

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ В ОБНОВЛЕННОМ РУКОВОДСТВЕ ВОЗ
**ПО СКРИНИНГУ, ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИЦ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ГЕПАТИТА С**

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ В ОБНОВЛЕННОМ РУКОВОДСТВЕ ВОЗ

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

WHO/HIV/2016.01

Original English version

New Recommendations in the updated WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic Hepatitis C Infection. Policy brief

© World Health Organization 2016

All rights reserved.

Requests for permission to reproduce WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to WHO Press through the WHO website (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

This translation in Russian was provided by The International Treatment Preparedness Coalition who is solely responsible for the quality and faithfulness of the Russian translation. In the event of any inconsistency between the English and the Russian edition, the original English edition shall be the binding and authentic edition.

Design and layout: blossoming.it

Printed by WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland

ПОЧЕМУ ВОЗ ОБНОВЛЯЕТ РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕПАТИТА С?

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

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

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



1. КАКОВЫ НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ В ОБНОВЛЕННОМ РУКОВОДСТВЕ?

1.1 Лечение противовирусными препаратами прямого действия

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

Настоятельная рекомендация, средний уровень доказательности

Особые группы населения

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

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

1.2 Отмена рекомендаций по лечению телапревиром или боцепревиром

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

Настоятельная рекомендация, средний уровень доказательности.

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

1.3 Предпочтительные и альтернативные схемы лечения хронической инфекции вируса гепатита С

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

ПАЦИЕНТЫ БЕЗ ЦИРРОЗА

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

ПАЦИЕНТЫ С ЦИРРОЗОМ

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

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

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

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

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

ПАЦИЕНТЫ БЕЗ ЦИРРОЗА

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

ПАЦИЕНТЫ С ЦИРРОЗОМ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

На основании чего разработаны эти схемы лечения?

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

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

Аспекты внедрения

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

Стоимость и бюджет внедрения новых схем с ПППД

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



2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ

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

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

Факторы, которые следует учитывать, определяя приоритеты при назначении лечения

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

3. ПЛАНИРУЕМЫЕ ОБНОВЛЕНИЯ

Промежуточные рекомендации будут регулярно обновляться по мере появления новых лекарств и накопления доказательной базы. Обновленное *Руководство по скринингу, оказанию медицинской помощи и лечению лиц с инфекцией гепатита С*, включающее эти рекомендации в дополнение к рекомендациям по скринингу, оказанию медицинской помощи, будет издано в апреле 2016 года.

Фотографии предоставлены:

Страница 1: H.E.A.L.S of the South

Страница 5: WHO/Sergey Volkov

Страница 5: WHO/TDR.

Глобальная программа по гепатитам

Департамент ВИЧ/СПИД

20, avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland

Эл. почта: hepatitis@who.int

<http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>

WHO/HIV/2016.01