ДОПЪЛНЕНИЕ КЪМ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Прието на заседание на НСЦРЛП, проведено на 13.12.2018 г., Протокол № 308/13.12.2018 г.

ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ В

I. Обща характеристика и класификация

По данни на СЗО около 400 млн. души са хронично инфектирани с HBV. Честотата на HBV инфекцията у нас е около 3% - 5 %, като преобладават HBeAg негативните пациенти и генотип D. Острата инфекция с HBV хронифицира в 10% от случаите. Естественият ход на инфекцията с HBV отразява нивото на HBV репликацията и имунния отговор .
Според класификацията на EASL от 2017г хроничната HBV инфекция се разделя на 5 фази в зависимост от HBeAg, ниво на HBV DNA, стойностите на ALT и наличието или липсата на чернодробно възпаление. HBeAg позитивните пациенти представляват 2 групи. Първата група е свързана с перинатално инфектиране, висок HBsAg , висока HBV DNA , нормална ALT, минимално чернодробно увреждане. В миналото се означаваше като „*имунотолерантна фаза“* , а днес като „*хронична HBeAg позитивна инфекция“* . Втората група на HBeAg позитивните пациенти се характеризира с високо ниво на HBsAg и HBV DNA, повишена ALT и средно до тежко чернодробно увреждане. В миналото се означаваше като „*имунореактивна фаза“ ,* а днес като „ *хроничен HBeAg- позитивен хепатит“.* HBeAg- негативните пациенти представляват също 2 групи. Едната , наричана в миналото „*неактивни носители“* , а днес „*хронична HBeAg негативна инфекция*“ се характеризира с нисък HBsAg, неопределяема или ниска HBV DNA < 2000 IU/ml и нормална ALT. Чернодробното увреждане и прогресията до цироза и ХЦК са минимални ако останат в тази фаза. Тази фаза на хроничната инфекция обаче може да прогресира до типичен „ *HBeAg негативен хроничен хепатит*“ . HBeAg негативният хроничен хепатит е най- честата форма на хроничния В хепатит. Характеризира се със средно висок HBsAg , умерена до висока HBV DNA > 2000 IU/ml и постоянно повишена ALT. Хистологично се установява некровъзпаление и фиброза. Показва ниска тенденция към спонтанна ремисия.
Хроничната HBV инфекция води до развитие на чернодробна цироза(ЧЦ) и хепатоцелуларен карцином (ХЦК).

II. Диагноза

Хроничната инфекция с HBV се доказва чрез установяване на HBsAg и anti HBcore в продължение на 6 месеца. Диагностичното изясняване на пациентите изисква:
1.Лабораторни изследвания: ПКК, коагулация, АСАТ, АЛАТ, АФ, ГГТП, общ белтък, албумин, билирубин, креатинин, стандартен или разширен Фибротест
2. Молекулярно- биологични маркери: качествен и количествен HBsAg, HBeAg , anti HBeAg, количествена HBV DNA, anti HDV total. Рядко се налага изследване на генотипа на HBV. При проследяване на пациентите и на ефекта от лечението се изследват HBV DNA и количествен HBsAg.
3. Ехографско и Доплерово изследване на черния дроб, Фиброскан или еластография
4. Чернодробна биопсия , която има валидност 4 години. Чернодробна биопсия не се извършва при клинични, лабораторни и ендоскопски данни за чернодробна цироза
5. Уточняване на придружаващите заболявания и състояния, имащи отношение към избора на лечение, коинфекция с HDV, HCV и HIV , употреба на алкохол , активна

употреба на наркотици , хронична бъбречна недостатъчност, нервно-психиатрични разстройства, заболявания на щитовидната жлеза, захарен диабет, сърдечно-съдово заболяване.

III. Лечение

Цел на лечението на хроничната HBV инфекция е да подобри преживяемостта чрез повлияване на прогресията до чернодробна цироза и нейните усложнения, ХЦК, както и предпазване от пренасяне на инфекцията. Нивото на HBV DNA корелира с риска за развитие на усложнения. От друга страна максималното и продължително потискане на HBV DNA води до подобрение на биохимичната активност и възвратимост на чернодробната фиброза или даже цироза при много от пациентите. Поради това, максималното потискане на репликацията на вируса е главна цел на лечението. Сероконверсията на HBeAg е друга крайна цел на лечението като води до състояние, при което репликацията е потисната до по- ниско ниво. Загубата на HBsAg или сероконверсията в antiHBsAg се приема като „ *функционално оздравяване*“ Това обаче рядко се постига със съществуващото съвременно лечение. Практически пълното изчистване на HBV от черния дроб е неосъществимо поради факта, че частици от вируса остават кодирани в хепатоцитите.

Индикациите за лечение са еднакви при HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти. Те се определят въз основа на нивото на HBV DNA , ALT и тежестта на чернодробното увреждане. Лекуват се всички пациенти, при които HBV DNA е повишена > 2000 IU/ml , повишена ALT и хистологично установена умерена или изразена възпалителна активност. Лечение се провежда при пациенти с HBV DNA > 20 000 IU/ml, повишена ALT, независимо от степента на фиброзата. Лекуват се и HBeAg позитивните пациенти с висока HBV DNA и нормална ALT, независимо от степента на чернодробното увреждане ако са над 30г.На лечение подлежат и пациентите с компенсирана и декомпенсирана чернодробна цироза с определяема HBV DNA.

Медикаменти за лечение на хроничната HBV инфекция

Използват се два вида медикаменти:

1. Имуномодулаторът Интерферон (IFN):
   • Стандартен Интерферон алфа 2а – Sol. for injection prefilled 3 MIU- 3 пъти седмично по 1 флакон подкожно за 48 седмици
   • Пегилиран Интерферон алфа 2а (PEG- IFN α2a)- Sol. for injection prefilled syringe , 180 μg- 1 път седмично по 1 флакон подкожно за 48 седмици
2. Нуклеозидни/ нуклеотидни аналози (NA), които са инхибитори на обратната транскриптаза на HBV вирусната полимераза:

   • Ламивудин- Lamivudin (LAM), film- coated tablets 100mg, по 1табл дневно
   • Телбивудин- Telbivudin (TBV), film- coated tablets 600mg, по 1табл дневно
   • Ентекавир- Entecavir (ETV) , film- coated tablets 0.5 mg, по 1табл дневно (2 табл в случаите на установена LAM- резистентна мутация)

• Адефовир- Adefovir dipivoxil (ADV) , film- coated tablets 10mg, по 1табл дневно

• Тенофовир- Tenofovir в неговите 2 молекулни форми - Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), film- coated tablets 245 mg, по 1табл дневно и Tenofovir alafenamide fumarate (TAF), film- coated tablets 25 mg, по 1табл дневно

Лечение с Интерферон

Интерферонът като първоначално лечение е показан при HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти с лека или средно тежка форма на хроничен хепатит В (ХХ-В). На лечението с IFN по- добре отговарят пациентите с генотип А и В в сравнение с генотип С и D. Стандартното лечение с IFN е 48 седмици.

Преценка за включване на лечение и предсказване на отговора:

При HBeAg позитивните пациенти по- добре отговарят на лечението тези с по- нисък вирусен товар, висока ALT и тези с хистологична активност. От HBeAg негативните пациенти по- добре отговарят на лечението тези с по- ниска HBV DNA, висока ALT , млада възраст и женски пол. Нивото на HBsAg е важен фактор, който предсказва отговора на лечение. Намаляването на HBsAg < 1500 IU/ml на 3-ия месец от лечението предсказва добър отговор. При HBeAg позитивни пациенти ниво на HBsAg > 20 000 IU/ml предсказва липса на отговор и лечението трябва да бъде спряно. При HBeAg негативните пациенти липсата на намаление на HBsAg и липсата на намаление на HBV DNA с повече от $2\log_{10}$ на 12-тата седмица показва липса на отговор и изисква спиране на лечението, особено при генотип D, каквито са повечето пациенти в нашата страна.

Вирусологичният отговор на IFN се определя като ефективен при HBV DNA < 2000 IU/ml. Виремията се проследява на 3-ти, 6-ти месец и в края на лечението. Серологичният отговор при HBeAg позитивни пациенти е положителен при загуба на HBeAg и/ или сероконверсия в anti HBeAg. Серологичните отговори за HBsAg са загуба на HBsAg и HBsAg сероконверсия- поява на anti HBsAg.

Биохимичният отговор при лечение с PEG IFN се определя като нормализиране на ALT, която се проследява на 3 месеца поне 1 година след лечението.

Хистологичният отговор представлява намаляване на некроинфламаторната активност и фиброзата в сравнение с първоначалната хистологична находка.

Мониториране на пациентите, лекувани с IFN

Всички пациенти, лекувани с IFN трябва да се проследяват периодично чрез определяне на кръвната картина , ALT, TSH , HBV DNA и количествено определяне на HBsAg. При HBeAg позитивните пациенти периодично се определят HBeAg и anti HBeAg.

След лечението с IFN пациентите с положителен отговор се проследяват продължително поради риска за релапс. Неотговорилите на лечение се проследяват също поради възможността за късна сероконверсия преди вземане на решение да бъдат включени на лечение с NA.

Контраиндикации за лечение с IFN

- декомпенсирана чернодробна цироза
- тежки придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата и дихателната системи
- неконтролиран хипер- и хипотиреоидизъм
- системни заболявания на съединителната тъкан
- хронични активни бактериални инфекции
- неутропения (<750) и тромбоцитопения (<50 000)
- психични заболявания, епилепсия
- усложнен захарен диабет
- ХБН без диализа
- болни с трансплантирани органи

Странични ефекти при лечение с IFN

Лечението с IFN е свързано с редица странични ефекти, въпреки че се понася от пациентите по- добре поради младата им възраст и липсата на придружаващи заболявания. Най- честите странични симптоми са грипоподобен синдром в началото на лечението, болки в мускулите, главоболие, отпадналост, загуба на тегло, депресия, косопад и локални реакции на мястото на инжектиране. Лечението с IFN може да предизвика леко потискане на костния мозък, но левко- и тромбоцитопенията се повлияват добре от намаляване на дозата като рядко възникват инфекции или кръвоизливи. При част от пациентите може да настъпи пристъпно изостряне с повишение на аминотрансферазите и билирубина, които в много редки случаи водят до тежка чернодробна недостатъчност.

Лечение с нуклеозидни/ нуклеотидни аналози (NA)

NA инхибират репликацията на HBV чрез конкуриране на деоксиаденозин трифосфата, като предизвикват блокиране на удължаването на DNA веригата .Представляват 2 различни субкласа. Продължителността на лечението с NA не е определена. Липсата на HBV DNA в серума се установява 6- 12 месеца след започване на лечението. Продължителното подтискане на HBV DNA води до спиране на прогресията на възпалителния процес и фиброобразуването, спиране на прогресията до цироза , даже и до възратимост на хистологичната находка в черния дроб.

Продължителното лечение с NA е най- утвърдения метод за лечение на хроничната HBV инфекция в момента, независимо от тежестта на чернодробното увреждане. Напоследък се приема, че медикаменти на избор са NA с висока бариера на резистентност (ETV, TDF и TAF) като монотерапия, въпреки че в нашата страна прилагаме лечение и с LAM и TBV. На лечение с NA подлежат всички пациенти с Хронична HBV инфекция, при които се установява HBV ДНК над 2000IU/ml, както и тези лекувани с Интерферон и неотговорили на лечение. Последната група, неотговорили на Интерферон, трябва да бъде проследена поне 2 години след спиране на лечението на 6-месечни интервали с определяна на HBV ДНК и количествен титър на HBsAg.

Отговор на лечението с NA

Вирусологичният отговор с NA означава липса на HBV DNA, определена с чувствителна PCR методика. Липсата на намаление на HBV DNA с $1\log_{10}$ на 3-ия месец от началото на лечението означава липса на отговор на лечение, което практически е много рядко. Установяването на HBV DNA 12 месеца от началото на лечението се означава като „ *частичен отговор „* Като *вирусологичен пробив* (breakthrough) се означава повишението на нивото на HBV DNA с повече от $1\log_{10}$ от нивото на стартовата виремия. Вирусологичните промени обикновено предшестват повишението на ALT. Резистентността към NA се дължи на селектиране на мутирал HBV вирус поради разместване на аминокиселини във веригата му, което води до намалена чувствителност към NA.

Мониториране на пациентите по време на лечението

Всички пациенти, които се лекуват с NA се контролират с изследване на пълна кръвна картина , ALT , креатинин, креатининов клирънс , ниво на фосфатите, серумна HBV DNA на 3 месеца При пациентите на лечение с TDF нивото на HBV DNA се изследва на 6 месеца. При неопределяема HBV DNA , HBsAg количествено се изследва на 12 месеца.
Бъбречният риск трябва да се изследва при всички пациенти преди включване на лечение , на всеки 3 месеца през първата година на лечението, а след това на 6 месеца. Висок бъбречен риск има при декомпенсирана чернодробна цироза, креатининов клирънс eGFR <60 ml/min, артериална хипертония, протеинурия, диабет, активен гломерулонефрит, прием на нефротоксични медикаменти, органна трансплантация. При пациентите с бъбречно увреждане, които започват лечение с eGFR< 50ml/min се препоръчва включване на TAF или включване на редуцирана доза на ETV и TDF. Дозата на TAF от 25mg остава докато eGFR>15ml/min.
ETV и TDF намаляват леко бъбречната функция като този нефротоксичен потенциал е по-изразен при лечение с TDF. Поради това мониторирането на бъбречната функция при пациентите на това лечение трябва да е постоянно. При фосфатемия < 2mg/dl трябва да се изследва и костната плътност.
При лечение с TBV пациентите се наблюдават внимателно за наличието на мускулни симптоми. При тяхното обективизиране (изследване на креатинкиназа, ЕМГ) се налага превключване на друг NA.
При лечение с LAM , TBV и ETV и установяване на вирусологичен и биохимичен пробив пациентите се превключват на TDF или TAF.

Специални групи пациенти:

Коинфекция с HIV
Лечението на коинфекцията HBV / HIV се провежда с базирани на TDF или TAF –ART режими, независимо от броя на CD4 клетките поради високия риск за прогресиране на HBV инфекцията. Лечението трябва да е продължително поради високия риск от бързо реактивиране на HBV инфекцията след спиране на лечението. Всички пациенти с хронична HBV инфекция трябва да се скринират за HIV преди започване на лечение.

Коинфекция с HDV

Основното лечение на коинфекцията HBV / HDV е лечението с IFN алфа. Поради недобрия отговор при лечение за 48 седмици , тази коинфекция може да се лекува и удължено за 96 месеца. Не е ясно дали лечението с IFN при липса на добър вирусологичен отговор води до намаляване на прогресирането на чернодробното увреждане и риска за развитие на чернодробна цироза.

Лечението с NA не повлиява съществено нивото на HDV RNA. Препоръчва се да се провежда при пациенти с напреднало чернодробно увреждане и HBV DNA> 2000 IU/ml , за да се блокира резидуалната репликация на HBV. Поради това лечението с NA трябва да се провежда при всички пациенти с чернодробна цироза и определяема HBV DNA.

Коинфекция с HCV

При пациентите с хронична HBV инфекция коинфекцията с HCV ускорява прогресията на чернодробното увреждане и риска за развитие на ХЦК. Отговорът на лечението на HCV инфекция при коинфекция с HBV е същия както на моноинфекция с HCV. При тези пациенти съществува риск за реактивиране на HBV инфекция по време и след лечението на HCV. Поради това преди започване на лечение на HCV инфекцията всички пациенти трябва да бъдат изследвани внимателно за серологичния им HBV- статус.

При установяване на положителен anti HBcAg- статус и липса на anti HBsAg в титър > 1:10 , както и положителните за HBsAg, се изследва HBV DNA. При положителна HBV DNA се започва лечение с NA преди започването на лечението на HCV инфекцията с ДДАС. Не е изяснено точно колко трябва да продължи лечението с NA и мониторирането на HBV инфекцията след приключване на лечението на HCV инфекция с ДДАС.

HBV инфекция при деца

При децата HBV инфекцията много често протича безсимптомно, но съществува риск от прогресиране и усложнения. Лечението на HBV инфекцията при деца е възможно с PEG IFN, ETV, TDF и TAF.

При подрастващи(12-18г) деца в нашата страна от 2018г е позволено провеждането на лечение с препарата TDF . Лечението се провежда при HBeAg позитивните и HBeAg негативните пациенти според изискванията за възрастни. Изисква се много добро мониториране на бъбречната функция и костната плътност.

HBV инфекция при бременни

Всички бременни трябва да се изследват за HBsAg и anti HCV през първото тримесечие на бременността **.** Добре е всички бременни , които са на лечение с NA да превключат на лечение с TDF. При бременни с HBV DNA > 200 000 IU/ml или HBsAg > 4log $_{10}$IU/ml , установена по време на бременност , трябва да започне профилактика с TDF от 24-та- 28-ма гестационна седмици, което да продължи минимум 12 седмици след раждането. У нас при установяване на HBV инфекция по време на бременността, от практическа гледна точка, често лечението започва и с LAM.

За предпазване на перинаталната трансмисия, която се появява основно по време на раждането и е причина за хроничната HBV инфекция при новороденото , се препоръчва прилагането на комбинация от HBIG (Hepatect CP) и ваксиниране в първите 12 часа след раждане. Това се препоръчва особено при HBeAg позитивните майки. Провеждането на

лечение с NA по време на бременността увеличава ефективността от приложението на HBIG и ваксинирането.
Кърменето е разрешено, както при нелекуваните HBsAg позитивни така и при тези , които са на лечение с TDF.

HBV инфекция при пациенти на имуносупресивна и химиотерапия
Рискът за реактивиране на HBV инфекцията е висок при всички пациенти на химио- или имуносупресивно лечение, които са HBsAg позитивни или HBsAg негативни и anti HBcAg позитивни .Висок риск съществува и при пациентите, получаващи новите биологични медикаменти , както и тези получаващи само Rituximab или в комбинация с кортикостероиди. Поради това, всички пациенти на които предстои започването на имуносупресивна терапия, подлежат на скриниране за HBV инфекция. При установяване на настояща и прекарана в миналото инфекция с позитивни за anti HBcAg, с и без anti HBsAg се започва профилактика с NA. Ако пациентите са положителни за HBsAg , те подлежат на изясняване за чернодробното им заболяване и вземането на решение за провеждане на профилактично или продължително лечение след спиране на имуносупресивното лечение. Профилактиката трябва да продължи поне 12-18 месеца след спиране на имуносупресивното лечение и се спира само ако основното заболяване е в ремисия. Биохимичните показатели и HBV DNA се проследяват на 3-6 месеца по време на профилактичното лечение и поне 12 месеца след спиране на NA , понеже реактивирането на HBV инфекцията е най- често след спиране на NA.

HBV инфекция при пациенти на диализа и с бъбречна трансплантация
Всички пациенти на диализа и след бъбречна трансплантация подлежат на скриниране за HBV инфекция. Негативните за HBV пациенти трябва да се ваксинират трикратно, въпреки по- ниския ефект от ваксинирането при тях. Всички HBsAg- позитивни от тези 2 групи трябва да се лекуват с ETV, TDF и TAF.
При пациентите на ***хемодиализа*** дозата на ETV и TDF се редуцира според стойностите на eGFR, особено при тези с eGFR,< 50ml/min. Дозата на TAF не изисква промяна ако eGFR,> 15ml/min. При някои пациенти на диализа може да се използва и PEG. Мониторирането при пациентите на хемодиализа трябва да става с измерване на HBV DNA понеже диализата намалява стойностите на ALT и тя не е адекватен биохимичен маркер.
Трансплантираните пациенти, които са HBsAg негативни и anti HBcAg позитивни трябва да се мониторират много внимателно след трансплантация за HBsAg.
HBsAg- позитивните пациенти трябва да получават профилактично или стандартно лечение с NA. ETV и TAF са предпочитани при лечение на наивни пациенти. Лечението на инфекцията трябва да е продължително като води до подобряване на чернодробното увреждане и подобрява преживяемостта. IFN е контраиндициран при тях поради риск за отхвърляне на трансплантанта.

Лечение на екстрахепатални промени при HBV инфекция
Екстрахепаталните промени при HBV инфекция включват васкулит, пурпура, нодозен полиартериит, артралгии, периферна невропатия и гломерулонефрит. Имунните екстрахепатални промени са криоглобулинемия, позитивни ревматоиден фактор и възпалителни маркери- С-реактивен протеин, фактори на комплемента С3 и С4. Пациентите, които са с екстрахепатални промени и са HBsAg- позитивни с активна вирусна репликация, могат да отговорят на лечение с NA . Лечението с PEG IFN може да

влоши тези промени, поради което е контраиндицирано. При някои подбрани особени пациенти с екстрахепатални изяви към лечението с NA може да се приложат плазмафереза, кортикостероиди или някои имуносупресори.

ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ С

I. Обща характеристика

Днес се приема, че около 180 млн. по света са инфектирани с вируса на хепатит С (HCV). Данните за България сочат до 1,5% честота на HCV инфекция сред населението. Острата инфекция с HCV хронифицира в 80%. HCV има 8 генотипа (GT). В България над 80% от пациентите са инфектирани с генотип 1 (GT 1), който има 2 основни субгенотипа- 1a и 1b, определянето на които е важно за избора на лечение. GT1a у нас и в Европа е 10-15%. С GT3 са инфектирани 8-10% от пациентите у нас. Този генотип прогресира по- бързо и е по- труден за лечение. Генотиповете 2, 4, 5 и 6 се срещат много рядко в нашата страна.
Около 30% от болните с хроничен хепатит С развиват чернодробна цироза в продължение на 20-30г след инфектирането. Процентът нараства при алкохолна употреба, затлъстяване, захарен диабет, криоглобулинемия следствие на инфекцията. Напредването на заболяването води до чернодробна цироза и риск от развитие на хепатоцелуларен карцином (ХЦК) .

II.Скрининг- включва изследване на HCV антитела (anti-HCV)

III. Диагноза

Диагнозата на хроничната HCV инфекция се поставя след доказване на anti-HCV и наличие на HCV RNA в кръвта чрез чувствителен молекулярно- биологичен метод .
Диагностичното изясняване изисква:

- Лабораторни изследвания: ПКК, коагулация, АСАТ, АЛАТ, АФ, ГГТП, общ белтък, албумин, билирубин, креатинин, стандартен или разширен Фибротест
- Гено- и субгенотипизиране
- Ехографско и Доплерово изследване на черния дроб, Фиброскан или еластография
- Чернодробна биопсия, която има валидност 4 години. Чернодробна биопсия не се извършва при клинични, лабораторни и ендоскопски данни за чернодробна цироза
- Уточняване на извънчернодробните изяви на HCV инфекцията, придружаващи заболявания и състояния, имащи отношение към лечението- декомпенсирана чернодробна цироза, ХБН, ко-инфекция с HBV и HIV, пациенти на субституираща терапия и активни наркозависими.

IV. Лечение

Целта на лечението е да се ерадикира HCV инфекцията, за да се предотврати развитието на чернодробна цироза, декомпенсация на цирозата и ХЦК.

Лечението се приема за успешно при достигане на траен вирусологичен отговор (ТВО - SVR) - недоловима HCV RNA (≤ 15 IU/ml) в края на 12-та (SVR12) и 24-та (SVR24) седмица след края на лечението. Пациентите без цироза се проследяват до 1 година след завършване на лечение, а тези с цироза се проследяват на 6 месеца поради риск за развитие на ХЦК.

1.Индикации за лечение

Всички пациенти с хронична HCV инфекция подлежат на лечение с директнодействащи антивирусни средства (ДДАС).

Лечението с ДДАС не се препоръчва при пациенти в много тежко и терминално общо състояние и при активни наркозависими.

2. ДДАС- лекарствени продукти

- Фиксирана дозова комбинация от Sofosbuvir (400 mg) и Ledipasvir (90 mg) в една таблетка, прилагана веднъж дневно (SOF + LDV)
- Фиксирана дозова комбинация от Ombitasvir (75 mg), Paritaprevir (12,5 mg) и ritonavir (50 mg) в една таблетка (две таблетки веднъж дневно с храна), и Dasabuvir (250 mg) (една таблетка два пъти дневно), (PTV/r + OMV + DSV)
- Фиксирана дозова комбинация от Grazoprevir 100mg и Elbasvir 50mg в една таблетка, прилагана веднъж дневно (GZR + EBR)
- Фиксирана дозова комбинация от Sofosbuvir 400mg и Velpatasvir 100 mg в една таблетка, прилагана веднъж дневно (SOF + VEL)

  Фиксирана дозова комбинация от Glecaprevir 100mg и Pibrentasvir 40mg , прилагана веднъж дневно (GLE + PIB)
- Фиксирана дозова комбинация от Sofosbuvir 400mg, Velpatasvir 100 mg и Voxilaprevir 100 mg, прилагана веднъж дневно (SOF + VEL+ VOX)
- Ribavirin ежедневно, дозиран на килограм тегло (1000 или 1200 mg при пациенти съответно < 75 kg или ≥75 kg), (RBV) . RBV се прибавя към терапевтичния режим при индикации.

  Комбинацията SOF+VEL е първата регистрирана пангенотипна лекарствена комбинация у нас. Тя е особено подходяща за лечение на пациентите с генотип 2 и 3 , както и на неотговорилите на предишно лечение с PEG -IFN + RBV или PEG -IFN + RBV + NS 3/4A PI (протеиназен инхибитор- Boceprevir или Telaprevir).

  Предстои и регистрацията на другите два пангенотипни терапевтични режима- GLE+ PIB и SOF +VEL+VOX. Пангенотипният режим GLE/ PIB е много подходящ за лечение

на чернодробното увреждане без цироза за 8 седмици. Режимът SOF +VEL+VOX е най-мощния терапевтичен режим за лечение на неотговорили на ДДАС.

3. Терапевтични схеми

HCV Генотип 1:
Пациентите, инфектирани с HCV GT1 трябва да бъдат лекувани както следва:

Табл. 1 **Лечение на наивни пациенти с GT1**

		LDV/SOF	SOF/VEL	OBV/PTV/r + DSV	EBR/GZR
GT 1a	Без цироза	8 – 12 седм. *	12 седм.	+ RBV 12 седм.	12 седм. при HCV/RNA <800000 IU/ml. или
GT 1a	Цироза	12 седм.	12 седм.	+ RBV 24 седм.	+ RBV 16 седм. при HCV RNA >800000 IU/ml
GT 1b	Без цироза	8 – 12 седм. *	12 седм.	8 – 12 седм. *	12 седм.
GT 1b	Цироза	12 седм.	12 седм.	12 седм.	12 седм.

* Пациентите с виремия над 6 млн IU/ml се лекуват 12 седмици

Лечение на пациентите с GT1 , неотговорили на лечение с PEG -IFN + RBV:
Независимо от стадия на чернодробното увреждане, неотговорилите на лечение с PEG -IFN + RBV или PEG -IFN + RBV + NS 3/4A PI трябва да се лекуват 12 седмици с SOF+ VEL или LDV+ SOF или GLE+ PIB. Те могат да бъдат лекувани и за 8 седмици с GLE+ PIB, ако не са отговорили на PEG -IFN + RBV и са без чернодробна цироза. Неотговорилите на PEG -IFN + RBV могат да бъдат лекувани и с EBR+ GZR за 12 седмици при GT1в, а при GT1a лечението е 16 седмици.
Лечение на пациентите с GT1 , неотговорили на лечение с ДДАС: Пациентите с и без чернодробна цироза, неотговорили на лечение с ДДАС се лекуват с пангенотипните режими SOF+ VEL, GLE+ PIB или SOF+VEL+VOX за 12 седмици.

HCV Генотип 2:
Пациентите, инфектирани с HCV GT2 , които са много рядко у нас, независимо от тежестта на чернодробното увреждане и от това дали са наивни или неотговорили на предишно лечение, трябва да бъдат лекувани с комбинацията SOF+ VEL в продължение на 12 седмици. Пациентите с GT2 без цироза могат да се лекуват за 8 седмици с GLE+ PIB, а тези с цироза и неотговорили на предхождащо лечение се лекуват 12 седмици.

HCV Генотип 3*:*
Пациентите, инфектирани с HCV GT 3 трябва да бъдат лекувани както следва :
Основната лекарствена комбинация за лечение на пациентите с GT3 е SOF+ VEL. Наивните пациентите без чернодробна цироза се лекуват 12 седмици. Наивните пациенти с

чернодробна цироза се лекуват 12 седмици със SOF+VEL+ RBV или 24 седмици със SOF+VEL без RBV. Тази терапевтична комбинация в момента трябва да се прилага при неотговорилите на предишно лечение пациенти с GT3 без и с цироза за 12 седмици. При неотговорилите на лечение пациенти с цироза при 12 седмично лечение се прибавя и RBV.
В бъдеще лечението на GT3 при наивни пациенти без цироза може да бъде осъществявано и за 8 седмици с терапевтичния режим GLE+ PIB, а при тези с цироза за 12 седмици. С този режим ще могат да бъдат лекувани и неотговорилите пациенти без и с цироза, но за 16 седмици.
Терапевтичната комбинация SOF+VEL+VOX за 12 седмици ще бъде изключително ефективна при лекуваните пациенти GT 3 без и с цироза и при наивните пациенти с цироза. Това е групата на най- трудните за лечение пациенти с хронична HCV инфекция.

HCV Генотип 4:
Пациентите, инфектирани с HCV GT4 трябва да бъдат лекувани както следва :

Наивните пациенти с GT4 без и с цироза трябва да бъдат лекувани за 12 седмици с терапевтичните режими LDV+ SOF , EBR+GZR, SOF+VEL или GLE+ PIB . Наивните пациенти без цироза могат да бъдат лекувани и с очакваната терапевтична комбинация GLE+ PIB за 8 седмици.

Неотговорилите на PEG -IFN + RBV без цироза трябва да се лекуват 12 седмици с LDV+ SOF , EBR+ GZR или SOF+ VEL. Тази група може да бъде лекувана и за 8 седмици с GLE+ PIB . Пациентите с цироза, неотговорили на PEG -IFN + RBV трябва да се лекуват 12 седмици с SOF+ VEL, EBR+ GZR или GLE+ PIB. Продължителността на лечението с EBR+ GZR се увеличава на 16 седмици като се прибавя RBV при виремия над 800 000 IU/ml.

Неотговорилите на лечение с ДДАС пациенти с GT4 с и без цироза трябва да се лекуват за 12 седмици с очаквания терапевтичен режим SOF+ VEL+ VOX.

HCV Генотип 5 и 6 :

Пациентите с GT5 и GT6 се лекуват с терапевтичните схеми, използвани при GT 4. Терапевтичната комбинация EBR+ GZR не се прилага при тях.

Лечение на пациенти с хронична HCV инфекция в стадий на декомпенсирана чернодробна цироза

Декомпенсираната цироза GT1, 4, 5 и 6 се лекува с терапевтичните комбинации

LDV+ SOF + RBV или SOF+ VEL + RBV за 12 седмици . Декомпенсирана чернодробна цироза GT2 и 3 се лекува с режима SOF+VEL+ RBV за 12 седмици. Началната доза на RBV може да е 600мг дневно и да се регулира според толерантността. При

противопоказания за приложение на RBV, лечението се провежда с LDV+ SOF или SOF+ VEL за 24 седмици.

При неотговорилите на ДДАС- съдържащи SOF или NS5A- инхибитор терапевтични режими пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза GT 1, 4, 5 и 6 лечението трябва да е с LDV+ SOF + RBV или SOF+ VEL+ RBV за 24 седмици. Пациентите с декомпенсирана чернодробна цироза GT 2 и 3, неотговорили на ДДАС- съдържащи SOF или NS5A- инхибитор терапевтични режими трябва да се лекуват само с SOF+ VEL+ RBV за 24 седмици.

Особени групи пациенти

HIV- Пациентите с HIV коинфекция се лекуват както тези с моноинфекция. При тях е важно съблюдаване на възможните клинично значими лекарствени взаимодействия. Доказано е че SOF+ LDV увеличава експозицията към Тенофовир, особено когато се използва със схема за лечение на HIV, съдържаща Тенофовир дизопроксил фумарат и фармакокинетичен индуктор (ритонавир или кобицистат). В тези случаи се изисква често мониториране на бъбречната функция.

HBV- Пациентите с HBV коинфекция се лекуват както тези с моноинфекция. Пациентите с HCV инфекция трябва да се изследват за HBsAg и anti-HBc totalAg . При положителен anti-HBc totalAg се изследват anti-HBsAg титър и HBV DNA. При HBV инфекция е задължително започване на нуклеозидна терапия преди включване на лечението с ДДАС. Лечението на активната HBV инфекция продължава поне година след спиране на лечението на HCV инфекцията.

ХБН- Пациентите с тежко увредена бъбречна функция **(** eGFR < 30 ml/min**)** или на хемодиализа трябва да бъдат лекувани с EBR+ GZR за 12 седмици при GT1b . При GT1a лечението с EBR+ GZR е за 16 седмици при виремия над 800 000 IU/ml, като се прибавя RBV 200 mg при Нв над 100 G/l. Пациентите с ХБН могат да бъдат лекувани с PTV/r + OMV + DSV за 12 седмици при GT1b . При GT1a лечението с PTV/r + OMV + DSV е за 12 седмици като се прибавя RBV 200 mg.

Лечението на HCV инфекцията преди бъбречна трансплантация подобрява постоперативните резултати.

HCC- Пациентите с HCV- свързан ХЦК трябва да се лекуват с ДДАС, ако се лекуват с палиативни методи. След чернодробна резекция и трансплантация подлежат също на лечение.

Посттрансплантационен рецидив на HCV инфекцията- Антивирусното лечение с ДДАС е добре да бъде проведено преди чернодробната трансплантация докато пациентите

са в листа на чакащите. Този подход доведе до намаление на чакащите за трансплантация. Трансплантираните пациенти с HCV инфекция получават рецидив късо време след трансплантацията като инфекцията протича прогредиентно.

Терапевтичният режим с SOF+ RBV за 24 седмици постига добри резултати за ерадикиране на HCV инфекция, но често се получават релапси. Терапевтичният режим PTV/r + OMV + DSV+ RBV за 24 седмици постига добри резултати при трансплантирани без цироза при GT1.Терапевтият режим SOF+ LDV+ RBV за 12 или 24 седмици дава добри терапевтични резултати при трансплантирани без цироза и с цироза Child-Pugh A, B и C . Трайният вирусологичен отговор е по- нисък при цироза Child C на 12-та (60%) и 24-та (75%) седмица.

При трансплантираните дозата на Tacrolimus трябва да се коригира до 0,5 mg веднъж седмично или 0,2 mg на всеки 3 дни, а дозата на Cyclosporin A трябва да се коригира до една пета от дневната доза, получавана преди лечението.

Лечение на HCV инфекция при наркозависими - Лечението на HCV инфекцията при пациенти на субституиращо лечение се провежда по общоприетите терапевтични схеми. Трябва обаче на индивидуална основа да се обмисли в рамките на мултидисциплинарен екип. Не се изискват специфична корекция на дозата на метадона и бупренорфина при субституиращото лечение, но следва да се извършва наблюдение за признаци на опиоидна токсичност или абстиненция. Употребяващите наркотици и алкохол или други пациенти с текущи социални проблеми и/или анамнеза за психично заболяване, както и тези с употреба на наркотици по време на лечението са изложени на риск от по-лошо придържане към лечението и намалена вероятност за постигане на ТВО.

4. Мониториране на ефективността на терапията

При пациенти HCV RNA трябва да се измерва в началото на лечението, след 4-та седмица, в края на лечението (след 8-ма, 12-та или 24-та седмица) и на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след лечението.

5. Проследяване за странични ефекти и лекарствени взаимодействия

Sofosbuvir – базираните терапевтични режими трябва да се използват с внимание при пациенти с eGFR < 30ml/min/1.73m2) и тези на хемодиализа.

Лечение с NS3/4A протеазни изхибитори (Paritaprevir или Grazoprevir) не трябва да се прилага при пациенти с декомпенсирана цироза (Child-Pugh B и C).

Преди стартиране на терапия с ДДАС трябва внимателно да се проучат съпътстващите заболявания и лечението им, за да се вземат предвид евентуалните лекарствени взаимодействия (hep-druginteractions.org)

Жени с детероден потенциал и/или техните партньори трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението, съдържащо Ribavirin, и за срок от 6 месеца след завършване на лечението.

Най- честите нежелани реакции при лечение с ДДАС са умора, главоболие, сърбеж, безсъние, гадене.

Възможни лабораторни промени при лечение с ДДАС са преходна хипербилирубинемия (по- често индиректна), транзиторно повишение на трансаминазите, а при включен RBV– анемия.

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.