

Модуль 5.

Лікування вірусних гепатитів В та С

Тема 5.1

Лікування ВГС

Живиця Д.Г.

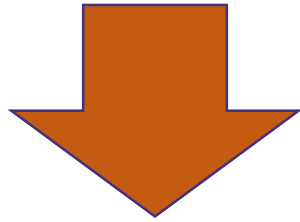
Д.М.Н.

завідувач кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»

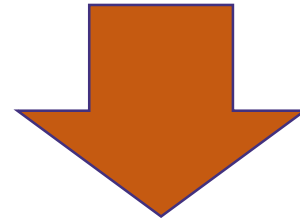
керівник клініки КУ «Запорізький обласний центр профілактики і
боротьби зі СНІДом»

Мета терапії гепатиту С

Мета лікування – вилікувати гепатит С, щоб
попередити



Цироз печінки,
декомпенсацію
цирозу, ГЦК



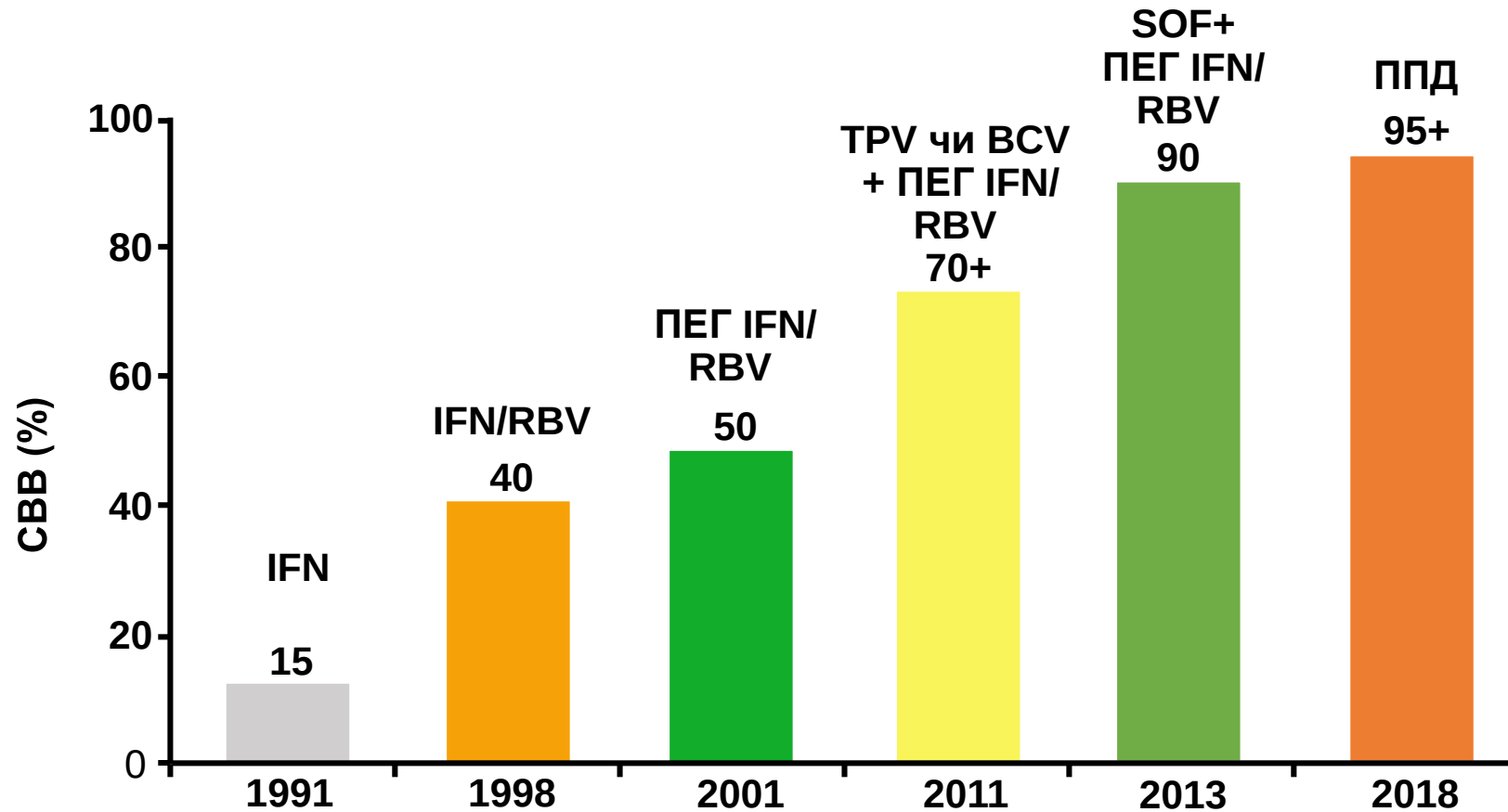
Тяжкі позапечінкові
прояви та смерть

Мета терапії гепатиту С

Кінцева точка терапії – **СТІЙКА ВІРУСОЛОГІЧНА ВІДПОВІДЬ (СВВ):**

РНК ВГС не визначається чутливими методами (≤ 15 МО/мл)
через 12 тижнів (СВВ12) та 24 тижні (СВВ24) після закінчення
лікування

Сучасні схеми лікування ВГС високоефективні



Кого лікувати?

Можливість лікування слід розглянути:

- для усіх пацієнтів без попереднього досвіду лікування
- з досвідом лікування з компенсованим чи декомпенсованим хронічним захворюванням печінки у зв'язку з ВГС

Кого лікувати?

Слід невідкладно розглянути можливість лікування у пацієнтів, які мають:

- **Виражений фіброз або цироз (METAVIR F2-F4), у тому числі декомпенсований цироз (клас В або С за класифікацією Чайльд-П'ю)**
- **Позапечінкові прояви** (наприклад, симптоматичний васкуліт, асоційований з викликанною ВГС кріоглобулінемією змішаного типу, нефропатією, пов'язаною з імунними комплексами ВГС та неходжкінською В-клітинною лімфомою)
- **Рецидив ВГС-інфекції після трансплантації печінки**

Кого лікувати?

Слід невідкладно розглянути можливість лікування у осіб, які можуть передавати інфекцію ВГС іншим особам:

- Активні споживачі ін'єкційних наркотиків
- Чоловіки, які мають секс із чоловіками із застосуванням статевих практик, пов'язаних із високим ризиком
- Жінки дітородного віку, які планують завагітніти
- Пацієнти на гемодіалізі
- Ув'язнені

Кого лікувати?

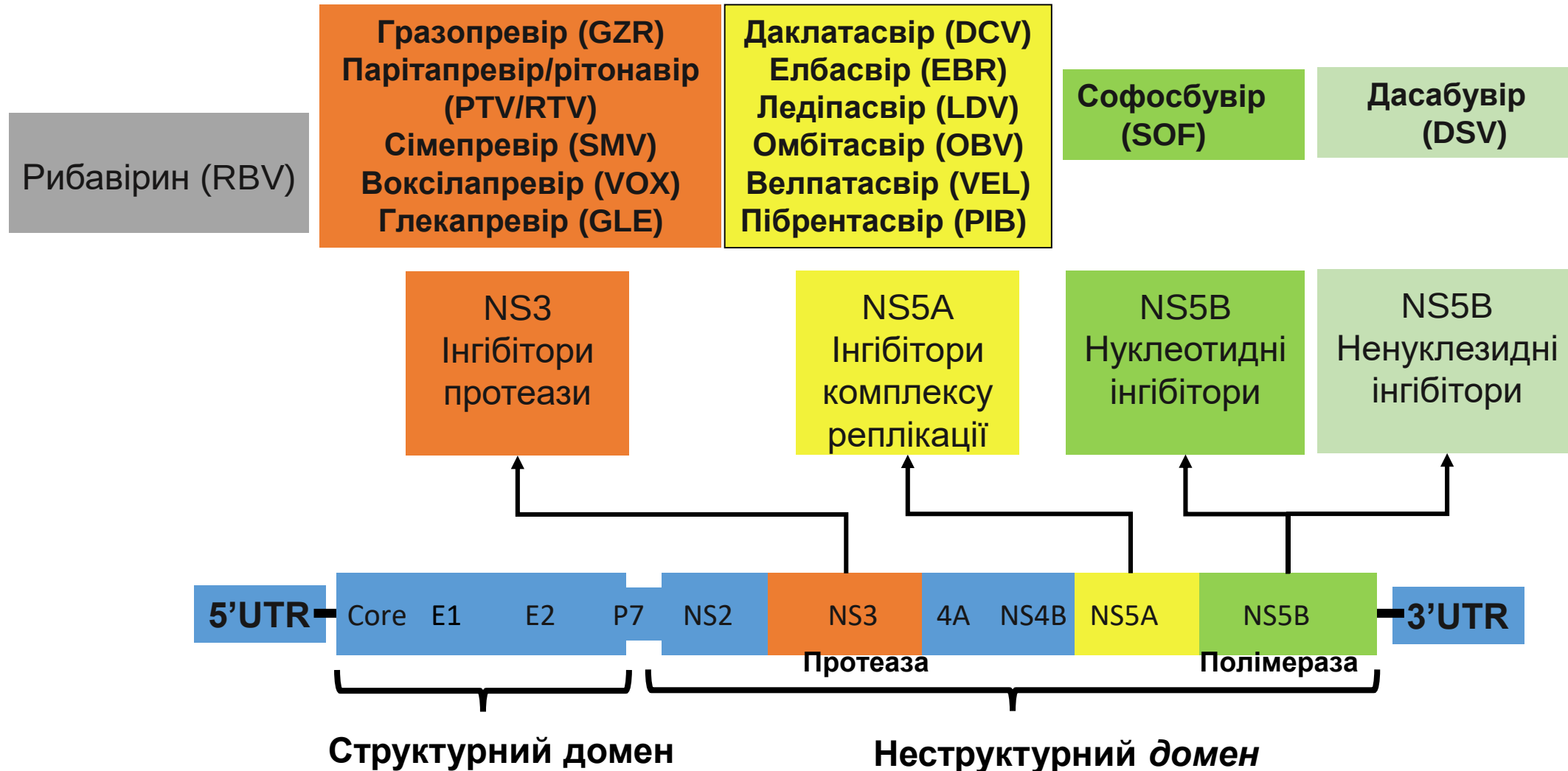
- Пацієнти із **декомпенсованим цирозом** та з **показаннями до трансплантації печінки** з показником MELD $\geq 18-20$ повинні спочатку оперуватися, а протівірусну терапію отримувати після трансплантації.
- Якщо період **очікування більше 6 місяців**, цих пацієнтів можна пролікувати до проведення трансплантації

Протипоказання до терапії противірусними препаратами прямої дії

Абсолютних протипоказань до застосування противірусних препаратів прямої дії затверджених до застосування **немає**

Терапія **не рекомендована** у пацієнтів з невеликою очікуваною тривалістю життя, внаслідок супутніх захворювань, не пов'язаних з ураженням печінки

Препарати різних класів дозволені для лікування ВГС (2018)



Рекомендації по лікуванню наївних пацієнтів з ВГС 1 генотипу або які отримували ПЕГ-ІНФ/RBV без цирозу

ВГС Генотип	Рекомендовані режими (12 тижнів)
1a	▪ LDV/SOF (8 тижнів у наївних, без ВІЛ і якщо ВН HCV RNA < 6 млн МО/мл) ▪ SOF/VEL ▪ DCV + SOF ▪ SMV + SOF ▪ EBR/GZR* ▪ OBV/PTV/RTV + DSV + RBV
1b	▪ LDV/SOF (8 тижнів у наївних, без ВІЛ і якщо ВН HCV RNA < 6 млн МО/мл) ▪ SOF/VEL ▪ DCV + SOF ▪ SMV + SOF ▪ EBR/GZR ▪ OBV/PTV/RTV + DSV

Рекомендації по лікуванню наївних пацієнтів з ВГС 1 генотипу або які отримували ПЕГ-ІНФ/RBV з цирозом класу А

ВГС Генотип	Рекомендовані режими (12 тижнів)	
	Наївні	Отримували ПЕГ-ІНФ/RBV
1a	▪ EBR/GZR* ▪ LDV/SOF ▪ SOF/VEL	▪ EBR/GZR* ▪ LDV/SOF + RBV ▪ SOF/VEL
1b	▪ EBR/GZR ▪ LDV/SOF ▪ OBV/PTV/RTV+ DSV ▪ SOF/VEL	▪ EBR/GZR ▪ LDV/SOF + RBV ▪ OBV/PTV/RTV+ DSV ▪ SOF/VEL

*Лише якщо немає NS5A RASs до елбасвіру.

Рекомендації по лікуванню наївних пацієнтів з ВГС 3 генотипу

Цироз?	Тест RAS?	Результат тесту RAS	Рекомендовані режими
Ні	Ні	-	DCV + SOF 12 тижнів SOF/VEL 12 тижнів
Так	Тест	Немає Y93	DCV + SOF ± RBV 24 тижнів SOF/VEL 12 тижнів
		Y93	DCV + SOF + RBV 24 тижнів SOF/VEL + RBV 12 тижнів

Рекомендації по лікуванню пацієнтів, які отримували ПЕГ-ІНФ/RBV ВГС 3 генотипу

Цироз?	Тест RAS?	Результат тесту RAS	Рекомендовані режими
Ні	Тест	Немає Y93	DCV + SOF 12 тижнів SOF/VEL 12 тижнів
		Y93	DCV + SOF + RBV 12 тижнів SOF/VEL + RBV 12 тижнів
Так	Ні	-	EBR/GZR + SOF 12 тижнів SOF/VEL + RBV 12 тижнів

Рекомендації по лікуванню наївних пацієнтів з ВГС 2,4,5,6 генотипу з/без цирозу клас А

ВГС генотип	Рекомендовані режими
2	SOF/VEL 12 тижнів
4	SOF/VEL 12 тижнів EBR/GZR 12 тижнів LDV/SOF 12 тижнів OBV/PTV/RTV + RBV 12 тижнів
5 чи 6	SOF/VEL 12 тижнів LDV/SOF 12 тижнів

Рекомендації по лікуванню пацієнтів, які отримували ПЕГ-ІНФ/RBV з ВГС 2, 4, 5, 6 генотипу з/без цирозу клас А

ВГС генотип	Рекомендовані режими
2	▪ SOF/VEL 12 тижнів
4	▪ OBV/PTV/RTV + RBV 12 тижнів ▪ SOF/VEL 12 тижнів ▪ EBR/GZR* 12 тижнів ▪ LDV/SOF (+ RBV при цирозі) 12 тижнів
5 чи 6	▪ SOF/VEL 12 тижнів ▪ LDV/SOF 12 тижнів

*Тільки при попередньому рецидиві; пацієнти з попередньої вірусологічною неефективністю чи проривом повинні лікуватися 16 тижнів з додаванням RBV

Новий пангенотипічний режим для наївних пацієнтів (2017)

- Глекапревір / пібрентасвір (GLE / PIB) фіксована комбінація для прийому всередину
- GLE: інгібітор NS3/4A протеази; PIB: інгібітор NS5A
- Рекомендований для лікування наївних пацієнтів з 1-6 генотипом ВГС
 - При відсутності цирозу: 8 тижнів
 - При наявності цирозу: 12 тижнів
- Також може застосовуватися у пацієнтів, які раніше отримували інгібітор NS5A без інгібітору протеази, інгібітор протеази без інгібітора NS5A або IFN, RBV та / або SOF

Рекомендації AASLD/IDSA по лікуванню ВГС для наївних пацієнтів

ВГС генотип	Схема	Тривалість тижнів	
		Без цирозу	Цироз клас А
1	GLE/PIB	8	12
	GZR/EBR*	12	12
	SOF/LDV	8 чи 12**	12
	SOF/VEL	12	12
2 чи 3	GLE/PIB	8	12
	SOF/VEL	12	12***
4	GLE/PIB	8	12
	SOF/VEL	12	12
	GZR/EBR	12	12
	SOF/LDV	12	12
5 чи 6	GLE/PIB	8	12
	SOF/LDV	12	12
	SOF/VEL	12	12

*Якщо 1а генотип і немає NS5A RASs до елбасвіру

**Якщо не чорна раса, нема ВІЛ, і HCV RNA < 6 млн МО/мл, рекомендований 8-тижнева тривалість

*** Для 3 генотипу, при наявності Y93H RAS додатково необхідний RBV

Рекомендації по лікуванню пацієнтів з ВГС генотипом 1/4/5/6 з декомпенсованим цирозом

- Варіанти лікування є більш обмеженими, ніж у пацієнтів без цирозу або з компенсованим цирозом
- **Інгібітори протеази не рекомендуються при наявності цирозу класу В або С**
- Додатково застосовується рибавірин чи продовжується тривалість лікування

Схема	Тривалість/можливість застосування RBV	
	RBV можливий	RBV неможливий
SOF/LDV	12 тижнів + RBV	24 тижнів
SOF/VEL	12 тижнів + RBV	24 тижнів
SOF + DCV (GT1 or 4 only)	12 тижнів + RBV	24 тижнів

Початкова доза RBV 600 мг/добу

Моніторинг відповіді на терапію

- Для моніторингу рівня РНК ВГС під час та після терапії слід застосовувати **метод ПЛР у реальному часі** з нижньою межею детекції ≤ 15 МО/мл
- Якщо методи визначення РНК ВГС відсутні або недоступні, можна застосовувати визначення рівня кор-антигену ВГС **імуноферментним методом**

Моніторинг відповіді на терапію

У пацієнтів, які отримують схеми без інтерферону, рівні РНК ВГС або кор-антигену ВГС слід визначати:

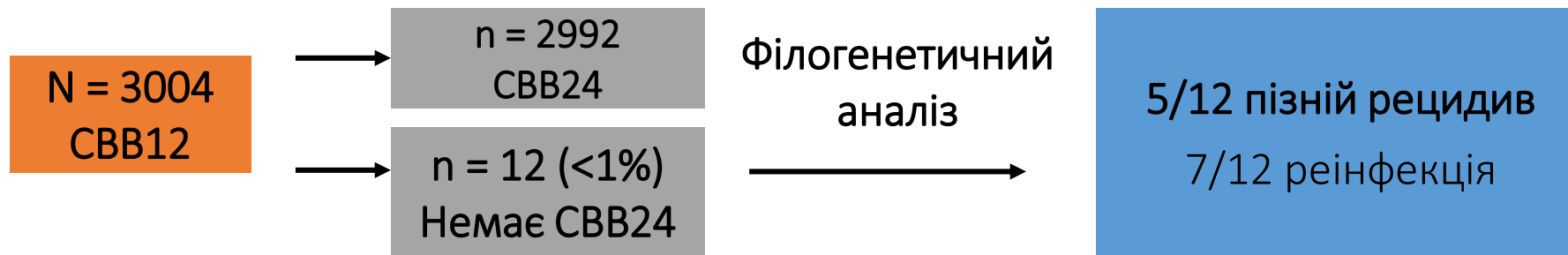
- на початку терапії
- в період між тижнями 2 та 4 для визначення прихильності (за бажанням)
- в кінці курсу терапії (тижні 8, 12, 16 або 24 у пацієнтів з відповідним курсом терапії)
- через 12 і 24 тижні після закінчення курсу терапії (СВВ12 або СВВ24, відповідно)

Моніторинг відповіді на терапію

Моніторинг ефективності лікування **можна спростити для полегшення доступу до лікування**, і визначати рівні РНК ВГС або кор-антигену ВГС лише на початку терапії та через 12 або 24 тижні після її закінчення (СВВ12 або СВВ24, відповідно)

Пізні рецидиви після СВВ12

- Ризик пізнього рецидиву дуже низький, але він може трапитися
- Аналіз рецидивної віремії після СВВ12 в 11 дослідженнях фази III



Пам'ятайте про взаємодію препаратів для лікування ВГС із:

- 1** Антиретровірусними препаратами для лікування ВІЛ
- 2** Ліпідознижуючими препаратами
- 3** Кардіо-васкулярними препаратами

Лікарська взаємодія при лікуванні ко-інфекції ВІЛ/ВГС

Лікарська взаємодія між ППД для лікування ВГС та антиретровірусними препаратами для лікування ВІЛ-інфекції

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
НІЗТ	Абакавір	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Емтріцитабін	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Ламівудин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Тенофовір	◆	■	■	◆	◆	◆	◆
ННІЗТ	Ефавіренц	◆	■*	●	●	●	■	●
	Етравірин	◆	◆	●	●	●	■	●
	Невірапін	◆	◆	●	●	●	■	●
	Рілпівірин	◆	◆*	◆*	■	◆	◆	◆
Інгібітори протеази	Атазанавір; атазанавір/р; атазанавір/кобіцистат	◆	◆*	◆*	■‡	●	■	●
	Дарунавір; дарунавір/кобіцистат	◆	◆*	◆*	■‡	●	◆	●
	Лопінавір	◆	◆*	◆*	●	●	◆	●
	Долутегравір	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Інгібітори входу/інтегрази	Елвітегравір/кобіцистат/емтріцитабін/тенофовіру дізопроксил фумарат	◆	■*	■*	●	●	■	●
	Елвітегравір/кобіцистат/емтріцитабін/тенофовіру алафенамід	◆	◆	◆	●	●	■	●
	Маравірок	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Ралтегравір	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

◆	Клінічно значимої взаємодії не очікується
■	Можлива взаємодія, яка може потребувати коригування дози, часу прийому або додаткового моніторингу
●	Ці препарати разом застосовувати не можна

Лікарська взаємодія між ППД ВГС та ліпідознижуючими препаратами

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Аторвастатин	◆	■	■	●	■	■	■
Безафібрат	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Езетіміб	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Фенофібрат	◆	■	■	◆	■	◆	◆
Флувастатин	◆	■	■	■	■	■	◆
Гемфіброзил	◆	◆	◆	●	■	◆	◆
Ловастатин	◆	■	■	●	■	■	■
Пітавастатин	◆	■	■	■	◆	■	■
Правастатин	◆	■	◆	■	◆	■	■
Розувастатин	◆	●	■	■	■	■	■
Сімвастатин	◆	■	■	●	■	■	■

◆	Клінічно значимої взаємодії не очікується
■	Можлива взаємодія, яка може потребувати коригування дози, часу прийому або додаткового моніторингу
●	Ці препарати разом застосовувати не можна

Лікарська взаємодія між ППД ВГС та кардіоваскулярними препаратами

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Дезагреганти і антикоагулянти	Аміодарон	●	●	●		■	●	■
	Дігосин	◆	■	■	■	◆	■	■
	Флекаїнід	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Вернакалант	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Клопідогрель	◆	◆	◆	■	◆	■	■
	Дабігатран	◆	■	■	■	■	■	■
	Тікагрелор	◆	■	■	●	■	◆	■
	Варфарин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Атенолол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Бісопролол	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Бета-блокатори	Карведілол	■	■	■	■	◆	■	■
	Пропранолол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Антигіпертензивні та від серцевої недостатності	Блокатори кальцієвих каналів	◆	■	■	■	■	■	■
	Амлодіпін	◆	■	■	■	◆	■	■
	Ділтіазем	◆	◆	◆	■	◆	■	■
	Ніфедіпін	◆	■	■	■	◆	■	■
	Аліскірен	◆	■	■	●	◆	■	■
	Кандесартан	◆	◆	◆	■	■	◆	◆
	Доксазозин	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Еналапріл	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆

Клінічно значимої взаємодії не очікується

Можлива взаємодія, яка може потребувати коригування дози, часу прийому або додаткового моніторингу

Ці препарати разом застосовувати не можна

Перевірка лікарської взаємодії

 **HEP Drug Interactions**

 **UNIVERSITY OF LIVERPOOL**

Donate Now →

Interaction Checker →

Interaction Charts Site Updates Interaction Query Service About Us Pharmacology Resources Contact Us Support Us

HEP iChart app users - please update to the newest version to ensure up-to-date information

HEP Drug Interaction Checker

Access our comprehensive, user-friendly, free drug interaction charts. Providing clinically useful, reliable, up-to date, evidence-based information

Start Now →

	Daclatasvir	Elbasvir/Grazoprevir	Ledipasvir/Sofosbuvir	OBV/PTV/r + DSV	Simeprevir	Sofosbuvir
Amiodarone	●	■	●	●	■	●
Antacids	◆	◆	■	◆	◆	■
Aspirin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cannabis	◆	◆	◆	■	■	◆
Carbamazepine	●	●	●	●	●	●
Ciclosporin	◆	●	■	■	●	◆
Dabigatran	■	■	■	■	■	◆

www.hep-druginteractions.org

Моніторинг безпеки

- **Схеми без інтерферону:** огляд на предмет клінічних побічних ефектів при кожному візиті до лікаря
- **Рибавірин:** оцінка гематологічних побічних ефектів на тижнях 2 та 4 під час терапії, після чого з інтервалом у 4-8 тижнів
- **Рівень АЛТ:** на тижнях 4, 8 та 12 під час терапії, та на тижні 24 у пацієнтів з відповідним курсом лікування. Після лікування – через 12 або 24 тижні

Моніторинг безпеки

- **Ниркова недостатність** легкого, помірного та важкого ступеню: коригувати дозу софосбувіру не потрібно
- У пацієнтів, які отримують **софосбувір**, особливо у тих, в кого знижена рШКФ, слід регулярно контролювати функцію нирок
- **Софосбувір** не рекомендований пацієнтам із рШКФ <30 мл/хв./ $1,73$ м². Належна доза ще не встановлена. Якщо немає інших опцій, а лікування потрібне терміново, слід ретельно контролювати функцію нирок. В разі погіршення терапію слід припинити.

Схеми терапії на основі інгібіторів протеази NS3/4A

Не слід застосовувати у пацієнтів:

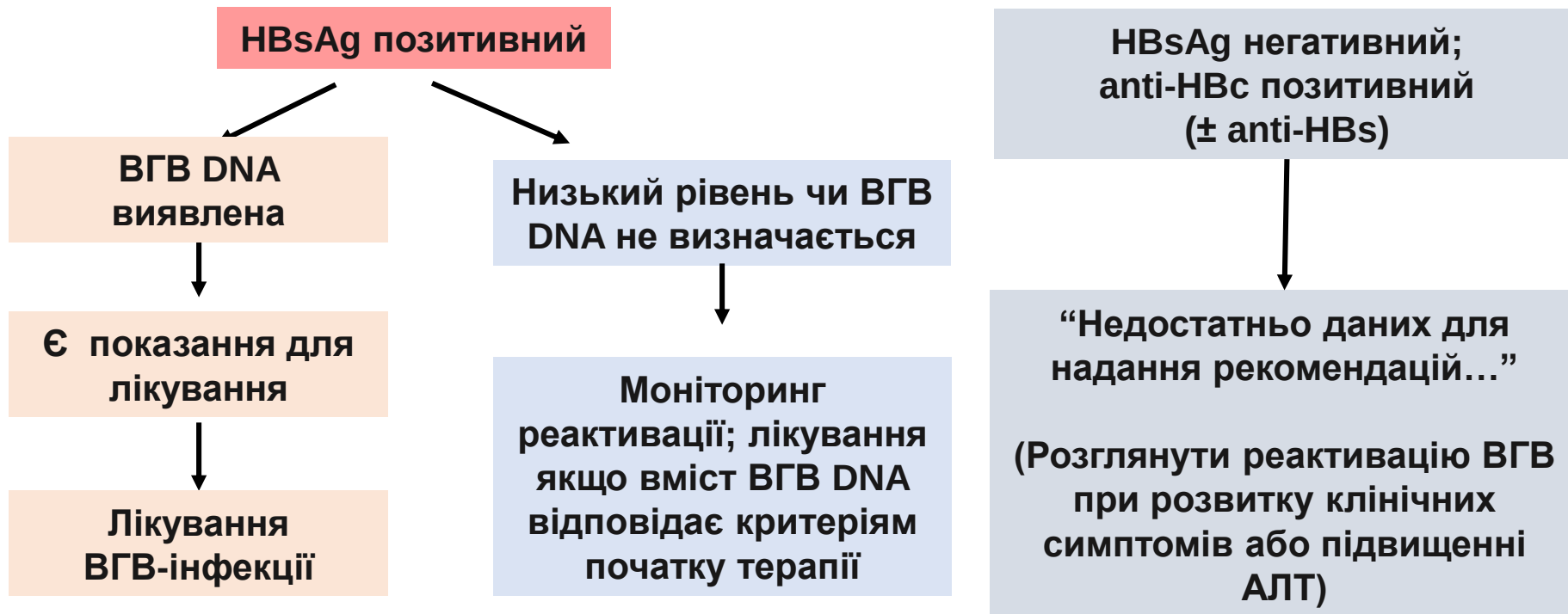
- з компенсованим цирозом, але з попередніми епізодами декомпенсації

Протипоказані у пацієнтів з декомпенсованим цирозом класу В/С за класифікацією Чайльд-П'ю.

Моніторинг безпечності

- Жінки дітородного віку та їх партнери-чоловіки повинні **застосовувати ефективну контрацепцію** під час лікування схемами з рибавірином та впродовж 6 місяців після закінчення курсу лікування

Тестування/моніторинг гепатиту В протягом терапії ВГС

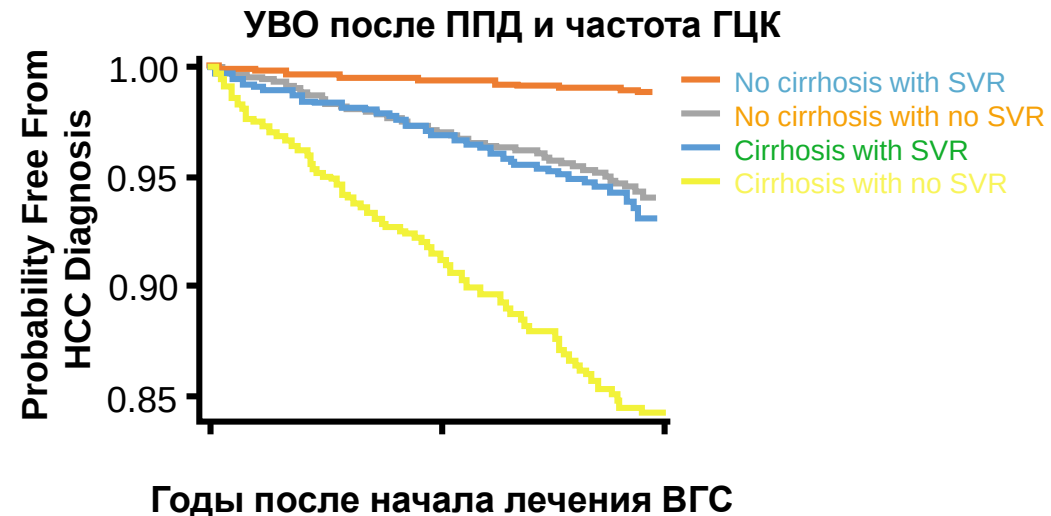


Джерело: AASLD/IDSA. ВГС Guidance. April 2017.
Graphic adapted from Ira M. Jacobson, MD.

Терапія ППД і ризик ГЦК

- У пацієнтів із тяжким фіброзом та цирозом (F3-4) ерадикація ВГС знижує ступінь декомпенсації та знижує (хоч і не прибирає повністю) ризик ГЦК
- Цих пацієнтів слід продовжувати спостерігати на предмет ГЦК

Режим	HCC/100 PY	aHR
IFN only		
▪ SVR	0.28	0.32
▪ No SVR	1.07	
DAA + IFN		
▪ SVR	0.6	0.48
▪ No SVR	1.73	
DAA only		
▪ SVR	0.92	0.29
▪ No SVR	5.2	



УВО при лечении ППД связан с 71% снижением риска ГЦК

Рекомендації по скринінгу ГЦК після СВВ

**Для пацієнтів з фіброзом печінки F3-F4 (за METAVIR)
рекомендоване УЗС дослідження кожні 6 місяців**