більше підтримувальних заходів.

Лікування ВГС успішно проводили в осіб, що використовують наркотики, за допомогою різних клінічних моделей, зокрема в клініках захворювань печінки та вірусного гепатиту багатопрофільної лікарні, детоксикаційних відділеннях клінік для лікування наркоманів, клініках опіоїдної замісної терапії, в'язницях і територіальних клініках. Стратегії для покращення дотримання схеми лікування обговорювались вище.

* Початок див. у журналі «Практикуючий лікар», №4-2014, №1-№2-2015,

У програмах клінічного розвитку ППД особи, що активно вживають наркотики, були виключені, однак у багатьох дослідженнях включені особи на опіоїдній замісній терапії. Дані про безпеку і результат лікування на основі ППД у субпопуляціях осіб на опіоїдній замісній терапії у клінічних дослідженнях представлено не було. Було проведено дослідження взаємодії між софосбувіром та симепревіром, з одного боку, та метадоном [86] і бупренорфіном [87], з іншого боку, при цьому клінічно важливої взаємодії не спостерігалось. Дослідження взаємодії між даклатасвіром та метадоном/бупренорфіном тривають.

На додачу до опіоїдної замісної терапії в пацієнтів із наркозалежністю часто використовуються антидепресанти, антипсихотики і седативні препарати (або ж їх використовують самі пацієнти). Про значні види взаємодії для софосбувіру не повідомлялось. Симепревір підвищує концентрації в крові мідазоламу і тріазоламу, застосованих перорально. Тому при супутньому пероральному застосуванні цих препаратів із вузьким терапевтичним діапазоном рекомендована обережність. Дані про даклатасвір замало. Фармакокінетичних досліджень використання легких («клубних») та заборонених наркотиків не проводилось.

Рекомендації

Рекомендації

- ЛВНІ слід рутинно, з їхньої згоди, перевіряти на антитіла ВГС, при негативному результаті – кожні 6-12 місяців (**Рекомендація В1**)
- ЛВНІ слід надавати чисте обладнання для введення наркотиків і доступ до опіоїдної замісної терапії, що є частиною всесвітніх повноцінних програм зі зменшення негативного впливу, зокрема у в'язницях (**Рекомендація В1**)
- До претерапевтичних освітніх заходів повинні входити обговорення шляхів передачі ВГС, факторів ризику прогресування фіброзу, лікування, ризику повторного інфікування та стратегій зменшення негативного впливу (**Рекомендація В1**)
- ЛВНІ радять обмежити вживання алкоголю або утримуватись від нього за наявності ознак поширеного печінкового ураження (**Рекомендація А1**)
- ЛВНІ радять обмежити вживання марихуани або утримуватись від нього за наявності ознак поширеного печінкового ураження (**Рекомендація В2**)
- Питання про лікування ВГС для ЛВНІ слід розв'язувати на індивідуальній основі, проводити його повинна багатопрофільна група спеціалістів

Рекомендації

- Претерапевтична оцінка включає вивчення таких факторів: житлові умови, освіта, культурні питання, соціальне функціонування і підтримка, фінансовий стан, харчування та вживання алкоголю і наркотиків. ЛВНІ повинні надаватись послуги з соціальної підтримки, а за наявності слід використати підтримку інших пацієнтів-користувачів (**Рекомендація А1**)
- Використання внутрішньовенних наркотиків в анамнезі та нещодавнє використання наркотиків на початку лікування не пов'язується зі зниженою СВВ, рішення щодо лікування приймають у кожному випадку індивідуально (**Рекомендація В1**)
- Існує ризик того, що люди з нарко- та алкогольною залежністю або будь-які інші пацієнти з наявними соціальними проблемами та/або психіатричним захворюванням в анамнезі, а також ті, хто частіше вживає наркотики під час терапії, менше дотримуватимуться режиму лікування, й ймовірність досягнення СВВ у них нижча. У процесі лікування за ними слід уважніше спостерігати, їм також потрібна більш інтенсивна багатoproфільна підтримка (**Рекомендація В1**)
- Необхідна оцінка безпеки та ефективності нових схем із використанням ІФН та без ІФН у ЛВНІ (**Рекомендація С1**)
- У ЛВНІ на опіодній замісній терапії можна використовувати софосбувір і симепревір. Вони не потребують специфічного коригування дози метадону і бупренорфіну, однак слід проводити моніторинг ознак опіодної токсичності або скасування. Потрібно більше даних про даклатасвір (**Рекомендація В2**)
- Рішення про застосування терапії з ІФН або без ІФН у ЛВНІ приймають у кожному випадку індивідуально, але особам із ранньою стадією печінкового захворювання можна порадити зачекати нових даних та/або потенційної розробки вдосконалених видів терапії (**Рекомендація В2**)
- У ЛВНІ можна використовувати такі самі анти-ВГС схеми, як і в інших пацієнтів (не ЛВНІ) (**Рекомендація В1**)
- Слід інформувати пацієнтів про те, що для осіб з ІВН (ін'єкційне введення наркотиків) в анамнезі одним із терапевтичних варіантів є трансплантація печінки (**Рекомендація В1**)
- Опіодна замісна терапія не є протипоказанням для трансплантації печінки, і особи, яким проводять опіодне заміщення, не повинні зменшувати дозу препарату або припиняти терапію (**Рекомендація В1**)

Гемоглобінопатія. Вид гемоглобінопатії, що зустрічається найчастіше і пов'язується з хронічним гепатитом С, – велика таласемія, що вимагає частих переливань крові і поширена в країнах, де не існує або не існувало до цього часу оптимального скринінгу кровопостачання. Хронічна інфекція гепатиту С також часто зустрічається в осіб із серповидноклітинною анемією. У цій популяції досліджень противірусної терапії опубліковано не було. Цим пацієнтам часто не надається лікування, оскільки пегільований ІФН- α та рибавірин можуть викликати анемію. За відсутності опублікованих досліджень безпеки схем лікування на основі софосбувіру, симепревіру та/або даклатасвіру в пацієнтів із гемоглобінопатією немає причини вважати, що ці препарати специфічно протипоказані. Отже, у цих пацієнтів слід використовувати схеми лікування без ІФН та рибавірину, оскільки вони мають велику перевагу – не погіршують анемію.

Рекомендації

- Показання для терапії ВГС однакові в пацієнтів із гемоглобінопатією або без неї (**Рекомендація А1**)
- Якщо це можливо, слід уникати використання пегільованого ІФН- α та рибавірину в пацієнтів із гемоглобінопатією, враховуючи, що обидва ці препарати викликають анемію. Якщо використання рибавірину необхідне, рекомендоване уважне спостереження; можуть знадобитися переливання крові (**Рекомендація А2**)
- Пацієнтів із гемоглобінопатіями, інфікованих ВГС 2-го генотипу, слід лікувати за допомогою щоденної дози рибавірину на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або \geq 75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж від 12 до 24 тижнів (очікується більше даних у цій популяції) (**Рекомендація В2**)
- Пацієнтів із гемоглобінопатіями з інфекцією ВГС 1, 3, 4, 5 або 6-го генотипу можна лікувати за допомогою комбінації без інтерферону – софосбувір один раз на день (400 мг) і даклатасвір (60 мг) один раз на день упродовж 12 тижнів у пацієнтів без досвіду лікування або 24 тижнів у пацієнтів із досвідом лікування (**Рекомендація В2**)
- Пацієнтів із гемоглобінопатіями з інфекцією ВГС генотипу 1 або 4 можна лікувати за допомогою комбінації без інтерферону – софосбувір один раз на день (400 мг) і симепревір (150 мг) один раз на день упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В2**)

Порушення згортання крові. Гемофілія – це спадкове порушення згортання крові, викликане дефіцитом фактора VIII або IX при гемофілії А та В відповідно. У пацієнтів виникають спонтанні і травматичні кровотечі. Лікування засноване на внутрішньовенному заміщенні цих факторів, які до нещодавнього часу виготовляли з донорської плазми. Концентрати фактора згортання крові виготовляються із запасів плазми, що містить до 30 000 порцій донорської крові, і до 1985 року їх переливали пацієнтам без жодної вірусної інактивації. В осіб із гемофілією, яким переливали концентрати без вірусної інактивації до 1985 року, ймовірність інфікування ВГС при першій експозиції концентрату складала майже 100%. Існує низка інших спадкових порушень згортання крові, які лікують концентратами, зокрема хвороба фон Віллебранда та дефіцит фібриногену і факторів II, VII, X, XI, та XIII.

Прогресування до кінцевої стадії печінкового захворювання в пацієнтів із гемофілією таке саме, як у ВГС-позитивних осіб у загальній популяції. Дослідження хронічного печінкового захворювання при гемофілії таке саме, як у суб'єктів без гемофілії. Транс'югулярна печінкова біопсія покращила безпеку процедури. Для моніторингу перебігу захворювання можна використовувати неінвазивні методи. Смерть через печінкову недостатність у ВГС-позитивних індивідуумів – серед найбільш частих причин смерті в пацієнтів зі спадковими порушеннями згортання крові. Лікування хронічного гепатиту С при гемофілії таке саме, як у популяції без гемофілії, за винятком недоступності гістології печінки. Нові ПППД для лікування ВГС можуть бути застосовані в пацієнтів із гемофілією.

В усьому світі проведено понад 100 операцій із трансплантації печінки в пацієнтів із гемофілією. Концентрат фактора VIII/IX вводять шляхом болюсної ін'єкції або тривалої інфузії безпосередньо перед операцією та впродовж післяопераційного періоду 12-48 годин, після чого подальшого введення концентрату не вимагається. Супутня інфекція ВІЛ/ВГС не є протипоказанням для трансплантації печінки при гемофілії. Показання для трансплантації печінки в людей із гемофілією такі самі, як в індивідуумів без гемофілії, однак процедура має велику перевагу – фенотипове лікування від гемофілії внаслідок виробництва фактора VIII трансплантованою печінкою.

Рекомендації

Рекомендації

- Показання для терапії ВГС однакові в пацієнтів із порушеннями згортання крові та без таких порушень (**Рекомендація А1**)
- Потенційна взаємодія між препаратами в пацієнтів, коінфікованих ВГС-ВІЛ, які отримують антиретровірусні засоби, вимагає обережного добору препаратів (**Рекомендація А1**)

4.14 Спостереження за пацієнтами, які не отримали лікування, та пацієнтами з невдалим лікуванням

Слід регулярно спостерігати за невилікуваними пацієнтами з хронічним гепатитом С і тими, хто не відреагував на попереднє лікування. Слід ретельно документувати причину (причини) відсутності лікування та невдачі лікування. У пацієнтів, що зазнали невдачі при попередній потрібній терапії на основі пегільованого ІФН- α і рибавіріну або теларпревіру/боцепривіру, слід ретельно документувати зразок вірусологічної відповіді та невдачі. Стан невилікуваних пацієнтів оцінюють кожен 1-2 роки за допомогою неінвазивного методу. Пацієнтів із цирозом оглядають на предмет ГЦК кожні 6 місяців.

Рекомендації

Рекомендації

- Слід регулярно спостерігати за невилікуваними пацієнтами з хронічним гепатитом С та з невдалим противірусним лікуванням (**Рекомендація А1**)
- Для періодичного контрольного оцінювання найкраще підходять неінвазивні методи для визначення стадій фіброзу (**Рекомендація А2**)
- У пацієнтів із цирозом ведеться постійне спостереження на предмет ГЦК (**Рекомендація А1**)

4.15. Лікування гострого гепатиту С

У більшості пацієнтів із гострим гепатитом С симптоми відсутні, однак очікується високий показник хронізації (50-90%). Симптоматичне захворювання, жіноча стать, молодий вік та генетичні поліморфізми в регіону проти ходу транскрипції гена IL28B пов'язуються зі спонтанним кліренсом вірусу, але жоден із цих параметрів не передбачає точно спонтанного розв'язання хвороби на індивідуальному рівні.

Пацієнти з гострим гепатитом С підлягають противірусній терапії з метою попередити прогресування у хронічний гепатит С. При монотерапії пегільованим ІФН- α повідомлялось про високі показники СВВ (>90%), особливо в серії симптоматичних пацієнтів, незалежно від генотипу ВГС. Комбінована терапія з рибавірином не підвищує показник СВВ у цих умовах, однак використовується як варіант у пацієнтів із повільною відповіддю та іншими негативними прогностичними факторами відповіді на лікування [88-93]. Немає даних щодо використання нових схем лікування на основі софосбувіру, симепривіру або даклатасвіру в пацієнтів із гострим гепатитом С.

Ідеальний момент часу для початку терапії точно не встановлено. Деякі дослідники вважають, що ідеальним моментом часу є підвищення АЛТ, із клінічними симптомами або без них [94-97]. Також припускається, що контроль за пацієнтами здійснюється за допомогою кількісного аналізу РНК ВГС кожні 4 тижні, і лікувати слід тільки тих, хто залишається ВГС-позитивним через 12 тижнів після початку [98].

Висновок щодо рекомендацій пацієнтів із гострим гепатитом С можна зробити тільки виходячи з результатів, отриманих у хронічно інфікованих пацієнтів, яких апріорі важче лікувати. Наразі не існує показання для застосування ІФН- α як постекспозиційної профілактики за відсутності задокументованої передачі ВГС.

Рекомендації

Рекомендації

- Монотерапію із застосуванням пегільованого ІФН- α (пегільований ІФН- α 2а, 180 мкг/тиждень або пегільований ІФН- α 2b, 1,5 мкг/кг/тиждень) упродовж 24 тижнів можна застосовувати в пацієнтів із гострим гепатитом С, які досягнули СВВ у 90% випадків (**Рекомендація А1**)
- Пегільований ІФН- α (пегільований ІФН- α 2а, 180 мкг/тиждень або пегільований ІФН- α 2b, 1,5 мкг/кг/тиждень) слід комбінувати зі щоденною дозою рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або \geq 75 кг відповідно) упродовж 24 тижнів у пацієнтів із гострим гепатитом С, коінфікованих ВІЛ (**Рекомендація В1**)
- Хоча відповідних даних поки немає, у цих пацієнтів теоретично можна використовувати схеми без вмісту ІФН; очікується, що вони дозволять досягти високих показників СВВ. Слід використовувати такі самі дози і тривалість, як і для пацієнтів із хронічним гепатитом С, до появи нових даних, які вкажуть, чи достатнім буде більш коротке та/або менш інтенсивне лікування для досягнення високих показників вилікування інфекції (**Рекомендація В1**)

4.16. Перспектива нових видів лікування

Нещодавно завершено клінічну розробку великої кількості інших препаратів проти ВГС. Було представлено дані III фази щодо комбінації пегільованого ІФН- α рибавіріну і фалдапривіру. У квітні 2014 р. будуть представлені дані III фази щодо комбінації фіксованих доз софосбувіру та ледипасвіру та стосовно комбінації трьох препаратів – підсиленого ритонавіром АВТ-450, омбітасвіру (колишня назва АВТ-267) і дасабувіру(колишня назва АВТ-333). Було і буде представлено велику кількість додаткових даних II фази щодо препаратів проти ВГС, що наразі перебувають у стадії розробки. Таким чином, ці рекомендації будуть регулярно поновлюватись після затвердження нових схем препаратів ЕАМ.

Конфлікт інтересів

Жан-Мішель Павлоцкі:

Фінансування і підтримка досліджень: Гілеад.

Консультативна рада: Аббот, Аббві, Ахілліон, Берінгер-Інгельгайм, Брістоль-Маєрс, Скуїб, Гілеад, Іденікс, Янсен, Мерк, Новартіс і Роше.

Виступи і навчання: Аббві, Берінгер-Інгельгайм, Брістоль-Маєрс, Скуїб, Гілеад, Іденікс, Янсен, Мерк, Новартіс і Роше.

Алессіо Агемо:

Фінансування і підтримка досліджень: Роше і Гілеад.

Консультативна рада: Аббві, Гілеад і Янсен.

Виступи і навчання: Аббві, Гілеад, Янсен, Мерк і Роше.

Джефрі Душейко:

Фінансування і підтримка досліджень: Аббві, Берінгер-Інгельгайм, Брістоль-Маєрс, Скуїб, Гілеад, ГлаксоСмітКляйн, Янсен, Мерк, Новартіс і Мертекс.

Консультативна рада: Аббві, Берінгер-Інгельгайм, Брістоль-Маєрс, Скуїб, Гілеад, ГлаксоСмітКляйн, Янсен, Мерк, Новартіс і Мертекс.

Виступи і навчання: Аббві, Берінгер-Інгельгайм, Брістоль-Маєрс, Скуїб, Гілеад, ГлаксоСмітКляйн, Янсен, Мерк, Новартіс і Роше.

Хав'єр Форнс:

Фінансування і підтримка досліджень: Янсен, Мерк і Роше.

Консультативна рада: Аббві, Гілеад і Янсен.

Виступи і навчання: Аббві, Гілеад і Янсен.

Массімо Пуоті:

Фінансування і підтримка досліджень: Гілеад і Новартіс.

Консультативна рада: Аббві, Берінгер-Інгельгайм, Брістоль-Маєрс, Скуїб, Гілеад, Янсен, Мерк, Роше і Вертекс.

Виступи і навчання: Берінгер-Інгельгайм, Брістоль-Маєрс, Скуїб, Гілеад, Янсен, Мерк, Роше.

Крістоф Сарразен:

Фінансування і підтримка досліджень: Аббот, Аббві, Гілеад, Янсен, Хьяген, Роше, Сіменс і Вертекс.

Консультативна рада: Аббот, Аббві, Ахілліон, Брістоль-Маєрс, Скуїб, Берінгер-Інгельгайм, Гілеад, Янсен, Мерк, Новартіс, Роше і Вертекс.

Виступи і навчання: Аббот, Аббві, Брістоль-Маєрс, Скуїб, Берінгер-Інгельгайм, Гілеад, Янсен, Мерк, Новартіс, Хьяген, Роше і Сіменс.

Бібліографія – у редакції