ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДУ «ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ’Я МОЗ УКРАЇНИ»

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Клінічна настанова, заснована на доказах

2020

СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Литовка Сергій Леонідович	керівник експертної групи з питань імунопрофілактики, розвитку програм профілактики інфекційних захворювань, розбудови системи епідеміологічного нагляду та моніторингу за захворюваннями Директорату громадського здоров’я та профілактики захворюваності МОЗ України, голова робочої групи
Іванчук Ірина Олександрівна	начальник сектору замісної підтримуючої терапії та вірусних гепатитів ДУ «Центр громадського здоров’я МОЗ України», заступник голови робочої групи з клінічних питань
Поламарчук Павло Васильович	державний експерт експертної групи з розвитку регіональних систем громадського здоров'я та прогнозування Директорату громадського здоров’я та профілактики захворюваності МОЗ України
Бацюра Ганна Володимирівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук
Бідованець Олена Юліанівна	фахівець із ВГ ДУ «Центр громадського здоров’я МОЗ України»
Голубовська Ольга Анатоліївна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця
Зайцев Ігор Анатолійович	доктор медичних наук, професор кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології ПДО НМУ імені О.О. Богомольця
Єгорова Тетяна Андріївна	завідувач інфекційного відділення для хворих на вірусний гепатит комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 5» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації) (за згодою)
Ліщишина Олена Михайлівна	провідний науковий співробітник наукового відділу організації медичної допомоги ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник
Матюха Лариса Федорівна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Сергеєва Тетяна Анатоліївна	доктор медичних наук, завідувач лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Федорченко Сергій Валерійович	доктор медичних наук, завідуючий науковим відділом вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»

Харченко Наталія В'ячеславівна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО імені П. Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України
Щербиніна Марина Борисівна	доктор медичних наук, професор, декан факультету медичних технологій діагностики та реабілітації Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара
Методологічний супровід та інформаційне забезпечення	
Романенко Ірина Миколаївна	начальник відділу оцінки клінічної ефективності лікарських засобів Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти

Андрейчин Михайло Антонович	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д.мед.н., професор, академік НАМН України, Президент асоціації інфекціоністів України.
Чемич Микола Дмитрович	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2023 рік

Зміст

Зміст 4

СКОРОЧЕННЯ 6

Вступ 7

Підсумок 8

Вступ 8

Методологія 8

Діагностика гострого та хронічного гепатиту С 9

Скринінг хронічного гепатиту С 10

Цілі лікування ВГС-інфекції 17

Попередня терапевтична оцінка 18

Пошук інших причин захворювання печінки 18

Оцінка тяжкості захворювання печінки 18

Якісні/кількісні аналізи на ВГС РНК або core Ag ВГС 20

Визначення генотипу ВГС 20

Аналізи для визначення резистентності ВГС 21

Протипоказання до терапії 22

Показання для лікування: кому слід призначати лікування? 22

Наявні схеми лікування в Європі в 2018 році 23

Софосбувір 23

Софосбувір і ледіпасвір 24

Софосбувір і велпатасвір 29

Софосбувір, велпатасвір і воксілапревір 31

Омбітасвір, паритапревір, ритонавір і дасабувір 33

Гразопревір та ельбасвір 34

Глекапревір і пібрентасвір 35

Лікування хронічного гепатиту С, у тому числі пацієнтів без цирозу, та пацієнтів з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом 37

Лікування генотипу 1a 40

Лікування інфекції ВГС генотипу 1b 43

Лікування інфекції ВГС генотипу 2 46

Лікування пацієнтів з 3 генотипом ВГС 46

Лікування пацієнтів з 4 генотипом ВГС 48

Лікування пацієнтів з 5 генотипом ВГС 50

Лікування пацієнтів із 6 генотипом ВГС 51

Спрощене лікування хронічного гепатиту С пангенотипними схемами лікування у пацієнтів без цирозу та у пацієнтів із компенсованим цирозом (клас А за Child–Pugh) 52

Лікування хворих із тяжким захворюванням печінки з показаннями або без показань до трансплантації печінки та пацієнтів після трансплантації печінки 53

Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки, без ГКЦ, із показаннями до трансплантації печінки 53

Пацієнти з ГЦК, без цирозу або з компенсованим цирозом, з показаннями до трансплантації печінки 56

Рецидиви після трансплантації печінки 57

ПАЦІЄНТИ З ДЕКОМПЕНСОВАНИМ ЦИРОЗОМ БЕЗ ПОКАЗАНЬ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ 59

Пацієнти з ГЦК без показань до трансплантації печінки 59

ЛІКУВАННЯ ОКРЕМИХ ГРУП 60

Коінфекція ВГВ 60

Позапечінкові прояви хронічного гепатиту С, пов'язані з наявністю імунних комплексів 61

Пацієнти з порушеннями функції нирок, у тому числі пацієнти, які перебувають на гемодіалізі 62

Реципієнти трансплантатів паренхіматозних органів, крім печінки 64

Реципієнти органів від ВГС-позитивних донорів 65

Люди, які вживають ПАР, та пацієнти, які отримують замісну підтримуючу терапію 66

Гемоглобінопатія та порушення згортання крові 68

Підлітки та діти 69

ПОВТОРНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ НЕ ДОСЯГЛИ СВВ 70

Повторне лікування пацієнтів, які зазнали невдачі після лікування подвійною комбінацією пегільованого IFN–альфа та рибавірину, потрійною комбінацією пегільованого IFN–альфа, рибавірину та софосбувіру або подвійною комбінацією софосбувіру та рибавірину 70

Повторне лікування пацієнтів, які зазнали невдачі після терапії із застосуванням інгібіторів протеази та/або інгібіторів NS5A 70

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ С 74

МОНІТОРИНГ ЛІКУВАННЯ 75

Моніторинг ефективності лікування 75

Моніторинг безпеки лікування 76

Моніторинг взаємодії між ЛЗ 77

Зменшення дозування 78

Заходи щодо покращення дотримання режиму лікування 78

Подальше лікування пацієнтів, які досягають СВВ 79

Моніторинг пацієнтів, які не пройшли лікування та пацієнтів з невдалими результатами лікування 80

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ 81

СКОРОЧЕННЯ

АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
БЦП	Боцепревір
ВГВ	Вірус гепатиту В
ВГС	Вірус гепатиту С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров’я
ГЦК	Гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	Електрокардіографія
ЗПТ	Замісна підтримуюча терапія
ІФА	Імунологічний ферментний аналіз
ЛВІН	Люди, які вживають наркотики ін’єкційним шляхом
ЛЗ	Лікарський засіб
МО	Міжнародна одиниця
НІЗТ	Нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази
ННІЗТ	Ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази
ПАР	Психоактивні речовини
ППРД	Препарати прямої противірусної дії
ПР	Побічна реакція
РНК	Рибонуклеїнова кислота
СВВ	Стійка вірусологічна відповідь
ХХН	Хронічна хвороба нирок
ЧСЧ	Чоловіки, що мають секс з чоловіками
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
ШТ	Швидкі діагностичні тести
AUC	Площа під ROC-кривою
DSV	Дасабувір
EASL	Європейська асоціація з дослідження печінки
FIB-4 індекс	«FIB-4» для визначення фіброзу печінки
GLE/PIB	Глекапревір/пібрентасвір
GZR/EBR	Гразопревір/елбасвір
HBsAg	Поверхневий антиген вірусного гепатиту В
IFN	Інтерферон
OBV/PTV/r	Омбітасвір/паритапревір/ритонавір
SOF	Софосбувір
SOF/LDV	Софосбувір/леділасвір
SOF/VEL	Софосбувір/велпатасвір
SOF/VEL/VOX	Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір

Вступ

Актуальність для України

Вірусні гепатити В і С становлять загрозу громадському здоров'ю, оскільки 96% цирозу та гепатоцелюлярної карциноми викликані саме цими двома типами ВГ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі тільки 9% осіб із хронічним вірусним гепатитом В знають про свій діагноз і 20% - про вірусний гепатит С. В Україні, за оціночними даними 1342418 осіб інфіковані ВГС, під медичним наглядом перебуває 87269 осіб, що становить 6,5% від оціночної кількості. ВГВ інфіковані 559341 осіб, під медичним наглядом перебуває 23631 особа, 4,2%. У листопаді 2019 року Україна приєдналася до Глобальної стратегії з елімінації вірусних гепатитів В та С, ухваливши Державну стратегію протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам до 2030 року. Цілями реалізації Державної стратегії до 2030 року є:

- *попередження 90% нових випадків вірусних гепатитів;*
- *90% осіб, які хворіють на ВГ, будуть продіагностовані та знатимуть про свою хворобу;*
- *до 90% хворих отримають лікування, яке буде ефективним і призведе до повного одужання (для ВГС) або ефективного контролю хвороби (для ВГВ).*

Завдяки низці адвокаційних заходів Міністерства охорони здоров'я України, міжнародних організацій та неурядових організацій в Україні забезпечено доступ до генеричних форм лікарських засобів. Наразі зареєстровано 11 таких препаратів для лікування ВГС, які закуповуються за кошти державного бюджету, що допомогло збільшити обсяги лікування за ті самі державні кошти.

Методологія створення клінічної настанови

Робочу групу створено наказом МОЗ України від 18.08.2020 №1908.

Відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини (затверджена наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» та зареєстрована в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за №2001/22313) було проведено систематичний пошук в базах даних. Відібрані настанови було оцінено за допомогою інструменту AGREE II. З урахуванням специфіки настанов, регіону та дати публікації, оцінок за AGREE II за один із прототипів було обрано настанову «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018». Особливістю/обмеженнями настанови «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018» є те, що однією з основних цілей настанови EASL 2018 є спрощення підходів до лікування, зокрема, тих, які передбачали включення рибавірину до схем лікування, або більшої тривалості лікування (до 24 тижнів). Окрім того, у настанові йде мова про лікування схемами, які відсутні в Україні (наприклад, глекапревір/пібрентасвір, гразопревір/елбасвір). Водночас в Україні завдяки співпраці Міністерства охорони здоров'я України, міжнародних організацій та неурядових організацій було закуплено пангенотиипні препарати за зниженою ціною. Зокрема, мова йде про схему софосбувір+даклатасвір, лікування якою рекомендовано Настановами з лікування та догляду хворих із хронічним вірусним гепатитом С, ВООЗ, 2018 року. Частка схеми із даклатасвіром серед усіх змовлених курсів у 2019 році становила 64%. Тому у розділі, присвяченому лікуванню ВГС, використано Керівництво EASL 2016 року, в яких передбачено лікування схемою на основі даклатасвіру.

Додаткова інформація була включена з настанов:

- *ВООЗ «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection» (2018);*
- *ASLD/IDSA «HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C» (2019)*
- *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C (2016)*

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018»

Підсумок

Вірусний гепатит С (далі – ВГС) є основною причиною хронічного захворювання печінки – приблизно 71 мільйон людей по всьому світі мають хронічну форму цього захворювання. За останні роки, лікування пацієнтів із захворюваннями печінки, пов'язаними з ВГС, значно покращилося завдяки поглибленому розумінню патофізіології захворювання, розвитку діагностичних процедур та поліпшенню лікування та профілактики. Ці рекомендації щодо лікування гепатиту С Європейської асоціації з дослідження печінки (далі – EASL) описують оптимальну тактику ведення пацієнтів з гострим та хронічним ВГС починаючи з 2018 року.

Вступ

Інфікування вірусом гепатиту С є однією з основних причин хронічного захворювання печінки в усьому світі.[1] Ураження печінки може варіюватися від мінімальних гістологічних змін до вираженого фіброзу та цирозу з гепатоцелюлярною карциномою (далі – ГЦК) або без неї. Приблизно 71 мільйон людей мають хронічну інфекцію ВГС.[1,2] Багато з них не знають про свій статус, і їх кількість відрізняється залежно від географічної зони. Лікування пацієнтів із захворюваннями печінки, що пов'язані з ВГС, значно покращилося протягом останніх двох десятиліть завдяки поглибленому розумінню патофізіології захворювання, розвитку діагностичних процедур та поліпшенню лікування та профілактики.

Основною метою лікування ВГС є повне виліковування інфекції, тобто досягнення стійкої вірусологічної відповіді (далі – СВВ), яка визначається як невиявлення РНК ВГС на 12 (СВВ12) або 24 тиждень (СВВ24) після закінчення лікування. Досягнення СВВ означає виліковування ВГС інфекції, з дуже низькою ймовірністю рецидиву. СВВ зазвичай асоціюється з нормалізацією рівня печінкових ферментів та поліпшенням або зникненням некрозапалення печінки та фіброзу у пацієнтів без цирозу. Пацієнти з вираженим фіброзом (F3 за шкалою METAVIR) або цирозом печінки (F4) мають ризик розвитку небезпечних для життя ускладнень. Однак, фіброз може регресувати і ризик розвитку ускладнень, таких як печінкова недостатність та портальна гіпертензія, зменшуються після досягнення СВВ. Останні дані показують, що ризик виникнення ГЦК та пов'язаний з печінкою рівень смертності значно знижується, але не зникає, у пацієнтів з цирозом, які вилікували ВГС, порівнюючи з пацієнтами, які не отримували лікування та респондентами, які не досягли СВВ, особливо за наявності кофакторів захворюваності на печінку, таких як метаболічний синдром, надмірне вживання алкоголю та/або одночасне інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ).[3–9] ВГС також асоціюється з низкою позапечінкових проявів захворювання і елімінація вірусу викликає пригнічення більшості з них, що зменшує загальну смертність.[10–16]

Ці рекомендації EASL щодо лікування гепатиту С призначені для надання допомоги лікарям та іншим медичним працівникам, а також пацієнтам та іншим зацікавленим особам у процесі прийняття клінічних рішень шляхом опису поточної оптимальної тактики лікування пацієнтів з гострим та хронічним гепатитом С. Ці рекомендації включають схеми лікування, які були схвалені Європейським агентством з лікарських засобів та іншими національними європейськими агенціями на момент публікації.

Методологія

Рекомендації EASL щодо лікування ВГС були розроблені експертною групою, обраною Правлінням EASL. Рекомендації в основному базуються на доказах існуючих публікацій та презентацій на міжнародних зустрічах. За відсутності таких доказів, розглядався особистий досвід та думки експертів. Де це було можливо, наводилися дані щодо рівня доказів та рекомендації. Було застосовано підхід GRADE для оцінки якості доказів та сили рекомендацій.[17] Сила рекомендацій відображає якість доказів. Якість доказів у рекомендаціях була класифікована відповідно трьох рівнів: високий (A), середній (B) або низький (C). Система GRADE пропонує два класи рекомендацій: сильні (1) або слабкі (2) (табл. 1). Таким чином, в рекомендаціях розглядається якість доказів: чим вище якість

доказів, тим більш ймовірне обґрунтування, що рекомендація сильна; чим більша різниця у питаннях вибору та переваг пацієнтів, чи більша невизначеність, тим більш ймовірне обґрунтування, що рекомендація є слабкою. Рекомендації були схвалені Правлінням EASL.

Таблиця 1. Використання оціночних даних (адаптовано з системи GRADE)

Якість доказів	**Примітка**	**Оцінка**
Висока	Дуже малоймовірно, що подальші дослідження змінять впевненість щодо оцінки впливу	**A**
Помірна	Подальші дослідження, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на впевненість щодо оцінки впливу та можуть змінити попередню оцінку	**B**
Низька	Подальші дослідження, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на впевненість щодо оцінки впливу і, ймовірно, змінять попередню оцінку. Будь–яка зміна оцінки невизначена	**C**
Рекомендації	**Примітка**	**Примітка**
Сильна	Фактори, що впливають на силу рекомендації, включали якість доказів, припущення щодо важливих для пацієнта результатів та вартість	**1**
Слабка	Різниця у питаннях вибору та тому, чому пацієнти віддають перевагу або більше невизначеності. Рекомендація розроблена з меншою впевненістю, більш високою вартістю або більшим використанням ресурсів	**2**

ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Антитіла ВГС виявляються в сироватці або плазмі крові за допомогою імунологічного ферментного аналізу (далі – ІФА) у переважній більшості пацієнтів із інфекцією ВГС, однак результати ІФА можуть бути негативними при ранній гострій фазі гепатиту С та серед пацієнтів, які пройшли курс імуносупресивної терапії. Після спонтанного кліренсу вірусу або кліренсу вірусу, який настав після проходження лікування, антитіла до ВГС все ще визначаються при відсутності РНК ВГС, але може знижуватися і остаточно зникнути у деяких осіб.[18–20]

Дагноз гострої та хронічної інфекції ВГС ґрунтується на виявленні РНК ВГС у сироватці або плазмі крові чутливим, якісним або якісним та кількісним молекулярним методом. Рекомендовані обстеження з нижчою межею виявлення ≤15 міжнародних одиниць (МО)/мл. Однак, переважна більшість пацієнтів із показанням до лікування ВГС мають рівень РНК ВГС вище 50 000 МО/мл.[21] Існує потреба у доступних (менше 5–10 доларів США) діагностичних системах, адже їх можна застосовувати для широкомасштабної діагностики в регіонах з низьким і середнім рівнем доходу, а також в певних умовах в країнах з високим рівнем доходу. Такі обстеження на виявлення РНК ВГС повинні мати нижчу межу виявлення ≤1000 МО/мл (3,0 Log_{10} МО/мл). За таких умов, ризик отримання хибно-негативного результату є вкрай низьким. В середовищі, де кількість інфікованих є незначною, застосування зазначених методів має значні переваги з точки зору збільшення доступу до діагностики більшої кількості населення. Дослідження пацієнтів з хронічний гепатитом С (генотип 1) виявило лише 4 з 2472 пацієнтів (0,16%) з рівнем РНК ВГС нижче 1000 МО/ мл.[22]

Core Ag ВГС у сироватці або плазмі крові є маркером реплікації ВГС і для діагностики гострої або хронічної інфекції ВГС можна використовувати метод виявлення ядерного антигену замість РНК ВГС. Обстеження на виявлення ядерного антигену менш чутливі, ніж обстеження на виявлення РНК ВГС (нижня межа виявлення еквівалентна приблизно 500-3000 РНК ВГС МО/мл в залежності від генотипу[23–25]). У результаті, ядерний антиген ВГС (далі – core Ag ВГС) виявляється в сироватці або плазмі крові через кілька днів після РНК ВГС у пацієнтів з гострим гепатитом С. У рідких випадках core Ag ВГС не визначається за наявності РНК ВГС.[26]

Діагноз гострого гепатиту С може бути поставлений з впевненістю, якщо нещодавно була задокументована сероконверсія до антитіл ВГС, оскільки не існує серологічного маркера, який встановлює, що інфекція ВГС вперше діагностована у гострій фазі. Не всі пацієнтів з гострим гепатитом С будуть мати позитивний результат на виявлення антитіл до ВГС. У цих випадках гострий гепатит С можна підозрювати, якщо клінічні ознаки та симптоми є схожими з гострим гепатитом (рівень аланін–амінотрансферази (АЛТ)> 10 разів перевершує норму та/або наявна жовтяниця) за відсутності анамнезу хронічного захворювання печінки або інших причин розвитку гострого гепатиту та/або, якщо відомо про нещодавній контакт з джерелом інфекції/або шлях передачі інфекції. У всіх випадках РНК ВГС (або core Ag ВГС) може бути виявленим протягом гострої фази, хоча їх рівні можуть дуже варіювати, і можуть бути проміжки часу (до декількох тижнів), коли РНК ВГС (або core Ag ВГС) є невизначальним. Таким чином, РНК-негативні пацієнти повинні бути повторно протестовані через 12 та 24 тижні після негативного результату для підтвердження остаточного кліренсу.

Реінфекція ВГС може настати після спонтанного кліренсу або кліренсу внаслідок лікування, особливо, якщо пацієнти з високим рівнем ризику інфікування повторно піддаються ризику. Реінфекція визначається повторним виявленням РНК ВГС (або ядерного антигену ВГС) після СВВ та демонстрації того, що інфекція обумовлена іншим штамом ВГС (інший генотип або пов’язаний штамом за результатом філогенетичного аналізу, у випадку такого ж генотипу).

Реінфекцію треба підозрювати у випадках рецидиву інфекції ВГС після СВВ12 або -СВВ24, якщо ризикована поведінка продовжується.

Діагноз хронічного гепатиту С базується на виявленні як анти-ВГС антитіл, так і РНК ВГС (або ядерного антигену ВГС). Спонтанний вірусний кліренс рідко виникає через 4-6 місяців після набутої інфекції,[27] тому діагноз «хронічний гепатит С» можна поставити після цього періоду часу.

Рекомендації

- Всі пацієнти з підозрою на ВГС–інфекцію повинні пройти тестування на визначення антитіл до ВГС в сироватці або плазмі крові, як першого діагностичного тесту першого ряду (**А1**).
- У випадку підозри на гострий гепатит С у пацієнтів з порушеною імунологічною реакцією та у пацієнтів на гемодіалізі треба провести аналіз на визначення РНК ВГС в сироватці або плазмі крові, що є частиною первинної оцінки (**А1**).
- • Якщо анти-ВГС антитіла виявляються, РНК ВГС слід визначати за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤15 МО/мл (**А1**).
- У країнах з низьким і середнім рівнем доходу та в окремих регіонах у країнах з високим рівнем доходу може бути використаний якісний аналіз РНК ВГС з нижньою межею виявлення ≤1000 МО/мл (3,0 Log_{10} МО/мл) для забезпечення можливості широкого доступу до діагностики та лікування ВГС (**В2**).
- Пацієнти з позитивним результатом на антитіла та негативним результатом на РНК ВГС, повинні бути повторно протестовані на РНК ВГС через 12 та 24 тижні для підтвердження кліренсу (**А1**).
- Визначення антигену вірусу гепатиту С у сироватці або плазмі крові як маркеру реплікації ВГС, може використовуватися замість визначення РНК ВГС для діагностики гострої або хронічної інфекції ВГС, коли обстеження на виявлення РНК ВГС не доступні. (**А1**).

СКРИНІНГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Основним бар’єром для елімінації ВГС все ще є той факт, що значна частина хворих з хронічною інфекцією ВГС не знає про свій статус, при цьому існує велика різниця у відповідній статистиці між регіонами, країнами та групами ризику. Точні дані про поширеність та захворюваність ВГС необхідні для аналізу масштабів пандемії в різних регіонах та розробки

заходів охорони громадського здоров'я. Таким чином, скринінг ВГС необхідний для виявлення інфікованих осіб та залучення їх до програм догляду та лікування.

З огляду на місцеву епідеміологію, в різних регіонах були впроваджені різноманітні стратегії скринінгу. Групи з підвищеним ризиком інфікування ВГС можуть і повинні бути ідентифіковані та перевірені. У регіонах, де більшість пацієнтів належать до чітко визначеної вікової групи, тестування вікової когорти показало себе ефективним хоча й з деякими обмеженнями.[28, 29] Масове одноразове тестування було рекомендовано в країнах з високою ендемічністю та/або з метою повної ліквідації ВГС. Необхідно визначити оптимальні регіональні або національні підходи до скринінгу.

Скринінг ВГС грунтується на виявленні анти-ВГС антитіл. На додаток до скринінг-тесту такого типу як ІФА, для перевірки антитіл ВГС можна застосовувати швидкі діагностичні тести (далі – ШТ). Для ШТ може використовуватися сироватка та плазма крові, цільна капілярна кров з пальця або слина, що полегшує процедуру скринінгу без необхідності венепункції, центрифугування, заморожування, а також кваліфікованих фахівців для забору зразків. ШТ дуже прості у виконанні та використовуються при кімнатній температурі без спеціальних приладів або попереднього навчання.[30–32]

Якщо було виявлено антитіла до ВГС, слід визначити наявність ВГС РНК (або як альтернатива – core Ag ВГС, якщо аналіз на ВГС РНК недоступний та/або занадто дорогий) для виявлення пацієнтів з хронічною інфекцією. В даний час більшість лабораторій використовують дво-етапний підхід: крок 1 – обстеження на антитіла, крок 2 – визначення рівня РНК ВГС. У результаті значній частині пацієнтів, у яких виявлено антитіла до ВГС, не проводять обстеження на ВГС РНК для підтвердження інфекції. Тому, коли виявляють антитіла до ВГС, слід виконувати аналіз на ВГС РНК, якщо це можливо.[33]

Сухі плями крові можуть використовуватися як зразки цільної крові для виявлення ВГС-антитіл методом ІФА у центральній лабораторії.[34–36] Додаткове вільне місце на картці можна використовувати для аналізу на ВГС РНК, що дозволяє провести аналіз у випадку виявлення антитіл.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) ухвалила використання тест-систем на основі картриджу в закладах надання медичної допомоги.[37] Це в потенціалі спрощує алгоритми обстеження, збільшує рівень діагностування захворювання та розширює доступ до лікування, особливо в районах з низьким і середнім рівнем доходу, а також для неблагополучних верств населення, таких як особи, які споживають ін'єкційні наркотики. Залежно від витрат, прямий аналіз на ВГС РНК, а також експрес-тести можна вважати заміною скринінговим методам, заснованим на виявленні антитіл до ВГС, шляхом безпосередньої ідентифікації інфікованих осіб.

Рекомендації

- Необхідно розробити стратегії скринінгу на ВГС відповідно до епідеміологічної ситуації в регіоні, в ідеалі – в рамках національних планів (**A1**).
- ● Стратегія скринінгу на ВГС може включати скринінг серед осіб, що належать до груп ризику, тестування новонароджених, а також обстеження усієї популяції в районах із середнім та високим рівнем поширеності серологічних маркерів до ВГС (≥2-5%) (**B2**).
- Скринінг на ВГС-інфекцію повинен грунтуватися на виявленні антитіл до ВГС у сироватці або плазмі крові методом ІФА (**A1**).
- Скринінг шляхом виявлення антитіл до ВГС має бути запропонований разом з профілактичними заходами, доглядом і лікуванням (**A1**).
- Цільну кров у вигляді сухих плям крові можна використовувати для виявлення антитіл до ВГС як альтернативу сироватці або плазмі крові, отриманій шляхом венепункції. У центральній лабораторії цільну кров буде використано для ІФА (**A2**).
- ШТ з використанням сироватки, плазми, цільної крові, отриманої з пальця, або кревікулярної рідини (слини) можна виконувати замість класичного ІФА, що

проводиться безпосередньо в медичному закладі, для розширення доступу до скринінгу та збільшення доступності медичної допомоги (**A2**).

- Якщо було виявлено антитіла до ВГС, слід визначити наявність ВГС РНК або як альтернатива – core Ag ВГС (якщо аналіз на ВГС РНК недоступний та/або занадто дорогий) у сироватці або плазмі крові для виявлення пацієнтів з хронічною інфекцією (**A1**).
- Зразки цільної крові для сухих плям крові можуть бути використані в якості альтернативи сироватки чи плазми, отриманої шляхом венепункції для тестування на РНК ВГС після відправки у центральну лабораторію, де буде проводитися молекулярний аналіз (**A2**).
- У пацієнтів, у яких було виявлено ВГС-антитіла, слід проводити аналіз для виявлення ВГС РНК та сприяти скороченню часу між встановленням діагнозу та початком лікування (**B1**).
- Скринінговий аналіз на ВГС-антитіла може бути замінений аналізом на ВГС РНК з нижньою межею виявлення ≤1000 МО/мл (3,0 Log10 МО/мл) або аналізом на core Ag ВГС, якщо такі аналізи доступні і скринінгова стратегія з їх використанням виявиться економічно ефективною (**C2**).

Коментар робочої групи: *в настанові EASL 2018 відсутній алгоритм скринінгу, діаностики та лікувнаня, тому було вирішено додати фрагмент (Summary algorithm for the diagnosis, treatment and monitoring of chronic HCV infection in adults and adolescents) із настанови ВООЗ «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection» (2018).*

Короткий огляд поточних рекомендацій ВООЗ

Кого тестувати на інфекцію ВГС?

(Настанова з тестування 2017 р.) ***(3)***

1. Цілеспрямоване тестування найбільш вразливих груп населення. За будь-яких умов (незалежно від того, проводиться тестування у медичному закладі чи на рівні громади) рекомендовано пропонувати серологічне тестування на антитіла до ВГС[1] з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду наступним особам:

- дорослим та підліткам з популяцій, найбільш уражених інфекцією ВГС[2] (тобто особам, які є представниками популяції з високим рівнем серопревалентності ВГС, мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГС та/або дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування);
- дорослим, підліткам та дітям із клінічною підозрою на хронічний вірусний гепатит[3] (тобто особам з симптомами, ознаками, лабораторними маркерами вірусного гепатиту).

(Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)

[1] Це може включати комбіновані дослідження на антитіла/антигени четвертого покоління.

[2] Сюди входять особи з популяції з вищою серопревалентністю (наприклад, деякі мобільні/мігруючі групи населення з країн із високою/проміжною ендемічністю та певні популяції корінного населення) або особи, що мають в анамнезі контакт із вірусом чи дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування (наприклад, ЛВНІ, особи у в'язницях та інших закритих закладах, ЧСЧ та секс-працівники, а також діти матерів із хронічною інфекцією ВГС, особливо коінфікованих ВІЛ).

[3] Ознаки, які можуть вказувати на основну хронічну інфекцію ВГС, включають клінічні ознаки наявного захворювання печінки, а саме – цироз печінки, ГЦК або захворювання печінки, причини якого не з'ясовані, включаючи патологічні результати функціональних проб печінки або УЗД печінки поза межами норми.

Примітка. Періодичне повторне проведення тесту на визначення нуклеїнових кислот ВГС методом ПЛР (ТНК) слід розглядати в осіб, що мають постійний ризик інфікування або повторного інфікування.

2. Тестування загального населення. За умов, коли серопревалентність антитіл до ВГС у загальній популяції становить ≥2% або ≥5%[4], рекомендовано забезпечити проведення серологічного аналізу на ВГС в усіх дорослих із перенаправленням їх до отримання послуг з профілактики, лікування та догляду.

Підходи до загального тестування населення повинні передбачати використання наявних можливостей тестування на рівні громад, у медичних закладах, клініках з лікування ВІЛ або ТБ, закладах, що надають послуги з лікування наркотичної залежності, та жіночих консультаціях[5].
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

3. Тестування вікових когорт. Такий підхід можна застосовувати до певних вікових когорт, що мають більш високий ризик інфікування[6] порівняно із загальною популяцією, де спостерігають нижчі показники загальної поширеності захворювання.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Як проводити тестування щодо хронічної інфекції ВГС та здійснювати моніторинг відповіді на лікування?

(Настанова з тестування 2017 р.) *(3)*

1. Яке серологічне тестування використовувати? Для визначення серологічних даних щодо перенесеної у минулому або виявлення поточної інфекції у дорослих, підлітків та дітей (віком >18 міс)[7] рекомендовано проводити серологічне дослідження на ВГС (антитіла чи антитіла/антиген) із використанням швидкого діагностичного тесту (ШДТ) або лабораторного імунологічного дослідження[8], що відповідатиме мінімальним стандартам безпеки, якості та продуктивності[9] (з урахуванням як аналітичної, так і клінічної чутливості та специфічності).

В умовах обмеженого доступу до лабораторної інфраструктури і тестування та/або в групах населення, де доступ до швидкого тестування полегшить перехід до лікування та догляду, рекомендовано проводити ШДТ.
(Наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до помірної)

2. Стратегії проведення серологічного тестування. У дорослих та дітей віком старше 18 міс перед проведенням додаткового ТНК рекомендовано провести одне серологічне дослідження щодо первинного виявлення серологічних ознак перенесеної у минулому або виявлення поточної інфекції для підтвердження наявності вірусної інфекції.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

3. Виявлення вірусної інфекції

---

[4] Поріг серопревалентності ≥2% або ≥5% було визначено на підставі декількох опублікованих порогових значень середнього та високого рівнів серопревалентності. Поточне визначення порогу залежатиме від інших міркувань на рівні країни й епідеміологічного контексту.
[5] Планове дослідження щодо інфекції ВГС у вагітних жінок на сьогодні проводити не рекомендовано.
[6] Внаслідок наявності в анамнезі контактів із неперевіреними або неналежним чином перевіреними продуктами крові та/або низького рівня безпеки ін'єкцій.
[7] У дітей віком до 18 міс наявність інфекції ВГС може бути підтверджена лише шляхом проведення вірусологічних аналізів на виявлення РНК ВГС, оскільки трансплацентарні материнські антитіла залишаються у крові дитини до 18 міс, що робить результати серологічних аналізів недостовірними.
[8] Лабораторні імунологічні дослідження включають імуноферментний аналіз (ІФА), хемілюмінесцентний імуноаналіз (CLIA) та електрохемілюмінесцентний аналіз (ECL).
[9] Дослідження повинні відповідати мінімальним критеріям прийнятності за прекваліфікацією ВООЗ або органу державного контролю лікарських засобів щодо засобів для проведення діагностики *in vitro*. Всі засоби для проведення діагностики *in vitro* повинні використовуватися відповідно до інструкцій виробників і, за можливості, у місцях тестування, зареєстрованих у національній або міжнародній системі зовнішнього оцінювання якості.

- Безпосередньо після отримання результату серологічного дослідження на реактивні антитіла до ВГС в якості кращої стратегії діагностики вірусної інфекції рекомендовано використовувати кількісний або якісний ТНК для виявлення РНК ВГС.
  (Наполеглива рекомендація, помірна/низька якість доказових даних)
- Дослідження для виявлення ядерного антигену ВГС (p22), що має клінічну чутливість, співставну з ТНК, є альтернативою проведення ТНК для діагностики вірусної інфекції.
  (Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)[10]

4. Оцінювання відповіді на лікування ВГС. Для визначення результатів після завершення противірусного лікування, що тривало 12 або 24 тижні (тобто СВВ12 або СВВ24), слід використовувати ТНК для якісного або кількісного виявлення РНК ВГС.
(Умовна рекомендація, помірна/низька якість доказових даних)

Скринінг на вживання алкоголю та консультування для зниження середнього та високого рівня споживання алкоголю

(Настанова з лікування ВГС 2016 р.) ***(2)***

В осіб з інфекцією ВГС рекомендовано проводити оцінювання споживання алкоголю, після чого особам із середнім або високим рівнем вживання алкоголю слід пропонувати поведінкові втручання для зниження рівня споживання алкоголю.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

Визначення ступеня фіброзу та цирозу печінки

(Настанова з лікування ВГС 2016 р.) ***(2)***

В умовах обмежених ресурсів для виявлення фіброзу печінки рекомендовано використовувати APRI або FIB-4, уникаючи використання інших неінвазивних тестів, що потребують більшого обсягу ресурсів, зокрема еластографії або FibroTest.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

[10] Нижчий рівень аналітичної чутливості можна розглядати, якщо дослідження може підвищити доступ (тобто дослідження, яке можна провести у медичному закладі, або для якого підходить зразок сухої краплі крові (СКК)) та/або доступність. Виходячи з наявних даних, дослідження із порогом виявлення 3000 МО/мл або нижче може бути прийнятним та виявлятиме 95% осіб з вірусною інфекцією.

Загальний алгоритм діагностики, лікування та моніторингу хронічного ВГС у дорослих та підлітків

1. Серологічна діагностика

Обстеження на антитіла ANTI-HCV
Використовуйте швидкі діагностичні тести або лабораторний імуноферментний аналіз

Anti-HCV +	Anti-HCV –

2. Підтвердження інфікування

Перейдіть до додаткового обстеження

Використовуйте HCV РНК (якісний або кількісний) або HCV core antigen (cAg)

HCV РНК+ або cAg+	HCV РНК- або cAg-
HCV інфекція	відсутність HCV інфекції

3. Лікування Оцінка стану

Початок лікування
Перед початком лікування слід оцінити наступне:
• Оцінити фіброз печінки з використанням неінвазивних тестів, APRI, FIB-4 з метою визначення наявності цирозу
• Оцінити інші фактори для прийняття рішення про лікування (супутню патологію, вагітність, потеційну взаємодію лікарських засобів)

≥18 років без цирозу
• Софосбувір/велпатасвір 12 тижнів
• Софосбувір /даклатасвір 12 тижнів
• Глекапревір/пібрентасвір 8 тижнів*

≥18 років з компенсованим цирозом
• Софосбувір /велпатасвір 12 тижнів
• Глекапревір/пібрентасвір 12 тижнів*
• Софосбувір /даклатасвір 24 тижні
• Софосбувір /даклатасвір 12 тижнів**

Підлітки (12–17 років)***
• Софосбувір /леділасвір 12 тижнів для генотипів 1, 4, 5 та 6
• Софосбувір /рибавірин 12 тижнів для генотипу 2
• Софосбувір /рибавірин 24 тижнів для генотипу 3

4. Моніторинг

- **Оцінка лікування**: стійка вірусологічна відповідь (SVR) на 12 тижні після завершення лікування (HCV РНК SVR, якісне чи кількісне визначення нуклеїнової кислоти [NAT])
- **Виявлення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК)** у пацієнтів із цирозом (кожні 6 місяців) шляхом проведення УЗД або визначення альфафетопротеїну

***** Особи з генотипом 3 ВГС, які раніше лікувалися інтерфероном та/або рибавірином повинні лікуватися впродовж 16 тижнів.
****** Може розглядатися в країнах, в яких відома інформація про розподіл генотипів і поширеність генотипу 3 не перевищує 5%.
******* Лікування підлітків в даний час все ще потребує генотипування для обрання схеми лікування.

Коментар робочої групи: *робоча група вважає, що одноразове тестування на хронічний ВГС в Україні має відповідати рекомендаціям настанови AASLD/IDSA «HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C» (2019).*

AASLD/IDSA «HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C» (2019)

Рекомендації щодо одноразового тестування на ВГС	
Рекомендація	Градація
Одноразове планове тестування на ВГС рекомендується для всіх осіб у віці 18 років і старше.	I, B
Одноразове тестування на ВГС необхідно проводити для всіх осіб молодше 18 років, поведінкові практики, умови або обставини життя яких, пов’язані з підвищеним ризиком зараження ВГС.	I, B
Необхідно пропонувати періодичне повторне тестуванням на ВГС усім людям поведінкові практики, умови або обставини життя яких, пов’язані з підвищеним ризиком зараження ВГС.	IIa, C
Рекомендується застосовувати щорічне тестування на ВГС усіх осіб, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом, та чоловіків з ВІЛ-інфекцією, які практикують незахищений секс із чоловіками	IIa, C

Поведінкові ризики

- Вживання наркотиків ін'єкційним шляхом (поточне або коли-небудь у минулому, навіть ті, хто вживав наркотики ін'єкційним шляхом лише один раз)
- Інтроназальне вживання заборонених препаратів
- Чоловіки, які мають сексуальні контакти з чоловіками (ЧСЧ)

Ризикова експозиція

- Особи, які перебувають або коли-небудь перебували на тривалому гемодіалізі
- Особи, які зазнали черезшкірну/парентеральну експозицію в нерегульованих умовах
- Медичні працівники, працівники швидкої медичної допомоги та служби громадської безпеки, які зазнали травмування голкою, гострими предметами або експозиції до інфікованої ВГС крові через слизову оболонку
- Діти, народжені інфікованими ВГС жінками
- Особи, які коли-небудь перебували в ув’язненні
- Особи, яким у минулому робили переливання крові або трансплантацію органів, в тому числі особи, які:
    - Були поінформовані про те, що вони отримали кров від донора, який пізніше за результатами тесту виявився ВГС-позитивними
    - Отримали кров або компоненти крові, або трансплантати органів до липня 1992 року
    - Отримали концентрати фактора згортання крові, виготовлені до 1987 року
- Особи, які коли-небудь перебували в ув'язненні

Ризики, пов’язані з умовами та обставинами

- ВІЛ-інфекція
- Сексуально активні особи, які збираються розпочати перед експозиційну профілактику ВІЛ
- Нез’ясована етіологія хронічного захворювання печінки та/або хронічного гепатиту, у т.ч. підвищені рівні АЛТ
- Донори паренхіматозних органів (органи від померлих та живих донорів) та реципієнти паренхіматозних органів

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018»

ЦІЛІ ЛІКУВАННЯ ВГС-ІНФЕКЦІЇ

Метою терапії є ліквідація ВГС-інфекції задля: (1) запобігання ускладненням захворювань печінки та позапечінковим розладам, пов'язаним з ВГС–інфекцією, у тому числі некротичному запаленню печінки, фіброзу, цирозу печінки, декомпенсованому цирозу, ГЦК, тяжким позапечінковим проявам і смерті; (2) поліпшення якості життя пацієнтів і ліквідація стигми; (3) запобігання наступній передачі вірусу.

Кінцевою точкою терапії є досягнення СВВ, що визначається як відсутність ВГС РНК у сироватці або плазмі крові через 12 (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після закінчення лікування. Оцінка відбувається за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤15 МО/мл. Як СВВ12, так і СВВ24 були прийняті регуляторними органами в Європі та США як кінцеві точки терапії, враховуючи те, що їх узгодженість становить >99%.[38]

У регіонах, де чутливі тест-системи для виявлення ВГС РНК недоступні та/або занадто дорогі, для оцінки вірусологічної відповіді можна використовувати якісні аналітичні системи з нижньою межею виявлення ≤1000 МО/мл (3,0 Log_{10} МО/мл); у цьому випадку відповідь на лікування слід оцінювати через 24 тижні після завершення лікування (СВВ24).

Довгострокові дослідження зі спостереженням за пацієнтами продемонстрували, що СВВ відповідає остаточному подоланню ВГС-інфекції у переважній більшості випадків.[39]

Визначення core Ag ВГС через 24 тижні після завершення лікування може бути використано як альтернатива аналізу на ВГС РНК, для того щоб визначити СВВ24, відповідно, у пацієнтів, у яких було виявлено core Ag до початку лікування.[23, 24, 26, 40]

У пацієнтів з вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR відповідає стадії F3) і цирозом печінки (F4) СВВ асоціюється зі зменшенням частоти декомпенсації захворювання, а також зменшенням, однак не повною ліквідацією, ризику розвитку ГЦК.[8] Таким чином, необхідно продовжити стежити за цими пацієнтами щодо виникнення ГЦК.

Коментар робочої групи: *для оцінки відповіді на противірусне лікування та прогнозування досягнення СВВ «+» – робоча група вважає за доцільне оцінювати також вірусне навантаження на 4-му та 12-му тижнях лікування.*

Рекомендації

- Метою терапії є елімінація ВГС-інфекції для: (1) запобігання ускладненням захворювань печінки та позапечінковим розладам, пов'язаним з ВГС-інфекцією, зокрема некротичному запаленню печінки, фіброзу, цирозу печінки, декомпенсації цирозу, ГЦК, тяжким позапечінковим проявам і смерті; (2) поліпшення якості життя пацієнтів і ліквідації стигми; (3) запобігання наступній передачі вірусу (**A1**).
- Кінцевою точкою терапії є відсутність ВГС РНК у сироватці або плазмі крові через 12 (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після закінчення лікування, визначена за допомогою чутливої тест–системи (нижня межа для виявлення ≤15 МО/мл) (**A1**).
- Відсутність core-Ag ВГС через 24 тижні після завершення лікування (СВВ24) може бути використана як альтернативна кінцева точка терапії у пацієнтів, у яких було виявлено core Ag до початку лікування, якщо аналізи на ВГС РНК недоступні та/або занадто дорогі (**A1**).
- Відповідь на лікування слід оцінювати через 24 тижні після завершення лікування у регіонах, де чутливі тест-системи для виявлення ВГС РНК недоступні та/або занадто дорогі, для оцінки вірусологічної відповіді можна використовувати якісні аналітичні системи з нижньою межею виявлення ≤1000 МО/мл (3,0 Log_{10} МО/мл) (**B1**).

- У пацієнтів з вираженим фіброзом і цирозом печінки слід продовжити спостереження після досягнення СВВ, оскільки ризик розвитку ГЦК зменшується, однак не зникає повністю (**A1**).

ПОПЕРЕДНЯ ТЕРАПЕВТИЧНА ОЦІНКА

Необхідно оцінити тяжкість захворювання печінки, а також слід визначити базові вірусологічні параметри, які будуть корисними для підбору терапії.

Пошук інших причин захворювання печінки

Слід систематично досліджувати інші можливі причини хронічного захворювання печінки або фактори, які можуть впливати на перебіг або прогресування захворювання печінки. Усіх пацієнтів слід обстежити щодо інших вірусів, що передаються через кров, зокрема вірусу гепатиту В (ВГВ) і вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Пацієнтам, які не були вакциновані, слід запропонувати вакцинацію проти ВГВ та вірусу гепатиту А (ВГА). Необхідно оцінювати рівень споживання алкоголю, та провести консультування щодо скорочення вживання алкоголю для тих пацієнтів, які мають таку проблему. Окрім того, ВГС може спричиняти розвиток різноманітних позапечінкових проявів, які необхідно враховувати під час лікування пацієнтів, інфікованих ВГС. Таким чином, необхідно провести оцінку наявності можливих супутніх захворювань, зокрема алкоголізму, серцево-судинних захворювань, порушень функції нирок, автоімунних розладів, генетичних або метаболічних захворювань печінки (наприклад, генетично-зумовлений гемохроматоз, цукровий діабет або ожиріння) і можливість медикаментозно-індукованої гепатотоксичності.

Оцінка тяжкості захворювання печінки

До початку лікування необхідно провести оцінку тяжкості захворювання печінки. Особливо важливим є виявлення пацієнтів з цирозом печінки (за шкалою METAVIR F4) або розвиненим (септальним) фіброзом (за шкалою METAVIR F3), оскільки вибір схеми лікування, а також прогноз після проведеного лікування залежить від стадії фіброзу. Не потрібно оцінювати стадію фіброзу у пацієнтів з клінічними ознаками цирозу. У пацієнтів з цирозом слід оцінити прояви портальної гіпертензії, у тому числі варикозного розширення вен стравоходу. Необхідно кожні 6 місяців після завершення лікування обстежувати пацієнтів з вираженим фіброзом і цирозом печінки щодо ГЦК. Оскільки у пацієнтів із вираженим фіброзом рівень АЛТ може бути в межах норми при кількаразовому визначенні рівня трансфераз, необхідно проводити оцінку тяжкості захворювання незалежно від рівня АЛТ.

При хронічному гепатиті С для оцінки тяжкості захворювання печінки до початку лікування слід застосовувати неінвазивні методи діагностики замість біопсії печінки. Визначення щільності печінки можна використовувати для оцінки фіброзу та наявності портальної гіпертензії у пацієнтів з хронічним гепатитом С. Слід враховувати фактори, які можуть негативно впливати на проведення обстеження, такі як, наприклад, ожиріння, високий рівень АЛТ тощо. Також можна використовувати добре вивчені біомаркери фіброзу. Як визначення щільності печінки, так і біомаркери успішно використовують для встановлення цирозу або відсутності фіброзу, але вони менш точні при визначенні проміжних стадій фіброзу.[41] Показники неінвазивних маркерів на основі яких встановлюють стадії фіброзу у пацієнтів з хронічним гепатитом С до початку лікування, продемонстровано в таблиці 2.[42–47] У країнах з низьким і середнім рівнем доходу, а також у місцях, де лікування проводиться поза межами спеціалізованих клінік, тести для визначення індексу співвідношення рівня аспартатамінотрансферази (далі – АСТ) до тромбоцитів (APRI) та фіброзу (FIB-4), як правило, доступні, прості у виконанні та дешеві, а отримані з їх допомогою дані достатньо достовірні. Неінвазивні методики не слід використовувати для визначення стадії фіброзу після проведення лікування, оскільки вони недостовірні на даному етапі.

Комбінація біомаркерів крові або комбінація вимірювання щільності печінки та аналізів крові підвищують точність обстеження.[48, 49] Біопсія печінки може знадобитися у випадках, коли відомо або існує підозра, що захворювання має змішану етіологію (наприклад, метаболічний синдром, алкоголізм або автоімунна патологія).

Коментар робочої групи: *гістологічне дослідження пунктатів печінки за шкалою оцінок METAVIR є найбільш інформативним та об'єктивним, що дозволяє окремо враховувати як ступінь запалення, так і ступінь розвитку фіброзу печінки. В Україні проводиться, проте через інвазивність, високу вартість (більше 2000 грн, за даними клініки «Оберіг») і для спрощення підходів до діагностики пацієнтів із ВГ, даний метод рекомендований не на перших етапах обстеження.*

Останніми роками виявлено недоліки біопсії, результатом цього стала поява неінвазивних методів оцінки фіброзу у пацієнтів з ХГС, що включають всебічний аналіз. Вони включають біохімічні маркери та визначення індексу APRI та FIB-4. За наявності ресурсів проводиться еластографія чи FibroTest. Еластографія чи FibroTest призначаються також у випадках коли результати APRI та FIB-4 потрапляють в «сіру зону» (для APRI це значення в межах 0,3–1,5, для FIB-4 значення в межах 1,3–2,67).

Рекомендації

- Необхідно оцінити вплив коморбідних станів на перебіг захворювання печінки, а також запровадити відповідні коригувальні заходи (**A1**).
- Тяжкість захворювання печінки необхідно оцінити до початку лікування (**A1**).
- Слід виявляти пацієнтів з цирозом печінки, оскільки необхідно коригувати їх схему лікування і обов'язково продовжувати спостереження за ними після завершення лікування щодо ГЦК (**A1**).
- Після завершення лікування також потрібно проводити спостереження за пацієнтами з вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR F3) щодо ГЦК (**B1**).
- Попередньо необхідно оцінити ступінь фіброзу печінки за допомогою неінвазивних методів, біопсія печінки проводиться у окремих випадках або тоді, коли можливі додаткові етіологічні фактори (**A1**).
- Необхідно оцінити функцію нирок (креатинін/швидкість клубочкової фільтрації (далі – ШКФ) (**A1**).
- Якщо виявлено відповідні симптоми, слід ідентифікувати поза-печінкові прояви ВГС–інфекції (**A1**).
- Пацієнтам, які раніше не були вакциновані, необхідно запропонувати вакцинацію проти ВГВ та ВГА (**A1**).

Таблиця 2. Показники маркерів, одержаних за допомогою неінвазивних методик, для оцінки ступеня фіброзу, у тому числі F3 (виражений фіброз) та F4 (цироз).

Тест	Стадія фіброзу	Кількість пацієнтів	Точка відсічки (cutoff)	Площа під ROC-кривою	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV	Посилання
FibroScan®	F3	560 ВГС-позитивних	10 кПа[a]	0,83	72%	80%	62 %	89 %	42
	F4	1855 ВГС–позитивних	13 кПа[a]	0,90–0,93	72–77%	85–90%	42-56 %	95-98 %	42, 44, 47
ARFI (VTQ®)	F3	2691 (в тому числі 1428 ВГС-позитивних)	1,60-1,27 м/с	0,94 (95% ДІ 0,91-0,95)	84% (95% ДІ 80-88%)	90% (95% ДІ 86-92%)	-	-	46

Тест	Стадія фіброзу	Кількість пацієнтів	Точка відсічки (cutoff)	Площа під ROC-кривою	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV	Посилання
	F4	2691 (в тому числі 1428 ВГС-позитивних)	2,19-2,67 м/с	0,91 (95% ДІ 0,89-0,94)	86% (95% ДІ 80-91%)	84% (95%ДІ 80-88%)	-	-	46
Aixplorer®	F3	379 ВГС-позитивних	9 кПа[a]	0,91	90% (95% ДІ 72-100%)	77% (95% ДІ 78-92%)	-	-	45
	F4	379 ВГС-позитивних	13 кПа[a]	0,93	86% (95% ДІ 74-95%)	88% (95% ДІ 72-98%)	-	-	45
Fibrotest®	F4	1579 (в тому числі 1295 ВГС-позитивних)	0,74	0,82-0,87	63-71%	81-84%	39-40	93-94	44, 47
FIB-4	F4	2297 ВГС-позитивних	1-45[b]	0,87* (0,83-0,92)	90%	58%	-	-	43
			3,25[b]		55%	92%			
APRI	F4	16694 ВГС-позитивних	1,0[b]	0,84* (0,54-0,97)	77%	75%	-	-	43
			2,0[b]		48%	94%			

APRI – індекс відношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів; ARFI – acoustic radiation force impulse; FIB-4 – фіброз стадії 4; NPV – прогностичне значення негативного результату; PPV – прогностичне значення позитивного результату.
[a] Шкали з граничними показниками щільності печінки (у кПа) відрізняються для FibroScan® та Aixplorer®.
[b] Існує два граничних показники для FIB–4 та APRI, відповідно, з їх власними чутливістю та специфічністю.
* Медіана (діапазон)

Якісні/кількісні аналізи на ВГС РНК або core Ag ВГС

Якісне/кількісне визначення ВГС РНК у сироватці або плазмі крові призначене для пацієнтів, які отримують противірусне лікування. Визначення ВГС РНК повинно проводитися за допомогою достовірного чутливого аналізу, рівні РНК ВГС повинні бути виражені в МО/мл.
Якісний та кількісний аналіз на виявлення core Ag ВГС за допомогою ІФА може бути виконаний, коли тести на РНК ВГС недоступні і/або занадто дорогі. Визначення рівня core Ag ВГС повинно виконуватися за допомогою достовірного аналізу і відображати рівні антигену в моль/л.

Визначення генотипу ВГС

Зважаючи на попередній досвід лікування та наявність цирозу печінки, для того щоб підібрати лікування та визначити його тривалість, необхідне визначення генотипу ВГС, у тому числі субтипу 1-го генотипу (1a або 1b). Генотипування/субтипування слід виконувати за допомогою аналізу, який дає змогу точно розрізнити субтипи 1a та 1b, тобто аналізу, в якому використовується 5’ нетрансльована ділянка плюс частина іншої ділянки геному, як правило, та, що кодує core Ag або ділянки, що кодують NS5B (не структурний білок 5B).[50] Найбільш

широко використовується метод, що грунтується на зворотній гібридизації за допомогою аналізу з використанням олігонуклеотидних зондів. Незабаром також буде доступним аналіз на основі глибокого секвенування.[51]

У зв'язку з наявністю пангенотипних схем лікування гепатиту С, можливо проводити лікування пацієнтів без ідентифікації генотипу та субтипу ВГС. Така можливість буде особливо корисною у регіонах, де вірусологічні тести недоступні, або їх вартість перевищує вартість противірусного лікування, або для спрощення терапії в інших регіонах, для того щоб збільшити доступність медичної допомоги.

Аналізи для визначення резистентності ВГС

Немає стандартизованих обстежень для визначення стійкості ВГС до лікарських засобів (далі – ЛЗ) у вигляді спеціальних наборів, які можна було б придбати. Перевірка резистентності переважно полягає у внутрішньолабораторних методиках, що грунтуються на популяційному секвенуванні (секвенування за методом Sanger) або глибокому секвенуванні.[52] Такі тести доступні лише в обмеженій кількості лабораторій в Європі та ще кількох місцях у світі. Аналіз на резистентність ВГС може бути технічно складним, зокрема, для інших генотипів, окрім 1 та 4, а параметри наявних внутрішньолабораторних аналізів значно відрізняються. Комплект для виконання аналізу на основі вивчення глибокого секвенування в даний час перебуває на етапі розробки.

Доступність достовірного тесту на резистентність ВГС обмежена, немає єдиної думки щодо техніки виконання, інтерпретації та звітності про результати цих тестів. Крім того, на даний час існують високоефективні методи лікування пацієнтів зі встановленою до лікування резистентністю вірусу. Таким чином, не рекомендовано виконувати систематичне тестування на резистентність ВГС до початку лікування противірусними ЛЗ прямої дії у пацієнтів, які раніше не отримували жодних ЛЗ для лікування ВГС.[53]

Поточні рекомендації EASL пропонують використовувати схеми лікування, які не потребують проведення будь-яких аналізів на резистентність вірусу до початку лікування ЛЗ першої лінії. Відповідно до Рекомендацій EASL щодо лікування гепатиту С редакції 2016, у тих регіонах, де такі схеми лікування недоступні або не відшкодовуються, а лікарі мають доступ до достовірних тестів на резистентність, для прийняття рішень щодо лікування можна керуватися результатами цих аналізів.[54]

Рекомендації

- Якісне/кількісне визначення ВГС РНК у сироватці або плазмі крові повинно проводитися за допомогою чутливого аналізу з нижньою межею виявлення ≤15 МО/мл (**A1**).
- У країнах з низьким і середнім рівнем доходу, а також за певних умов, у країнах з високим рівнем доходу, може використовуватися якісний аналіз на ВГС РНК з нижньою межею виявлення ≤1000 МО/мл, якщо більш чутливі кількісні аналізи недоступні і/або занадто дорогі (**B1**).
- Якщо аналіз на ВГС РНК недоступний та/або занадто дорогий, може бути використано якісне/кількісне виявлення core Ag ВГС як сурогатного маркера реплікації вірусу методом ІФА (**A1**).
- Для того щоб підібрати лікування та його тривалість, окрім інших параметрів до початку терапії слід визначити генотип ВГС, у тому числі субтип 1-го генотипу (1a або 1b) (**A1**).
- Може бути призначено пангенотипну схему лікування гепатиту С у пацієнтів без ідентифікації генотипу та субтипу ВГС у тих регіонах, де генотипування є недоступним або занадто дорогим, а також для того, щоб полегшити доступність лікування (**B1**).
- Виконання аналізів на резистентність ВГС до початку лікування не рекомендується (**B1**).
- Відповідно до Рекомендацій EASL щодо лікування гепатиту С редакції 2016 р., у тих регіонах, де доступні лише схеми лікування, що потребують попереднього визначення резистентності вірусу, а лікарі мають доступ до достовірних тестів, які визначають резистентність вірусу до інгібіторів NS5A (охоплюючи амінокислоти з 24 до 93), для прийняття рішень щодо лікування можна керуватися результатами цих аналізів (**B2**).

ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ТЕРАПІЇ

Протипоказань до лікування противірусними ЛЗ прямої дії небагато. Використання певних ЛЗ, які індукують цитохром P450 (CYP)/P–глікопротеїн (P–gp) (такі як карбамазепін та фенітоїн), протипоказане у всіх схемах лікування через ризик значного зменшення концентрації противірусних ЛЗ, а тому, відповідно, високий ризик неефективності лікування. Про інші протипоказання, пов'язані з ЛЗ, йдеться нижче. Схеми лікування, що включають інгібітори протеази NS3–4A, такі як потенційовані за допомогою ритонавіру паритапревір, гразопревір, глекапревір або воксілапревір, не повинні використовуватися у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, B або C за Чайлдом-П'ю, через істотне підвищення концентрації інгібіторів протеаз у цих пацієнтів та пов'язаний з цим ризик токсичності.

Софосбувір слід використовувати з обережністю у хворих з вираженою нирковою недостатністю (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2), якщо немає альтернативного варіанту лікування, оскільки фармакокінетика та безпека метаболітів софосбувіру у пацієнтів з тяжкою дисфункцією нирок усе ще встановлюється.

Рекомендації

- Використання ЛЗ, які індукують цитохром P450 (CYP)/P-глікопротеїн (P-gp) (такі як карбамазепін та фенітоїн), протипоказано у всіх схемах лікування через ризик значного зменшення концентрації противірусних ЛЗ (**A1**).
- Схеми лікування, що містять інгібітори протеаз, не повинні використовуватися у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, класу B або C за Чайлдом–П'ю, а також у пацієнтів з епізодами декомпенсації захворювання в минулому (**A1**).
- У пацієнтів з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2 софосбувір слід використовувати лише у випадках, якщо немає альтернативного варіанту лікування, який був затверджений для застосування у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (**B1**)

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ: КОМУ СЛІД ПРИЗНАЧАТИ ЛІКУВАННЯ?

Усі ВГС-інфіковані пацієнти («наївні» та із досвідом лікування), які бажають лікуватися і не мають протипоказань до лікування, повинні отримувати лікування.

Можливість термінового лікування слід розглядати у пацієнтів з вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR F2 або F3) або цирозом печінки (за шкалою METAVIR F4), у тому числі з декомпенсованим цирозом печінки; пацієнтів з клінічно вираженими позапечінковими проявами (наприклад, у випадку безсимптомного васкуліту, пов'язаного з ВГС-кріоглобулінемією, нефропатії, пов'язаної з ВГС-імунними комплексами і неходжкінською B-клітинною лімфомою); пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації печінки; пацієнтів з ризиком швидкого розвитку захворювання печінки внаслідок супутніх захворювань (реципієнти трансплантатів інших органів, окрім печінки, або стовбурових клітин, ВГВ-коінфекція, цукровий діабет); а також осіб, які належать до групи ризику щодо передачі ВГС (люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом (далі – ЛВІН), чоловіки, які мають статеві стосунки з чоловіками (далі – ЧСЧ), жінки репродуктивного віку, які планують вагітність, пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, ув'язнені особи. ЛВІН та ЧСЧ повинні знати про ризик реінфікування і застосовувати профілактичні заходи після успішного лікування.

Пацієнтам з декомпенсованим цирозом, які мають показання до трансплантації печінки з оцінкою за шкалою MELD ≥18-20, перш за все необхідна трансплантація печінки з наступним противірусним лікуванням, тому що ймовірність значного покращення функції печінки та виключення пацієнта з переліку пацієнтів, яким необхідна трансплантація, є низькою.[55–60] Однак пацієнтам з оцінкою за шкалою MELD ≥18-20 та ймовірною тривалістю очікування трансплантації більше ніж 6 міс може бути призначено лікування ВГС.

Лікування, як правило, не рекомендовано пацієнтам з обмеженою очікуваною тривалістю життя у зв'язку із супутніми захворюваннями, які не пов'язані з печінкою.

Коментар робочої групи: *в Україні до груп ризику щодо інфікування ВГС входять:*

- *реципієнти крові, її препаратів та тканин;*

- *споживачі наркотиків ін'єкційним шляхом (зараз або колись, включаючи тих, хто вживав наркотики ін'єкційним шляхом хоча б один раз);*
- *споживачі інтраназальних наркотиків;*
- *чоловіки, що мають секс з чоловіками;*
- *пацієнти, які перебувають на гемодіалізі;*
- *особи, які мали маніпуляції пов'язані з контактом з кров'ю та порушенням цілісності шкіри в медичних та немедичних закладах, у випадку якщо є підозра щодо недотримання заходів з інфекційного контролю коли протягом року особа отримувала стоматологічні втручання чи хірургічні маніпуляції або у випадках коли протягом року особа отримувала стоматологічні втручання чи хірургічні маніпуляції пов'язані із контактом з кров'ю більше 1 разу;*
- *особи, які перебували у місцях позбавлення волі;*
- *медичні працівники та інші працівники, які у зв'язку із виконанням службових обов'язків мали порізи, уколи предметами, які містять сліди крові, чи інший контакт з інфікованою ВСГ кров'ю чи рідинами,*
- *донори крові;*
- *особи, які живуть з ВІЛ.*

Рекомендації

- Лікування рекомендується для усіх пацієнтів з ВГС, у тому числі пацієнтів, які раніше не отримували лікування, а також тих, хто не досягнув СВВ після попереднього лікування (**A1**).
- Можливість термінового лікування слід розглядати у пацієнтів з вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR F2 або F3) або цирозом печінки (за шкалою METAVIR F4), у тому числі декомпенсованим цирозом печінки; пацієнтів з клінічно вираженими позапечінковими проявами (наприклад, у випадку безсимптомного васкуліту, пов'язаного з ВГС-кріоглобулінемією, нефропатії, пов'язаної з ВГС-імунними комплексами і неходжкінської В-клітинної лімфоми); пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації печінки; пацієнтів з ризиком швидкого розвитку захворювання печінки внаслідок супутніх захворювань (реципієнти інших трансплантатів органів, окрім печінки, або стовбурових клітин, ВГВ-коінфекція, цукровий діабет); а також осіб, які належать до групи ризику щодо передачі ВГС (ЛВІН, ЧСЧ, жінки репродуктивного віку, які планують вагітність, пацієнти, що перебувають на гемодіалізі, ув'язнені особи) (**A1**).
- Пацієнтам з декомпенсованим цирозом, які мають показання до трансплантації печінки з оцінкою за шкалою MELD ≥18-20, перш за все необхідна трансплантація печінки з наступним противірусним лікуванням (**B1**).
- Якщо час очікування трансплантації печінки перевищує 6 міс, пацієнтам з декомпенсованим (за шкалою Чайлда-П'ю B або C) цирозом печінки та оцінкою за шкалою MELD ≥18-20 можна призначати лікування до трансплантації, хоча клінічна ефективність лікування у цих пацієнтів не була точно встановлена (**B2**).
- Лікування, як правило, не рекомендовано для пацієнтів з обмеженою очікуваною тривалістю життя у зв'язку з супутніми захворюваннями, які не пов'язані із захворюваннями печінки (**B2**).

НАЯВНІ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ В ЄВРОПІ В 2018 РОЦІ

Лікарські засоби (ЛЗ) для лікування ВГС, які наразі є доступними в Європі, перераховані у цьому параграфі та у Таблиці 3. У них представлені відомі фармакокінетичні профілі ЛЗ та їх взаємодія з іншими медикаментами. Детальніший опис взаємодій ЛЗ наведений у Таблиці 4A–G та на сайті www.hep–druginteractions.org, де представлений загальний опис понад 700 ЛЗ. Для отримання додаткової інформації про окремі ППЛД зверніться до Резюме характеристик продукту.

Софосбувір

Софосбувір слід вживати у дозі 400 мг (одна таблетка) один раз на день незалежно від прийому їжі. Приблизно 80% софосбувіру виводиться нирками, тоді як 15% виділяється з фекаліями. Більша частина дози софосбувіру, виявлена в сечі, – це метаболізм нуклеотидів GS–331007

внаслідок дефосфорилювання (78%), тоді як 3,5% відновлюється як софосбувір. Нирковий кліренс – основний шлях виведення GS–331007, причому значна частина активно секретується. Тому, на даний час не існує рекомендацій щодо дози софосбувіру для пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м^2) або з термінальною стадією ниркової недостатності через високий рівень експозиції (до 20 разів) GS–331007. Проте існують докази щодо безпечного використання схеми лікування на основі софосбувіру у пацієнтів з ШКФ <30мл/хв/1,73 м^2, у тому числі пацієнтів на гемодіалізі.[61] Експозиція софосбувіру не помітно змінюється у пацієнтів з легкою формою ниркової недостатності, але вона збільшується у 2,3 рази у пацієнтів з нирковою недостатністю середньої важкості.

Софосбувір добре переноситься протягом від 12 до 24 тижнів прийому. Найбільш поширені побічні реакції (далі – ПР) (≥20%), що спостерігалися при прийомі рибавірину, були втома та головний біль. Також спостерігалося незначне підвищення креатинкінази, амілази та ліпази без клінічного впливу.

Софосбувір не метаболізується цитохромом P450, але транспортується за допомогою P-gp. ЛЗ, що є сильними індукторами P-gp, суттєво знижують концентрацію софосбувіру в плазмі та можуть призвести до зниження терапевтичного ефекту. Таким чином, софосбувір не слід застосовувати разом з відомими індукторами P-gp, такими як рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн чи звіробій. Інші потенційні взаємодії можуть спостерігатися з рифабутином, рифентином і модафінілом. У дослідженнях із застосуванням таких антиретровірусних ЛЗ як емтрицитабін, тенофовір, рилпівірин, ефавіренц, дарунавір/ритонавір та ралтегравір, а також інших антиретровірусних ЛЗ, не спостерігалося жодних суттєвих взаємодій.

Схеми із застосуванням софосбувіру протипоказані пацієнтам, які лікуються антиаритмічним аміодароном через ризик аритмії, що потенційно загрожує життю. Є дані, що брадикардія спостерігалася протягом від декількох годин до декількох днів після початку вживання ППД, однак випадки спостерігались протягом 2 тижнів після ініціації лікування ВГС. Механізм взаємодії та роль інших ЛЗ (наприклад, β–блокаторів) залишається незрозумілим, хоча пропонувався ряд потенційних механізмів, що включають інгібіцію P–gp, зміщення/заміну білкового зв'язування та прямий ефект софосбувіру та/або інших ППД на кардіоміоцити або іонні канали. Токсичність, ймовірно, є результатом комбінації механізмів. Через тривалий період напіввиведення аміодарону взаємодія можлива протягом декількох місяців після припинення його вживання. Якщо пацієнт не має серцевого кардіостимулятора, рекомендується почекати 3 місяці після припинення прийому аміодарону перед тим, як розпочати лікування на основі софосбувіру. Існує ймовірність того, що схеми із застосуванням софосбувіру без аміодарону теж сприяють розвитку кардіотоксичності, утім це залишається спірним питанням. За відсутності конкретних даних про взаємодію ЛЗ, слід обережно застосовувати антиаритмічні ЛЗ, крім аміодарону.

Софосбувір і ледіпасвір

Софосбувір і ледіпасвір доступні як комбінація двох ЛЗ з фіксованою дозою, що містять 400 мг софосбувіру та 90 мг ледіпасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінації – одна таблетка, що приймається перорально один раз у день незалежно від прийому їжі. Біліарна екскреція є основним шляхом виведення незміненого ледіпасвіру, а ренальна є незначною (і становить приблизно 1%), тоді як софосбувір в основному виводиться нирками, як зазначено вище. Після початку прийому софосбувіру/ледіпасвіру середній період напіввиведення софосбувіру та його предомінантного метаболіту GS–331007 склав 0,5 та 27 годин, відповідно. Ні софосбувір, ні ледіпасвір не є субстратами транспортерів печінкового захвату; GS–331007 не є субстратом для ниркових транспортерів.

Таблиця 3. Препарати прямої противірусної дії (ППД), наявні в Європі у 2018 році і рекомендовані у цій настанові.

ЛЗ	Форма	Дозування
Пангенотипні ЛЗ/комбінація		

ЛЗ	Форма	Дозування
Софосбувір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру	Одна таблетка раз на день
Софосбувір/велпатасвір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру і 100 мг велпатасвіру	Одна таблетка раз на день
Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру, 100 мг велпатасвіру і 100 мг воксілапревіру	Одна таблетка раз на день
Глекапревір/пібрентасвір	Таблетки, що містять 100 мг глекапревіру та 40 мг рібрентасвіру	Три таблетки раз на день
Специфічні для генотипу ЛЗ або комбінація ЛЗ		
Софосбувір/ледіпасвір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру і 90 мг ледіпасвіру	Одна таблетка раз на день
Омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Таблетки, що містять 75 мг паритапревіру, 12,5 мг омбітасвіру та 50 мг ритонавіру	Дві таблетки раз на день
Дасабувір	Таблетки, що містять 250 мг дасабувіру	Одна таблетка двічі на день (зранку та ввечері)
Гразопревір/елбасвір	Таблетки, що містять 100 мг гразопревіру та 50 мг ельбасвіру	Одна таблетка раз на день
ППД – противовірусний препарат прямої дії; ВГС – вірус гепатиту С.		

***Коментар робочої групи**: в Україні застосування лікарських засобів регламентоване Законом України «Про лікарські засоби», Законом України «Про захист прав споживачів», наказом МОЗ України від 26.07.2013 № 651. Відповідно до нормативно-правової бази, лікарський засіб слід застосовувати відповідно до інструкції до медичного застосування.*

Станом на 01.10.2020р. в Україні комбіновані лікарські засоби софосбувір/велпатасвір/воксілапревір (АТС-код J05AP56), гразопревір/ельбасвір (АТС-код: J05AP54) не зареєстровано.

Таблиця 4А. Взаємодія між ППД та антиретровірусними ЛЗ

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
НІЗТ	Абакавір	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Емтрицитабін	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Ламівудин	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Тенофовір дизопроксил фумарат	♦	■	■	♦	♦	■	♦
	Тенофовір алафенамід	♦	♦	♦	■	♦	■	♦
ННІЗТ	Ефавіренц	♦	■*	●	●	●	●	●
	Етравірин	♦	♦	●	●	●	●	●
	Невірапін	♦	♦	●	●	●	●	●
	Рилпівірин	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Ін ріб	Атазанавір/ ритонавір	♦	♦*	♦*	■	●	●	●
	Атазанавір/ кобіцистат	♦	♦*	♦*	●	●	●	●

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
	Дарунавір/ритонавір	♦	♦*	♦*	■	●	■*	●
	Дарунавір/кобіцистат	♦	♦*	♦*	●	●	♦*	●
	Лопінавір/ритонавір	♦	♦	♦*	●	●	●	●
Інгібітори інтегрази	**Долутегравір**	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Елвітегравір/кобіцистат/емтріцитабін/тенофовір дизопроксил фумарат	♦	■*	■*	●	●	■*	♦
	Елвітегравір/кобіцистат/емтріцитабін/тенофовір алафенамід	♦	♦	♦	●	●	♦	♦
	Маравірок	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Ралтегравір	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦

НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотньої ттранскриптази; ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази; DSV – дасабувір; EBR – елвасвір; GLE – глекапревір; GZR – гразопревір; ВГС – вірус гепатиту С; LDV – ледіпасвір; OBV – омбітасвір; PIB – пібрентасвір; PTV – паритапревір; r – ритонавір; SOF – софосбувір; VEL – велпатасвір; VOX – воксілапревір.

♦	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

*Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep–druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб–сайту. * Відоме або очікуване збільшення концентрації тенофовіру у схемах, що містять тенофовір дизопроксил фумарат. Обережність та постійний моніторинг нирок.*

Експозиція ледіпасвіру в плазмі крові (область під кривою (далі – AUC) була подібною у пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки та пацієнтів з групи контролю з нормальною печінковою функцією. Аналіз фармакокінетики у хворих з ВІЛ-інфекцією показав, що цироз печінки (включаючи декомпенсований цироз печінки) не мав клінічно значущого впливу на експозицію ледіпасвіру.

Незважаючи на те, що для пацієнтів з легким або середнім ураженням нирок не потрібна корекція дози софосбувіру і ледіпасвіру, безпека комбінації софосбувір-ледіпасвір не була оцінена у хворих з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) або термінальними стадіями захворювання нирок, що потребують гемодіалізу, але спостерігається все більша кількість доказів прийнятності з точки зору шкоди та користі.[62] Відносно пацієнтів з нормальною функцією нирок (ШКФ >80 мл/хв/1,73 м^2), AUC софосбувіру була на 61%, 107% та 171% вищою у хворих з легким, помірним та важким захворюванням нирок, тоді як AUC GS–331007 становила 55%, 88% та 451% відповідно. Таким чином, пацієнти з легким або середнім захворюванням нирок не потребують корекції дози, проте наразі немає рекомендацій щодо дозування для пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) або термінальною стадією ниркової недостатності. На сьогодні, є доступними пангенотипні комбінації ЛЗ, які не виводяться нирками, таким чином виключається необхідність у схемах, заснованих на софусбувірі.

Найбільш поширеними ПР, про які повідомлялося при цій комбінації, були втома та головний біль.

Оскільки комбінація містить ледіпасвір і софосбувір, будь-які взаємодії, виявлені з окремими ЛЗ, будуть застосовуватися до цієї комбінації. Потенційні (обмежені) взаємодії з софосбувіром

були описані раніше. Будь-які ЛЗ, що вживаються одночасно і які є потужними інгібіторами P-gp, не тільки зменшують концентрацію софосбувіру в плазмі крові, але також призводять до зниження терапевтичного ефекту леділасвіру. Хоча спільний прийом з ЛЗ, що інгібують P-gp і/або білок стійкості раку молочної залози (breast cancer resistance protein, BCRP), може збільшити експозицію софосбувіру та леділасвіру, клінічні наслідки є малоймовірними.

Таблиця 4B. Взаємодія між ЛЗ: між ППД та наркотичними ЛЗ

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Амфетамін	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Канабіс	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Кокаїн	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Діаморфін	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Діазепам	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Фентаніл	♦	♦	♦	♦	■	♦	■
Гамма–гідроксибутират	♦	♦	♦	■	■	♦	■
Кетамін	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
МДМА (екстазі)	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Мефедрон	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Метадон	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Метамфетамін	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Оксикодон	♦	♦	♦	■	■	♦	■
Фенциклідин	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Темазепам	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦

♦	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep–druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб–сайту.

Таблиця 4C. Взаємодія між ЛЗ: між ППД та гіполіпідемічними ЛЗ

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Аторвастатин	♦	■	■	●	■	●	●
Безафібрат	♦	♦	♦	♦	♦	♦	
Езатіміб	♦	♦	♦	■	♦	■	■
Фенофібрат	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Флувастатин	♦	■	■	■	■	●	■
Гемфіброзил	♦	♦	♦	●	■	♦	■
Ловастатин	♦	■	■	●	■	●	●
Пітавастатин	♦	■	■	■	♦	●	■
Правастатин	♦	■	♦	■	♦	■	■

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Розувастатин	♦	●	■	■	■	●	■
Симвастатин	♦	■	■	●	■	●	●

♦	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep–druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб–сайту.

Таблиця 4D. Взаємодія між ЛЗ: між ППД та ЛЗ, що впливають на ЦНС

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Антидепресанти	**Амітриптилін**	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Циталопрам	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Дулоксетин	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Ескілатопрам	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Флуоксетин	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Пароксетим	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Сертралін	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Тразодон	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Венлафаксін	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Антипсихотичні	**Амісульпірид**	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Аріпіпразол	♦	♦	♦	■	■	♦	■
	Хлорпромазин	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Клозапін	♦	♦	♦	■	♦	♦	■
	Флупентіксол	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Галоперідол	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Оланзапін	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Паліперідон	♦	■	♦	♦	♦	■	■
	Кветіапін	♦	♦	♦	●	■	♦	■
	Рісперидон	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Циклопентіксол	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦

♦	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep–druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб–сайту.

Ледіпасвір також може взаємодіяти з іншими ЛЗ шляхом інгібування P-gp та/або BCRP, що потенційно збільшує кишкове всмоктування супутніх ліків. Таким чином, обережність є

виправданою щодо добре вивчених P-Gp субстратів, таких як дигоксин і дабігатран, але також можливо, з іншими ЛЗ, які, зокрема, транспортуються цими білками (наприклад, аліскірен, амлодипін, бупренорфін, карведилол, циклоспорин). Спільне введення аміодарону з софосбувіром/леділасвіром протипоказане через серйозний ризик симптоматичної або навіть смертельної брадикардії або асистолії (див. вище); механізм взаємодії ЛЗ невідомий. Застосування розувастатину також не рекомендовано (через потенційне інгібування поліпептиду, який транспортує органічні аніони (OATP) леділасвіром), і взаємодія з іншими статинами не може бути виключеною. Важливо уважно стежити за ПР, пов'язаними із статинами. Оскільки розчинність леділасвір зменшується при підвищенні pH, ЛЗ, які підвищують pH шлунку (антациди, антагоністи H_2–рецепторів, інгібітори протонної помпи), можуть зменшити концентрацію леділасвіру. Антагоністи H_2–рецепторів, можуть прийматися одночасно або через 12 год один від одного в дозі, що не перевищує 40 мг фамотидина, а інгібітори протонної помпи одночасно, в дозі, порівнянної з 20 мг омепразолу (таблиця 5). Реальні дані демонструють дещо зменшену частоту СВВ у пацієнтів, які отримують високі дози інгібіторів протонної помпи, що посилює необхідність бути обережними при застосуванні таких ЛЗ у пацієнтів, які приймають софосбувір та леділасвір.[63]

Софосбувір/леділасвір можуть прийматися з усіма антиретровірусними ЛЗ. Проте через збільшення концентрації тенофовіра, коли фармакокінетичний підсилювач (ритонавір або кобіцистат) присутній в антиретровірусній схемі, ці комбінації (тобто атазанавір/ритонавір, дарунавір/ритонавір, лопінавір/ритонавір, елвітегравір/кобіцистат, атазанавір/кобіцистат, дарунавір/кобіцистат, все в поєднанні з тенофовір дизопроксіл фумаратом/емтрицитабін) слід використовувати з обережністю, з частим моніторингом функції нирок, якщо інші альтернативи недоступні. Взаємодія не пом'якшується прийомом ЛЗ через 12 годин. Оскільки рівень тенофовіру також збільшується при прийомі схем, що містять ефавіренц, необхідна обережність. Нещодавнє схвалення тенофовір алафенаміду (TAF), що призводить до значного зниження рівня тенофовіру в плазмі, зменшує побоювання щодо взаємодії у результаті підвищення рівня тенофовіру.

Софосбувір і велпатасвір

Софосбувір і велпатасвір доступні в комбінації з фіксованою дозою двох ЛЗ, що містять 400 мг софосбувіру і 100 мг велпатасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза цієї комбінації – одна таблетка, що приймається перорально один раз на день незалежно від прийому їжі.

Велпатасвір метаболізується in vitro ізоферментами CYP2B6, CYP2C8 і CYP3A4. Проте, через повільний метаболізм, переважна більшість ЛЗ у плазмі крові є основною субстанцією ЛЗ. Важливо відзначити, що велпатасвір транспортується P-gp і BCRP і, в обмеженій мірі, органічним аніоном, що транспортує поліпептид (OATP) OATP1B1. Біліарна екскреція (з жовчю) ЛЗ є основним шляхом виведення. Середній період напіввиведення велпатасвіру при адсорбції софосбувіру і велпатасвір становить приблизно 15 год.

Таблиця 4Е. Взаємодія між ЛЗ: між ППД та ЛЗ для лікування серцево-судинних хвороб

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Антиаритмічні	Аміодарон	●	●	●	●	■	●	■
	Дигоксин	♦	■	■	■	♦	■	■
	Вернакалант	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Флекаїнід	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Бета-блокатори	Атенолол	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Бісопролол	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Карведілол	♦	■	■	■	♦	■	■
	Пропранолол	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Блокатор	Амлодипін	♦	■	■	■	♦	♦	♦
	Дилтіазем	♦	■	■	■	♦	■	■

	Ніфедипін	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
ЛЗ, що застосовуються при серцевій недостатності	**Аліскірен**	♦	■	■	●	♦	●	●
	Лозартан	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
	Доксазосін	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
	Еналаприл	♦	♦	♦	■	♦	■	■

♦	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep–druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб–сайту.

Експериментальна експозиція велпатасвіру з плазми крові (AUC) була однаковою у пацієнтів з помірними та важкими порушеннями печінки та у пацієнтів з контрольної групи, що мали нормальну печінкову функцію. Аналіз фармакокінетики у ВІЛ-інфікованих пацієнтів показав, що цироз печінки (включаючи декомпенсований цироз печінки) не має клінічно значущого впливу на дію велпатасвіру.

Фармакокінетика велпатасвіру вивчалася у хворих ВГС–негативних пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2). Відносно осіб з нормальною функцією нирок, AUC велпатасвіру була на 50% вище, що не вважалося клінічно значущим.

Оцінка безпеки софосбувіру та велпатасвіру була заснована на кінцевих даних дослідження фази III. Головний біль, втома та нудота були найбільш частими ПР, але траплялися з такою ж частотою, що і у пацієнтів із групи плацебо.

З огляду на фармакокінетичний профіль велпатасвіру, існують деякі протипоказання щодо одночасного прийому ЛЗ. Протипоказані ЛЗ, які є сильними P-gp або сильними індукторами CYP (наприклад, рифампіцин, рифабутин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, звіробій) через зменшення експозиції софосбувіру та/або велпатасвіру з потенційною втратою ефективності. Однак існують також ЛЗ, які є помірними інгібіторами P-gp або CYP (такі як модафініл), які можуть зменшувати вплив велпатасвіру. На даний час, ця комбінація не рекомендована для застосування з такими ЛЗ.

Як і з леділасвіром, існує деяке занепокоєння щодо пригнічення P-gp та/або BCRP велпатасвіром, через що відбувається збільшення експозиції ЛЗ, що є субстратом для цих транспортерів. Комбінацію софосбувіру і велпатасвіру можна застосовувати спільно з субстратами P-gp, BCRP, OATP та CYP, проте, слід проявляти певну обережність при застосуванні супутніх ліків, які мають вузьке терапевтичне вікно в якому збільшення експозиції ЛЗ може мати клінічні наслідки.

Кольорове кодування для софосбувіру/велпатасвір в табл. 4A-G відображає це (наприклад, для дигоксину, дабігатрану, тикагрелору, карведилолу, амлодипіну, дилтіазему, аліскірену).

Розчинність велпатасвіру, як і леділасвіру, зменшується при підвищенні pH. Тому важливо володіти інформацією щодо спільного введення антацидів, антагоністів H_2-рецепторів та інгібіторів протонної помпи. Для більшості пацієнтів, слід уникати прийому інгібіторів протонної помпи під час терапії софосбувіром/велпатасвіром. При необхідності, софосбувір/велпатасвір слід приймати разом з їжею за 4 години до прийому інгібітора протонної помпи, при максимальній дозі, що співставна омепразолу 20 мг (табл. 5).

Пацієнтам із коінфекцією ВІЛ/ВГС можна приймати софосбувір/велпатасвір разом з більшістю антиретровірусних ЛЗ, за винятком таких ЛЗ як ефавіренц, етравірин та невірапін. Ефавіренц призводить до 50% зменшення ефективності велпатасвіру. Софосбувір/велпатасвір також

підвищує експозицію тенофовіру, інгібуючи P–gp. Це означає, що у пацієнтів, які отримують TDF, необхідно здійснювати контроль за функцією нирок.

Таблиця 4F. Взаємодія між ЛЗ: між ППД та імунодепресантами.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Азатіоприн	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Циклоспорин	♦	♦	♦	■	●	●	■
Етанерцепт	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Мікофенолят	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Сіролімус	♦	♦	♦	■	■	■	■
Такролімус	♦	♦	♦	■	■	■	■

♦	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, звертайтеся до інформації, яка вказана в інформаційному листку ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ліків створені на основі www.hep–druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб– сайту

Таблиця 4G. Взаємодія між ЛЗ: між ППД та пероральними антитромбоцитарними ЛЗ та антикоагулянтами

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Клопідогрель	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦
Дабігатран	♦	■	■	■	■	●	●
Тікагрелор	♦	■	■	●	■	■	■
Рівароксабан	♦	■	■	●	■	■	■
Апіксибан	♦	■	■	●	■	■	■
Едоксабан	♦	■	■	■	■	●	■
Варфарин	■	■	■	■	■	■	■

♦	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, звертайтеся до інформації, яка вказана в інформаційному листку ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ліків створені на основі www.hep–druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб– сайту

Софосбувір, велпатасвір і воксілапревір

Софосбувір, велпатасвір і воксілапревір доступні у комбінації з фіксованою дозою трьох ЛЗ, що містять 400 мг софосбувіру, 100 мг велпатасвіру та 100 мг воксілапревіру в одній таблетці. Рекомендована доза цієї комбінації – одна таблетка, що приймається перорально один раз на добу з їжею, оскільки експозиція в плазмі крові (AUC) і максимальна концентрація (C_{max}) воксілапревіру становили від 112% та 435%, і відповідно від 147% до 680% під час прийому їжі.

Специфічна фармакокінетична інформація, що стосується софосбувіру і велпатасвіру, обговорюється в попередніх розділах. Воксілапревір метаболюється *in vitro* через CYP3A4, з переважною більшістю ЛЗ у плазмі крові. Велпатасвір та воксілапревір транспортуються P–gp, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3. Біліарна екскреція основного ЛЗ є основним шляхом виведення воксілапревіру. Середній період напіввиведення воксілапревіру після введення софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру становить приблизно 33 години.

Таблиця 5. Еквівалентність дозування серед інгібіторів протонної помпи та H_2 антагоністами

Група ЛЗ	**ЛЗ**	**Дозування**
Інгібітори протонної помпи (омепразол у дозуванні, еквівалентному 20 мг один раз на день)	Омепразол	20 мг один раз на день
	Лансопразол	30 мг один раз на день
	Езомепразол	20 мг один раз на день
	Пантопразол	40 мг один раз на день
	Рабепразол	20 мг один раз на день
H_2 антагоністи (у дозуванні, еквівалентному 20 мг фамотидина два рази на день)	Фамотидин	20 мг два рази на день
	Ранитидин	150 мг два рази на день
	Циметидин	300 мг 3–4 рази на день
	Нізатидин	150 мг два рази на день
Дози інгібітора протонної помпи, показані в таблиці, вважаються еквівалентними. Дози антагоніста H_2, показані в таблиці, вважаються еквівалентними.		

Популяційний фармакокінетичний аналіз воксілапревіру у пацієнтів з ВГС показав, що у пацієнтів з компенсованим цирозом (Child–Pugh A) виявлявся на 73% більш високий рівень експозиції воксілапревіру, порівняно з тими, що не мають цирозу. Таким чином, для пацієнтів з компенсованим цирозом не потрібна корекція дози софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру. Фармакокінетика однієї дози воксілапревіру також вивчалась у пацієнтів з помірними та важкими порушеннями печінки (Child–Pugh B та C, відповідно). Відносно хворих з нормальною печінковою функцією, AUC воксілапревіру була у 3 та 5 разів вище у пацієнтів з помірними та важкими порушеннями функції печінки відповідно. Таким чином, комбінація софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру не рекомендується у пацієнтів із помірним порушенням печінки (Child–Pugh B) та протипоказана для тих, хто має важкі порушення функції печінки (Child–Pugh C).

Фармакокінетика воксілапревіру вивчалась серед ВГС-негативних пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2). Відносно осіб з нормальною функцією нирок, AUC у пацієнтів з серйозним порушенням функції нирок був на 71% вищим, що не вважається клінічно значущим.

Дані про безпеку софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру базувались на даних клінічних досліджень II і III фази. Головні болі, діарея та нудота були найчастішими ПР. Ризик ПР зі сторони шлунково-кишкового тракту є більшим, ніж при комбінації софосбувіру і велпатасвіру без воксілапревіру.

Оскільки велпатасвір і воксилапревір є інгібіторами P–gp, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3, одночасне введення софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру з ЛЗ, які є субстратами цих транспортерів, може збільшити експозицію додаткових ЛЗ, що застосовуються. Це означає, що

ті ЛЗ, для яких їх підвищені рівні у плазмі пов'язані з ПР, є протипоказаними, а інші можуть вимагати корекції дози або додаткового контролю. Розувастатин протипоказаний через 19-кратне збільшення AUC статину в плазмі. Оскільки цей ефект, ймовірно, більшою мірою пов'язаний з транспортером BCRP, також не рекомендується використовувати інші ЛЗ, які є субстратом BCRP, включаючи метотрексат, мітоксантрон, іматиніб, іринотекан, лапатиніб, сульфасалазін і топотекан. Дабігатран протипоказаний через майже 3-кратне збільшення AUC. Це зумовлене інгібуванням P-gp як велпатасвіром, так і воксілапревіром. Для інших субстратів P-gp, можливо, доведеться регулювати дозу або проводити моніторинг збільшення AUC, включаючи дигоксин, тикагрелор, карведілол, дилтіазем та аліскірен. Подібна обережність необхідна при застосуванні інгібіторів OATP1B, таких як циклоспорин, оскільки AUC воксілапревіру в плазмі збільшується в 19 разів з субстратами OATP1B, такими як едоксабан, оскільки очікується, що інгібіція воксілапревіру збільшує експозицію інгібіторів фактора Ха. Жодна з цих комбінацій ППД із вищенаведеними ЛЗ не рекомендована.

Одночасне застосування з ЛЗ, які є сильними P-gp та/або сильними індукторами CYP, такими як рифампіцин, рифабутин, іваролі, карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн, протипоказані через зменшення експозиції софосбувіру, велпатасвіру та/або воксілапревіру з потенційною втратою ефективності. Однак і помірні інгібітори P-gp або CYP (такі як модафініл, ефавіренц, окскарбазепін та ін.), які також можуть зменшити вплив цієї комбінації ППД, наразі не є рекомендованими.

Для жінок репродуктивного віку одночасне застосування контрацептивів, що містять етинілестрадіол, протипоказане через ризик підвищення AUC. Контрацепція з ЛЗ, що містять прогестоген є допустимою.

Розчинність велпатасвіру зменшується при збільшенні pH. Тому важливо ознайомитися з рекомендаціями щодо спільного введення антацидів, антагоністів H_2-рецепторів та інгібіторів протонної помпи. Інгібітори протонної помпи можуть бути введені з софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром у дозуванні, що не перевищує дози у порівнянні з омепразолом 20 мг (табл. 5). Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір слід приймати разом з їжею і, якщо це можливо, за 4 години до прийому інгібітора протонної помпи.

У пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС софосбувір/велпатасвір/воксілапревір не рекомендується застосовувати з ефавіренцом, етравірином та невірапіном, а також з інгібіторами протеази атазанавір/ритонавір та лопінавір/ритонавір. Дарунавір/ритонавір, дарунавір/кобіцистат та атазанавір/кобіцистат двічі на день необхідно приймати з обережністю, оскільки немає даних щодо сумісного прийому цих препратів. Ефавіренц призводить до 50% зменшення експозиції велпатасвіру і атазанавіру, викликає 4-кратне збільшення експозиції воксілапревіру. Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір також збільшує вплив тенофовіру, шляхом блокування P-gp. Це означає, що у пацієнтів, які приймають TDF, необхідно здійснювати контроль за функцією нирок.

Омбітасвір, паритапревір, ритонавір і дасабувір

Паритапревір – це інгібітор протеази, який метаболізується в першу чергу CYP3A4 і приймається з низькою дозою ритонавіру (інгібітора CYP3A), який діє як фармакокінетичний підсилювач. Це дає можливість приймати ЛЗ один раз на день у меншій дозі, ніж потрібно було б без ритонавіру. Омбітасвір є інгібітором NS5A, який призначається у фіксованій дозі у комбінації з паритапревіром/ритонавіром. Рекомендована доза цієї комбінації – дві таблетки (12,5 мг/75 мг/50 мг на таблетку), що приймають перорально один раз на день з їжею. Дасабувір є нуклеозидним інгібітором РНК-залежної полімерази ВГС, що вводяться в таблетках по 250 мг двічі на день у комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром у пацієнтів з генотипом 1.

Паритапревір виводиться переважно з фекаліями. Омбітасвір демонструє лінійну кінетику і переважно виводиться з фекаліями. Дасабувір метаболізується в печінці, і його домінантний метаболіт переважно виводиться з жовчю та фекаліями з мінімальним кліренсом у нирках. Фармакокінетичні результати досліджень показали, що у пацієнтів з важкими порушеннями печінки (Child–Pugh C) AUC паритапревіру збільшувався в 9,5 разів, тоді як омбітасвіру знизився на 54%, а дасабувіру – у 3,3 рази. У пацієнтів із Child–Pugh B спостерігається

збільшення експозиції паритапревіру на 62% при зменшенні омбітасвіру на 30%. Таким чином, для пацієнтів з легким порушенням печінкової функції (Child–Pugh A) коригування дози не потрібно, однак комбінація ЛЗ не повинна застосовуватися у пацієнтів з помірними порушеннями печінки (Child–Pugh B) або у пацієнтів з важкими порушеннями печінки (Child–Pugh C).

AUC паритапревіру збільшилась на 45% у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), на відміну від ритонавіру – 114% та дасабувіру – 50%. На даний час для пацієнтів з легкою, середньою або важкою печінковою недостатністю корекція дози не потрібна. Паритапревір, омбітасвір, ритонавір та дасабувір також можуть використовуватися для пацієнтів, які перебувають на діалізі.

Найпоширенішими ПР, про які повідомлялося під час застосування комбінації омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру були нудота та втома.

Паритапревір в основному метаболізується CYP3A4, тоді як дасабувір – CYP2C8, а омбітасвір піддається гідролізу. Проте обидва ЛЗ – омбітасвір та дасабувір – можуть метаболізуватися за допомогою CYP3A4. Схоже, що транспортери відіграють важливу роль у розподілі цих ЛЗ, при цьому паритапревір інгібує OATP1B1/B3, P-gp і BCRP. Дасабувір і ритонавір також можуть інгібувати P-gp і BCRP. Враховуючи метаболічний профіль цих ЛЗ та наявність ритонавіру, існує потенціал для багатьох взаємодій між ЛЗ. Була проведена комплексна оцінка взаємодії ЛЗ на підставі нормативних рекомендацій Європейського агентства з ЛЗ та Адміністрації США з питань харчування та медикаментів. Важливо враховувати профіль взаємодії ЛЗ у вигляді комбінації (з використанням або без дасабувіру), оскільки самі ЛЗ взаємно впливають один на одного.

Ритонавір є сильним інгібітором CYP3A4; таким чином, спільне введення ЛЗ, що метаболізуються цим ферментом, може призвести до значного підвищення концентрації в плазмі крові. Наступні ЛЗ протипоказані, оскільки підвищена концентрація в плазмі може призвести до серйозних ПР: альфузозин, аміодарон, астемізол, терфенадин, цизаприд, похідні ергота, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, пероральний мієзолам, триазолам, кетіапін, хінідин, сальметерол, силденафіл при використанні легеневої артеріальної гіпертензії. Також протипоказані ферменти–індуктори, які можуть поставити під загрозу вірусологічну ефективність, наприклад карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, рифампіцин, іоносверд, ензалутамід та інгібітори ферментів, які можуть збільшити концентрацію Паритапревіру, наприклад азольні протигрибкові ЛЗ, деякі макролідні антибіотики.

На додаток до протипоказань, існують інші ЛЗ и, де потрібно застосовувати обережність, і може існувати потреба у зміні дозування, зміні часу прийому або додатковому контролі. Взаємодію між ЛЗ треба обов’язково брати до уваги у випадку супутньої коінфекції ВІЛ. Атазанавір і дарунавір слід приймати без ритонавіру, і інші інгібітори протеази протипоказані. Ефавіренц, етравірин та невірапін протипоказані, а рилпівірин слід застосовувати обережно з повторним моніторингом ЕКГ. Вплив ралтегравіру і долутегравіру може збільшитися, але це не пов’язано з питаннями безпеки. Схеми, що містять кобіцистат, не слід застосовувати через додатковий ефект підсилення.

Гразопревір та ельбасвір

Гразопревір та ельбасвір доступні у фіксованій дозі двох ЛЗ, що містять 100 мг гразопревіру та 50 мг ельбасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінації – одна таблетка, що приймається перорально один раз на добу незалежно від прийому їжі.

Гразопревір та ельбасвір частково метаболізуються CYP3A4, але в плазмі крові не виявляються циркулюючі метаболіти. Основний шлях елімінації – біліарний і фекальний, <1% виводиться сечею у вигляді відновлених продуктів. Гразопревір транспортується за допомогою P-gp і OATP1B1, тоді як ельбасвір є субстратом для P-gp. Обидва ельбасвір (>99,9%) і гразопревір (98,8%) широко зв’язуються з білками плазми. Кінцеві періоди напіврозпаду складають приблизно 24 і 31 години відповідно.

Фармакокінетичні дані досліджень щодо порушень функції печінки серед неінфікованих ВГС пацієнтів продемонстрували зниження AUC ельбасвіру у хворих з цирозом печінки Child-Pugh A (40%), Child-Pugh B (28%) та Child-Pugh C (12%). Водночас, експозиція гразопревіру

збільшується у хворих з цирозом Child–Pugh A (70%), Child–Pugh B (у 5 разів) та Child–Pugh C (у 12 разів). На підставі цих даних існує протипоказання до застосування ельбасвіру/гразопревіру у пацієнтів з помірними (Child–Pugh B) або важкими (Child–Pugh C) печінковими порушеннями.

Пацієнти з легкими, помірними або важкими порушеннями функції нирок (включаючи пацієнтів на гемодіалізі або перитонеальному діалізі) не потребують корекції дози. Спостерігається збільшення експозиції ельбасвіру (65%) та гразопревіру (86%) в осіб неінфікованих ВГС з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2, але це не вважається клінічно значущим.

Безпека ельбавіру/гразопревіру ґрунтується на клінічних дослідженнях II та III фази, при яких найбільш часто зустрічаються такі ПР як втома та головний біль. Зареєстровані рідкісні випадки (0,8%) значного підвищення рівня АЛТ, трохи частіше у жінок, пацієнтів азіатської раси та літніх пацієнтів. Менше 1% пацієнтів, які отримували ельбавір/гразопревір з або без рибавірину, припинили лікування через ПР.

Оскільки елбасвір та гразопревір є субстратами CYP3A та P–gp, індуктори цих білків, такі як ефавіренц, етравірин, фенітоїн, карбамазепін, босентан, модафініл та звіробій, можуть суттєво знизити вміст обидвох ЛЗ в плазмі крові, вони протипоказані. Сильні інгібітори CYP3A (наприклад, інгібітори протеази, деякі азольні протигрибкові ЛЗ), які можуть суттєво підвищувати концентрацію в плазмі крові, або протипоказані, або не рекомендуються. Окрім інгібіції CYP3A, концентрації гразапроревіру в плазмі крові також можуть бути значно підвищені інгібіторами OATP1B1 (включаючи інгібіторами протеази, кобіцистатом, циклоспорином, разовою дозою рифампіцину). Проте, засоби, що знижують кислотність не впливають на абсорбцію гразопревіру та ельбасвіру.

Потенціал взаємодії гразопревіру ельбасвіру з іншими ЛЗ є відносно низьким, хоча гразопревір є слабким інгібітором CYP3A (приблизно на 30% збільшення експозиції мідазоламу), а ельбасвір слабким інгібітором P–gp. Необхідно бути обережними при застосуванні ЛЗ, які використовують ізоферменти CYP3A та P-gp (наприклад, такролімус, деякі статини, дабігатран, тикагрелор) при цьому можуть знадобитися додаткові спостереження, зниження дози та/або ЕКГ.

На підставі вищезазначених висновків існують обмеження щодо застосування антиретровірусних ЛЗ з ельбавіром/гразопревіром. На даний час можна використовувати антиретровірусні ЛЗ, які є інгібіторами нуклеотидної зворотної транскриптази: абакавір, ламівудин, тенофовір (TDF або TAF), емтріцітабін, рилпівірін, ралтегравір, долутегровір та маравірок (табл. 4А).

Глекапревір і пібрентасвір

Глекапревір і пібрентасвір доступні у фіксованому дозуванні комбінації з двома ЛЗ, що містить 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру. Рекомендована доза – три таблетки, вживані перорально один раз на день з їжею, оскільки експозиція в плазми крові глекапревіру збільшується на 83% –163% при наявності їжі, порівнюючи з прийомом натще.

Екскреція через жовчовивідні шляхі є основним шляхом виведення глекапревіру і пібрентасвіру. Період напіввиведення глекапревіру і пібрентасвіру становить відповідно 6 і 23 години.

Популяційний фармакокінетичний аналіз серед ВГС-інфікованих пацієнтів показав, що після введення глекапревіру і пібрентасвіру серед ВГС-інфікованих пацієнтів з компенсованим цирозом (Child-Pugh A), експозиція глекапревіру була приблизно в 2 рази вищою, тоді як вплив пібрентасвіру був подібним до пацієнтів без цирозу. Порівнюючи з пацієнтами з нормальною печінковою функцією, AUC глекапревіру був на 33% вищий у пацієнтів з компенсованим цирозом (Child-Pugh A), на 100% вищий у тих, хто мав помірну печінкову недостатність (Child-Pugh B), і збільшився до 11 разів у пацієнтів з важкими порушеннями печінки (Child-Pugh C). Таким чином, глекапревір і пібрентасвір протипоказаний пацієнтам з цирозом класу Child-Pugh B або C.

Застосування глекапревіру/пібрентасвіру вивчали серед ВГС-негативних осіб з легкою, середньою, важкою або термінальною стадією ниркової недостатності, які не знаходилися на діалізі, і в порівнянні з тими, що мають нормальну функцію нирок. AUC була збільшена у менш

ніж 56% пацієнтів, що не було клінічно значущим. AUC глекапревіру/пібрентасвіру була схожа у пацієнтів на діалізі і без нього.

Безпека глекапревіру та пібрентасвіру була оцінена в клінічних дослідженнях II і III фази. Біль голови та втома були найчастішими ПР.

Глекапревір та пібрентасвір є інгібіторами P–gp, BCRP і OATP1B1 і OATP1B3. Спільне введення глекапревіру/пібрентасвіру може збільшити концентрацію ЛЗ, які є субстратами P-gp (наприклад, дабігатран-етексаліт, який протипоказаний через збільшення у 2,4 рази при експозиції дабігатрану), BCRP (наприклад, розувастатин, який вимагає зменшення дози) або OATP1B1/3 (наприклад, аторвастатин або симвастатин, які протипоказані). Для інших субстратів P-gp, BCRP або OATP1B1/3 слід розглядати можливість коригування дози.

Концентрації глекапревіру/пібрентасвіру можуть знижуватися сильними ЛЗ, що індукують P-gp та CYP3A, такими як рифампіцин, карбамазепін, звіробій або фенітоїн, що призводить до зниження терапевтичного ефекту або втрати вірусологічної відповіді. Спільне введення цих чи інших потужних індукторів є протипоказаним. Подібний ефект не можна виключати з помірними індукторами, такими як окскарбазепін та еслікарбазепін, і одночасне введення цих ЛЗ не рекомендується. Супутні ЛЗ, які інгібують P-gp та BCRP, можуть посилювати експозицію глекапревіру/пібрентасвіру. Аналогічно, інгібітори OATP1B1/3, такі як циклоспорин, дарунавір та лопінавір, також можуть збільшувати концентрації глекапревіру.

Потенційний вплив глекапревіру/пібрентасвіру на інших ЛЗ є відносно низьким, хоча глекапревір є слабким інгібітором CYP3A (приблизно на 27% збільшення експозиції мідазоламу). При сумісному застосуванні ЛЗ, що використовують CYP3A (наприклад, такролімус), необхідно проявляти деяку обережність через вузький терапевтичний індекс, так само як і з ЛЗ, такими як кветиапін, тоді як пацієнтам з більш високими дозами може знадобитися додатковий контроль, зменшення дози та/або ЕКГ.

Для жінок репродуктивного віку одночасне застосування контрацептивів, що містять етинілестрадіол, протипоказане через ризик підвищення АЛТ. Прогестоген–контрацепція допускається.

Як і в інших ППД, розчинність глекапревіру зменшується при збільшенні pH. C_{max} глекапревір зменшується в середньому на 64% при одночасному застосуванні з омепразолом у дозуванні 40 мг. Інструкція зазначає, що не рекомендується змінювати дозу. Проте призначення дозування омепразолу, що перевищує 40 мг або еквівалентного (табл. 5), з глекапревіром та пібрастасвіром ще не вивчене і може призвести до більшого зниження концентрації глекапревіру.

У пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-ВГС через механізми, описані вище, глікапревір/пібрентасвір протипоказані зі схемами, що містять атазанавір, і не рекомендуються з іншими інгібіторами протеази ВІЛ. Подібним чином, ННІЗТ, ефавіренц, етруїн і невірапін, не рекомендуються через очікуване зменшення AUC глекапревіру/пібранасвіру. Всі інші антиретровірусні ЛЗ можуть прийматися спільно, у тому числі кобіцистат при застосуванні з інгібітором інтегрази елвітегравір.

Рекомендації

- Можливі численні та комплексні взаємодії між ППД та іншими ЛЗ. Отже, для усіх пацієнтів, які проходять лікування з ППД, необхідно проводити ретельну оцінку ризику взаємодії між ЛЗ до початку терапії та перед початком прийому інших ЛЗ, виходячи з інформації щодо кожного окремого ЛЗ (зведені дані про основні взаємодії можна знайти в Таблицях 4A-G в цьому документі; ключовим Інтернет–ресурсом є: www.hep–druginteractions.org, де рекомендації оновлюються регулярно) (**A1**).
- Взаємодія ЛЗ є ключовим фактором у лікуванні хворих з коінфекцією ВІЛ/ВГС, і потрібно приділяти пильну увагу ППД, які протипоказані, не рекомендовані або вимагають корекції дози у випадку використання інших ЛЗ (**A1**).
- Пацієнти повинні бути поінформовані щодо важливості дотримання терапії, дотримувитися рекомендацій щодо дозування та повідомляти про застосування інших ЛЗ та наркотиків (**A1**).

Лікування хронічного гепатиту С, у тому числі пацієнтів без цирозу, та пацієнтів з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом

У 2018 році через високу ефективність, простоту прийому та легку переносимість схеми лікування, що не містять інтерферон (IFN) і рибавірин вважаються найкращими варіантами для лікування пацієнтів без цирозу, з компенсованим (Child–Pugh A) і декомпенсованим (Child–Pugh B і C) цирозом, включаючи як «наївних» щодо лікування пацієнтів (визначається як особи, які ніколи не отримували лікування від ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (визначається як пацієнти, які попередньо отримали лікування пегільованим інтерфероном та рибавірином, пегільованим інфтерфероном, рибавірином та софосбувіром або софосбувіром і рибавірином).

Призначення лікування залежить від генотипу ВГС, тяжкості захворювання печінки та/або попередньої терапії. Показання однакові для пацієнтів з ВГС-моноінфекцією та пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС. Проте, зміни в лікуванні або коригування дози можуть знадобитися в останньому випадку через взаємодії ЛЗ (див. таблицю 4А).

Комісія з розробки рекомендацій визнає неоднорідність доходів на душу населення та системи медичного страхування в Європі та інших регіонах, а також обмеження, які можуть потребувати продовження використання схем, описаних у попередніх версіях цих рекомендацій, але які не рекомендуються у керівництві 2018 року. В умовах, де не застосовуються схеми лікування на основі інтерферону (IFN) та рибавірину, схеми лікування запропоновані в попередніх варіантах цих рекомендацій, залишаються прийнятними для пацієнтів, для яких ці схеми є ефективними, доки нові ППД стануть доступними (див. попередні рекомендації EASL щодо лікування гепатиту С).[54,64–66]

***Коментар робочої групи**: за відкритими даними Міністерства фінансів України номінальний внутрішній валовий продукт з розрахунку на одну особу у 2019 році складав 94589,8 грн. або 3659,8 доларів США (*https://index.minfin.com.ua/ua/economy/gdp/). За даними Світового банку Україна відноситься до країн із доходом на душу населення нижче середнього (https://data.worldbank.org/?locations=UA-XN).

Завдяки співпраці Міністерства охорони здоров'я України, міжнародних організацій та неурядових організацій, протягом останніх років закуповується велика кількість ефективних пангенотипних схем ЛЗ для лікування ВГС. Так, завдяки доступу до ефективних генеричних схем препаратів значно збільшились обсяги закупівлі ЛЗ за кошти державного бюджету. Наприклад, у 2019 році розпочали лікування від ВГС 9600 осіб, порівняно із 1730 особами у 2018 році.

У 2020 році сумарно планується поставити 49786 курсів ЛЗ для лікування ВГС.

***Коментар робочої групи:** в окремих клінічних ситуаціях лікування Пег-ІФН може бути протипоказане: алергічні реакції на рекомбінантні ІФН, поява антитіл до рекомбінантного ІФН, гематологічні зміни (нейтропенія, тромбоцитопенія як наслідок лікування ВГС), онкогематологічна патологія, вагітність, перші роки життя дитини. Тоді доцільно розглянути використання не-Пег-ІФН-α.*

Сподіваємось, що публікація сучасних рекомендацій буде сприяти наданню пільг та зниженню цін на ЛЗ, з метою розширення їх використання в різних країнах та регіонах.

Комбіновані схеми без IFN, ефективні для кожного генотипу/підтипу представлені в табл. 6. Для кожного генотипу/підтипу доступні варіанти підсумовуються в таблицях 7 і 8 для пацієнтів без цирозу печінки та з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки.

Для зручності, перелічені схеми починаються з пангенотипних комбінацій, за якими слідують схеми, специфічні для кожного генотипу (з софосбувіром та без).

Рекомендації

- Схеми лікування без інтерферону, без рибавірину, засновані на ППД, повинні застосовуватися у пацієнтів з ВГС-інфекцією без цирозу печінки або з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), включаючи «наївних» пацієнтів (пацієнти, які ніколи не

отримували лікування проти ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (визначаються як пацієнти, які раніше отримували пегінтерферон-альфа та рибавірин, або пегінтерферон-альфа, рибавірин та софосбувір, або софосбувір та рибавірин) через їх вірусологічну ефективність, легкість використання, безпеку та переносимість (**A1**).

- Такі ж схеми лікування, що не містять IFN і рибавірин, слід застосовувати у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ, що й у пацієнтів без ВІЛ-інфекції, оскільки вірусологічні результати терапії ідентичні. Зміни в лікуванні або коригування дози слід проводити у разі взаємодії з антиретровірусними ЛЗ (**A1**).
- Якщо можливо (однакова тривалість лікування, еквівалентні показники швидкості СВВ), для зменшення ризику ПР та взаємодій між ЛЗ краще віддавати перевагу комбінованим схемам, що складаються з двох ЛЗ, аніж з трьох (**B1**)

Таблиця 6. Схеми лікування, без IFN, без рибавірину, для «наївних» (визначається як пацієнти, які ніколи не отримували лікували від інфекції ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (особи, які раніше отримували пегінтерферон-альфа та рибавірин, або пегінтерферон-альфа, рибавірин та софосбувір, або софосбувір та рибавірин) без цирозу печінки або з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), що рекомендуються для кожного генотипу/підтипу ВГС в 2018 році і далі.

Генотип	**Пангенотипні ЛЗ**			**Генотип–специфічні схеми**		
	SOF/ VEL	**GLE/ PIB**	**SOF/ VEL/ VOX**	**SOF/ LDV**	**GZR/ EBR**	**OBV/ PTV/ r+ DSV**
Генотип 1a	Так	Так	Ні*	Так[a]	Так[b]	Ні
Генотип 1b	Так	Так	Ні*	Так	Так	Так
Генотип 2	Так	Так	Ні*	Ні	Ні	Ні
Генотип 3	Так[c]	Так	Так[d]	Ні	Ні	Ні
Генотип 4	Так	Так	Ні*	Так[a]	Так[e]	Ні
Генотип 5	Так	Так	Ні*	Так[a]	Ні	Ні
Генотип 6	Так	Так	Ні*	Так[a]	Ні	Ні

d Treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis.
e Treatment-naïve patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis with an HCV RNA level ≤800,000 IU/ml (5.9 Log_{10} IU/ml).

DSV – дасабувір; EBR – елбасвір; GLE – глекапревір; GZR – гразопревір; IFN – інтерферон; LDV – лідеспавір; OBV – омбітісвір; PIB – пібрентасвір; PTV – паритапревір; r – ритонавір; SOF – софосбувір; VEL – велпатасвір; VOX – воксілапревір.
***** Потрійна комбінована терапія ефективна (efficacious), але не є доцільною через ефективність (efficacy) подвійних комбінованих схем.
a «наївні» пацієнти без цирозу печінки або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки.
b «наївні» пацієнти та пацієнти з досвідом лікування без цирозу печінки або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки з рівнем вірусної РНК ≤800000 МО/мл (5,9 Log10 МО/мл).
c «наївні» пацієнти та пацієнти з досвідом лікування без цирозу.
d «наївні» пацієнти та пацієнти з досвідом лікування з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки
e «наївні» пацієнти без цирозу печінки або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки з рівнем вірусної РНК ≤800000 МО/мл (5,9 Log10 МО/мл)

Таблиця 7. Рекомендації щодо лікування пацієнтів без цирозу із ВГС-моноінфекцією або ВІЛ/ВГС, включаючи «наївних» пацієнтів (визначені як пацієнти, які які раніше не отримували лікування ВГС) та пацієнтів із досвідом лікування (визначені як пацієнти, які раніше отримували лікування пегінтерфероном-альфа та рибавірином, або пегінтерфероном-альфа, рибавірином та софосбувіром, або софосбувіром та рибавірином).

Пацієнти	Попередній досвід лікування	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+ DSV
Генотип 1a	«Наївні» пацієнти	12 тиж	8 тиж	Ні	8–12 тиж	12 тиж (вірусна РНК ≤ 800000 МО/мл)	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	8 тиж	Ні	Ні	12 тиж (вірусна РНК ≤ 800000 МО/мл)	Ні
Генотип 1b	«Наївні» пацієнти	12 тиж	8 тиж	Ні	8–12 тиж	8 тиж (F0–F2) 12 тиж (F3)	8 тиж (F0–F2) 12 тиж (F3)
	З досвідом лікування	12 тиж	8 тиж	Ні	12 тиж	12 тиж	12 тиж
Генотип 2	«Наївні» пацієнти	12 тиж	8 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	8 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
Генотип 3	«Наївні» пацієнти	12 тиж	8 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
Генотип 4	«Наївні» пацієнти	12 тиж	8 тиж	Ні	12 тиж	12 тиж (вірусна РНК ≤ 800000 МО/мл)	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	8 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
Генотип 5	«Наївні» пацієнти	12 тиж	8 тиж	Ні	12 тиж	Ні	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	8 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
Генотип 6	«Наївні» пацієнти	12 тиж	8 тиж	Ні	12 тиж	Ні	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	8 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні

DSV – дасабувір; EBR – елбасвір; GLE – глекапревір; GZR – гразопревір; IFN – інтерферон; LDV – ледіпасвір; OBV – омбітісвір; PIB – пібрентасвір; PTV – паритапревір; r – ритонавір; SOF – софосбувір; VEL – велпатасвір; VOX – воксілапревір.

Таблиця 8. Рекомендації щодо лікування хворих на ВГС або ВІЛ/ВГС пацієнтів з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), включаючи «наївних» пацієнтів (які раніше не отримували лікування проти ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (визначені як пацієнти, які раніше отримували пегінтерферон-альфа та рибавірин, або пегінтерферон-альфа, рибавірин та софосбувір, або софосбувір та рибавірин).

Пацієнти	Попередній досвід лікування	SOF/ VEL	GLE/ PIB	SOF/VEL/ VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+ DSV
Генотип 1a	«Наївні» пацієнти	12 тиж	12 тиж	Ні	12 тиж	12 тиж (вірусна РНК ≤800000 МО/мл)	Ні

Пацієнти	Попередній досвід лікування	SOF/ VEL	GLE/ PIB	SOF/VEL/ VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+ DSV
	З досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	12 тиж (вірусна РНК ≤800000 МО/мл)	Ні
Генотип 1b	«Наївні» пацієнти	12 тиж	12 тиж	Ні	12 тиж	12 тиж	12 тиж
	З досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	12 тиж	12 тиж	12 тиж
Генотип 2	«Наївні» пацієнти	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
Генотип 3	«Наївні»пацієнти	Ні	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	Ні
	З досвідом лікування	Ні	16 т	12 тиж	Ні	Ні	Ні
Генотип 4	«Наївні» пацієнти	12 тиж	12 тиж	Ні	12 тиж	12 тиж (вірусна РНК ≤800000 МО/мл)	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
Генотип 5	«Наївні» пацієнти	12 тиж	12 тиж	Ні	12 тиж	Ні	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
Генотип 6	«Наївні» пацієнти	12 тиж	12 тиж	Ні	12 тиж	Ні	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні

DSV – дасабувір; EBR – елбасвір; GLE – глекапревір; GZR – гразопревір; IFN – інтерферон; LDV – лідеспавір; OBV – омбітісвір; PIB – пібрентасвір; PTV – паритапревір; r – ритонавір; SOF – софосбувір; VEL – велпатасвір; VOX – воксілапревір.

Лікування генотипу 1a

В 2018 році, для пацієнтів, інфікованих генотипом ВГС 1a, доступні чотири варіанти лікування (Таблиці 6, 7 і 8). Ці варіанти вважаються еквівалентними, і порядок в якому вони зазначені, не вказує на переваги щодо їх застосування:

софосбувір/велпатасвір;
глекапревір/пібрентасвір;
софосбувір/леділасвір;
гразопревір/елбасвір.

Рекомендації

Наступні схеми лікування рекомендуються для лікування пацієнтів з ВГС генотипу 1a, згідно наведених нижче рекомендацій (**A1**):

- фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) та велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці призначається один раз на день;
- фіксована комбінація глекапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) в трьох таблетках, кожна з яких містить 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру, призначається раз на день під час їди;
- фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) та леділасвіру (90 мг) в одній таблетці призначається раз на день;
- фіксована комбінація гразопревіру (100 мг) та елбасвіру (50 мг) в одній таблетці призначається раз на день.

Генотип 1a, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

- Лікування «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих ВГС генотипом 1а, без цирозу або з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), комбінацією з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).

Коментарі: ця схема рекомендована за результатами III фази дослідження АСТРАЛ–1 у пацієнтів з інфекцією ВГС 1–го генотипу (22% з цирозом печінки, 66% «наївних», 34% з досвідом лікування, 44% з яких лікувалися ППД), які отримали фіксовану дозу комбінації софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів. СВВ12 спостерігалася у 98% (206/210; один рецидив) пацієнтів, інфікованих генотипом 1а.[67] Ці результати підтверджувалися у багатоцентрових дослідженнях.[68,69]

У дослідженні ASTRAL–5 у «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, з або без цирозу печінки, ВГС–інфікованих з генотипом 1а та коінфекцією ВІЛ/ВГС, показник СВВ12 становив 95% (63/66; 2 рецидиви).[70]

Потрійна комбінація софосбувір/велпатасвір/воксілапревір, які приймаються протягом 8 тижнів, не продемонструвала результатів, аналогічних схемі софосбувір/велпатасвір протягом 12 тижнів у дослідженні III фази дослідження POLARIS–2, яка включала приблизно 20% хворих на цироз та 25% пацієнтів з досвідом лікування. Частота СВВ12 у пацієнтів, інфікованих генотипом 1а, становила 92% (155/169; 14 рецидивів) через 8 тижнів лікування софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром та 99% (170/172; один рецидив) через 12 тижнів лікування софосбувіром/велпатасвіром.[71] Таким чином, потрійна комбінація софосбувіру/велпатасвіру/воксілапревіру протягом 8 тижнів прийому не рекомендується пацієнтам з генотипом 1а.

Генотип 1а, Пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 1а генотипом без цирозу печінки, повинні отримувати фіксовану комбінацію глекапревіру/пібрентасвіру протягом 8 тижнів (**A1**).
- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 1а генотипом з компенсованим цирозом печінки (Child–Pugh A), повинні отримувати фіксовану комбінацію глекапревіру/пібрентасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах двох досліджень III фази серед пацієнтів з генотипом 1а. У дослідженні ENDURANCE–1 частота СВВ12 склала 98% (150/152, один вірусний прорив,) у «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, які отримували 8 тижнів глекапревір/пібрентасвір, включаючи 13 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.[72] У дослідженні EXPEDITION–1 досліджено «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування із генотипом 1а та компенсованим цирозом. Частота СВВ12 становила 98% (47/48; один рецидив) через 12 тижнів прийому глікапревіру/пібрентасвіру.[73]

Генотип 1а, специфічна до генотипу схема: софосбувір/ледіпасвір

- «Наївних» пацієнтів, інфікованих генотипом 1а, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, слід лікувати фіксованою комбінації софосбувіру та ледіпасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).
- «Наївних» пацієнтів, інфікованих генотипом 1а без цирозу, можна лікувати фіксованою дозою комбінації софосбувіру і ледіпасвіру протягом 8 тижнів (**B2**).
- Комбінація софосбувіру та ледіпасвіру не рекомендована пацієнтам із досвідом лікування, які інфіковані генотипом 1а (**B1**)

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах трьох досліджень фази III ION–1, ION–3 та ION–4[74–77], *post-hoc* аналізах об'єднаних даних досліджень фази II та III, а також на реальних даних, представлених на міжнародних медичних конференціях або опублікованих.

У ION–1, «наївні» пацієнти із генотипом 1а, у тому числі приблизно 15% з компенсованим цирозом печінки, досягли СВВ12 у 98% (141/144; один рецидив) випадків після 12 тижнів прийому фіксованої дози комбінації софосбувіру та ледіпасвіру.[74] Інтегрований аналіз пацієнтів з компенсованим цирозом з генотипом 1а, що отримували лікування з використанням софосбувіру/ледіпасвіру протягом 12 тижнів у різних дослідженнях фази II та III, показали загальну частоту СВВ12 98% (84/86).[78]

У відкритому дослідженні ION–4, у «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування з генотипом 1а без цирозу та з цирозом, які мали ВІЛ та отримували антиретровірусне лікування (тенофовір та емтрицитабін з ефавіренцом, рилпівірин або ралтегравір), частота СВВ 12 становила 96% (240/250; 8 рецидивів).[77]

У ION–3 при лікуванні «наївних» пацієнтів з генотипом 1а без цирозу печінки, СВВ12 було досягнуто у 93% випадків (159/171; 10 рецидивів) при лікуванні схемою софосбувір/ледіпасвір протягом 8 тижнів та у 95% випадків (163/172; 2 рецидиву) при лікуванні схемою софосбувір/ледіпасвір протягом 12 тижнів.[76] Ці результати були підтверджені дослідженнями в Європі та США в тій самій підгрупі пацієнтів, та продемонстрували такі ж високі показники СВВ12. Одне з досліджень показало, що короткочасна тривалість лікування софосбувіром та ледіпасвіром може бути застосована для пацієнтів з початковим рівнем вірусної РНК <6000000 МО/мл (6,8 Log_{10} МО/мл).[79] Було проведено об'єднаний аналіз пацієнтів з різних досліджень, що включав 566 «наївних» пацієнтів з генотипом 1а без цирозу; 527 з них відповідали критеріям на лікування впродовж 8 тижнів софосбувіром/ледіпасвіром відповідно до маркування FDA. Частота СВВ12 становила 98% (518/527; 9 рецидивів). За допомогою регресійного аналізу було виявлено, що чоловіча стать, афро-американське походження та стадія фіброзу F3 є незалежними прогностичними факторами рецидиву після лікування. [80] Вплив стадії фіброз F3 не був підтверджений у подальших дослідженнях.[81,82]

Аналогічна частота СВВ12, як у клінічних дослідженнях, спостерігалися у пацієнтів із компенсованим цирозом або без нього в реальних дослідженнях (*real-world studies*), проведених на різних континентах.

Комбінація софосбувіру та ледіпасвіру не рекомендується серед пацієнтів з досвідом лікування із генотипом 1а, тому що ця схема потребує додавання рибавірину, як це вказано в рекомендаціях EASL для лікування гепатиту С 2016.[54]

Генотип 1а, специфічна до генотипу схема: гразопревір/ельбасвір

- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, з генотипом 1а, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, з вихідним вірусним навантаженням РНК ВГС ≤800000 МО/мл (5,9 Log_{10} МО/мл) повинні отримувати лікування фіксованою дозою комбінації гразопревіру та ельбасвіру протягом 12 тижнів (**B1**).
- Комбінація гразопревіру та ельбасвіру не рекомендується пацієнтам, інфікованим генотипом 1а, з початковим рівнем вірусної РНК >800000 МО/мл (5,9 Log_{10} МО/мл) (**A1**).

Коментар робочої групи: *для оцінки вірусного навантаження робоча група рекомендує користуватися даними наведеними в керівництві «An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012»), в якому низьке вірусне навантаження – це кількість вірусу в сироватці крові <400000 МО/мл; високе вірусне навантаження – >400000 МО/мл.*

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах трьох досліджень фази III та подальших *post-hoc* аналізів об'єднаних даних клінічні досліджень фази II та III.

У дослідженні C–EDGE–TN у «наївних» пацієнтів, інфікуваних генотипом 1а, які отримували гразопревір та ельбасвір протягом 12 тижнів, СВВ12 становила 92% (144/157, один вірусологічний прорив та 12 рецидивів); при цьому наявність компенсованого цирозу не вплинула на досягнення СВВ12.[83] У відкритому дослідженні C–EDGE–COINFECTION «наївні» пацієнти з коінфекцією ВІЛ та компенсованим цирозом, або без нього, отримували гразопревір та ельбасвір протягом 12 тижнів, а СВВ12 у пацієнтів, інфікованих генотипом 1а, становила 97% (139/144).[84] У об'єднаному аналізі ефективності лікування «наївних» пацієнтів з генотипом 1а з дослідженнь фази II та III, які отримували гразопревір/ельбасвір протягом 12 тижнів, частота СВВ12 становила 99% (121/122) у пацієнтів з рівнем вірусної РНК ≤800000 МО/мл, без впливу раніше існуючих RAS NS5A на СВВ (неопубліковані дані, представлені Merck).

У пацієнтів з попереднім досвідом лікування, включених до дослідження фази III C–EDGE–TE, у тому числі приблизно 30% пацієнтів з компенсованим цирозом, частота СВВ12 для

генотипу 1a становила 92% (55/60) після 12 тижнів прийому гразорпревіру/ельбасвіру.[85] В об'єднаній популяції пацієнтів з генотипом 1a та попереднім досвідом лікування (дані з досліджень фази II та III), які отримували лікування протягом 12 тижнів, частота СВВ12 склала 100% (14/14) у пацієнтів з рівнем вірусної РНК ≤800000 МО/мл (неопубліковані дані, надані Merck).

При цій схемі лікування на досягнення СВВ12 впливала наявність RAS NS5A у «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, в яких початковий рівень вірусної РНК >800000 МО/мл (неопубліковані дані, надані Merck). Тому, оскільки тест на резистентність не рекомендується перед початком терапії, ця схїема не рекомендується пацієнтам з рівнем вірусної РНК >800000 МО/мл.

***Коментар робочої групи**: станом на серпень 2020 року в Україні недоступне тестування на RAS NS5A.*

Лікування інфекції ВГС генотипу 1b

П'ять варіантів лікування доступні в 2018 році для пацієнтів, інфікованих генотипом 1b (Таблиці 6, 7 і 8). Ці схеми вважаються еквівалентними, і порядок, в якому вони зазначаються не вказує на переваги будь-якого з них:

- софосбувір/велпатасвір;
- глекапревір/пібрентасвір;
- софосбувір/леділасвір;
- гразопревір/ельбасвір;
- омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір.

Рекомендації

Наступні схеми лікування рекомендовані для пацієнтів, інфікованих генотипом 1b відповідно до рекомендацій нижче (**A1**):

- фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, що приймається один раз на добу;
- фіксована комбінація глікапревіру (300 мг) та пібраставіру (120 мг) у трьох таблетках, що містять 100 мг глікапревіру та 40 мг пібренставіру, що приймається один раз на добу з їжею;
- фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) і леділасвіру (90 мг) в одній таблетці, що приймається один раз на день;
- фіксована комбінація гразопревіру (100 мг) та ельбасвіру (50 мг) в одній таблетці, що приймається один раз на добу;
- фіксована доза омбітасвіру (12,5 мг), паритапревіру (75 мг) та ритонавіру (50 мг) у одній таблетці (дві таблетки один раз на добу з їжею) та дасабувіру (250 мг) (по одній таблетці двічі на день)

Генотип 1b, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

- «Наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих генотипом 1b, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, слід лікувати фіксованою комбінацією софосбувіру та велатасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах III фази дослідження ASTRAL–1 серед пацієнтів з генотипом 1 (22% – з цирозом печінки, 66% – «наївні», 34% – з досвідом лікування, 44% – з досвідом попереднього лікування ППД), які приймали комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів. СВВ12 спостерігалася у 99% пацієнтів (117/118; один рецидив), інфікованих генотипом 1b.[67] У дослідженні ASTRAL–5 у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС частота СВВ12 становила 92% (11/12; відсутність вірусологічної невдачі) у «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування без цирозу або з компенсованим цирозом.[70] Ці результати були підтверджені в реальних дослідженнях.[68,69]

Генотип 1b, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані генотипом 1b без цирозу, повинні лікуватися фіксованою комбінацією глікапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (**A1**).
- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані генотипом 1b з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), повинні лікуватися фіксованою комбінацією глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів (**A1**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах двофазному дослідженні III фази у пацієнтів з генотипом 1b. В ENDURANCE–1 частота СВВ12 склала 100% (198/198) серед «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, які отримували 8 тижнів глікапревіру та пібрентасвіру, у тому числі двох пацієнтів, у яких була коінфекція ВІЛ/ВГС.[72] «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування з генотипом 1b та компенсованим цирозом вивчалися в дослідженні EXPEDITION–1. Частота СВВ12 склала 100% (39/39) після 12 тижнів прийому глікапревіру та пібрентасвіру.[73]

Генотип 1b, специфічна до генотипу схема: софосбувір/ледіпасвір

- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані генотипом 1b, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, повинні лікуватися фіксованою комбінації софосбувіру та ледіпасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).
- «Наївних» пацієнтів, інфікованих генотипом 1b без цирозу, можна лікувати фіксованою комбінацією софосбувіру та ледіпасвіру протягом 8 тижнів (**B1**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах чотирьофазного дослідження III–ІОН–1, ІОН–2, ІОН–3 та ІОН–474–77 та на кількох ретроспективних аналізах сукупних даних з клінічних досліджень II та III фази.

У ІОН–1, «наївні» пацієнти, інфіковані генотипом 1b, включаючи приблизно 15% з компенсованим цирозом, досягли СВВ12 у 100% (66/66) випадків після 12 тижнів лікування.[74] Інтегрований аналіз пацієнтів з компенсованим цирозом, що лікувалися софосбувіром/ледіпасвіром протягом 12 тижнів у різних фазах досліджень, показали загальну частоту СВВ12 у 97% (72/74) у «наївних» пацієнтів та 96% (124/129) у пацієнтів з досвідом лікування.[78]

У ІОН–2 серед пацієнтів, які раніше отримували терапію з пегілірованним IFN–α та рибавірином, або з пегільованим IFN–α, рибавірином і телапревіром або боцепревіром (БЦП), у тому числі приблизно 20% з цирозом печінки, частота СВВ12 становила 87% (20/23; 3 рецидиви) у пацієнтів, інфікованих генотипом 1b.[75]

У відкритому дослідженні ІОN–4 серед «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування з генотипом 1b із цирозом печінки або без нього, інфікованих ВІЛ, які отримали тенофовір та емтрицитабін з ефавіренцом, рилпівіріном або ралтегравіром, частота СВВ12 склала 96% (74/77; 3 рецидиви).[77]

У дослідженні ІОН–3 серед «наївних» пацієнтів без цирозу (фіброз F3 був присутній лише у 13% пацієнтів з генотипом 1, у яких було зроблено біопсію печінки), частота СВВ 12 становила 98% (42/43; один рецидив) через 8 тижнів прийому софосбувіру/ледіпасвіру.[76] Ці результати підтверджувалися реальними дослідженнями з Європи та США в тій самій підгрупі пацієнтів, та які продемонстрували однаково високі показники СВВ12. У об’єднаному аналізі хворих з різних досліджень, частота СВВ12 після 8 тижнів застосування софосбувіру/ледіпасвіру за маркуванням FDA становила більше 99% (235/237; 2 рецидиви) у пацієнтів з генотипом 1b.[80]

Подібні показники СВВ12, отримані у клінічних дослідженнях, спостерігались серед «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування з компенсованим цирозом і без нього в реальних дослідженнях різних континентів.

Генотип 1b, специфічна для генотипу схема: гразопревір/ельбасвір

- «Наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих генотипом 1b, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, слід лікувати фіксованою комбінацією гразопревіру та ельбасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).
- «Наївних» пацієнтів, інфікованих генотипом 1b з фіброзом F0–F2, можна лікувати фіксованою комбінацією гразопревіру та ельбасвіру протягом 8 тижнів (**B2**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах III фази чотирифазового дослідження та подальшого ретроспективного аналізу агрегованих даних про клінічні дослідження II та III фази, а також досліджень STREAGER з меншою тривалістю лікування.

У дослідженні C–EDGE–TN, у «наївних» пацієнтів з генотипом 1b, які отримували грарозопревір та ельбасвір протягом 12 тижнів, частота СВВ12 становила 99% (129/131; один рецидив). У дослідженні C–CORAL, яке проводилося у Росії та Азіатсько–Тихоокеанському регіоні показник СВВ12 становив 98% (382/389; 5 рецидивів).[86] У відкритому дослідженні C–EDGE–COINFECTION пацієнти з коінфекцією ВІЛ/ВГС, які не отримували лікування, з або без компенсованого цирозу, отримували гразопревір та ельбасвір протягом 12 тижнів. Рівень СВВ12 склав 95% (42/44).[84]

Серед пацієнтів, які проходили лікування, включених у дослідження III фази C–EDGE–TE, в якому приблизно третина пацієнтів мали компенсований цироз, частота СВВ12 у пацієнтів з генотипом 1b становила 100% (34/34) після 12 тижнів прийому гразопревіру/ельбасвіру.[85]

Об'єднаний аналіз усіх досліджень фази II та III показав частоту СВВ 97% (1040/1070; 15 рецидивів та 15 вірусологічних невдач) у пацієнтів, інфікованих генотипом 1b, які отримували цю схему протягом 12 тижнів.[87]

У дослідженні STREAGER, «наївні» пацієнти з генотипом 1b, зі стадією фіброзу F0–F2 (за винятком пацієнтів з вираженим фіброзом або цирозом), які отримували гразопревір/ельбасвір протягом 8 тижнів, досягнули СВВ12 у 97% (66/68) випадків. У двох пацієнтів стався рецидив (оновлені дані, надані Merck).[88]

Генотип 1b, специфічна до генотипу схема: комбінація омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувір

- «Наївних» та пацієнтів з досвідом лікування із генотипом 1b, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, слід лікувати комбінацією омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру протягом 12 тижнів (**A1**).
- «Наївні» пацієнти, інфіковані генотопом 1b з фіброзом F0–F2, можуть лікуватися комбінацію омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру протягом 8 тижнів (**B2**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах дослідження III. У дослідженні PEARL–3 частота СВВ12 становила 99% (207/209) серед «наївних» пацієнтів з генотипом 1b, без цирозу, які отримували комбінацію омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру, протягом 12 тижнів.[89] У MALACHITE– 1, частота СВВ12 у пацієнтів без цирозу, які раніше не проходили лікування, становила 98% (81/83). У дослідженні TURQUOISE–1 серед «наївних» пацієнтів без цирозу, з коінфекцією ВІЛ/ВГС та які отримують безперервне антиретровірусне лікування атазанавіром або ралтегравіром, СВВ12 була досягнута у 100% (7/7) пацієнтів з генотипом 1b[91]. Нарешті, у дослідженні GARNET, частота СВВ12 становила 97% (161/166) у пацієнтів з генотипом 1b, серед «наївних» пацієнтів, без цирозу (оцінка METAVIR F0 – F3) після 8 тижнів лікування комбінацією омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру. Серед 15 пацієнтів з фіброзом F3, включеними у дане дослідження, обоє не мали вірусологічної відповіді.[92]

Серед пацієнтів з досвідом лікування (які отримували пегільований IFN–a та рибавірин) без цирозу, які лікувалися цією комбінацією протягом 12 тижнів у PEARL–2, СВВ12 досягнуто у 100% (95/95) випадків.[93] У дослідженні TOPAZ–1 «наївні» та пацієнти з досвідом лікування без цирозу, які отримували таку ж схему, досягли частоти СВВ12 у 99% випадків (738/745; 3 вірусологічні невдачі).[94] Спільний аналіз кількох клінічних досліджень показав 99% частоти СВВ12 у 521 пацієнтці без цирозу (PEARL–2, PEARL–3, TOPAZ–2, MALACHITE–1).[95] Також високі показники частоти СВВ12 були досягнуті у пацієнтів азіатської раси інфікованих генотипом 1b, які отримували цю комбінацію.[96]

У «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування з компенсованим цирозом та генотипом 1b, включених до дослідження TURQUOISE–3, СВВ12 було досягнуто у 100% (60/60) пацієнтів які лікувалися протягом 12 тижнів. Подібні до клінічних досліджень показники СВВ12, спостерігались у великій кількості інших досліджень з різних континентів.

Лікування інфекції ВГС генотипу 2

Для пацієнтів, інфікованих 2 генотипом ВГС, доступні два варіанти лікування ЛЗ першого ряду (Таблиці 6, 7 та 8). Ці варіанти вважаються еквівалентними, і порядок в якому вони зазначені, не вказує ні на їх перевагу перед іншими, ні на більшу ефективність:

Софосбувір/велпатасвір

Глекапревір/пібрентасвір

Рекомендації

Наступні схеми рекомендовані для лікування хворих, інфікованих генотипом 2, згідно з рекомендаціями нижче (**A1**):

- фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, призначеній один раз на добу;
- фіксована комбінація глікапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) у трьох таблетках, що містять 100 мг глікапревіру та 40 мг пібрентасвіру, що приймають один раз на добу з їжею.

Генотип 2, пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

- «Наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, без цирозу або з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), слід лікувати комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах дослідження фази III ASTRAL–2 у пацієнтів з 2 генотипом ВГС (14% з компенсованим цирозом печінки, 86% «наївних» та 14% з досвідом лікування), які отримували комбінацію фіксованої дози софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів без рибавірину і досягли СВВ12 у 99% (133/134).[98] У ASTRAL –1 частота СВВ12 склала 100% (104/104) у «наївних» пацієнтів (дві третини) та з досвідом лікування (одна третина) пацієнтів, які включали приблизно 30% з цирозом печінки.[66] У дослідженні ASTRAL–5 у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС частота СВВ12 становила 100% (11/11) для генотипу 2.[70]

Генотип 2, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

- «Наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих генотипом 2 та без цирозу, слід лікувати фіксованою комбінацією глекапревіру/пібрентасвіру протягом 8 тижнів (**A1**).
- «Наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих генотипом 2 з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), слід лікувати комбінацією глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів (**A1**).

Коментарі: Ця рекомендація частково грунтується на результатах фази II дослідження SURVEYOR–2, яке продемонструвало частоту СВВ12 98% (53/54; без випадків відсутності вірусологічної відповіді) серед «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих 2 генотипом ВГС, які приймали комбінацію глекапревір/пібрентасвір у фіксованому дозуванні протягом 8 тижнів.[99] Ці результати були підтверджені в дослідженні CERTAIN–2, продемонструвавши частоту СВВ 98% (127/129, без випадків відсутності вірусологічної відповіді) серед японських пацієнтів інфікованих генотипом 2, які отримували таку саму схему лікування протягом 8 тижнів.[100] У дослідженні EXPEDITION 2 показник СВВ12 був 100% (12/12) після 8 тижнів лікування у пацієнтів без цирозу, та коінфекцією ВІЛ/ВГС.[101]

Результатом дослідження EXPEDITION–1, де протягом 12 тижнів застосовалась схема глекапревір/пібрентасвір, була частота СВВ12 у 100% (31/31) «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування з генотипом 2 та з компенсованим цирозом.[73] Ці результати були підтверджені в дослідженні CERTAIN– 2, яке показало частоту СВВ у 100% (38/38) серед японських пацієнтів з компенсованим цирозом, інфікованих генотипом 2, які отримували ту ж саму схему лікування протягом 12 тижнів.[100]

Лікування пацієнтів з 3 генотипом ВГС

Три варіанти лікування ЛЗ першого ряду є доступними для пацієнтів, інфікованих 3 генотипом ВГС (Таблиці 6, 7 і 8). Ці варіанти вважаються еквівалентними, і порядок в якому вони зазначені, не вказує ні на їх перевагу перед іншими, ні на більшу ефективність:

софосбувір/велпатасвір;

глекапревір/пібрентасвір;

софосбувір/велпатасвір/воксілапревір.

Рекомендації

Наступні схеми рекомендовані для лікування пацієнтів, інфікованих генотипом 3, згідно з рекомендаціями нижче (**A1**):

- фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, яка приймається один раз на добу;
- фіксована комбінація глікапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) у трьох таблетках, що містять по 100 мг глікапревіру та 40 мг пібрентасвіру, які приймаються один раз на добу з їжею;
- фіксована комбінація софосбувіру (400 мг), велпатасвіру (100 мг) та воксілапревіру (100 мг) в одній таблетці, що приймається один раз на добу з їжею.

Генотип 3, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

- «Наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих генотипом 3 та без цирозу, слід лікувати комбінацію софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).
- Комбінація софосбувіру і велпатасвіру не рекомендована «наївним» та пацієнтам з досвідом лікування, у яких генотип 3 з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, оскільки повідомлялося про субоптимальні результати застосування цієї комбінації (**B2**)

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах фази III дослідження ASTRAL –3 у пацієнтів із 3 генотипом ВГС (29% з компенсованим цирозом, 74% – «наївні», 26% – з досвідом лікування), які отримували комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів. Частота СВВ12 становила 98% (160/163) серед «наївних» пацієнтів без цирозу. Найнижчі показники СВВ12 спостерігались у пацієнтів, які раніше отримували лікування або мали цироз печінки: загалом 90% (104/116; 12 вірусологічних невдач); 93% (40/43) серед «наївних» пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, 91% (31/34) у пацієнтів з досвідом лікування, які не мають цирозу, і 89% (33/37) серед пацієнтів з досвідом лікування із компенсованим цирозом.[98] Таким чином, до цієї схеми необхідне додавання третього ЛЗ, принаймні у пацієнтів, інфікованих генотипом 3 з компенсованим цирозом, для яких рекомендовано застосування потрійної комбінації софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру (див. Нижче).

У дослідженні ASTRAL–5 у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС частота СВВ12 при використанні зазначеної схеми становила 92% (11/12).[70]

Генотип 3, Пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

- «Наївних» пацієнтів, інфікованих генотипом 3, з відсутнім або помірним фіброзом (оцінка METAVIR F0–F2) слід лікувати комбінацію глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (**A1**).
- «Наївних» пацієнтів, інфікованих генотипом 3, з фіброзом (оцінка METAVIR F3), але без цирозу, можна лікувати фіксованою комбінацією глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (**B2**).
- Пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих генотипом 3 та без цирозу, слід лікувати фіксованою комбінацією глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (**B1**).
- «Наївних» пацієнтів, інфікованих генотипом 3, з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки, слід лікувати фіксованою комбінацією глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (**B1**).
- Пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих генотипом 3 та з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки, слід лікувати фіксованою комбінацією глекапревіру та пібрентасвіру протягом 16 тижнів (**B1**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах фази III дослідження ENDURANCE–3, в якому було досягнуто частоту СВВ12 у 95% (149/157; 5 рецидивів, один вірусологічний прорив) «наївних» пацієнтів, які не мали цирозу, інфікованих 3 генотипом ВГС, які отримували комбінацію з фіксованою дозою глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів. Проте лише 17% пацієнтів у цьому дослідженні мали виражений фіброз (оцінка METAVIR F3), решта 83% мали легкий або помірний фіброз (F0-F2).[102] Отже, необхідна більша кількість даних для посилення рекомендацій щодо 8-тижневої схеми використання гле-капревіру та пібрентасвіру як ідеальної тривалості лікування у «наївних» пацієнтів з вираженим (F3) фіброзом. У дослідженні EXPEDITION–2 частота СВВ12 становила 100% (22/22) після 8 тижнів використання глекапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів з генотипом 3, з коінфекцією ВІЛ/ВГС без цирозу.[101] Інтегрований аналіз досліджень фази II та III у пацієнтів, інфікованих генотипом 3, показав, що після 8 тижнів використання глекапревіру/пібрентасвіру рівень частоти досягнення СВВ склав 95% (198/208; 6 вірусологічних невдач) у «наївних» пацієнтів, інфікованими генотипом 3 без цирозу.[103]

У цьому ж інтегрованому аналізі фаз II та III досліджень, частота СВВ12 після 12 тижнів використання глекапревіру/пібрентасвіру у «наївних» пацієнтів з цирозом, інфікованих генотипом 3, становила 97% (67/69; один вірусологічний прорив).[103] У дослідженні SURVEYOR–2 частота СВВ12 становила 91% (20/22; 2 рецидиви) і 95% (21/22; 1 рецидив) у пацієнтів з досвідом лікування, які не мали цирозу та приймали лікування 12 або 16 тижнів відповідно; 98% (39/40; без випадків відсутності вірусологічної відповіді) серед «наївних» пацієнтів з цирозом, які лікувалися протягом 12 тижнів, і 96% (45/47; 2 вірусологічні невдачі) у пацієнтів з досвідом лікування, з цирозом, що проходили лікування протягом 16 тижнів.[104] Об'єднаний аналіз клінічних досліджень фази II та III серед пацієнтів інфікованих генотипом 3, показав, що показник частоти досягнення СВВ12 склав 96% (258/270) у «наївних» пацієнтів, які не мають цирозу, які проходили лікування протягом 12 тижнів, 90% (44/49) у пацієнтів з досвідом лікування без цирозу, які лікувалися протягом 12 тижнів, 96% (21/22) у пацієнтів з досвідом лікування без цирозу, які отримували лікування протягом 16 тижнів, та 99% (64/65) у «наївних» пацієнтів, з компенсованим цирозом, які отримували лікування протягом 12 тижнів та 94% (48/51) у пацієнтів з досвідом лікування із компенсованим цирозом, що пройшли лікування, протягом 16 тижнів.[105] Дані щодо 12-тижневого лікування із використанням глекапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів із цирозом, що пройшли лікування потребують уточнення.

Генотип 3, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір/воксілапревір

- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані генотипом 3 з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки, повинні лікуватися комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру протягом 12 тижнів (**B2**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах досліджень фази III POLARIS–2 та –3. У POLARIS–2, який включав приблизно три чверті «наївних» та чверть пацієнтів з досвідом лікування та приблизно 20% осіб з цирозом печінки, частота досягнення СВВ становила 99% (91/92, без вірусологічних невдач) після 8 тижнів використання потрійної комбінації софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру.[71] У ПОЛАРІС–3, така потрійна комбінація через 8 тижнів давала частоту СВВ12 у 96% (106/110; 2 рецидиви) «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування з компенсованим цирозом. Оскільки генотип 3 важче піддається лікуванню, ніж інші генотипи, і за відсутності даних щодо терапії протягом 12 тижнів, такою комбінацією безпечніше лікувати пацієнтів з генотипом 3 та цирозом печінки протягом 12 тижнів.

Лікування пацієнтів з 4 генотипом ВГС

Чотири варіанти лікування доступні в 2018 році для пацієнтів, інфікованих 4 генотипом ВГС (Таблиці 6, 7 і 8). Ці варіанти вважаються еквівалентними, і порядок в якому вони зазначені, не вказує ні на їх перевагу перед іншими, ні на більшу ефективність:

софосбувір/велпатасвір;
глекапревір/пібрентасвір;
софосбувір/ледіпасвір;
гразопревір/ельбасвір.

Рекомендації

Наступні схеми рекомендовані для лікування пацієнтів, інфікованих генотипом 4, згідно з рекомендаціями нижче (**A1**):

- фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, призначена один раз на добу;
- фіксована комбінація глекапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) у трьох таблетках, що містять 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру, що приймається один раз на добу з їжею;
- фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) і леділасвіру (90 мг) в одній таблетці, що приймається один раз на добу;
- фіксована комбінація гразопревіру (100 мг) та ельбасвіру (50 мг) в одній таблетці, що приймається один раз на добу.

Генотип 4, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

- «Наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих генотипом 4 та без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, слід лікувати фіксованою комбінацію софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах фази III дослідження ASTRAL–1 у пацієнтів з 4 генотипом ВГС (23% з цирозом печінки, 55% – «наївних» та 45% пацієнтів з досвідом лікування), які отримували комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів без рибавірину та досягли СВВ12 у 100% (116/116)[67] У дослідженні ASTRAL–5 у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС, які отримували таку саму схему лікування, показник СВВ12 склав 100% (4/4).[70]

Генотип 4, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

- «Наївних» та пацієнтів з досвідом лікування з генотипом 4 та без цирозу слід лікувати фіксованою комбінацію глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (**A1**).
- «Наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих генотипом 4 та з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, слід лікувати фіксованою комбінацію протягом 12 тижнів (**A1**).

Коментарі: Ця рекомендація частково грунтується на результатах II фази дослідження SURVEYOR–2, що показав досягнення СВВ12 93% (43/46 без вірусологічної недостатності) у «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, які не мали цирозу та які отримували комбінацію з фіксованою дозою глікапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів.[99] У дослідженні ENDURANCE–4 пацієнти із генотипом 4 без цирозу, які отримували лікування протягом 12 тижнів, продемонстрували частоту досягнення СВВ у 99% (75/76; без вірусологічних невдач) випадків,[106] тоді як у дослідженні EXPEDITION–1, пацієнти з цирозом, досягли СВВ12 у 100% (16/16) випадків.[73]

У дослідженні EXPEDITION 2 показник СВВ12 становив 100% (16/16) після 8 тижнів використання глікапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів з 4 генотипом ВГС, з коінфекцією ВІЛ/ВГС та без цирозу.[101]

Генотип 4, специфічна до генотипу схема: софосбувір/леділасвір

- «Наївні» пацієнти, інфіковані 4 генотипом ВГС, без цирозу або з компенсованим (Child– Pugh A) цирозом, повинні отримувати комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру та леділасвіру протягом 12 тижнів (**B1**).
- Комбінація софосбувіру та леділасвіру не рекомендується для пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих 4 генотипом (**B1**).

Коментарі: дослідження SYNERGY оцінювало ефективність та безпечність комбінації софосбувіру та леділасвіру у пацієнтів з 4 генотипом ВГС. Після 12 тижнів терапії 95% (20/21; без вірусологічних невдач) пацієнтів досягли СВВ.[107] У іншому дослідженні фази II, пацієнти лікувалися комбінацією софосбувіру та леділасвіру протягом 12 тижнів. Частота СВВ12 склала

96% (21/22) серед «наївних» пацієнтів та 91% (20/22) серед пацієнтів з досвідом лікування, з яких 91% (31/34) у хворих без цирозу печінки та 100% (10/10) у хворих з цирозом печінки.[108]

Генотип 4, специфічна до генотипу схема: гразопревір/ельбасвір

- «Наївні» пацієнти, інфіковані генотипом 4, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, з початковим рівнем РНК ВГС ≤800000 МО/мл (5,9 Log_{10} МО/мл) повинні лікуватися фіксованою комбінацією гразопревіру та ельбасвіру впродовж 12 тижнів (**A1**).
- Комбінація гразопревіру та ельбасвіру не рекомендована «наївним» пацієнтам, інфікованим 4 генотипом ВГС, з початковим рівнем РНК ВГС >800000 МО/мл (5,9 Log_{10} МО/мл) або пацієнтам з досвідом лікування, незалежно від їх початкового рівня РНК ВГС (**A1**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах трьох досліджень фази III, включаючи невелику кількість пацієнтів, інфікованих генотипом 4, і за аналогією з даними пацієнтів, інфікованих генотипом 1. У дослідженні C–EDGE–TN показник СВВ12 склав 100% (18/18) у пацієнтів із генотипом 4, які отримували гразопревір та ельбасвір, протягом 12 тижнів (у тому числі 12% з цирозом печінки) серед «наївних» пацієнтів.[83] У відкритому дослідженні C–EDGE– COINFECTION, «наївні» пацієнти, з коінфекцією ВІЛ/ВГС, з або без компенсованого цирозу, отримували лікування гразопревіром та ельбасвіром протягом 12 тижнів. Частота СВВ12 становила 96% (27/28; один рецидив).[84] У дослідженні C–CORAL, 3/3 «наївних» пацієнтів досягли СВВ 12 через 12 тижнів використання гразопревіру/елбасвіру.[86] Частота досягнення СВВ 12 склала 100% (11/11) у дослідженні C–EDGE CO–STAR у ЛВІН на опіоїдній замісній терапії, які приймали таку ж схему лікування.[109]

Лікування пацієнтів з 5 генотипом ВГС

Три варіанти лікування доступні в 2018 році для пацієнтів, інфікованих 5 генотипом ВГС (Таблиці 6, 7 і 8). Проте кількість пацієнтів, інфікованих генотипом 5, які лікувалися у всіх дослідженнях, була обмежена, що ускладнює розробку серйозних рекомендацій після того, коли дані були розділені на тих, хто має цироз та тих, хто раніше отримував лікування. Ці варіанти вважаються еквівалентними, і порядок в якому вони зазначені, не вказує ні на їх перевагу перед іншими, ні на більшу ефективність:

софосбувір/велпатасвір;
глекапревір/пібрентасвір;
софосбувір/ледіпасвір.

Рекомендації

- Наступні схеми рекомендовані для лікування пацієнтів, інфікованих 5 генотипом ВГС, згідно з рекомендаціями нижче (**A1**):
  - фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, призначеній один раз на добу;
  - фіксована комбінація глекапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) у трьох таблетках, що містять 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру, що приймаються один раз на добу з їжею;
  - фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) і ледіпасвіру (90 мг) в одній таблетці, що вводиться один раз на добу.

Генотип 5, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 5 генотипом ВГС, без цирозу або з компенсованим цирозом печінки (Child–Pugh A), повинні отримувати фіксовану комбінацію софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів (**B1**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах III фази дослідження ASTRAL–1 у хворих з генотипом 5 (14% з цирозом печінки, 69% «наївних» та 31% пацієнтів з досвідом лікування), які отримували комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, досягши СВВ12 у 97% (34/35) випадків.[67]

Генотип 5, Пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 5 генотипом ВГС без цирозу, повинні лікуватися фіксованою комбінацію глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (**B1**).
- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 5 генотипом ВГС, з компенсованим цирозом печінки (Child–Pugh A) повинні лікуватися фіксованою комбінацію глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (**B1**).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах II фази дослідження SURVEYOR–2, в якій 2/2 хворих без цирозу, інфікованих ВГС генотип 5, отримували комбінацію глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів, та досягли СВВ12.[99] У ENDURANCE–4, пацієнти з генотипом 5 без цирозу, які лікувавалися протягом 12 тижнів, досягли СВВ у 100% (26/26) випадків,[106] тоді як у EXPEDITION–1, 2/2 хворих, інфікованих генотипом 5 з цирозом, досягли СВВ12.[73]

Генотип 5, специфічна до генотипу схема: софосбувір/ледіпасвір

- «Наївні» пацієнти, інфіковані 5 генотипом ВГС без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, повинні отримувати комбінацію із фіксованою дозою протягом 12 тижнів (**B1**).
- Комбінація софосбувіру та ледіпасвіру не рекомендується для хворих, інфікованих генотипом 5, які вже отримували лікування (**B1**).

Коментар: у II фазі дослідження, з 41 «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих 5 генотипом ВГС, у тому числі 9 із компенсованим цирозом печінки, які протягом 12 тижнів отримували софосбувір та лідіпасвір без рибавірину у 95% (39/41) досягнуто СВВ12.[110]

Лікування пацієнтів із 6 генотипом ВГС

Три варіанти лікування доступні в 2018 році для пацієнтів, інфікованих 6 генотипом ВГС (Таблиці 6, 7 і 8). Проте кількість хворих, інфікованих генотипом 6, які лікувались у всіх дослідженнях, була обмежена. Внаслідок того, що дані були розділені за наявністю цирозу та отриманням попереднього лікуванням, це ускладнює розробку рекомендацій. Ці варіанти вважаються еквівалентними, і порядок в якому вони зазначені, не вказує ні на їх перевагу перед іншими, ні на більшу ефективність:

софосбувір/велпатасвір;
глекапревір/пібрентасвір;
софосбувір/ледіпасвір.

Рекомендації

- Наступні схеми рекомендовані для лікування пацієнтів, інфікованих генотипом 6, відповідно до нижчезазначених рекомендацій (**A1**):
  - фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, призначеній один раз на добу;
  - фіксована комбінація глекапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) у трьох таблетках, що містять 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру, що приймаюь один раз на добу із їжею;
  - фіксована комбінація софосбувіру (400 мг) і ледіпасвіру (90 мг) в одній таблетці, що приймається один раз на добу.

Генотип 6, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 6 генотипом ВГС без цирозу або з компенсованим (Child-Pugh A) цирозом, повинні лікуватися фіксованою комбінацію софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів (**B1**)

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах фази III дослідження ASTRAL–1 у пацієнтів із 6 генотипом ВГС (15% з цирозом печінки, 93% «наївних» та 17% пацієнтів з досвідом лікування) які отримували комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів без рибавірину, з яких у 100% (41/41) досягнуто СВВ12.[67] Ці результати були підтверджені в дослідженні III фази серед пацієнтів, інфікованих генотипом 6 із Сінгапуру, Малайзії, Таїланду та В'єтнаму, які показали рівень СВВ 97% (35/36; один рецидив).[111]

Генотип 6, Пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 6 генотипом ВГС без цирозу, повинні лікуватися фіксованою комбінацію глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (**B1**).
- «Наївні» та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 6 генотипом ВГС з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), повинні лікуватися фіксованою комбінацію глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (**B1**).

Коментарі: Ця рекомендація частково грунтується на результатах II фази дослідження SURVEYOR–2, що показав частоту СВВ12 у 90% (9/10, без вірусологічних невдач) серед «наївних» та пацієнтів з досвідом лікування без цирозу, які отримували фіксовану дозу глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів. [99] У ENDURANCE–4 пацієнти із генотипом 6 без цирозу, якіотримували лікування протягом 12 тижнів, досягли СВВ у 100% (19/19) випадків, [106] у EXPEDITION), 100% (7/7) пацієнтів, інфікованих генотипом 6 з цирозом печінки, досягли СВВ12.[73]

У дослідженні EXPEDITION 2 показник СВВ12 становив 3 пацієнти із 3 після 8 тижнів використання глекапревіру та пібрентасвіру у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС без цирозу.[101]

Генотип 6, специфічна для генотипу схема: софосбувір/ледіпасвір

- «Наївні» хворі, інфіковані 6 генотипом ВГС, без цирозу або з компенсованим (Child-Pugh A) цирозом, повинні лікуватися фіксованою комбінацію софосбувіру і ледіпасвіру протягом 12 тижнів (**B1**).
- Комбінація софосбувіру та ледіпасвіру не рекомендована пацієнтам із досвідом лікування, інфікованих 6 генотипом ВГС (**B1**).

Коментарі: Комбінація софосбувіру та ледіпасвіру, яка приймається протягом 12 тижнів без застосування рибавірину, у «наївних» пацієнтів та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих 6 генотипом ВГС, показала частоту СВВ у 96% (24/25) випадків.[112]

Спрощене лікування хронічного гепатиту С пангенотипними схемами лікування у пацієнтів без цирозу та у пацієнтів із компенсованим цирозом (клас А за Child–Pugh)

Зі схваленням високоефективних, безпечних схем, які добре переносяться, покращення доступу до лікування ВГС стало світовим пріоритетом. Проте залишається чимало перешкод, які зменшують загальну користь від появи нових схем лікування, що не містить інтерферон та рибавірин. Вони включають значну кількість інфікованих осіб, вартість тестів, обсяг інформації, необхідної для прийняття рішення щодо лікування, та відносну складність стратегій лікування, зазначених у попередньому розділі.

Наявність нових пангенотипних схем, дає можливість практикуючим лікарям по всьому світу значно спростити і тим самим полегшити доступ пацієнтів до лікування, одночасно зменшуючи його вартість. Очікується, що використання софосбувіру/велпатасвіру або глекапревіру/пібрентасвіру протягом 12 тижнів у всіх пацієнтів без цирозу печінки або з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), включаючи «наївних» або пацієнтів з досвідом лікування (як визначено вище) дозволить досягти СВВ12 більше, ніж у 95% випадків. Єдиною інформацією, необхідною для початку лікування однією із цих схем, є підтвердження реплікації ВГС (яка виявляється за допомогою аналізу на core Ag ВГС або РНК ВГС, як описано вище) та інформацію щодо можливих взаємодій між іншими ЛЗ, що приймаються. Наявність вираженого фіброзу (F3) або цирозу (F4) слід перевіряти перед початком терапії, оскільки це визначить, чи слід пацієнтові бути під наглядом з приводу ГКЦ після лікування, за умови наявності лікування ГКЦ. Проста неінвазивна оцінка маркерів, таких як FIB-4 або APRI, може бути використана для цієї мети (див. вище, таблиця 2). Універсальна тривалість лікування протягом 12 тижнів гарантує, що ця інформація не потрібна для вибору схеми лікування. Однак, якщо інформація є доступною та надійною, комбінація глекапревіру та пібрентасвіру може використовуватися протягом 8 тижнів замість 12 тижнів у пацієнтів без цирозу.

Доведено, що ліцензовані генеричні ЛЗ узгоджені з патентним пулом ЛЗ, мають подібні результати ефективності як і оригінальні ЛЗ.[113] Відповідність генерика до оригінального ЛЗ має бути підтверджена постачальником та гарантована лікарем. Ефективні та безпечні генерики є важливим ресурсом для лікування у країнах з низьким рівнем доходу.

Рекомендації

- Спрощені, пангенотипні схеми лікування наразі є доступними завдяки затвердженню високоефективних, безпечних пангенотипних ЛЗ проти ВГС, які добре переносяться (**B1**).
- Попереднє обстеження пацієнта може бути обмежене підтвердженням реплікації ВГС (присутність РНК ВГС або core Ag ВГС в плазмі або сироватці крові) та оцінки наявності або відсутності цирозу за допомогою простого неінвазивного тесту (наприклад, FIB-4 або APRI), що визначає, чи потрібно пацієнту перебувати під подальшим спостереженням (**B1**).
- «Наївні» і пацієнти з досвідом лікування без цирозу печінки або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки можуть лікуватися фіксованою комбінацією софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів або фіксованою комбінацією глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів без визначення генотипу (**B1**).
- Якщо цироз можна надійно виключити за допомогою неінвазивних маркерів у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, комбінацію глекапревіру та пібрентасвіру можна приймати протягом 8 тижнів (**A1**).
- Генеричні ЛЗ можуть бути використані, за умови, що контроль їх якості виконується та гарантується постачальником (**A1**).
- Можлива взаємодія між ЛЗ повинні бути ретельно перевірена, і, коли це необхідно, дозування необхідно змінювати (**A1**).
- З огляду на високі показники СВВ12 у всіх групах пацієнтів, якщо вони сформували прихильність до лікування, перевірка СВВ12 через 12 тижнів після закінчення лікування є необов’язковою (**B1**).
- Пацієнти, які мають підвищений ризик щодо реінфекції повинні перевірятися на досягнення СВВ12 та проходити щорічне тестування після закінчення лікування, якщо це можливо (**B1**).
- У пацієнтів із вираженим фіброзом (F3) або компенсованим цирозом (F4) слід проводити спостереження після досягнення СВВ щодо можливої ГЦК, якщо лікування ГКЦ є доступним (**A1**).

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ТЯЖКИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ПЕЧІНКИ З ПОКАЗАННЯМИ АБО БЕЗ ПОКАЗАНЬ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ ТА ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ

Безінтерферонові схеми, засновані на ППД, є найбільш оптимальним варіантом для пацієнтів з декомпенсованим (Child–Pugh B або C) захворюванням печінки. Інгібітори протеаз протипоказані для цієї групи пацієнтів.

Рекомендації

- Безінтерферонові схеми є єдиними варіантами для лікування хворих з ВГС та пацієнтів з коінфекцією ВІЛ з декомпенсованим (Child–Pugh B або C) цирозом, з показаннями до трансплантації печінки або без них, а також у пацієнтів після трансплантації печінки через їх вірусологічну ефективність, легкість використання, безпеку та переносимість (**A1**).
- Схеми, що містять інгібітор протеази, протипоказані пацієнтам з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C) (**A1**)

Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки, без ГКЦ, із показаннями до трансплантації печінки

Трансплантація печінки – це вибір для пацієнтів з термінальною стадією хвороби печінки. Рецидив гепатиту С внаслідок інфікування трансплантованої печінки є розповсюдженим

явищем після трансплантації за відсутності профілактики,[114] а тривалість життя хворого після трансплантації зменшується у пацієнтів з рецидивуючим гепатитом С.

Лікування пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки, має дві додаткові мети: запобігання інфікуванню печінки після трансплантації шляхом досягнення вірусного кліренсу та стабілізація або поліпшення функції печінки перед трансплантацією. У деяких регіонах, лікування ВГС-інфекції підвищує доступ до трансплантації, що не може бути доступною для пацієнтів з наявною ВГС-інфекцією. Профілактика печінкової трансплантаційної інфекції суттєво полегшує післятрансплантаційну терапію. Крім того, поліпшення функції печінки означає делістинг (виключення зі списку очікування) деяких пацієнтів.[115] За винятком операцій від живих донорів, тривалість противірусної терапії у пацієнтів зі списку очікування важко передбачити, тому трансплантацію печінки можна проводити перед тим, як відбудеться кліренс віруса. Крім того, після делістингу, у пацієнта залишається ризик подальшої декомпенсації, виникнення ГЦК і смерті.

Інгібітори протеази протипоказані пацієнтам з декомпенсованим цирозом (класу В та С Child– Pugh) через значно вищий рівень експозиції у плазмі крові цих ЛЗ, що пов’язано з токсичністю цих ЛЗ. Оскільки під час лікування інгібіторами протеази були зареєстровані випадки декомпенсації печінки, ці ЛЗ не повинні використовуватися також у пацієнтів з компенсованим цирозом і в яких в анамнезі були епізоди декомпенсації.[116] Таким чином, лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом, які перебувають у списку очікування трансплантата, повинно грунтуватися на комбінації софосбувіру і інгібітору NS5A, а саме софосбувір/ледіпасвір або софосбувір/велпатасвір. Якщо ці схеми недоступні, комбінація софосбувіру і даклатасвіру залишається прийнятним варіантом відповідно до Рекомендацій EASL для лікування гепатиту С 2016.[54]

У дослідженні SOLAR–1 пацієнтів, інфікованих генотипом 1 або 4 з декомпенсованим цирозом печінки, лікували комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та ледіпасвіру протягом 12 або 24 тижнів з додаванням рибавірину. У пацієнтів з цирозом Child–Pugh B показники СВВ12 становили 87% (26/30) та 89% (24/27) після 12 та 24 тижнів терапії відповідно; у пацієнтів з Child-Pugh C вони становили 86% (19/22) та 87% (20/23) після 12 та 24 тижнів терапії, відповідно. Оцінки MELD та Child-Pugh покращилися приблизно у половини пацієнтів, які пройшли лікування.[55] Дизайн дослідження SOLAR–2 був ідентичним у пацієнтів, інфікованих генотипом 1 або 4 з декомпенсованим цирозом, які отримували такі ж схеми лікування. Показники СВВ12 були 87% (20/23) та 96% (22/23) після 12 та 24 тижнів терапії відповідно у пацієнтів з Child Pugh B; у хворих з Child Pugh C вони становили 85% (17/20) та 78% (18/23) після 12 та 24 тижнів терапії відповідно. Оцінки MELD та Child–Pugh покращилися приблизно у половини пацієнтів, які пройшли лікування.[56] Нижчі показники СВВ у пацієнтів з декомпенсованим цирозом у порівнянні з пацієнтами з компенсованим цирозом в інших дослідженнях були пов’язані з припиненням лікування, а не з вірусологічними невдачами. Незважаючи на раннє поліпшення показника MELD, довгострокові дані обмежені, для того, щоб визначити, чи пов’язане клінічне поліпшення стану цих пацієнтів з досягненням СВВ.

У дослідженні, заснованому на програмі раннього доступу Об’єднаного Королівства, пацієнти з декомпенсованим цирозом, інфіковані 1 генотипом ВГС, лікувалися софосбувіром і ледіпасвіром або софосбувіром і даклатасвіром протягом 12 тижнів з або без рибавірину. Показники СВВ12 склали: 85% (11/13) після 12 тижнів прийому софосбувіру і ледіпасвіру без рибавірину; 91% (136/149) після 12 тижнів використання софосбувіру і ледіпасвіру з рибавірином; 50% (2/4) після 12 тижнів софосбувіру і даклатасвіру без рибавірину; і 88% (30/34) після 12 тижнів софосбувіру і даклатасвіру з рибавірином. Однак у хворих з декомпенсованим цирозом, інфікованих генотипом 3, частота СВВ12 склала 60 % (3/5) після 12 тижнів використання софосбувіру і даклатасвіру без рибавірину та 71% (75/105) після 12 тижнів використання софосбувіру та даклатасвіру з рибавірином.[117] Приблизно одна третина пацієнтів покращили свої оцінки MELD, в однієї третини показники не змінились, а третина мала погіршення функції печінки через 12 тижнів після лікування. Поліпшення показника MELD частіше спостерігалось у пацієнтів з досвідом лікування, ніж у «наївних» пацієнтів.

Частка пацієнтів, у яких був хоча б один випадок декомпенсації, протягом досліджуваного періоду (базовий рівень 12-й тиждень після лікування), була меншою у групі пацієнтів, які мали досвід лікування, порівнюючи з групою «наївних» пацієнтів, за винятком підгрупи з базовим показником MELD ≥15. Показники нової декомпенсації у пацієнтів з декомпенсованим захворюванням на початковому етапі були значно нижчими у когорті, яка пройшла лікування (4% проти 10%).[117] Тривалі спостереження за тією ж групою пацієнтів підтвердили, що лікування є клінічно корисним у пацієнтів з розвиненою печінковою хворобою.[118]

У двох дослідженнях – SOLAR та спільному дослідженні Об'єднаного Королівства для вивчення раннього доступу до лікування, частка пацієнтів, які значно покращили свої показники MELD після досягнення СВВ, була незначною. Тільки у 24% (10/42) пацієнтів з Child–Pugh B та 38% (13/34) пацієнтів з цирозом (Child–Pugh C) було покращення показника MELD ≥3 через 12 тижнів після закінчення лікування (згідно з об'єднаними результатами від SOLAR–1 і SOLAR–2). Ці результати порівнювалися з результатами дослідження в рамках програми раннього доступу Об'єднаного Королівства, що показали покращення показника MELD лише у 17% (15/88) та 33% (3/9) пацієнтів з цирозом печінки (Child–Pugh B та C, відповідно).[119]

У дослідженні ASTRAL–4 пацієнти з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B), які інфіковані генотипами від 1 до 4, були рандомізовані в 3 групи та отримували комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів без рибавірину; протягом 12 тижнів, на основі дозованого згідно маси тіла рибавірину; протягом 24 тижнів без рибавірину. Відсоткові показники СВВ12 за цими трьома схемами лікування відповідно були: 88% (44/50), 94% (51/54) та 93% (51/55) у пацієнтів з інфекцією генотипу 1a; 89% (16/18), 100% (14/14) та 88% (14/16) у пацієнтів з інфекцією генотипу 1b; 100% (4/4), 100% (4/4) та 75% (3/4) у хворих із генотипом 2; 50% (7/14), 85% (11/13) та 50% (6/12) у пацієнтів з інфекцією генотипу 3; 100% (4/4), 100% (2/2) та 100% (2/2) у хворих з інфекцією генотипу 4. У дослідження не була включена група з софосбувіром, велпатасвіром та рибавірином.[120]

У пацієнтів з вихідним показником MELD <15, 51% (114/223), показник поліпшився через 12 тижнів після лікування у 22% (49/223) MELD не змінився, а 27% (60/223) мали гірший показник MELD. У цих дослідженнях медіана поліпшення показника MELD складала 2 бали (діапазон: 1–17). Важливо відзначити, що майже не існує даних щодо пацієнтів з розвинутими стадіями захворювання (показник Child–Pugh> 12 або MELD >20), які були виключені з досліджень.

Кілька досліджень оцінювали, чи досягнення СВВ перед трансплантацією печінки призведе до вилучення пацієнтів зі списку очікування. У багатоцентровому європейському дослідженні пацієнтів, які отримували без–IFN терапію на основі ППД з середньою тривалістю спостереження 52 тижні (діапазон 33–67), 40% (41/103) пацієнтам пересадили печінку, тоді як лише 20% (21/103) було виключено зі списку очікування та у 13% (13/103) очікування трансплантa було призупинено. Пацієнти з нижчими показниками MELD були більш схильні до делістингу, тоді як середній показник MELD знизився з 15,5 до 14,0 (p=0,0008) від початку терапії ППД до 24 тижнів після лікування.[58] Серед 23,9% пацієнтів, які були видалені зі списку очікування через клінічні поліпшення та спостереженням з середньою тривалістю 58 тижнів, лише 8,8% (3/34) були знову перенесені до списку за рахунок повторної декомпенсації. Випадків ГКЦ не спостерігалося.[121]

У французькому когортному дослідженні, у тому числі у 18 центрах трансплантації із середнім спостереженням 68 тижнів (діапазон: 12-95 тижнів), 18% пацієнтів (14/77) були виключені зі списку очікування та у 16% (12/77) відбулося покращення. У подібному іспанському дослідженні 24% (29/122) пацієнтів були виключені зі списку очікування після терапії на основі ППД. Жоден пацієнт з базовим показником MELD >20 не був виключеним.[60] Загалом, короткострокові вигоди, повинні порівнюватися з відповідними ризиками та вірогідністю трансплантації. Нещодавнє дослідження в США, в якому поєднувалися реальні дані та дані моделювання, показало, що лікування ВГС перед трансплантацією печінки, збільшило б тривалість життя у пацієнтів з оцінкою MELD ≤23-

27, залежно від регіону. Коли показник MELD вище 20, очікувана тривалість життя перед трансплантацією печінки в моделі завжди була меншою, ніж один рік, що свідчить на захист пересадки печінки до терапії в осіб з дуже важким захворюванням.[59] Нарешті, лікування до пересадки печінки було ефективним для пацієнтів без ГЦК з оцінкою MELD ≤20, тоді як противірусна терапія після трансплантації печінки була економічно ефективною у пацієнтів з оцінкою MELD>20.[122]

Рекомендації

- Хворих з декомпенсованим цирозом печінки (Child–Pugh B або C) слід лікувати в спеціалізованих центрах з легким доступом до трансплантації печінки, і необхідно проводити пильний моніторинг під час терапії, з можливістю припинення терапії у разі підтвердження погіршення декомпенсації під час лікування (**A1**).
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C) без ГКЦ, які очікують на трансплантацію печінки з оцінкою MELD <18–20, слід лікувати перед трансплантацією печінки. Лікування слід розпочати якнайшвидше, щоб завершити повний курс лікування до трансплантації та оцінити вплив ПВВ на функцію печінки, оскільки значне покращення функції печінки може призвести до вилучення пацієнта зі списку очікування на трансплантацію в окремих випадках (**A1**).
- Інгібітори протеази протипоказані пацієнтам з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C) (**A1**).
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C) без ГКЦ, що очікують на трансплантацію печінки з оцінкою MELD <18–20, можна лікувати софосбувіром і ледіпасвіром (генотипи 1, 4, 5 і 6) або софосбувіром і велпатасвіром (всі генотипи) з щоденним прийомом рибавірину залежно від ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг, відповідно) протягом 12 тижнів (**A1**).
- У хворих з декомпенсованим цирозом без ГКЦ (Child–Pugh B або C), які очікують трансплантації печінки з оцінкою MELD <18–20, та отримують софосбувір і ледіпасвір з рибавірином, або софосбувір і велпатасвір з рибавірином, рибавірин можна почати у дозуванні 600 мг на добу, з подальшою корекцією дози залежно від переносимості (**B1**).
- Пацієнти з декомпенсованими (Child–Pugh B або C) цирозом з протипоказами до застосування рибавірину або з низькою переносимістю рибавірину, повинні отримувати комбінацію фіксованої дози софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6), або комбінацію фіксованої дози софосбувіру і велпатасвіру (всіх генотипи) протягом 24 тижнів без рибавірину (**A1**).
- Вищий ризик ПР, про які повідомляють у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, що очікують на трансплантацію печінки, вимагає належного періодичного клінічного та лабораторного обстеження під час та після терапії ВГС (**B1**).
- Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки без ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки з оцінкою MELD ≥18–20, спочатку повинні отримати операцію з трансплантації органу. ВГС-інфекцію слід лікувати після трансплантації печінки (**B1**).
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом без ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки з оцінкою MELD ≥18-20, можна лікувати до трансплантації, якщо час перебування в списку очікування на пересадку печінки перевищує 6 місяців, залежно від конкретної ситуації (**B2**).

Пацієнти з ГЦК, без цирозу або з компенсованим цирозом, з показаннями до трансплантації печінки

У хворих з ГЦК, без цирозу печінки або з компенсованим цирозом, які мають показання до трансплантації печінки, вибір оптимального варіанту противірусної терапії (до або після трансплантації печінки) все ще обговорюється.[123, 124] Нижчі показники ПВВ були зареєстровані у пацієнтів з ГЦК, які отримували схеми, що включали софосбувір, софосбувір і ледіпасвір, або комбінація омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру з або без

рибавірину, ніж у пацієнтів без ГЦК або у пацієнтів з ГЦК, які отримували лікування після трансплантації печінки (74% проти 91% та 94% відповідно).[125.] Посттрансплантаційне лікування виявилося економічно ефективним у пацієнтів з ГЦК.[122] У пацієнтів з ГЦК, без цирозу або з компенсованим цирозом, які мають показання до трансплантації печінки, показання до противірусної терапії до і після трансплантації подібні показникам пацієнтів, які не мають ГЦК, і залежать від генотипу ВГС, попередньої терапії та важкості захворювання печінки (див. загальні рекомендації).

Рекомендації

- Для пацієнтів з ГЦК та ВГС, які очікують трансплантацію печінки, необхідно розглядати трансплантацію печінки як основну терапевтичну мету, а рішення про противірусне лікування повинно прийматися консиліумом окремо у кожному конкретному випадку (**A1**).
- Противірусне лікування може бути розпочато перед трансплантацією печінки для запобігання рецидиву інфекції та ускладнень після трансплантації, за умови, що це не вплине на статус пацієнта в черзі очікування (**A2**).
- Противірусне лікування може бути відкладено до трансплантації, при високій ймовірності досягнення СВВ (**A2**).
- Пацієнти з ГЦК без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки, які очікують трансплантацію печінки, повинні отримувати лікування до або після трансплантації печінки відповідно до загальних рекомендацій щодо пацієнтів без ГЦК (**A1**).

Рецидиви після трансплантації печінки

Рецидив інфекції ВГС, як правило, трапляється у пацієнтів з виявленою РНК ВГС під час трансплантації печінки.[114] Розвиток ураження печінки прискорюється у реципієнтів після трансплантації печінки, і приблизно у третини з них розвивається цироз протягом 5 років після трансплантації.[126–129] Загалом, виживання трансплантата на 30% нижче серед ВГС-інфікованих порівнюючи з реципієнтами, в яких на було виявлено ВГС, через рецидив ВГС інфекції, а також позапечінкові прояви, проблеми з лікуванням та ускладненням імуносупресії. Лікування інфекції ВГС після трансплантації печінки значно покращує виживання.[130, 131] У пацієнтів з фіброзно-холестатичним гепатитом і пацієнтів з помірним або обширним фіброзом або портальною гіпертензією через рік після трансплантації спостерігається високий ризик втрати трансплантату і їм необхідне термінове противірусне лікування.[132,133]

У дослідженні SOLAR–1 реципієнти трансплантатів із 1 або 4 генотипом ВГС лікувалися комбінацією фіксованої дози софосбувіру та ледіпасвіру протягом 12 або 24 тижнів з рибавірином. У пацієнтів, які отримували рибавірин протягом 12 тижнів, показники СВВ12 становили 96% (53/55) у тих, хто не мав цирозу, 96% (25/26) у тих, хто мав компенсований (Child–Pugh A) цироз, 85% (22/26) в осіб з некомпенсованим цирозом (Child–Pugh B) і 60% (3/5) у пацієнтів з некомпенсованим цирозом печінки (Child–Pugh C). Показник СВВ12 не був вищим у пацієнтів, які отримували рибавірин протягом 24 тижнів: 98% (55/56), 96% (24/25), 88% (23/26) та 75% (3/4), відповідно.[55] Подібні результати були описані у дослідженні SOLAR–2 у пацієнтів з генотипом 1, які отримували ті ж схеми лікування. У пацієнтів, які лікувалися протягом 12 тижнів з рибавірином, показники СВВ12 становили 93% (42/45) у пацієнтів без цирозу, у 100% (30/30) у випадках з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), 95% (19/20) – з декомпенсованим цирозом печінки (Child–Pugh B), і 50% (1/2) у пацієнтів з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh C). У пацієнтів, які проходили лікування протягом 24 тижнів, показники СВВ12 склали: 100% (44/44), 96% (27/28), 100% (20/20) та 80% (4/5), відповідно. Двадцять п’ять з 27 пацієнтів, інфікованих генотипом 4 (93%), досягли СВВ12.[56]

В іншому дослідженні, реципієнти після трансплантації печінки з рецидивом ВГС лікувалися комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та велпалтасвіру протягом 12 тижнів без рибавірину. Загальний показник СВВ12 склав 96% (76/79; 2 рецидиви). Один пацієнт з генотипом 1a з 15 пацієнтів і один пацієнт з генотипом 3 з 35 отримали рецидив інфекції.[134]

У низці досліджень повідомлялося про високі показники СВВ після лікування реципієнтів трансплантації печінки з рецидивом ВГС поєднанням софосбувіру та леділасвіру з або без рибавірину. Треба визначити, чи потрібен рибавірин всім пацієнтам після трансплантації печінки у комбінації з софосбувіром та леділасвіром, або з софосбувіром та велпатасвіром.
Через часту взаємодію між ЛЗ та потребу у регулюванні дози імуносупресивних ЛЗ, схеми лікування, що включають інгібітори протеази, не є оптимальними для лікування ВГС після трансплантації печінки. Проте у реципієнтів з порушенням функції нирок комбінація глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів є альтернативою схемам на основі софосбувіру. У дослідження MAGELLAN–2 були включені 80 пацієнтів після трансплантації печінки та 20 реципієнтів трансплантатів нирок, які отримували постійну імуносупресивну терапію. Преднізон/преднізолон призначався у дозуванні ≤10 мг/добу та циклоспорин А при ≤100 мг/добу під час скринінгу. Усі, окрім одного пацієнта, досягли СВВ12.[135]

Рекомендації

- Всі пацієнти з рецидивами інфекції ВГС після трансплантації повинні розглядатися для терапії (**А1**).
- Лікування слід розпочати на ранній стадії після трансплантації печінки, в ідеалі якомога раніше, коли пацієнт стабілізується (як правило, після перших 3 місяців після трансплантації), оскільки показники СВВ12 зменшуються у пацієнтів з розвиненою хворобою печінки після трансплантації (**А1**).
- Фіброзно-холестатичний гепатит або наявність помірного фіброзу чи портальної гіпертензії через рік після трансплантації вказують на необхідність термінового противірусного лікування, оскільки передбачається швидке прогресування захворювання та втрата трансплантата (**А1**).
- Необхідно контролювати рівень імуносупресантів під час і після анти-ВГС терапії (**А1**).
- Пацієнтів із рецидивом ВГС після трансплантації без цирозу печінки, з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки або з декомпенсованим (Child–Pugh B або C) цирозом можна лікувати комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та леділасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6) або комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру (всі генотипи) (**А1**).
- Пацієнтів із рецидивом ВГС інфекції після трансплантації з генотипами 1, 4, 5, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, слід лікувати комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та леділасвіру або комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів, без необхідності попереднього корегування дози імуносупресантів (**А1**).
- Пацієнтів із рецидивом ВГС 2 або 3 генотипу, що відбувся після трансплантації, без цирозу або з компенсованим цирозом (Child-Pugh A), слід лікувати фіксованою комбінацією софосбувіру/велпатасвіру протягом 12 тижнів без необхідності попереднього коригування дози імунодепресантів (**А1**)
- Пацієнти з різними генотипами, із рецидивом ВГС інфекції після трансплантації, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, з ШКФ <30мл/хв/1,73м^2 можуть отримувати лікування комбінацією з фіксованою дозою глекапревіру та пібрентасвіра протягом 12 тижнів. Дози імуносупресивних ЛЗ слід контролювати та, за необхідності, коригувати під час та після закінчення лікування (**В1**).
- Пацієнтів із рецидивом ВГС інфекції після трансплантації з декомпенсованим цирозом печінки (Child–Pugh B або C) слід лікувати комбінацією фіксованих доз софосбувіру та леділасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6) або комбінацією фіксованих доз софосбувіру і велпатасвіру (усі генотипи) протягом 12 тижнів з щоденним рибавірином згідно ваги тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг, відповідно). Для цих пацієнтів прийом рибавірину може починатись у дозі 600 мг на добу, а в подальшому регулюватися залежно від переносимості (**В1**).
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C) та протипоказами до рибавірину або з низькою переносимістю рибавірину слід лікувати комбінацією з

фіксованою дозою софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6) або фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру (всі генотипи) протягом 24 тижнів без рибавірину (**B1**).

Пацієнти з декомпенсованим цирозом без показань для трансплантації печінки

Основною метою анти-ВГС-терапії у пацієнтів з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C), яких немає в списку очікування трансплантації, є досягнення поліпшення функції печінки та виживання. Кілька досліджень продемонстрували високий рівень СВВ, еквівалентний у пацієнтів групи B і C, разом із значним покращенням показників білірубіну, альбуміну та міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) і, як результат, оцінок MELD та Child-Pugh (від третини до половини пацієнтів).[55,56,120,136,137] Аналогічні результати були повідомлені в інших дослідженнях.[57,58,117,121,138,139] Пацієнти з цирозом (Child–Pugh B) отримали більше користі від досягнення СВВ з точки зору виживання при відсутності ПР протягом 15 місяців, ніж пацієнти з цирозом (Child–Pugh C).[171] Результати цих досліджень були викладені раніше. Відсутні дані довготермінових клінічних спостережень.

Рекомендації

- Пацієнти з декомпенсованим (Child–Pugh B та Child–Pugh C до 12 балів) цирозом, які не перебувають у черзі очікування трансплантації печінки і без супутніх захворювань, які могли б вплинути на їх виживання, потребують термінового лікування (**A1**).
- Інгібітори протеази протипоказані пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки (Child–Pugh B або C) (**A1**).
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, які не знаходяться в черзі очікування трансплантації печінки, можна лікувати комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6) або комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру (всі генотипи) з щоденним прийомом рибавірину, що розрахований відповідно до ваги тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг, відповідно). Для цих пацієнтів прийом рибавірину може починатися з 600 мг щодня, і згодом регулюватися залежно від переносимості (**A1**).
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом, які не знаходяться в черзі очікування трансплантації печінки, слід лікувати софосбувіром та ледіпасвіром (генотип 1, 4, 5 або 6) або софосбувіром та велпатасвіром (всі генотипи) протягом 12 тижнів, з додаванням рибавірину (**A1**).
- Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки, які не знаходяться в черзі очікування трансплантації печінки з протипоказаннями до рибавірину або з низькою переносимістю рибавірину, можуть отримувати фіксовану дозу комбінації софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6), або фіксовану дозу софосбувіру і велпатасвіру (всі генотипи) протягом 24 тижнів без рибавірину (**B2**).
- Більш високий ризик виникнення ПР, про які повідомляють у пацієнтів з декомпенсованим цирозом, вимагає належного періодичного клінічного та лабораторного обстеження під час і після лікування ВГС (**B1**).

Пацієнти з ГЦК без показань до трансплантації печінки

ВГС-інфекція є основною причиною ГКЦ у всьому світі, і захворюваність та смертність від ГКЦ пов’язаної з ВГС, зростають, особливо в районах з високим рівнем доходу. ГКЦ виникає в середньому у 1-7% у пацієнтів з цирозом печінки, але існує значна різниця у ризику винекнення ГЦК. Серед інших чинників, ризик виникнення ГЦК пов’язаний з тяжкістю фіброзу, статтю, віком, діабетом та рівнем альфафетопротеїну. Було з’ясовано, що СВВ пов’язано зі зниженням смертності від усіх причин, смертності від печінкових захворювань та зниженням ризику ГЦК. Проте ризик ГЦК, не усувається СВВ. Лікування на основі ППД у хворих з цирозом печінки призводить до значного числа пацієнтів, які потребують подальшого спостереження. Кілька великих когортних досліджень та метааналізу вивчили зв’язок між СВВ та зменшенням ризику ГЦК. Вони показують, що СВВ пов’язано з суттєвим зниженням частоти ГЦК в середньостроковій та довгостроковій перспективі.[8,15,140–142] У

ретроспективному когортному дослідженні був проведений аналіз 17836 ВГС-позитивних пацієнтів, та пацієнтів, які отримували ППД (СВВ у 66,6% та 96,2% пацієнтів, які отримували терапію на основі IFN або ППД, відповідно) у лікарнях *Veterans Administration*. Порівнюючи з пацієнтами без СВВ, у пацієнтів з СВВ було значущо знижено ризик розвитку ГЦК.[143]

Показано, що IFN покращує результати після видалення ГЦК. На даний час обговорюється, чи високі показники СВВ, досягнуті за допомогою нових схем без IFN, впливають на ризик рецидиву після резекції або видалення ГЦК. Дійсно, несподівано часті ранні рецидиви ГЦК з більш агресивним протіканням повідомлялися у двох ретроспективних дослідженнях у пацієнтів з ГЦК, пов'язаних з ВГС, які пройшли лікування ГЦК, і в подальшому отримували схеми лікування без IFN і вилікувалися від ВГС у більшості випадків.[144, 145] Ці дані були піддані критиці у статистичному аналізі. Оцінка ймовірності рецидиву ГЦК ускладнена через високу клінічну біологічну та епідеміологічну неоднорідність ГЦК. Використання лікування ГЦК як відправної точки (а не терапії ППД) фактична ймовірність розвитку рецидиву ГЦК (відповідно до методу Каплан-Мейєра) протягом 6 і 12 місяців становила 7% та 13%, що не відповідає повідомленим 27%.[146] З огляду на невелику кількість пацієнтів, ретроспективного характеру досліджень та відсутності контрольних груп, автори прийшли до висновку, що їхнє спостереження слід розглядати як зауваження, і що необхідно проводити оцінку більшого масштабу.

Неоднозначні результати потім були опубліковані іншими групами. Під час написання цих рекомендацій декілька досліджень свідчать про збільшення рецидивів ГЦК або нові випадки захворюваності після ППД-індукованого СВВ,[144.145.147–150] тоді як інші не повідомляють про будь-які зміни.[118,151–164] Найбільш науково обґрунтованим оцінюванням ризику ГЦК від ППД-терапії були б рандомізовані контрольні дослідження у пацієнтів з цирозом печінки (за ризиком виникнення) та пацієнтів з ГЦК після лікування ГЦК (для ризику рецидиву). Однак такі дослідження піднімуть важливі етичні проблеми. Значна частина даних дає підстави вважати, що випадки ГЦК зменшується після досягнення СВВ в результаті лікування ППД. Для забезпечення більш точної оцінки ризику рецидиву та загального результату при лікуванні ГЦК, після терапії на основі ППД потрібно більше перспективне дослідження з відповідною стратифікацією ризику та довгостроковими спостереженнями. Оскільки декомпенсація печінки є основною причиною смерті у хворих на ГЦК, і функція печінки може поліпшуватися у пацієнтів з цирозом печінки, в даний час припинення лікування пацієнтами з ВГС, які лікуються від ГЦК, не є доцільним. Проте для цих пацієнтів потрібне постійне спостереження.

Рекомендації

- Лікування ВГС не слід відкладати у пацієнтів з цирозом печінки. Ці пацієнти потребуватимуть нагляду щодо ГКЦ після СВВ, тому що ризик виникнення нових випадків або рецидиву ГКЦ зменшується, але не виключається СВВ (**A1**).
- Невідомо, чи противірусна терапія призводить до довготривалого покращення виживання за рахунок зниження у пацієнтів ризику рецидиву ГЦК, що пов'язана з ВГС. Однак ці пацієнти часто мають виражений фіброз чи цироз та повинні отримувати відповідну противірусну терапію та підлягають ретельному спостереженню щодо ГКЦ (**B1**).

Лікування окремих груп

Коінфекція ВГВ

У пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВГС рівень ДНК ВГВ часто є низьким або не визначається, хоча він може коливатися у широких межах, і, як правило, ВГС є основним чинником розвитку хронічних запальних змін. У пацієнтів необхідно ретельно проаналізувати статус щодо реплікації ВГВ та ВГС, а також провести оцінку наявності вірусу гепатиту Д. При реплікації ВГВ, що викликає захворювання печінки, лікування слід проводити відповідно до тих же правил, які застосовуються до моноінфекції ВГС.

Існує потенційний ризик реактивації ВГВ під час чи після кліренсу ВГС, але цей ризик непередбачуваний.[165, 166] У проспективному дослідженні, проведеному у 111 тайванських пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВГС (наявність HBsAg та РНК ВГС), у 100% пацієнтів було досягнуто СВВ при використанні комбінації софосбувіру та ледіпасвіру протягом 12 тижнів. Приблизно дві третини з них мали збільшення рівня ДНК ВГВ. У 5 пацієнтів спостерігалося підвищення рівня АЛТ у два рази більше за верхню межу норми, а показання до лікування ВГВ з'явилися у 2 випадках.

Хворі, які починають лікування гепатиту С із використанням ППД, повинні пройти тестування на визначення поверхневого антигену ВГВ (HbsAg), anti-HBc, anti-HBs. Якщо присутній антиген HBsAg, то показано одночасне лікування аналогами нуклеозид/нуклеотидів. У HBsAg-негативних та anti-HBs-позитивних пацієнтів слід контролювати рівень АЛТ в сироватці крові, а також слід перевіряти HBsAg та ДНК ВГВ, якщо рівень АЛТ не нормалізується або підвищується протягом або після ВГС терапії. Моніторинг рівня АЛТ у сироватці крові показаний у анти-HBs та анти-HBc-позитивних пацієнтів.

Рекомендації

- Пацієнтам з коінфекцією ВГВ/ВГС слід застосовувати ті самі схеми ВГС терапії, що застосовуються до моноінфікованих пацієнтів з ВГС (**B1**).
- Пацієнти, які інфіковані ВГВ/ВГС, та які відповідають стандартним критеріям лікування ВГВ, повинні отримувати лікування нуклеоз(т)идними аналогами відповідно до Клінічної практики EASL 2017 щодо лікування вірусу гепатиту В (**A1**).
- Пацієнти, які є HBsAg-позитивними, повинні отримувати аналоги нуклеозидів/нуклеотидів принаймні ще 12 тижнів після закінчення ВГС-терапії із щомісячним розглядом питання щодо припинення лікування ВГВ (**B1**).
- У хворих, які є HBsAg-негативними, але HBc-позитивними, рівень АЛТ в сироватці крові повинен контролюватися щомісяця, а антиген HBsAg та ДНК ВГВ слід перевіряти, якщо рівень АЛТ не нормалізується або підвищується протягом або після ВГС терапії, і нуклеозид/нуклеотидна аналогова терапія повинна бути розпочата, якщо присутні антиген HBsAg та/або ДНК ВГВ (**B1**).
- У HBsAg-негативних, але HBc-позитивних пацієнтів, які проходять ВГС-терапію, необхідно щомісяця контролювати АЛТ та перевіряти наявність HBsAg та ДНК ВГВ при підвищенні АЛТ (**B1**).

Позапечінкові прояви хронічного гепатиту С, пов'язані з наявністю імунних комплексів

Описано кілька важких позапечінкових проявів хронічної ВГС інфекції, що пов'язані із наявністю імунних комплексів. Змішана кріоглобулінемія, пов'язана з експансією В-лімфоцитів, може спричинити системний васкуліт, що спричиняє ураження багатьох органів внаслідок судинного осадження імунних комплексів. Лікування змішаної кріоглобулінемії засноване на каузальній (противірусної) терапії та/або імуносупресивній терапії. Недавні дослідження показали, що СВВ, індукований схемами без IFN, був пов'язаний з поліпшенням клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії.[168–174] При ураженні шкіри та внутрішніх органів використовувався ритуксимаб, синтетичний ЛЗ, який є генно-інженерним моноклональним антитілом до поверхневого антигену В-лімфоцитів анти-CD20. Існує взаємодія між гепатитом С і В-клітинною неходжкінською лімфомою. Найбільш поширеною є дифузна В-великоклітинна лімфома. Хворому призначають стандартні схеми лікування R–CHOP; посилюється дія ритуксимабу, хоча ритуксимаб може посилити вірусну реплікацію. Повідомлялося про випадки регресу низькодиференційованої лімфоми після досягнення СВВ з без-IFN схемами лікування.[175–177] У недавньому дослідженні лікування ППД у комбінації з хіміотерапією було визнано незалежним прогностичним фактором безрецидивного виживання.[178]

Встановлено зв'язок між хронічною інфекцією ВГС та хронічним захворюванням нирок.[179] Було повідомлено про низку гістопатологічних уражень, однак найчастішим є мембранозний проліферативний гломерулонефрит типу I, що розвивається, зазвичай на фоні змішаної кріоглобулінемії типу II. Може також виникати фокальний сегментарний гломерулосклероз

та інтерстиціальний нефрит. Терапевтичні підходи до асоційованої з ВГС ниркової патології включають противірусну терапію, призначення ритуксимабу, плазмаферезу, кортикостероїдів та циклофосфаміду. Цілком можливо, що швидка відповідь на лікування, що спостерігається при противірусних схемах без IFN, покращить результат, хоча це не підтверджено. Існують докази про використання ритуксимабу при лікуванні захворювань нирок, викликаних ВГС. Рекомендується використовувати міждисциплінарний підхід.

Рекомендації

- Для лікування змішаної кріоглобулінемії та захворювання нирок, що пов'язані з хронічною інфекцією ВГС, слід розглядати противірусну терапію ЛЗ, що не містять IFN, без рибавірину, та засновану на вищезазначених рекомендаціях з ретельним спостереження за ПР (**B1**).
- Призначення ритуксимабу при захворюванні на ниркову недостатність з ВГС повинно обговорюватися міждисциплінарною командою (**B1**).
- При лікуванні ВГС-асоційованої лімфоми слід використовувати схеми, без інтерферону та рибавірину відповідно до вищезгаданих рекомендацій, у поєднанні із хіміотерапією з урахуванням можливих взаємодій між ЛЗ (**B1**).

Пацієнти з порушеннями функції нирок, у тому числі пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

ВГС-інфекція поширена у хворих з порушеннями функції нирок, у тому числі з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) та у людей з термінальною стадією ниркової недостатності, які потребують гемодіалізу або перитонеального діалізу. Необхідно враховувати різноманітні групи пацієнтів з захворюваннями нирок, коли призначається лікування гепатиту С. До них відносяться: пацієнти з 4 стадією хронічної хвороби нирок (далі – ХХН) (ШКФ = 15–29 мл/хв/1,73 м^2) або з 5 стадією ХХН (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м^2 або на діалізі); пацієнти після трансплантації нирок; пацієнти з цирозом печінки з порушеннями функції нирок (хронічне захворювання нирок, гепаторенальний синдром, гостре ураження нирок, гостра хронічна ниркова недостатність); пацієнти після трансплантації печінки з кальциневрин-індукованими порушеннями нирок; або пацієнти зі змішаною кріоглобулінемією з ураженням нирок. У деяких з цих груп пацієнтів функція нирок може потенційно поліпшуватися у результаті противірусного лікування. Проте, відновлення органу може бути відкладено після СВВ у пацієнтів з кріоглобулінемією.[169] У осіб на гемодіалізі ВГС-інфекція пов'язана з підвищеним ризиком смертності від усіх причин. Проте серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смерті хворих на діалізі незалежно від статусу щодо ВГС.

У хворих з легким та помірним ураженням нирок (ШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2), коригування дози не потрібно для будь-яких схвалених ППД. Тому цих пацієнтів потрібно лікувати відповідно до загальних рекомендацій, наданих раніше.

У пацієнтів із вираженою дисфункцією нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) безпечність схем на основі софосбувіру була поставлена під сумнів. Софосбувір виводиться в основному нирками, і його застосування у пацієнтів з 4 або 5 стадією ХХН або у тих, хто знаходиться на гемодіалізі не відповідає рекомендаціям. Виникли занепокоєння через значно більшу концентрацію софосбувіру і, найголовніше, виведення його метаболіту GS–331007 у пацієнтів з порушеннями функції нирок, порівнюючи з тими, у кого не було порушень функції нирок (+ 103% та 501% AUCT, відповідно).[62] ВІЛ-інфіковані пацієнти з 4 або 5 стадіями ХХН отримували схеми, розроблені на основі софосбувіру, коли інших варіантів не було, і лікування було необхідним, без погіршення їх ниркової функції у більшості випадків.[180] Однак у когортному дослідженні TARGET 2.0 прогресуюче погіршення функції нирок спостерігалися у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок, які отримували схеми на основі софосбувіру, хоча ефективність лікування була такою ж, як і у пацієнтів без порушення функцій нирок.[181] У пацієнтів з термінальними стадіями захворювання нирок, що перебувають на гемодіалізі концентрація метаболіту GS–331007 була в 10 разів вище впродовж однієї години до діалізу і у 20 разів вище через годину після діалізу, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.[182] В іншому дослідженні накопичення софосбувіру та його

основного метаболіту GS–331007 не відбувалося у пацієнтів, які проходили гемодіаліз.[61] Загалом, відповідна терапевтична доза софосбувіру у пацієнтів з вираженою або термінальною стадією ниркової недостатності не встановлена.

Таким чином, пацієнти з важкими порушеннями функції нирок або термінальною стадією ниркової недостатності, що перебувають на гемодіалізі, можуть лікувати ВГС, але слід віддавати перевагу схемам без софосбувіру. Якщо не існує іншого вибору, крім схеми на основі софосбувіру, необхідно провести ретельний моніторинг і швидко переривати лікування, якщо функція нирок погіршується. У випадку термінальної стадії ниркової недостатності, для пацієнтів, які перебувають на діалізі, тривалість лікування має важливе значення, тобто лікування до або після трансплантації, якщо вони є кандидатами на трансплантацію; у випадку, якщо трансплантація нирки неможлива, мають враховуватися ризики та переваги лікування.

Кілька клінічних досліджень підтвердили ефективність та безпечність схем, що не містять софосбувіру, у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок. У дослідженні RUBY–1 пацієнти, інфіковані генотипом 1 без цирозу, з 4 або 5 стадією ХХН, протягом 12 тижнів проходили лікування комбінацією омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру. Сім пацієнтів, інфікованих генотипом 1b, лікувалися без рибавірину, і всі вони досягли СВВ.[183]

У дослідженні C–SURFER 122 пацієнта, інфікованих 1 генотипом ВГС (у тому числі 6% з цирозом печінки) з 4 або 5 стадіями ХХН, у тому числі 75% тих, які перебувають на гемодіалізі, лікувалися гразопревіром та ельбасвіром протягом 12 тижнів без рибавірину. Частота СВВ12 становила 94% (115/122), причому була тільки одна вірусологічна невдача. Найпоширенішими ПР були головний біль, нудота та підвищена стомлюваність. Зазначені симптоми були однакові у групі, яка отримувала лікування, та у групі, яка отримувала плацебо. Частота ПР зі сторони ниркової системи була аналогічна у різних групах.[184.] Були повідомлення про дані безпечності та ефективності лікування групи, лікування якої було відтерміноване, з показником СВВ 98% (97/99)[185]. Реальне дослідження з використанням тієї ж схеми серед американських пацієнтів з різними стадіями ХХН показало, що СВВ було досягнуто у 97% (758/781) пацієнтів зі стадією 3 та у 96% (714/747) пацієнтів зі стадією 4 або 5 ХХН.[186]

Дослідження фази III, EXPEDITION–4, охоплювало пацієнтів з 4 або 5 стадіями ХХН, які отримували комбінацію фіксованих доз глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів. З 104 пацієнтів 23 були інфіковані генотипом 1a, 29 – генотипом 1b, 2 – іншим підтипом 1–го генотипу, 17 – генотипом 2, 11 – генотипом 3, 20 – генотипом 4, 1 – генотипом 5 та 1 – генотипом 6. Двадцять пацієнтів (19%) мали компенсований цироз і 42% – попередній досвід лікування. Частота СВВ12 становила 98% (102/104), причому обидва пацієнти, які не досягли СВВ, мали причини невдачі не пов’язані з вірусологічною відповіддю.[187] Інтегрований аналіз досліджень II і III фази, в яких глекапревір та пібрентасвір вводили протягом 12 тижнів у 2238 хворих, інфікованих генотипами 1-6, показав загальну частоту СВВ 98% (2 188/2238), без різниці між пацієнтами з ХХН стадією 1-3 (98%; 2087/2, 135) або 4–5 (98%; 101/103).[188]

Ураження печінки, пов’язане з ВГС-інфекцією, може розвиватися швидше при імуносупресії. З цієї причини противірусна терапія повинна бути розглянута для всіх хворих на гемодіалізі, які є кандидатами на трансплантацію нирок. Дослідження, що показують високу ефективність та безпеку антиретровірусних безінтерферонових схем у реципієнтів трансплантатів нирок, свідчать про те, що ці пацієнти можуть отримувати подальше лікуванням ВГС після трансплантації нирок з високою ймовірністю виліковування.[189–193]

Рішення щодо термінів лікування ВГС після трансплантації нирок слід приймати, зважаючи на тип донора (живого або померлого), час очікування на донора, специфічні політики використання нирок від ВГС-інфікованих померлих донорів, генотипу ВГС та ступеню тяжкості фіброзу печінки. Якщо трансплантація нирки від РНК-позитивного донора підвищує ймовірність трансплантації, то пацієнт може лікуватися від ВГС після трансплантації.[194]

Рекомендації

- Пацієнти із ВГС-інфекцією, легким та помірним ураженням нирок (ШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2) повинні лікуватися відповідно до загальних рекомендацій. Не треба коригувати дози ППД, але слід уважно стежити за цими пацієнтами (**A1**).
- Пацієнти з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) та пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі повинні проходити лікування в спеціалізованих центрах, при чіткому контролі мультидисциплінарної команди (**B1**).
- Софосбувір слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2 або з хворобою нирок на термінальній стадії. Використання софосбувіру можливе лише тоді, коли альтернативне лікування недоступне, оскільки в даний час для цих пацієнтів немає рекомендацій щодо оптимальної дози ЛЗ (**B1**).
- Пацієнтам, інфікованим усіма генотипами з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) або з термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі, без показань до трансплантації нирок, слід лікуватися комбінацією фіксованих доз глекапревіру і пібрентасвіру протягом 8 або 12 тижнів відповідно до загальних рекомендацій (**A1**).
- Пацієнти, інфіковані генотипом 1a, та «наївні» пацієнти, інфіковані 4 генотипом, з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) або з термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі без показань до трансплантації нирок та з рівнем РНК ВГС ≤800000 МО/мл (5,9 Log_{10} МО/мл) можуть отримувати комбінацію гразопревіру та ельбасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).
- Пацієнтів, інфікованих генотипом 1b з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) або з термінальною стадією захворювання нирок на гемодіалізі без показань до трансплантації нирок, можна лікувати протягом 12 тижнів комбінацією гразопревіру та ельбасвіру або омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру (**A1**).
- Ризики або переваги лікування пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності та показаннями до трансплантації нирок до або після трансплантації нирок потребують індивідуальної оцінки (**B1**).

Реципієнти трансплантатів паренхіматозних органів, крім печінки

ВГС-інфекція у реципієнтів трансплантатів нирок може бути пов’язана з підвищеною швидкістю прогресування фіброзу печінки. У ВГС-інфікованих пацієнтів з трансплантацією нирок спостерігаються нижчі рівні прийняття трансплантата, особливо у хворих із цирозом печінки. Зниження виживання трансплантата частково відображається на збільшенні смертності пацієнта. Крім того, специфічні причини, пов’язані з ВГС, такі як гломерулонефрит і підвищений ризик розвитку діабету, впливають на результат трансплантації. ВГС-позитивність пов’язана зі збільшенням загальної та пов’язаної з печінкою смертності, хоча серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смерті пацієнтів.[195] Оскільки цироз печінки є важливим предиктором поганого виживання після трансплантації нирок, доцільно оцінити стадію фіброзу печінки у всіх ВГС-позитивних кандидатів на трансплантацію нирок.[115] Для пацієнтів з цирозом та портальною гіпертензією, які не піддаються (або яким не підходить) лікуванню ВГС, слід розглядати комбіновану трансплантацію печінки та нирок.[196]

У рандомізованому клінічному дослідженні при лікуванні пацієнтів з 1 або 4 генотипом ВГС протягом 12 або 24 тижнів комбінацією софосбувіру і ледіпасвіру без рибавірину СВВ було 100% (57/57) і 100% (57/57) відповідно. Пацієнти добре переносили лікування і не було зафіксовано значних змін ШКФ під час і після лікування. В інших клінічних дослідженнях повідомлялося про високі показники СВВ та хорошу безпеку у пацієнтів, які отримували різні схеми лікування після трансплантації.[189–191, 193, 197–200]

Дані щодо інфекції ВГС після трансплантації серця є обмеженими та суперечливими, при цьому дослідження показують незмінені або зменшені показники виживання у пацієнтів, інфікованих ВГС. Незважаючи на те, що досвід застосування ППД для цих пацієнтів обмежений, комбінації софосбувіру з ледіпасвіром або даклатасвіром були безпечними та

ефективними у 12 пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС. Також існує обмежений досвід лікування пацієнтів, які отримали трансплантати легень, проте схеми, розроблені на основі софосбувіру, здаються безпечними та ефективними згідно звітів.[202] Немає даних про вплив ВГС-інфекції та її лікування після трансплантації підшлункової залози або тонкого кишечника. Досвід, накопичений при лікуванні пацієнтів після трансплантації печінки, свідчить про те, що реципієнти органів можуть безпечно лікуватися та очікувати високих показників СВВ. Необхідно використовувати комбінації софосбувіру з інгібітором NS5A, такими як ледіпасвір або велпатасвір, тому що вони не потребують регулювання дози імуносупресантів. Пацієнтів з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2 можна лікувати фіксованою дозою комбінації глікапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів, проте доза імуносупресантів потребує коригування за необхідності протягом та після закінчення лікування.

Рекомендації

- У реципієнтів паренхіматозних органів, включаючи нирки, серце, легені, підшлункову залозу або тонкий кишечник, ВГС-інфекцію необхідно лікувати до або після трансплантації, за умови, що очікувана тривалість життя реципієнтів перевищує один рік (**A1**).
- До пересадки нирки, серця, легенів, підшлункової залози або тонкого кишечника пацієнти в черзі очікування можуть отримувати лікування згідно з вищезгаданими загальними рекомендаціями, відповідно до генотипу, тяжкості захворювання печінки та попередньої противірусної терапії (**A1**).
- Після трансплантації реципієнтам паренхіматозних органів, включаючи нирки, серце, легені, підшлункову залозу або тонкий кишечник, слід призначати комбінацію фіксованої дози софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 та 6) або комбінацію софосбувіру і велпатасвіру (всі генотипи) згідно з загальними рекомендаціями, без необхідності регулювати дози імуносупресантів (**A1**).
- Після трансплантації реципієнтів паренхіматозних органів, включаючи нирки, серце, легені, підшлункову залозу або тонкий кишечник, з ШКФ <30мл/хв/1,73м^2, можна лікувати комбінацією фіксованих доз глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів. Дозування імуносупресантів необхідно контролювати та регулювати, коли це необхідно протягом та після закінчення лікування (**B1**).

Реципієнти органів від ВГС-позитивних донорів

Існує велика диспропорція між кількістю пацієнтів, яким потрібна трансплантація органів, і кількістю потенційних донорів. Отримуючи органи від анти-ВГС позитивних донорів, включаючи РНК-позитивних, збільшується доступ до трансплантації органів. Кількість анти-ВГС позитивних донорів, у яких не виявляється РНК ВГС, значно збільшується з появою високоефективної противірусної терапії на основі ППД.

При трансплантації печінки ВГС, як правило, передається, коли донор є віремічним. На відміну від цього, передача інфекції ВГС є нетиповою, якщо донор є анти-ВГС-позитивним, але ВГС-РНК-негативним. Є дані про рідкісні випадки передачі у донорів, можливо, як гостра інфекція.[203] Дані епохи інтерферонотерапії показали, що використання інфікованих трансплантатів печінки є безпечним і не пов’язане з більш частими або більш важкими ускладненнями, крім випадків, коли трансплантат належав донору похилого віку.[204] Таким чином, оцінка якості трансплантату є вирішальною при пересадці анти-ВГС-позитивних трансплантатів та здійснюється шляхом візуального огляду та гістологічного обстеження. Для цієї мети доступні нові методи, такі як еластографія або біопсія печінки. Трансплантати з вираженим фіброзом (F3) відхиляються, тоді як ті, що не мають фіброзу (F0–F1), – приймаються. До цих пір незрозуміло, чи повинні прийматися трансплантати із помірним фіброзом (F2). Майбутні дані про прогресування фіброзу після ранньої післятрансплантаційної терапії із використанням ППД допоможуть у прийнятті рішень щодо використання таких трансплантатів.

З моменту схвалення комбінованих схем на основі ППД, суттєво зросло застосування анти-ВГС-позитивних органів, хоча значна кількість трансплантатів все ще не приймається.[205] Деякі центри, особливо в районах з високим рівнем поширеності ВГС-інфекції в контексті «епідемії

опіоїдів»[206] та високими показниками смертності у черзі очікування, почали застосовувати РНК-позитивні трансплантати у ВГС-негативних реципієнтів з доволі хорошими попередніми результатами. Але все ще потрібно накопичити більше даних про безпеку такої практики. Тим часом використання ВГС-інфікованих органів є прийнятною практикою у пацієнтів із високим ризиком смерті у черзі очікування на орган. У нещодавньому дослідженні було виявлено збільшення середньої тривалості життя у реципієнтів з оцінками MELD ≥20, причому максимальна користь спостерігається у тих, хто мав показники MELD ≥28.[59] ВГС-позитивні органи не повинні пропонувати неінфікованим реципієнтам з оцінкою MELD <20, якщо доступ до анти-ВГС терапії не гарантується.

Кілька досліджень показали, що трансплантація нирок від ВГС-позитивних донорів до ВГС-позитивних реципієнтів зменшує час очікування, але пов'язана з підвищеним ризиком смерті, втратою трансплантату та важким захворюванням печінки, порівнюючи з трансплантацією ВГС-негативних нирок. Проте ВГС-позитивні реципієнти, які отримали ВГС-позитивні трансплантати нирок, мають кращі показники виживання, ніж пацієнти, що залишилися у списку очікування. На відміну від цього, спостерігалося, що трансплантація ВГС-позитивних нирок ВГС-негативним реципієнтам є недоцільною і тому була офіційно протипоказана в епоху лікування IFN. Ця практика може змінитися за умови наявності нових методів лікування на основі ППД. Дійсно, у дослідженні, яке включало 10 кандидатів на пересадку нирок, які отримали ВГС-інфіковану нирку (генотип 1), середній час очікування у черзі перед включенням у дослідження, був дуже коротким (58 днів, діапазон: 53-100) та всі досягли СВВ після терапії на основі ППД з трансплантатом, який функціонує, через 6 місяців спостереження.[194]

Письмова згода повинна бути підписана реципієнтом перед пересадкою органу від донора з позитивним анти-ВГС, незалежно від того, чи є він РНК позитивним чи негативним.

Рекомендації

- Органи від анти-ВГС-позитивних та РНК-позитивних донорів можуть бути трансплантовані до РНК-позитивних реципієнтів (**B1**).
- Органи від анти-ВГС-позитивних та РНК-позитивних донорів можуть бути трансплантовані РНК-негативним реципієнтам, за умови, що це дозволяється місцевим законодавством, отримана письмова інформована згода, та гарантована швидка після трансплантаційна терапія (**C2**).
- Використання трансплантатів печінки з помірним (F2) або розвиненим (F3) фіброзом не рекомендується (**B2**).

Люди, які вживають ПАР, та пацієнти, які отримують замісну підтримуючу терапію

Люди, в анамнезі яких є вживання наркотиків ін'єкційним шляхом (далі – ЛВНІ), включають колишніх споживачів наркотиків ін'єкційним шляхом, які припинили вживання, тих, хто недавно приймав або продовжують приймати ПАР.[207] Деякі особи, в анамнезі яких є вживання опіоїдів, отримують замісну підтримуючу терапію (далі – ЗПТ), наприклад, метадон або бупренорфін. В Європі дві третини випадків ВГС пов'язані із вживанням ПАР.[208] Поширеність хронічної ВГС-інфекції серед людей, які нещодавно вживали ПАР, становить приблизно 40%.[209]

Рекомендації щодо тестування на ВГС у цій популяції, що базуються на високій поширеності інфекції,[210, 211] демонструють, що усвідомлення ВГС статусу викликає стійкі захисні поведінкові зміни,[212 213] що, у свою чергу, шляхом лікування серед споживачів наркотиків[214, 213, 218] сприяє зменшенню передачі ВГС та зниженню захворюваності та смертності від ВГС-інфекції.[4, 219] Докази, щодо обґрунтованої частоти тестування, є обмеженими. Через високий рівень захворюваності на ВГС-інфекцію серед ЛВІН[211, 220, 221] та наведені вище переваги, тестування на ВГС повинно проводитися принаймні щороку та після епізодів високого ризику інфікування серед ЛВІН.

Було показано, що ЗПТ пов'язана з 50% зниженням ризику нових випадків ВГС, і цей ефект збільшується до 74% за рахунок одночасного використання чистого ін'єкційного інструментарію для вживання ПАР[222]. Однак глобальне охоплення ЗПТ та програмами голок

та шприців є низьким.[223] Поєднання стратегій профілактики та лікування ВГС, має вирішальне значення для значного скорочення передачі ВГС у цих групах.[224]

Метою лікування ВГС у ЛВІН є запобігання розвитку хронічного захворювання печінки та позапечінкових проявів ВГС, а також запобігання подальшої передачі інфекції. Охоплення лікуванням зазначеної групи було низьким, особливо в еру застосування IFN-терапії.[225, 226]

Серед пацієнтів, які отримували ЗПТ, та тих, хто вживав наркотики ін'єкційно, було доведено, що терапія ППД є безпечною та ефективною, і не вимагає коригування дози метадону або бупренорфіну. Проте, все ж потрібно проводити моніторинг на наявність ознак вживання опіоїдів або припинення терапії ППД.[109, 227]

Post hoc аналіз досліджень фаз II та III терапії ППД продемонстрував аналогічні показники досягнення СВВ у пацієнтів, які отримували та не отримували ЗПТ.[28–232] У дослідженні C–EDGE CO–STAR пацієнти, які отримували ЗПТ, інфіковані генотипом 1 або 4, були розділені на групи та їм було призначено лікування гразопревіром та ельбасвіром (або лікування було відстрочено). Люди з нещодавнім вживанням ПАР також були включені у лікування. СВВ12 було досягнуто у 92% (184/201, 7 рецидивів, 5 реінфекцій) пацієнтів, які отримували лікування у порівнянні з 90% (85/95; один вірусологічний прорив, один рецидив, відсутність реінфекції) пацієнтів у групі лікування, яке було відтерміноване.[109] Загальний показник СВВ12 в осіб, які недавно вживали наркотики,[83,84] і отримували гразопревір та ельбасвір, становив 91% (269/296) з подібною ефективністю та дотриманням схеми лікування, як і в інших дослідженнях III фази. Важливо відзначити, що вживання наркотиків на початку лікування (всі ЛЗ: 62%, не канабіноїди: 47%) та під час лікування (всі ЛЗ: 60%; не канабіноїди: 47%) не вплинули на СВВ або прихильність до лікування.[109]

У дослідженні D3FEAT пацієнти, інфіковані генотипом 1, які отримували ЗПТ та/або які нещодавно вживали ін'єкційні наркотики (протягом останніх 6 місяців), отримували комбінацію омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру з або без рибавірину протягом 12 тижнів. Серед 87 учасників (80% на ЗПТ, 58% з нещодавнім вживанням наркотиків ін'єкційним шляхом), 94% (82/87) закінчили 12 тижнів терапії та 91% (79/87) досягли СВВ, без вірусологічних невдач. На СВВ не впливало вживання ін'єкційних наркотиків до або під час терапії.[233]

Інші дослідження оцінювали результати терапії у пацієнтів з нещодавнім вживанням ін'єкційних наркотиків. В одне дослідження було включено 174 учасників, які вживали наркотики в минулому році, у тому числі 63% з компенсованим цирозом печінки, 37% – з досвідом лікування та 58% – інфіковані генотипом 1. 95% з них завершили терапію та 93% (162/174) досягли СВВ. Було 3 вірусологічних прориви та 1 рецидив.[234]

Дослідження SIMPLIFY включало лише пацієнтів з нещодавнім (останні 6 місяців) споживанням ін'єкційних наркотиків, які отримували або не отримували ЗПТ. Їх лікували комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів. Прихильність до лікування склала 94%, а СВВ12 було досягнуто у 94% (97/103) випадків. Не було вірусологічних проривів, але був один випадок реінфекції. 74 пацієнтів повідомили про вживання наркотиків протягом місяця, що передував початку терапії. СВВ12 у цій підгрупі становила 96% і результати не відрізнялись від пацієнтів, які не повідомили про вживання наркотиків за попередній місяць (94%). Проте впродовж періоду дослідження було 4 випадки смерті внаслідок передозування наркотиками (5,0 на 100 людино-років), що підкреслює ризик супутньої смертності від наркотиків у цій популяції.[235] Тому критично важливо, щоб лікування ВГС-інфекції було інтегровано в систему заходів, направлених на зменшення шкоди, пов'язаної з наркотиками, запобігання смертності від передозування, вирішення питань соціальної нерівності та покращення здоров'я споживачів наркотиків.

Дослідження підтвердили високі показники завершення лікування (93%-100%), а також високі показники досягнення СВВ (80-96%) у пацієнтів, які отримували ЗПТ.[236–243.] У німецькому дослідженні рівень досягнення СВВ був нижчим у осіб на ЗПТ, ніж у тих, хто не отримував ЗПТ (85% та 91% відповідно), внаслідок більшої кількості пацієнтів, яких було втрачено для спостереження у попередній групі. Таким чином, рівень СВВ був подібним у обох групах (96% та 95%, відповідно).[244]

Недостатня кількість місць для лікування ЛВІН, є основною перешкодою. Успішні моделі лікування базуються на принципах міждисциплінарності та на залученні громадських клінік, в'язниць, програм обміну шприців та голок, кімнат безпечного вживання, спеціалізованих лікарень та місць надання первинної медичної допомоги.[245]

Реінфекція ВГС після успішного лікування переважно вивчалась у пацієнтів, які отримували терапію на основі IFN. Узагальнені показники реінфекції становили 6 на 100 людино-років спостереження пацієнтів, які повідомили про вживання ін'єкційних наркотиків після закінчення лікування і 2 на 100 людино-років подальшого спостереження серед тих, хто повідомив, що вживав ін'єкційні наркотики в минулому.[249, 250] Після лікування ППД частота реінфекцій була 4,2 на 100 людино-років у 74 пацієнтів, включених до групи дослідження C–EDGE CO–STAR, які досягли СВВ з гразопревіром та ельбасвіром та вживали наркотики після СВВ.[252] До теперішнього часу жодне дослідження не визначало фактори ризику реінфекції після СВВ, а також не було проведено жодних досліджень для вивчення впливу інтервенцій для зменшення ризику реінфекції.

Можливість повторного інфікування важливо визнавати без стигматизації. Тому особам, які приймали наркотики ін'єкційно протягом року перед лікуванням, слід пропонувати тестування на реінфекцію після досягнення СВВ, бажано, двічі на рік або хоча б щороку. Крім того, тестування на реінфекцію слід пропонувати після конкретних епізодів, під час яких існував високий ризик повторного інфікування. При виявленні повторної інфекції слід запропонувати новий курс лікування ВГС із затримкою на 3 місяці, щоб забезпечити можливий спонтанний кліренс, за винятком випадків, коли потрібне термінове лікування.

Елімінація ВГС у ЛВНІ має дуже важливе значення. Моделювання дозволяє припустити, що таку елімінацію можна досягти за рахунок збільшення рівня лікування в цій популяції.[253] Користь від профілактики від лікування буде найбільшою, якщо його проводити у поєднанні із ЗПТ і програмами обміну та видачі голок і шприців.[254]

Рекомендації

- ЛВІН повинні регулярно і добровільно проходити тестування на антитіла до ВГС та РНК ВГС. ЛВІН, які є РНК ВГС-негативними, повинні перевірятися на РНК ВГС щорічно та після будь-якого епізоду з високим ризиком щодо інфікування ВГС (**A1**).
- ЛВІН повинні забезпечуватися належним доступом до ЗПТ та чистим ін'єкційним інструментарієм для вживання наркотиків як частини широкомасштабних програм зменшення шкоди, в тому числі у в'язницях (**A1**).
- Усі ЛВІН, які інфіковані ВГС, мають показання для лікування, оскільки терапія на базі ППД є безпечною та ефективною серед ВГС-інфікованих пацієнтів, які отримують ЗПТ, тих, хто в минулому вживав ін'єкційні наркотики та тих, хто вживав наркотики нещодавно (**A1**).
- Лікування ВГС має бути запропоновано для ВГС-інфікованих ув'язнених (**B1**).
- До терапевтичної освіти слід включати обговорення шляхів і ризиків передачі ВГС, факторів ризику прогресування фіброзу, особливості лікування, ризику реінфекції та стратегій зменшення шкоди (**B1**).
- У хворих, які перебувають на ЗПТ, терапія на основі ППД не потребує корекції дози метадону або бупренорфіну (**A1**).
- Консультації щодо зменшення шкоди повинні надаватися ЛВІН в контексті лікування ВГС для запобігання реінфекції ВГС після успішного лікування (**B1**).
- Після СВВ, моніторинг реінфекції гепатиту ВГС ідеально проводити кожні два роки, і принаймні щорічна оцінка РНК ВГС повинна проводитися серед ЛВІН, які практикують ризиковану поведінку (**A1**).
- Повторне лікування має бути доступним у випадках повторного інфікування, яке виявляється під час подальшого спостереження для тих, хто досяг СВВ (**A1**).

Гемоглобінопатія та порушення згортання крові

Найчастіше пов'язана з хронічним гепатитом С велика таласемія, яка вимагає частого переливання крові і є поширеною у країнах, де існують проблеми з належним скринінгом донорської крові. Часті випадки інфікування ВГС також зустрічається у людей з серповидно-

клітинною анемією, при більш швидкому прогресуванню захворювань печінки через паралельне перевантаження залізом.[255] Лікування часто відкладається для цих пацієнтів, оскільки так як і пегільований IFN альфа і рибавірин можуть викликати анемію.

Було опубліковано не достатньо досліджень щодо лікування ВГС серед зазначеної групи пацієнтів, проте немає підстав вважати, що ППД протипоказані. Наприклад, у дослідженні CLD–EDGE IBLD протягом 12 тижнів використовували гразопревір та ельбасвір пацієнти з гемоглобінопатіями та генотипами 1a, 1b або 4. Приблизно у одного пацієнта з чотирьох був цироз печінки. Пацієнти з рівнем гемоглобіну <7 г/дл були виключені з дослідження. СВВ12 була досягнута у 95% (18/19) пацієнтів з серповидно-клітинною анемією та у 98% (40/41) пацієнтів з b–таласемією. Під час лікування рівень гемоглобіну тримався незмінним.[256] Ці результати були підтверджені в реальному когортному дослідженні, в якому 139 пацієнтів отримували схеми на основі софосбувіру та досягли СВВ у 93% випадків (130/139; 5 рецидивів).[257]

Гемофілія є спадковим розладом згортання крові, викликаним дефіцитом VIII чи IX фактора в гемофілії А та В, відповідно. Пацієнти страждають спонтанними та травматичними кровотечами. Лікування грунтується на внутрішньовенній заміні цих факторів, які до недавнього часу вилучали з донорською плазми. Пацієнти з гемофілією, яким надавалися неінактивовані концентратів до 1985 р., мали майже 100% шанс заразитися ВГС при їх першому контакті з концентратом. Існує ряд інших успадкованих порушень згортання крові, які підлягають лікуванню концентратами, у тому числі хвороба фон Віллебранда та дефіцитом фібриногену та факторів II, VII, X, XI та XIII.

Прогресування захворювання печінки у хворих на гемофілію відбувається як і у ВГС-позитивних осіб у загальній популяції. Неінвазивні методи можуть бути використані для моніторингу прогресування захворювання. Найчастішою причиною смерті у ВГС-позитивних пацієнтів з успадкованими порушеннями згортання крові є печінкова недостатність. Лікування хронічного гепатиту С при гемофілії подібне до лікування пацієнтів, які не страждають на гемофілію, зважаючи на що, пацієнтам з гемофілією призначають схеми засновані на ППД. У дослідженні з фіксованою дозою комбінації гразопревіру та ельбасвіру, яка приймалася протягом 12 тижнів без рибавірину, СВВ12 була досягнута у 91% (42/46) пацієнтів з хворобою фон Віллебранда та гемофілією А або В.[256]

Більше 100 трансплантацій печінки провели пацієнтам з гемофілією у всьому світі. Концентрат фактора VIII/IX вводять безпосередньо перед операцією шляхом введення ін'єкції болюсно або шляхом безперервної інфузії і також у післяопераційний період протягом 12-48 годин, після чого концентрат не потрібен. Коінфекція ВІЛ та ВГС не є протипоказанням до трансплантації печінки при гемофілії. Показання до трансплантації печінки у пацієнтів з гемофілією такі ж, як і у тих, хто не має гемофілії, однак ця процедура має перевагу у лікуванні гемофілії в результаті утворення фактора VIII пересадженою печінкою.

Рекомендації

- Показання для терапії ВГС однакові у пацієнтів з та без гемоглобінопатії або з розладами згортання крові і без них (**A1**).
- Безінтерферонові схеми лікування та схеми без рибавірину можуть застосовуватися у пацієнтів з гемоглобінопатіями або розладами згортання крові, як і у пацієнтів без гемоглобінопатії або порушень згортання крові (**B1**).

Підлітки та діти

Вважається, що близько 3,5 мільйонів дітей у світі у віці від 1 до 15 років мають хронічний ВГС. Вертикальна передача вірусу від матері до дитини є основним шляхом інфікування дітей, але в деяких країнах зустрічаються інші шляхи інфікування, включаючи нозокоміальну передачу. Підлітки піддаються додатковому ризику інфікування у випадку вживання ін'єкційних наркотиків. Вірогідність передачі ВГС від матері до дитини вища у випадку наявності у вагітної жінки ВІЛ інфекції. Всі діти, що народжуються від ВГС-інфікованих матерів, повинні пройти тестування на ВГС-інфекцію після досягнення 18 місяців.

Цироз та ГЦК у дітей зустрічаються рідко.[258] Однак, захворювання печінки може прогресувати у ранньому віці.[259] У людей з таласемією та перевантаженням заліза, а також з коінфекцією ВІЛ та дитячими гематологічними чи сòлідними пухлинами, які отримують хіміотерапію, може розвинутися обширний печінковий фіброз.[260] Дитяче ожиріння також може сприяти розвитку захворювання печінки.

Проводилися численні дослідження щодо терапії пегільованим інтерфероном та рибавірином серед дітей. Ефективність і переносимість цієї комбінації аналогічні ефективності та переносимості у дорослих. Поточні варіанти лікування з ППД обмежені, оскільки спостерігається затримка у оцінюванні та затвердженні цих ЛЗ для дітей. Проте два клінічних дослідження показали високу загальну ефективність схем на основі ППД у дітей та підлітків. У першому дослідженні 100 хворих з 1 генотипом ВГС лікували софосбувіром та ледіпасвіром протягом 12 тижнів. Середній вік пацієнтів становив 15 років (діапазон 12-17 років). Відомо, що було зареєстровано лише 1% цирозу; 80 хворих раніше не отримували лікування. Частота СВВ становила 98% (98/100). AUC та C_{max} для софосбувіру, його метаболіту GS–331007 та ледіпасвіру у підлітків перебували в межах фармакокінетичної еквівалентності, встановленої у дорослих у клінічних дослідженнях.[261] У другому дослідженні ефективність лікування софосбувіром та рибавірином оцінювалася серед 52 «наївних» та з досвідом лікування підлітків 12-17 років. Середній вік – 15 років; 26% були інфіковані генотипом 2, 71% з генотипом 3 та 2% з генотипом 4. Частота СВВ становила 98% (51/52).[262]

У квітні 2017 р. Європейське агентство ЛЗ затвердило комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру та ледіпасвіру (для генотипів 1, 4, 5 та 6) та комбінації софосбувіру та рибавірину (для генотипів 2 і 3) для підлітків віком 12–17 років та вагою більше 35 кг, з хронічним гепатитом С. Таким чином, лікування із використанням інтерферону більше не рекомендується. Нові дослідження комбінованих схем ППД для віком від 3 до 12 років наразі тривають.

Рекомендації

- Підлітки 12 років та старше, інфіковані генотипом 1, 4, 5 або 6, «наївні» або які мають досвід лікування, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, повинні лікуватися фіксованою комбінацію софосбувіру (400 мг) і ледіпасвіру (90 мг) протягом 12 тижнів (**B1**).
- Підлітки 12 років і старше, інфіковані генотипом 2 або 3, «наївні» або які мають досвід лікування, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом можуть лікуватися з обережністю іншими схемами, призначеними для дорослих, до того часу, поки не з’явиться більше даних щодо безпеки лікування у цій популяції (**C2**).
- У дітей молодше 12 років, лікування слід відкласти, доки ППД, у тому числі пангенотипні схеми, не будуть схвалені для цієї вікової групи (**B1**)

ПОВТОРНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ НЕ ДОСЯГЛИ СВВ

Повторне лікування пацієнтів, які зазнали невдачі після лікування подвійною комбінацією пегільованого IFN–альфа та рибавірину, потрійною комбінацією пегільованого IFN–альфа, рибавірину та софосбувіру або подвійною комбінацією софосбувіру та рибавірину

Повторне лікування пацієнтів, які зазнали невдачі після лікування комбінацією пегільованого IFN-альфа та рибавірину, комбінацією пегільованого IFN-альфа, рибавірину та софосбувіру або комбінацією софосбувіру і рибавірину наведені вище (табл. 7 та 8).

Повторне лікування пацієнтів, які зазнали невдачі після терапії із застосуванням інгібіторів протеази та/або інгібіторів NS5A

Попередні дані дозволяють припустити, що повторне лікування може бути оптимізованим на основі виявлення замін, пов’язаних з резистентністю (Resistance Associated Substitution – RAS).[263] У Таблиці 9 були підсумовані RAS, які, як показують, сприяють зниженню сприйнятливості до відповідного класу ЛЗ *in vitro* та/або які, відповідно до звітів, були обрані у якості безінтерферонових схем для пацієнтів, які не змогли досягти СВВ.[53, 264] Ці RAS та ряд

альтернативних замін можуть бути присутніми перед повторним лікуванням у пацієнтів, які раніше лікувалися ПППД. Виходячи з сучасного стану знань, алгоритми для прийняття рішень для повторного лікування не можуть бути отримані внаслідок цих спостережень. Таким чином, під час повторного лікування слід керуватися як знаннями щодо ЛЗ, які застосовувалися під час попередніх курсів лікування, за відсутності тесту на чутливість, та розраховуючи на ймовірність відповіді, відповідно до профілю резистентності та досвіду групи, що призначає лікування.

Два дослідження фази III, POLARIS–1 та POLARIS–4, продемонстрували безпечність та ефективність потрійної комбінації софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру протягом 12 тижнів у пацієнтів, які не змогли досягти СВВ при використанні ПППД, у тому числі пацієнтів, які лікувалися інгібіторами NS5A.[265] У POLARIS–1 у пацієнтів, які отримували софосбувір, велпатасвір та воксілапревір протягом 12 тижнів, у тому числі 46% з цирозом печінки та мали досвід невдалого попереднього лікування інгібіторами, що містять NS5A, загальна частота СВВ становила 96% (253/263). Під час лікування було виявлено один вірусологічний прорив та 6 рецидивів після повторної терапії. СВВ була більш частою у пацієнтів без цирозу, ніж у тих, хто мав цироз (99% та 93% відповідно). Ні генотип ВГС, ні профіль RAS на початок лікування не впливали на відповідь. Серед 7 хворих з вірусологічною невдачею, NS3 RAS (Q80K) були присутні у 2 випадках та NSSA RAS (у положенні 30 або 93) у 6 випадках на початок повторного лікування. Додаткові NS5A RAS були присутні при вірусологічній невдачі лише у двох з них.[265]

POLARIS–4 включав пацієнтів, які раніше не змогли досягти СВВ після курсу лікування на основі ПППД, без інгібіторів NS5A, 46% з яких мали цироз. Загальний показник СВВ12 становив 98% (178/182, один рецидив) у пацієнтів, рандомізованих для прийому софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру протягом 12 тижнів, у порівнянні з 90% (136/151, один вірусологічний прорив, 14 рецидивів) у аналогічних пацієнтів, які лікувалися тільки софосбувіром і велпатасвіром у той же проміжок часу. Ні генотип ВГС, ні профіль RAS на початку лікування не впливали на відповідь у пацієнтів, які отримували потрійну комбінацію. СВВ було досягнуто у 98% (42/43) пацієнтів без виявлених RAS та у 97% (199/205) пацієнтів з будь–якими NS3 та/або NS5A RAS. Пацієнти, у яких було виявлено рецидив, не мали виявлених RAS на початковому рівні чи після вірусологічної невдачі.[265]

Таким чином, потрійна комбінація софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру є терапією вибору для повторного лікування пацієнтів, які не змогли досягти СВВ після курсу лікування на основі ПППД, що не містить IFN.

Дослідження MAGELLAN–1 показало, що комбінація глікапревіру та пібрентасвіру не має достатньо високого бар'єру резистентності для досягнення оптимальних показників СВВ у пацієнтів, які раніше лікувалися інгібіторами NS5A.[266] Таким чином, ця комбінація не показана для повторного лікування пацієнтів, які раніше зазнали невдачі, лікуючись ПППД, особливо якщо ця схема містила інгібітор NS5A. Водночас, потрійна комбінація софосбувіру з інгібітором NS3 протеази та інгібітором NS5A, як видається, краще підходить для повторного лікування пацієнтів, які мали досвід лікування ПППД. Оскільки пібрентасвір має більш високий бар'єр резистентності, ніж всі інші затверджені інгібітори NS5A *in vitro,*[105] потрійна комбінація софосбувіру та комбінація фіксованих доз глікапревіру та пібрентасвіру можуть бути альтернативою для повторного лікування «важких у лікуванні пацієнтів», зокрема таких, у кого виявляється складна структура NS5A RAS та/або тих, хто має прогресуючі захворювання печінки (крім декомпенсованого цирозу), які зазнали декількох невдалих спроб лікування. Спостерігалися окремі індивідуальні випадки успішного повторного лікування таких пацієнтів з комбінацією софосбувіру, глекапревіру та пібрентасвіру. Нещодавно були представлені попередні результати безперервного клінічного дослідження. Двадцять три пацієнти, які не змогли досягти СВВ через 8, 12 або 16 тижнів прийому комбінації глікапревіру та пібрентасвіру у дослідженнях фази II і III, перейшли на комбінацію софосбувір, глекапревір та пібрентасвір з рибавірином протягом 12 (n = 2) або 16 (n = 21) тижнів. СВВ спостерігалося у 96% випадків (22/23; один рецидив). Комбінація була безпечною та добре переносилась.[267]

Для особливо «важких у лікуванні пацієнтів», які раніше мали досвід лікування інгібіторами NS5A, до комбінації софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру, а також софосбувіру, глекапревіру та пібрентасвіру теоретично може бути корисним додавання рибавірину у дозуванні, розрахованому відповідно маси тілу та/або подовження тривалості лікування від 16 до 24 тижнів. Проте немає даних для підтвердження ефективності цієї схеми лікування. Кінцеве рішення повинно прийматися щодо кожного хворого індивідуально експертними міждисциплінарними групами, враховуючи тяжкість захворювання печінки та/або позапечінкових проявів, попередніх невдалих курсів лікування, профілів RAS і т. д. Наявність декомпенсованого цирозу передбачає відмову від застосування схем на основі інгібіторів протеаз, не відміняючи необхідності якнайшвидшого початку повторного лікування.

Рекомендації

- Пацієнти, які зазнали невдачі після проходження терапії, заснованої на пегільованому IFN-альфі і рибавірині, пегільованому IFN–альфі, рибавірині та софосбувірі або комбінованому лікуванні софосбувіру та рибавірину, повинні пройти повторне лікування відповідно до вищенаведених рекомендацій для пацієнтів із «досвідом лікування» з огляду на генотип ВГС (**A1**).
- Тест на ВГС-резистентність перед повторним лікуванням у пацієнтів, які зазнали невдачі після будь-якої схеми лікування, заснованої на ППД, є корисним для оцінки ймовірності відповіді на повторну терапію відповідно до профілю резистентності. Кожний окремий випадок розглядається в рамках міждисциплінарної команди, що включає досвідчених лікарів та вірусологів (**B2**).
- Пацієнти без цирозу печінки або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, які зазнали невдачі після лікування ППД (інгібітор протеаз та/або інгібітор NS5A), повинні отримувати комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру протягом 12 тижнів. Бажано, щоб кожний окремий випадок розглядався в рамках міждисциплінарної команди, що включає досвідчених лікарів та вірусологів (**A1**).
- Пацієнти без цирозу печінки або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, які зазнали невдачі після лікування ППД (інгібітор протеаз і/або інгібітор NS5A), і мають прогностичні чинники гіршої відповіді (розвинена хвороба печінки, кілька курсів ППД, NS5A RAS) можуть отримувати комбінацію фіксованої дози софосбувіру, глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів на підставі рішення прийнятого багатопрофільною командою, що включає досвідчених лікарів та вірусологів (**B2**).
- У групі пацієнтів, у яких лікування проходить важко (пацієнти з NS5A RAS, які двічі не змогли досягти СВВ після використання схем лікування, які включали інгібітори протеази та/або інгібітори NS5A), до потрійної комбінації софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру або комбінації софосбувіру, глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів можна додавати рибавірин у дозуванні розрахованому згідно маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і/або подовжувати лікування до 16-24 тижнів, на підставі рішення прийнятого багатопрофільною командою, що включає досвідчених лікарів та вірусологів (**C2**).
- Пацієнти з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C), які зазнали невдачі після лікування ППД (інгібітор протеази та/або інгібітор NS5A), мають протипоказання до застосування інгібіторів протеази, і тому вони повинні проходити повторне лікування комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру із фіксованою дозою рибавірину, розрахованому відповідно до маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг, відповідно) протягом 24 тижнів на підставі рішення прийнятого багатопрофільною командою, що включає досвідчених лікарів та вірусологів (**B2**).

Таблиця 9. Комплекс замін, пов’язаних з резистентністю (RAS), що призводять до зменшення сприйнятливості до відповідних класів ЛЗ, визначених у аналізах in vitro та/або

у пацієнтів, які не змогли досягти СВВ, на безінтерферованих схемах ПППД (за винятком інгібіторів протеаз першого покоління телапревіру і БЦП).

Клас ЛЗ (частка геному)	**Розташування амінокислоти**	**Генотип/підтип**						
		1a	**1b**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Нуклеотидні аналоги (NS5B)								
	159	L159F	L159F	L159F	L159F			
	282	S282T/R	S282T	S282T	S282T	S282C/T	S282T	S282T
	316	C316F	C316N/F					
	320	L320I/F/V						
	321	V321A			V321A			
NS5A інгібітори (NS5A)								
	24	K24G/N/R		T24A/S	S24F*			Q24H
	26	K26E						
	28	M28A/G/T/–/V	L28M/T	L/F28C/S	M28T/K*	L28M/S/V	L281	F281/L/M/V
	29		P29S	P29S				
	30	Q30C/D/E/G/H/I/K/ L/N/Q/R/S/T/Y	R30G\H\P\Q\R\S	L30H\S	A30K\S	L30G\H\R\S	Q30H	R30H
	31	L311/F/M/P/V	L31F/I/M/V	L31I/M/V	L31F/I/M/V	M/L31I/V	L31F/I/V	L31M/V
	32	P32L/S	P32F/L/S				P32L	P32L/S
	38	S38F						
	58	H58D/L/R	P58D/S/R/T			T58P/S		T58A/N/S
	62		Q/E62D		S62L			
	92	A92K/T	A92K/T	C92R/S/T/W	E92K			
	93	Y93C/F/H/L/N/R/S/T/W	Y93C/H/N/S/T	Y93H	Y93H	Y93C/H/N/S/R/W	T93H	T93H/S
Інгібітори протеаз (NS3)								
	36	V36A/C/G/L/M	V36A/C/G/L /M					V36I
	41		Q41R					
	43		F43I/S/V					
	54	T54A/S	T54A/C/G/S					
	55		V55A					
	56	Y56H	Y56H/L/F	Y56H	Y56H	Y56H	Y56H	Y56H
	80	Q80H/K/L/R	Q80H/K/L/R			Q80R		L80K/Q
	122	S122G/R	S122D/G/I/ N/R/T					S122T
	155	R155G/I/K/M/S/T/W	R155C/G/I/K/L/Q/M/S/T/W			R155C/K		

Клас ЛЗ (частка геному)	Розташування амінокислоти	Генотип/підтип						
		1a	1b	2	3	4	5	6
	156	A156G/P/S/T/V	A156G/P/S/T/V		A156G/P/T/V	A156G/H/K/S/T/V		
	158	V158I	V158I					
	168	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/T/V/Y	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/T/V/Y		Q168R	D168E/H/T/V		D168A/E/H/Y
	170	I/V170F/T/V	I/V170A/L/T					I170V
	175		M175L					
Ненуклеозидні інгібітори (NS5B)								
	314	L314H						
	316	C316Y	C316H/N/Y/W					
	368		S368T					
	411		N411S					
	414	M414I/T/V	M414I/T/V					
	445		C445F/Y					
	446	E446K/Q						
	448	Y448C/H	Y448C/H					
	451	C451R						
	553	A553T\V	A553V					
	554	G554S	G554S					
	555	Y555H						
	556	S556G/N/R	S556G/R					
	557	G557R						
	558	G558R	G5558R					
	559	D559G/N	D559G/N					
	561	Y561H/N						
	565	S565F						

Ці та інші RAS можуть бути присутніми у базових показниках пацієнтів, які отримують повторне лікування та які не змогли досягти СВВ, що свідчить про зниження чутливості до препарату (–ів) з відповідного класу (–ів). Однак існують розбіжності між препаратами, що належать до одного класу, тому наявність окремої RAS не означає, що всі препарати цього класу мають знижену ефективність. del: видалення (від deletion). Адаптований та оновлений з[53] DAA– ППД; DSV–дасабувір; EBR–елбасвір; GLE– глекапревір; GZR– гразопревір; IFN– інтерферон; LDV– ледіпасвір; OBV– омбітасвір; PIB– пібрентасвір; PTV– паритапревір; г– ритонавір; SOF– софосбувір; СВВ–стійка вірусологічна відповідь; VEL–велпатасвір; VOX– воксілапревір.* Генотип 3 NS5A S24F + M28K + A30K комбіновані RAS дають у >5000 разів збільшення пібрентасвіру EC50 відносно дикого штаму *in vitro.*

Лікування гострого гепатиту С

У більшості пацієнтів перебіг гострого гепатиту С є безсимптомним, але характеризується високою хронічністю (50-90%). Такі фактори як симптоматичний перебіг захворювання з жовтяницею, жіноча стать, молодий вік та генетичний поліморфізм IL28B (нещодавно перейменований ген IFN лямбда-3, IFNL3) були пов’язані із спонтанним кліренсом вірусу, але жоден з цих параметрів точно не прогнозує спонтанне одужання від інфекції на індивідуальному рівні.

Застосування противірусної терапії повинне розглядатися для пацієнтів із гострим гепатитом С для запобігання розвитку хронічного гепатиту С. Негайне лікування гострого гепатиту С покращує клінічні результати і є економічно ефективним, порівнюючи з відстроченим лікуванням до настання хронічної фази інфекції.[268] Ідеальний момент часу для початку терапії не був чітко встановленим.

Високі показники СВВ (>90%) відмічені у невеликої кількості пацієнтів які отримували схеми на основі софосбувіру та без інтерферону. Ідеальна тривалість лікування гострого гепатиту С безінтерфероновими схемами залишається невідомою. Поєднання софосбувіру і рибавірину протягом 6 або 12 тижнів було недостатнім, щоб досягти високих показників СВВ у пацієнтів з гострим або раннім хронічним гепатитом С.[269,270] Було проведено три дослідження з комбінацією фіксованих доз софосбувіру і леділасвіру серед пацієнтів, інфікованих генотипом 1. Частота СВВ склала: 93% (13/14) після 4 тижнів лікування у споживачів ін'єкційних наркотиків,[271] 77% (20/26) після 6 тижнів лікування ВІЛ-інфікованих осіб,[272] і 100 % (20/20), після 6 тижнів лікування у ВІЛ-негативних ЛВІН. [273] Комбінація омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру, яка приймалася протягом 8 тижнів, продемонструвала частоту СВВ 97% (29/30, одна вірусологічна невдача) у хворих на гострий або недавній хронічний гепатит С у дослідженні TARGET–3D.[274]

Через невелику кількість пацієнтів, включених у ці дослідження, відмінність в їх результатах, а також схожість з хронічним гепатитом С, що передбачає щонайменше 8 тижнів терапії, щоб досягти максимальної частоти СВВ, пацієнтів з гострим гепатитом С слід лікувати комбінаціями ППД протягом 8 тижнів, до отримання додаткових даних, що встановлять ідеальну схему та тривалість лікування. Хоча останні комбінації ППД не були випробувані у пацієнтів з гострим гепатитом С, немає жодних підстав вважати, що вони не будуть ефективними серед цих пацієнтів з урахуванням їх ефективності серед хворих на хронічний гепатит С.

В даний час не існує показань до противірусної терапії як післяконтактної профілактики за відсутності задокументованої передачі ВГС.

Рекомендації

- Пацієнтів з гострим гепатитом С слід лікувати комбінацією софосбувіру та леділасвіру (генотипи 1, 4, 5 та 6) або комбінацією омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру (генотип 1b) протягом 8 тижнів (**B1**).
- Грунтуючись на схожості з хронічним гепатитом С, пацієнтів з гострим гепатитом С можна лікувати комбінацією софосбувіру і велпатасвіру (усі генотипи), комбінацією глекапревіру та пібрентасвіру (всі генотипи) або комбінацією гразопревіру та ельбасвіру (генотипів 1b та 4) протягом 8 тижнів (**C2**).
- СВВ слід оцінювати через 12 та 24 тижнів після лікування, оскільки повідомлялося про пізні рецидиви (**B2**).
- Немає показань для противірусної терапії як пост-контактної профілактики за відсутності документально підтвердженої передачі ВГС (**B1**).

МОНІТОРИНГ ЛІКУВАННЯ

Моніторинг лікування включає моніторинг ефективності лікування, безпеки та ПР, а також взаємодії ЛЗ.

Моніторинг ефективності лікування

Моніторинг ефективності лікування грунтується на визначенні РНК ВГС в сироватці або плазмі крові. Той самий аналіз, ідеально в одній лабораторії, повинен використовуватися для кожного пацієнта для вимірювання РНК ВГС в різні моменти часу, для забезпечення послідовності результатів.[275–277] Визначення core Ag ВГС в сироватці або плазмі за допомогою ELISA може бути використано як альтернатива визначенню РНК ВГС у тих випадках, коли визначення РНК ВГС недоступне та/або дороге.[23, 24, 26]

Для того, щоб контролювати ефективність лікування, вимірювання рівня РНК ВГС (або антигену вірусу гепатиту С) необхідно проводити в конкретні часові моменти, зокрема, на

початку лікування та через 12 або 24 тижні після закінчення терапії (для оцінки СВВ12 або СВВ24, відповідно). Моніторинг рівня РНК ВГС (або core Ag ВГС) показує чи було лікування успішним.

Рекомендації

- Для моніторингу рівня РНК ВГС у сироватці або плазмі крові слід застосовувати чутливий молекулярний метод з нижчою межею виявлення ≤15 МО/мл. (**A1**)
- У країнах з низьким або середнім рівнем доходу та в окремих випадках у країнах з високим рівнем доходу може бути використаний якісний аналіз РНК ВГС з більш низькою межею виявлення ≤1000 МО/мл (3,0 Log_{10} МО/мл) для забезпечення більш доступних можливостей для діагностики та лікування ВГС (**B1**).
- Визначення core Ag ВГС в сироватці або плазмі крові за допомогою ензимного імуноаналізу типу ELISA можна використовувати як альтернативу вимірюванню рівня РНК ВГС для контролю ефективності лікування, коли аналізи РНК ВГС недоступні та/або дорогі (**A1**).
- У пацієнтів, які отримували схему лікування без IFN, рівень РНК ВГС або наявність core Ag ВГС повинні бути визначені перед терапією та через 12 чи 24 тижні після закінчення терапії (для оцінки СВВ12 або СВВ24 відповідно) (**A1**).
- У деяких регіонах світу, враховуючи високі показники СВВ12, очікувані при використанні схем на основі ППД, перевірка СВВ може не проводитися, за винятком пацієнтів з ризиком реінфекції (**B2**).

Моніторинг безпеки лікування

Нові схеми ППД, як правило, добре переносяться. Частота виражених або важких ПР, що призводять до припинення прийому ЛЗ, є низькою. Однак даних щодо пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки або трансплантатом печінки недостатньо.

Софосбувір і велпатасвір (без або з воксілапревіром)

Частка пацієнтів, які повністю припинили лікування через ПР під час лікування, становила <1% для пацієнтів, які отримували софосбувір та велпатасвір протягом 12 тижнів.

У клінічних дослідженнях не спостерігалося різниці з групами, які отримували плацебо. Втома і головний біль були найпоширенішими ПР у пацієнтів, які отримували софосбувір та велпатасвір. Функція нирок повинна перевірятися у пацієнтів, які отримують софосбувір.

Додавання воксілапревіру було пов’язане з частими випадками діареї (18% і 15% у пацієнтів, які отримували потрійну комбінацію, та 7% і 5% серед тих, хто отримував тільки софосбувір і велпатасвір у дослідженнях POLARIS–2 та POLARIS–3, відповідно).[71]

Глекапревір і пібрентасвір

Частка пацієнтів, які повністю припинили лікування через ПР, становила <0,5% серед пацієнтів, які отримували глікапревір та пібрентасвір протягом 8 або 12 тижнів.[278]

В інтегрованому аналізі 2,265 пацієнтів, які отримували комбінацію глікапревіру та пібрентасвіру в клінічних дослідженнях II та III фази, найчастішими ПР були втома та головний біль.[278]

Софосбувір і ледіпасвір

Частка пацієнтів, які повністю припинили лікування через ПР під час лікування, становили 0%, <1% та 1% серед пацієнтів, які отримували софосбувір та ледіпасвір на 8, 12 та 24 тижні, відповідно. У клінічних дослідженнях втома та головний біль були більш поширені у пацієнтів, які отримували софосбувір та ледіпасвір, порівнюючи з плацебо. Перед прийомом софосбувіру повинна бути перевірена функція нирок. У пацієнтів, які отримували схеми, на основі софосбувіру, було зареєстровано декілька випадків важкої легеневої артеріальної гіпертензії, але причинно–наслідковий зв’язок не було встановлено.[279]

Гразопревір та ельбасвір

Серйозні ПР спостерігались у 2,4% пацієнтів, які отримували гразопревір та ельбасвір. Вони призвели до переривань лікування в 0,1% випадків. Найчастішими ПР були втома, головний біль та нудота, але які фіксувалися не частіше, ніж у групах плацебо. Під час II та III фаз, у 0,8% (13/1690) пацієнтів спостерігалося безсимптомне підвищення рівня АЛТ до >5–кратної

верхньої межі норми, в середньому через 10 тижнів після початку лікування. Три пацієнти (0,18%) припинили лікування через підвищення АЛТ.

Омбітасвір, паритапревір, ритонавір та дасабувір

На основі інтегрованого аналізу безпеки ЛЗ, виявлено, що свербіж, втома, нудота, астенія та безсоння були найпоширенішими ПР, що зустрічалися в клінічних дослідженнях з цією комбінацією. Однак частіші ПР були пов'язані з рибавірином, який застосовувався у всіх пацієнтів, інфікованих генотипом 1a, та у деяких пацієнтів, інфікованих генотипом 1b. Свербіж асоціювався з потрійною схемою ППД. Важкі ПР спостерігалися у <2,5% випадків. Припинення лікування через ПР відбулося в 1–2% хворих.

Безсимптомне підвищення рівня АЛТ, як правило, відбулося протягом перших 4 тижнів лікування, але все обійшлося без втручання та на фоні безперервного лікування ППД, і жоден із цих випадків не був пов'язаний з підвищенням білірубіну. Тимчасове підвищення непрямого білірубіну в сироватці крові спостерігається у пацієнтів з і без рибавірину, і було пов'язано з інгібуванням транспортерів білірубіну OATP1B1 і OATP1B3 паритапревіром та асоційованим з ним гемолізом. Більш висока частота збільшення загального білірубіну спостерігалося у пацієнтів з цирозом печінки. Використання ЛЗ, що містять естроген, було пов'язано з більшим ризиком підвищення рівня АЛТ.

Рекомендації

- Пацієнти, які отримують ППД, повинні оцінюватися щодо ПР при кожному візиті до лікаря (**A1**).
- Рівень АЛТ повинен оцінюватися принаймні на початку лікування та через 12 або 24 тижні після лікування, а також у випадку виявлення симптомів, що вказують на їх підвищення (**B1**).
- Моніторинг збільшення непрямого білірубіну слід проводити у пацієнтів, які отримують комбінацію омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру (**A1**).
- Функцію нирок необхідно перевіряти щомісяця у пацієнтів зі зниженою ШКФ, які отримують софосбувір (**A1**).
- При застосуванні інгібіторів протеази у пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки спостерігається виражена взаємодія ЛЗ. Застосування схем, що містять інгібітори протеази (глекапревір та пібрентасвір; гразопревір та ельбасвір; комбінація омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру; софосбувір, велпатасвір та воксілапревір) протипоказані у хворих з декомпенсованим цирозом печінки B та C Child–Pugh (**B1**)

Коментар робочої групи*: відповідно до Наказу МОЗ України від 22.03.2019 № 643 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 25 вересня 2013 р., посилаючись на міжнародні рекомендації, зокрема, Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейської Асоціаціїї з вивчення захворювань печінки, визначено, що дороговартісні схеми замовляються лише у разі, якщо відповідно до клінічних показань відсутні альтернативи лікування іншими дешевшими схемами.*

Тому в Україні схема омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір рекомендована для замовлення і використання лише для осіб, які мають ниркову недостатність або для тих хворих, які мали неуспішний попередній досвід лікування препаратами прямої противірусної дії (за виключенням схем, які містять софосбувір± рибавірин та пегільовані інтерферони).

Моніторинг взаємодії між ЛЗ

Під час лікування, слід контролювати ефективність та токсичність ЛЗ, що призначаються додатково для лікування супутніх захворювань та розуміти потенційну взаємодію. Важливо переглянути всі ЛЗ, що приймаються пацієнтом, включаючи безрецептурні ЛЗ та рекреаційні наркотичні ЛЗ. Також слід відповісти на наступні питання: чи всі ЛЗ, що спільно використовуються, є необхідними протягом періоду лікування ВГС (чи можливо зупинити прийом ЛЗ, такого як, наприклад, статин, протягом 8-12 тижнів)? Якщо ні, чи існує альтернативний ЛЗ того ж терапевтичного класу без взаємодії з ЛЗ, які застосовуються для лікування ВГС? Чи можна управляти взаємодією між ЛЗ шляхом зміни дози або плану

моніторингу? Для уникнення специфічних взаємодій між ЛЗ (див. вище), пацієнт повинен перед початком застосування будь–якого нового ЛЗ під час лікування проінформувати про це лікарів.

Рекомендації

- Під час лікування необхідно стежити за ефективністю та токсичністю додаткових ЛЗ, що призначаються для лікування супутніх захворювань та потенційною взаємодією ЛЗ (**A1**).
- Коли це можливо, прийом супутнього ЛЗ, який може вступати у взаємодію з основним, повинен бути призупинений на період лікування ВГС, або цей ЛЗ повинен бути замінений на альтернативний ЛЗ з меншим потенціалом взаємодії (**B1**).

Зменшення дозування

Коригування дози не рекомендується для будь-якої з вищезазначених комбінованих схем ППД, включаючи схеми на основі інгібіторів протеази при печінковій недостатності та схем софосбувіру та леділасвіру для дітей у віці до 12 років. Лікування слід припинити у випадку серйозних ПР або у разі активізації гепатиту (рівень АЛТ вище 10 разів верхньої межі норми, тільки якщо він не був таким на момент початку лікування).

Якщо у пацієнтів, які отримують рибавірин (пацієнти з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C) спостерігається значна анемія (гемоглобін <10 г/дл), то дозу рибавірину слід зменшувати поступово по 200 мг. Для пацієнтів з рівнем гемоглобіну, який швидко зменшується, може знадобитися швидше зменшення дози, особливо якщо базовий рівень гемоглобіну був низьким. Прийом рибавірину слід зупинити, якщо рівень гемоглобіну падає нижче 8,5 г/дл.[280–288]

Рекомендації

- Лікування слід припинити у випадку серйозних ПР або у випадку підвищення АЛТ більше, ніж у 10 разів вище верхньої межі норми) (**B1**).
- У пацієнтів, яким потрібен рибавірин [пацієнти з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C)], дозу рибавірину потрібно зменшувати поступово на 200 мг, якщо рівень гемоглобіну знижується до 10 г/дл. Прийом рибавірину слід зупинити, якщо рівень гемоглобіну знижується нижче 8,5 г/дл (**A1**).

Заходи щодо покращення дотримання режиму лікування

Дотримання режимів прийому ЛЗ пов'язано з високими показниками СВВ. На відміну від цього, не притримання режимів прийому ліків, пов'язане з ризиком вірусологічного прориву або рецидиву після лікування та виникнення резистентності на ранній стадії лікування. Таким чином, слід запровадити прості заходи для посилення прихильності до лікування.

Перед початком противірусної терапії, пацієнтам слід розповісти про щоденний розклад прийому ЛЗ та очікувані ПР, які можуть виникати під час лікування. Є дані щодо пацієнтів ЗПТ, які мають високі показники завершення лікування та показники СВВ.[289, 290]

Ключовим елементом ефективного лікування ВГС є забезпечення єдності та доступності послуг з лікування нарко- та алкогольної залежності, доступ до послуг пов'язаних з ВІЛ, психіатричної підтримки, соціальних працівників (включаючи підтримку рівний-рівному) тощо. Заходи щодо підвищення прихильності є міждисциплінарними. Вони включають служби освіти та моніторингу ВГС та, зокрема, допомогу спеціалізованої медсестри.[291,292] Для іноземних пацієнтів перед початком лікування необхідно вирішити проблеми, пов'язані з мовним бар'єром для досягнення повного розуміння.

Щоб збільшити ймовірність отримання максимальної користі для пацієнтів, які приймають нові схеми лікування ВГС, слід присвятити увагу оцінці та підготовці до лікування, а також моніторингу та підтримці прихильності до лікування, що стало набагато легшим зі схемами без IFN. Можна використовувати інструменти, які використовуються для оцінки хронічного захворювання.[293]

Вживання алкоголю (бал Audit–C >4) було пов'язано з невеликим зменшенням СВВ; однак, показники СВВ були хорошими, незалежно від показника Audit–C, а надмірне споживання алкоголю не повинно бути підставою для зупинки лікування.[294] Пацієнти з гепатитом С, які

постійно вживають алкоголь під час лікування, повинні отримувати додаткову підтримку.[252–298] Фармацевти повинні проводити консультації щодо потенційної взаємодія між ЛЗ.

Рекомендації

- Лікування ВГС повинно здійснюватися мультидисциплінарною командою у складі лікарів з досвідом оцінки та лікування ВГС (**A1**).
- Пацієнтів із ВГС–інфекцією слід консультувати щодо важливості прихильності до лікування для досягнення СВВ (**A1**).
- У лікуванні ВГС у соціально неблагополучних пацієнтів та мігрантів повинні брати участь служби соціальної підтримки (**B1**).
- Рекомендована підтримка груп рівний–рівному та оцінка активності пацієнтів для поліпшення клінічного контролю ВГС (**B2**).
- Пацієнти з надмірним споживанням алкоголю під час лікування повинні отримувати додаткову підтримку (**B1**)

Подальше лікування пацієнтів, які досягають СВВ

Досягнення СВВ розглядається як повне виліковування у пацієнтів, які не мають цирозу. Пацієнти з існуючими супутніми факторами захворювання печінки (зокрема, історія надмірного споживання алкоголю, ожиріння та/або діабет 2 типу) повинні за необхідності отримувати додаткові послуги.

Пацієнти з вираженим фіброзом (оцінка METAVIR F3) та пацієнти з цирозом печінки (F4), які досягають СВВ, повинні проходити ультразвукове дослідження щодо розвитку ГЦК кожні 6 місяців, та проходити ендоскопію якщо попередньо було виявлено варикозне розширення вен стравоходу (хоча первинні варикозні кровотечі спостерігаються рідко після СВВ). Наявність кофакторів захворювання печінки, таких як зловживання алкоголем в анамнезі, метаболічний синдром, який може бути пов’язаний з ожирінням та/або діабетом 2 типу, може визначати, чи необхідні додаткові оцінки. Довготривалі дослідження, проведені після досягнення у пацієнтів СВВ, показали, що хоча ризик розвитку ГЦК знижується, порівнюючи з тими, хто не отримував лікування або у пацієнтів, які не досягли СВВ, він залишається високим серед пацієнтів з цирозом печінки та вилікованим ВГС.[3, 4, 8, 152, 299] Таким чином, тривалість спостереження за ГЦК у пацієнтів з розвиненою формою фіброзу або цирозу, які досягають СВВ, є пожиттєвою.

Відповідно до даних, показники реінфекції після успішного лікування ВГС серед пацієнтів з високим ступенем ризику, таких як ВІЛ-інфіковані пацієнти або ЧСЧ, складають близько 1-8% на рік.[246– 249, 251, 300–304] Як нещодавно було запропоновано,[305] простота безінтерферонової терапії може підвищувати ймовірність реінфекції. Щоб максимально використовувати переваги терапії, ризики реінфекції повинні підкреслюватися пацієнтам, які перебувають у групі ризику, і зміна їх поведінки повинна підтримуватися. Пацієнти з групи ризику повинні перевірятися на реінфекцію, а реінфікованим пацієнтам, через 3 місяці, у випадку розвитку хронічної інфекції, слід запропонувати лікування.

Рекомендації

- Пацієнти з помірним фіброзом (оцінка METAVIR F0–F2), які досягли СВВ та не знаходяться у групі ризику реінфекції, можуть бути зняті з нагляду за ВГС-інфекцією, за умови, що вони не мають інших супутніх захворювань (**A1**).
- Пацієнти із прогресуючим фіброзом (F3) або цирозом (F4), які досягли СВВ, повинні знаходитися під наглядом щодо ГЦК та проходити обстеження кожні 6 місяців за допомогою ультразвукового дослідження (**A1**).
- У хворих з цирозом печінки слід проводити спостереження щодо варикозного розширення вен стравоходу шляхом ендоскопії, у разі присутності варикозу під час попередньої ендоскопії, хоча портальна гіпертензія рідко спостерігається у хворих після досягнення СВВ (при відсутності додаткових причин захворювання печінки) (**A1**).
- Необхідно пояснити пацієнту ризик реінфекції для попередження ризикованої поведінки (**B1**).

- Після СВВ моніторинг реінфекції ВГС необхідно проводити щопівроку чи, принаймні, рекомендується щорічна оцінка серед ЛВІН, або ЧСЧ, що постійно практикують ризиковану поведінку (**A1**).
- Повторне лікування має бути доступним у випадку повторного інфікування (**A1**).

Моніторинг пацієнтів, які не пройшли лікування та пацієнтів з невдалими результатами лікування

Пацієнти, які не отримували лікування та ті, хто не реагував на попереднє лікування, повинні регулярно проходити обстеження. Причина відмови від лікування повинна бути чітко задокументована. Пацієнти, які не отримували лікування, повинні проходити обстеження кожні 1-2 роки із використанням неінвазивних методів.[41] Пацієнти з розвиненою формою фіброзу (оцінка METAVIR F3) та цирозом мають проходити ультразвукове дослідження кожні 6 місяців.

Рекомендації

- «Наївні» пацієнти з хронічним гепатитом С та ті, хто зазнав невдалого попереднього лікування, повинні регулярно обстежуватися (**A1**).
- Неінвазивні методи найкраще підходять для подальшої оцінки порушень стану печінки та мають проводитись раз на 1-2 роки (**A1**).
- Оцінка щодо ГЦК має здійснюватись раз на 6 місяців для пацієнтів, з вираженим фіброзом (F3) та цирозом (**A1**).

Коментар робочої групи*: інформація про конфлікти інтересів та подяки наведено в оригінальній настанові.*

Список літератури

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018»

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:161–176.
2. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimina- tion in the European Union by 2030: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:325–336.
3. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocel- lular carcinoma in chronic hepatitis C. Hepatology 2013;57:964–973.
4. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012;308:2584– 2593.
5. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. J Hepatol 2016;64:1217–1223.
6. Kew MC. Interaction between hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinogenesis. J Viral Hepat 2006;13:145–149.
7. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocel- lular carcinoma in southern African blacks. Gastroenterology 1997;112:184–187.
8. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. Gastroenterology 2017;152:142–156, e2.
9. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contribu- tions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006;45:529–538.
10. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroen- terology 2015;149:1345–1360.
11. Cacoub P, Commarmond C, Sadoun D, Desbois AC. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of directacting antiviral agents. Rheum Dis Clin North Am 2017;43:123–132.
12. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. Arthritis Rheum 1999;42:2204–2212.
13. Caviglia GP, Sciacca C, Abate ML, Olivero A, Rosso C, Touscoz GA, et al. Chronic hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders: mixed cryoglobulinemia syndrome, monoclonal gammopathy of unde- termined significance, and B-cell non-Hodgkin lymphoma. J Gastroen- terol Hepatol 2015;30:742–747.
14. Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. Gut 2018;67:553–561.
15. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. J Hepatol 2016;65:S95–S108.
16. Younossi ZM. Hepatitis C infection: a systemic disease. Clin Liver Dis 2017;21:449–453.
17. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol 2013;66:719–725.
18. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008;22:1031–1048.
19. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 2012;55:S43–S48.
20. Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. Nat Med 2000;6:578–582.

21. Terrault NA, Pawlotsky JM, McHutchison J, Anderson F, Krajden M, Gordon S, et al. Clinical utility of viral load measurements in individuals with chronic hepatitis C infection on antiviral therapy. J Viral Hepat 2005;12:465–472.

22. Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. Factors affecting serum concen- trations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. J Clin Microbiol 2007;45:2426–2433.

23. Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. Antivir Ther 2018, in press.

24. Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. J Clin Virol 2014;61:145–148.

25. Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. J Viral Hepat 2014;21:769–779.

26. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;165:345–355.

27. Bulteel N, Sarathy PP, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 2016;65:266–272.

28. Chhatwal J, Wang X, Ayer T, Kabiri M, Chung RT, Hur C, et al. Hepatitis C disease burden in the United States in the era of oral direct-acting antivirals. Hepatology 2016;64:1442–1450.

29. Pawlotsky JM. The end of the hepatitis C burden: really? Hepatology 2016;64:1404–1407.

30. Chevaliez S, Poiteau L, Rosa I, Soulier A, Roudot-Thoraval F, Laperche S, et al. Prospective assessment of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus, a tool for improving access to care. Clin Microbiol Infect 2016;22:459, e451–e456.

31. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic accuracy of point-of- care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta- analysis. PLoS One 2015;10:e0121450.

32. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:558–566.

33. Chapko MK, Dufour DR, Hatia RI, Drobeniuc J, Ward JW, Teo CG. Cost- effectiveness of strategies for testing current hepatitis C virus infection. Hepatology 2015;62:1396–1404.

34. Poiteau L, Soulier A, Rosa I, Roudot-Thoraval F, Hezode C, Pawlotsky JM, et al. Performance of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus in whole blood collected on dried blood spots. J Viral Hepat 2016;23:399–401.

35. Soulier A, Poiteau L, Rosa I, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, et al. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. J Infect Dis 2016;213:1087–1095.

36. Tuaillon E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, Nagot N, et al. Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. Hepatology 2010;51:752–758.

37. Grebely J, Lamoury FMJ, Hajarizadeh B, Mowat Y, Marshall AD, Bajis S, et al. Evaluation of the Xpert HCV Viral Load point-of-care assay from venepuncture-collected and finger-stick capillary whole-blood sam- ples: a cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:514–520.

38. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. Hepatology 2010;51:1122–1126.

39. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroen- terology 2010;139:1593–1601.

40. Aghemo A, Degasperi E, De Nicola S, Bono P, Orlandi A, D'Ambrosio R, et al. Quantification of core antigen monitors efficacy of direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C virus infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1331–1336.

41. European Association for Study of the Liver. Asociacion Latinoameri- cana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guideli- nes: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237–264.

42. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:772–779, e771–e773.

43. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. Ann Intern Med 2013;158:807–820.

44. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). J Hepatol 2010;53:1013–1021.

45. Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient data-based meta- analysis. Hepatology 2018;67:260– 272.

46. Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography for noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. Med Ultrason 2017;19:23–31.

47. Zarski JP, Sturm N, Desmorat H, Melin P, Raabe JJ, Bonny C, et al. Non- invasive assessment of liver fibrosis progression in hepatitis C patients retreated for 96 weeks with antiviral therapy: a randomized study. Liver Int 2010;30:1049–1058.

48. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2010;52:191–198.

49. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;128:343–350.

50. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. PLoS One 2009;4:e8209.

51. Rodriguez C, Soulier A, Demontant V, Poiteau L, Mercier-Darty M, Bouvier-Alias M, et al. A novel standardized deep sequencing-based assay for hepatitis C virus genotype determination. Sci Rep 2018;8:4180.

52. Fourati S, Pawlotsky JM. Virologic tools for HCV drug resistance testing. Viruses 2015;7:6346–6359.

53. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. Gastroenterology 2016;151:70–86.

54. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommenda- tions on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66:153–194.

55. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. Gastroenterology 2015;149:649–659.

56. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2016;16:685–697.

57. Coilly A, Pageaux GP, Houssel-Debry P, Duvoux C, Radenne S, De Ledinghen V, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs? Hepatology 2015;62:257A.

58. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. J Hepatol 2016;65:524–531.

59. Chhatwal J, Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. Hepatology 2017;65:777–788.

60. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. J Hepatol 2017;67:1168–1176.

61. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir- based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2016;65:40–47.

62. Lawitz E, Landis CS, Maliakkal BJ, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Zhang J, et al. Safety and efficacy of treatment with oncedaily ledipasvir/so- fosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. Hepatology 2017;66:848A.

63. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. Gastroenterology 2016;151:1131–1140, e1135.

64. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245–264.

65. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;60:392–420.

66. European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015;63:199–236.

67. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV gGenotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med 2015;373:2599–2607.

68. Tsai N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, et al. Utilization of DAA therapies ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir/ velpatasvir in patients with genotype 1 HCV: real-world experience from the TRIO network. J Hepatol 2017;66:S726.

69. Landis CS, Sulkowski MS, Reau N, Lutchman GA, Vainorius M, Welzel TM, et al. Safety and efficacy of velpatasvir and sofosbuvir-based regimens for the treatment of HCV genotype 1–6: results of the HCV- TARGET study. Hepatology 2017;66:587A.

70. Wyles D, Brau N, Kottilil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfected with human immunodeficiency virus type 1: an open-lLabel, Phase 3 study. Clin Infect Dis 2017;65:6–12.

71. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 Phase 3 randomized trials. Gastroenterology 2017;153:113–122.

72. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. N Engl J Med 2018;378:354–369.

73. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2017;17:1062–1068.

74. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1889–1898.

75. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1483–1493.

76. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014;370:1879–1888.

77. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfected with HIV-1. N Engl J Med 2015;373:705–713.

78. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. Hepatology 2015;62:79–86.

79. Wilson E, Davitkov P, Kwo PY, Katkakuzhy S, Qureshi K, Sundaram V, et al. Real-world effectiveness of 8 vs 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in Blacks with HCV: a comparative analysis of clinical trials with real-world cohorts. Hepatology 2017;66:608A.

80. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon C, Qureshi K, Latt NL, Sahota AK, et al. 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. Hepatology 2017;65:1094–1103.

81. Buggisch P, Vermehren J, Mauss S, Gunther R, Schott E, Pathil A, et al. Real-world effectiveness of 8-week treatment with ledipasvir/sofosbu- vir in chronic hepatitis C. J Hepatol 2018, in press.

82. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, Qureshi K, Latt NL, Sahota A, et al. 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. Hepatology 2017;65:1094–1103.

83. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2015;163:1–13.

84. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO- INFECTION): a non-randomised, openlabel trial. Lancet HIV 2015;2: e319–e327.

85. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. Gastroenterology 2017;152:164– 175, e164.

86. Wei LJ, Zhdanov K, Burnevich E, Sheen IS, Heo J, Nguyen VK, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in treatment-naïve patients with chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 infection (C-CORAL): a Phase III randomized multinational clinical trial. J Hepatol 2017;66:S529.

87. Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperl J, et al. The safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1b infection. J Gastroenterol 2018, in press.

88. Abergel A, Loustaud-Ratti V, Di Martino V, Gournay J, Larrey DG, Fouchard-Hubert I, et al. High efficacy and safety of the combination HCV regimen grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naive, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: interim results of the STREAGER study. Hepatology 2017;66:1257A.

89. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT- 450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014;370:1983–1992.

90. Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN- containing regimens in genotype 1 HCV patients: the MALACHITE-I/II trials. J Hepatol 2016;64:19– 28.

91. Wyles D, Saag M, Viani RM, Lalezari J, Adeyemi O, Bhatti L, et al. TURQUOISE-I Part 1b: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C virus infection in HIV-1 coinfected patients on darunavir. J Infect Dis 2017;215:599– 605.

92. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a singlearm, open-label, Phase 3b trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:494–500.

93. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksal I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treat- ment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 2014;147:359–365, e351.

94. Agarwal K, Dumas EO, Gaeta GB, Lee S, Streinu-Cercel A, Schott E, et al. Long-term clinical outcomes in HCV genotype 1infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir ± ribavirin: first interim safety and efficacy results from TOPAZ-I. Hepatology 2016;64:427.

95. Welzel TM, Isakov V, Trinh R, Streinu-Cercel A, Dufour JF, Marinho RT, et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir without ribavirin in patients with HCV genotype 1b with or without compensated cirrhosis: pooled analysis across 5 clinical trials. J Hepatol 2016;64:S824.

96. Wei L, Hou J, Luo Y, Heo J, Chu CJ, Duan ZP, et al. ONYX-I: safety and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir in Asian adults with genotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection. A randomized, double-blind, placebocontrolled study. Hepatology 2016;64:432A.

97. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. J Hepatol 2016;64:301–307.

98. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. N Engl J Med 2015;373:2608–2617.

99. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. J Hepatol 2017;67:263–271.

100. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. Hepatology 2018, in press.

101. Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer A, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients co- infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 study. Clin Infect Dis 2018, in press.

102. Foster GR, Gane E, Asatryam A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir com- pared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. J Hepatol 2017;66:S33.

103. Flamm SL, Wyles DL, Wang S, Mutimer DJ, Rockstroh JK, Horsmans YJ, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 3: an integrated Phase 2/3 analysis. Hepatology 2017;66:35A.

104. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized Phase 3 clinical trial. Hepatology 2018, in press.

105. Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, Ng T, Reisch T, Beyer J, et al. Pooled resistance analysis in HCV genotype 1-6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in Phase 2 and 3 clinical trials. J Hepatol 2017;66:S500.

106. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:417–426.

107. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of- concept, single-centre, open-label Phase 2a cohort study. Lancet Infect Dis 2015;15:1049–1054.

108. Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. Hepatology 2016;64:1049–1056.

109. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. Ann Intern Med 2016;165:625–634.

110. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Infect Dis 2016;16:459–464.

111. Lim SG, Mohamed R, Le P, Tee HP, McNabb BL, Lu S, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in a genotype 1– 6 HCV-infected population from Singapore, Malaysia, Thailand, and Vietnam: results from a Phase 3 clinical trial. Hepatology 2017;66:586A.

112. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. Gastroenterology 2015;149:1454–1461, e1451.

113. Freeman JA, Hill A. The use of generic medications for hepatitis C. Liver Int 2016;36:929–932.

114. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. Hepatology 2002;35:680–687.
115. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. Transplantation 2002;74:427–437.
116. Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/riton- avir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a meta-analysis. J Viral Hepat 2017;24:936–943.
117. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol 2016;64:1224–1231.
118. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol 2016;65:741–747.
119. Charlton MR, Cheung MC, Manns MP, Sajed N, Troke P, Spellman JG, et al. Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin (LDV/SOF + RBV) for 12 weeks in decompensated HCV genotype 1 patients: SOLAR-1 and -2 studies compared to a real-world dataset. Hepatology 2016;64:489A–490A.
120. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. N Engl J Med 2015;373:2618–2628.
121. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Facchetti R, Strazzabosco M, Perricone G, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C virus infection after viral eradication: outcome after delisting: a European study. J Hepatol 2017;66:S39.
122. Cortesi PA, Belli LS, Facchetti R, Mazzarelli C, Perricone G, De Nicola S, et al. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant- eligible patients: cost-effectiveness analysis of new opportunities. J Viral Hepat 2018, in press.
123. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Reply to: ''Direct-acting antiviral therapy in patients with hepatocellular cancer: the timing of treatment is everything" and ''More extended indication of DAA therapy in patients with HCC, affordability, and further statistical considerations". J Hepatol 2018, in press.
124. Mazzarelli C, Cannon MD, Belli LS, Agarwal K. Direct-acting antiviral therapy in patients with hepatocellular cancer: the timing of treatment is everything. J Hepatol 2018, in press.
125. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2017;67:32–39.
126. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. Gastroenterology 2002;122:889–896.
127. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. Hepatology 1999;29:250–256.
128. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV- related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. J Hepatol 2000;32:673–684.
129. Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the Monothematic EASL Conference on liver transplan- tation for viral hepatitis (Paris, France, January 12–14, 2006). J Hepatol 2006;45:127–143.
130. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. Am J Transplant 2008;8:679–687.
131. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. J Hepatol 2007;46:459–465.
132. Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. Hepatology 2006;43:492–499.

133. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. J Hepatol 2004;41:830–836.

134. Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, Rosenberg WM, McNabb BL, Arterburn S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. J Hepatol 2017;66:571A.

135. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1–6 infection. J Hepatol 2017;66:S90.

136. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt- Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. Hepatology 2014;60:320A.

137. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. Hepatology 2016;63:1493–1505.

138. Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Crespo J, Arenas J, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: analysis of data from the HEPA-C registry. Hepatology 2017;65:1810–1822.

139. Di Maira T, Torregrosa A, Navarro V, Sanchez D, Fornes V, Berenguer M. Liver volume as a predictor of functional improvement post-DAA treatment. Transplantation 2018;102:74–81.

140. Moon C, Jung KS, Kim do Y, Baatarkhuu O, Park JY, Kim BK, et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. Dig Dis Sci 2015;60:573– 581.

141. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med 2013;158:329–337.

142. Muir AJ, Buti M, Nahass R, Agarwal K, Gane EJ, Strasser SI, et al. Long- term follow-up of patients with chronic HCV infection and compen- sated or decompensated cirrhosis following treatment with sofosbuvir- based regimens. Hepatology 2016;64:437A.

143. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re V, et al. The short- term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. Hepatology 2018, in press.

144. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV- related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. J Hepatol 2016;65:727–733.

145. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV- related HCC undergoing interferon-free therapy. J Hepatol 2016;65:719–726.

146. Camma C, Cabibbo G, Craxi A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: Much ado about nothing. J Hepatol 2016;65:861–862.

147. Ravi S, Kodali S, Simpson H, Alkurdi B, McGuire BM, Singal A. Unusually high HCC rates among patients with HCV cirrhosis after treatment with direct acting antivirals. Hepatology 2016;64:663A.

148. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, Goncalves R, Albuquerque A, Pereira P, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following success- ful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. J Hepatol 2016;65:1070– 1071.

149. Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S, Gores GJ, Roberts LR, Leise MD. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplanta- tion for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2016;65:859–860.

150. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following inter- feron-free direct-acting antiviral treatment. J Hepatol 2016;65:856–858.

151. Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, Wranke A, Smith A, Port K, et al. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocel- lular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:516–525.
152. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. J Hepatol 2017;67:1204–1212.
153. Petta S, Cabibbo G, Barbara M, Attardo S, Bucci L, Farinati F, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resec- tion or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:160–168.
154. ANRS Collaborative Study Group on Hepatocellular Carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. J Hepatol 2016;65:734–740.
155. Minami T, Tateishi R, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, Enooku K, et al. The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carci- noma. J Hepatol 2016;65:1272–1273.
156. Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, Mahale P, Kaseb A. Hepato- cellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: first, do no harm by withdrawing treatment. J Hepatol 2016;65:862–864.
157. Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, Mazzarelli C, Pontecorvi V, Ciaccio A, et al. Is the risk of neoplastic recurrence increased after prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? J Hepatol 2017;66:236– 237.
158. Yasui Y, Kurosaki M, Wang W, Okada M, Kubota Y, Goto T, et al. Direct acting antivirals did not increase early recurrences after curative treatment of HCV-related hepatocellular carcinoma in comparison with IFN-based treatment. J Hepatol 2017;66:S748.
159. Innes H, Barclay ST, Hayes PC, Fraser A, Dillon JF, Stanley A, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: role of the treatment regimen. J Hepatol 2018, in press.
160. Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, Cacciola I, Cannavo MR, Madonia S, et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospec- tive multicentre study. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:688–695.
161. Reddy KR, Bourliere M, Agarwal K, Lawitz E, Osinusi A, Kersey K, et al. Sustained viral response following treatment with direct-acting antivi- ral agents for chronic hepatitis C and the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2017;66:S491.
162. Telep LE, Muramoto D, Osinusi A, Brainard DM, Reddy KR, Singer AW, et al. No increased risk of hepatocellular carcinoma recurrence in patients following interferon-free, direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus: a cohort study using large-scale administrative medical claims data. J Hepatol 2017;66:S533.
163. Huang AC, Mehta N, Dodge JL, Yao FY, Terrault NA. Direct-acting antivirals for hepatitis C do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after locoregional therapy or liver transplant wait list dropout. Hepatology 2018, in press.
164. Virlogeux V, Pradat P, Hartig-Lavie K, Bailly F, Maynard M, Ouziel G, et al. Direct-acting antiviral therapy decreases hepatocellular carci- noma recurrence rate in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. Liver Int 2017;37:1122–1127.
165. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. Scand J Gastroenterol 2009;44:1487–1490.
166. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. Clin Gastroen- terol Hepatol 2017;15:132–136.
167. Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, Wang HY, Chen CY, Tseng KC, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir treatment of HCV infection in patients coinfected with HBV. Gastroenterology 2018;154:989–997.

168. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virusassociated cryoglobuli- naemia vasculitis: VASCUVALDIC study. Ann Rheum Dis 2016;75:1777–1782.

169. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. Hepatology 2016;63:408–417.

170. Bonacci M, Lens S, Londono MC, Marino Z, Cid MC, Ramos-Casals M, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct- acting antivirals. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:575–583, e571.

171. Comarmond C, Garrido M, Pol S, Desbois AC, Costopoulos M, Le Garff- Tavernier M, et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. Gastroenterology 2017;152:2052–2062, e2052.

172. Emery JS, Kuczynski M, La D, Almarzooqi S, Kowgier M, Shah H, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia. Am J Gastroenterol 2017;112:1298–1308.

173. Gragnani L, Piluso A, Urraro T, Fabbrizzi A, Fognani E, Petraccia L, et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: preliminary results of a prospective pilot study. Curr Drug Targets 2017;18:772–785.

174. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV- associated cryoglobulinemia vasculitis. Gastroenterology 2017;153:49–52, e45.

175. Lim LY, La D, Cserti-Gazdewich CM, Shah H. Lymphoma remission by interferon-free HCV eradication without chemotherapy. ACG Case Rep J 2015;3:69–70.

176. Sultanik P, Klotz C, Brault P, Pol S, Mallet V. Regression of an HCV- associated disseminated marginal zone lymphoma under IFN-free antiviral treatment. Blood 2015;125:2446–2447.

177. Arcaini L, Besson C, Frigeni M, Fontaine H, Goldaniga M, Casato M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disor- ders associated with hepatitis C virus infection. Blood 2016;128:2527–2532.

178. Persico M, Aglitti A, Caruso R, De Renzo A, Selleri C, Califano C, et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus- infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Hepatology 2018;67:48–55.

179. Lai TS, Lee MH, Yang HI, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Hepatitis C viral load, genotype, and increased risk of developing end-stage renal disease: REVEAL-HCV study. Hepatology 2017;66:784–793.

180. Cox-North P, Hawkins KL, Rossiter ST, Hawley MN, Bhattacharya R, Landis CS. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. Hepatol Commun 2017;1:248–255.

181. Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C- infected patients with impaired renal function. Liver Int 2016;36:807–816.

182. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.

183. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. Gastroenterology 2016;150:1590–1598.

184. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experi- enced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4– 5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. Lancet 2015;386:1537–1545.

185. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londono MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical,

virological, and health- related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, ran- domised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:585–594.

186. Kramer JR, Puenpatom A, Erickson K, Cao Y, Smith DL, El-Serag HB, et al. Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Veterans Affairs system. Hepatology 2017;66:597A.

187. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. N Engl J Med 2017;377:1448–1455.

188. Pol S, Pockros P, Pugatch D, Brau N, Landis C, Elkhashab M, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1–6 and chronic kidney disease: an integrated analysis. J Hepatol 2017;66:S738.

189. Beinhardt S, Al Zoairy R, Ferenci P, Kozbial K, Freissmuth C, Stern R, et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting. Transpl Int 2016;29:999–1007.

190. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. Am J Transplant 2016;16:1474–1479.

191. Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. PLoS One 2016;11: e0158431.

192. Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2017;166:109–117.

193. Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown Jr RS, Hassan MA, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: results from the HCV-TARGET study. Hepatology 2017;66:1090–1101.

194. Goldberg DS, Abt PL, Reese PP. Transplanting HCV-infected kidneys into uninfected recipients. N Engl J Med 2017;377:1105.

195. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. Transplantation 2010;90:1165–1171.

196. van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver- kidney transplantation. J Hepatol 2009;51:874–880.

197. Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K, Bienholz A, Kribben A, Gerken G, et al. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection with sofosbuvir and ledipasvir in renal transplant recipients. Transplantation 2017;101:980–986.

198. Fernandez I, Munoz-Gomez R, Pascasio JM, Baliellas C, Polanco N, Esforzado N, et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2017;66:718–723.

199. Lubetzky M, Chun S, Joelson A, Coco M, Kamal L, Ajaimy M, et al. Safety and efficacy of treatment of hepatitis C in kidney transplant recipients with directly acting antiviral agents. Transplantation 2017;101:1704–1710.

200. Morales AL, Liriano-Ward L, Tierney A, Sang M, Lalos A, Hassan M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir is effective and well tolerated in postkidney transplant patients with chronic hepatitis C virus. Clin Transplant 2017;31:e12941.

201. Liu CH, Chen YS, Wang SS, Liu CJ, Su TH, Yang HC, et al. Sofosbuvir- based interferon-free direct acting antiviral regimens for heart trans- plant recipients with chronic hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 2018;66:289–292.

202. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M. Sofos- buvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. Liver Int 2016;36:1585–1589.

203. Bari K, Luckett K, Kaiser T, Diwan T, Cuffy M, Schoech M, et al. Hepatitis C transmission from seropositive, non-viremic donors to non-hepatitis C liver transplant recipients. Hepatology 2018, in press.

204. Coilly A, Samuel D. Pros and Cons: Usage of organs from donors infected with hepatitis C virus. Revision in the directacting antiviral era. J Hepatol 2016;64:226–231.
205. Bowring MG, Kucirka LM, Massie AB, Luo X, Cameron A, Sulkowski M, et al. Changes in utilization and discard of hepatitis C-infected donor livers in the recent era. Am J Transplant 2017;17:519–527.
206. Zibbell JE, Asher AK, Patel RC, Kupronis B, Iqbal K, Ward JW, et al. Increases in acute hepatitis C virus infection related to a growing opioid epidemic and associated injection drug use, United States, 2004 to 2014. Am J Public Health 2018;108:175–181.
207. Larney S, Grebely J, Hickman M, De Angelis D, Dore GJ, Degenhardt L. Defining populations and injecting parameters among people who inject drugs: implications for the assessment of hepatitis C treatment programs. Int J Drug Policy 2015;26:950– 957.
208. Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Infect Dis 2016;16:1385–1398.
209. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. Lancet Glob Health 2017;5:e1192–e1207.
210. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet 2011;378:571–583.
211. Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta- regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. Am J Epidemiol 2008;168:1099–1109.
212. Aspinall EJ, Weir A, Sacks-Davis R, Spelman T, Grebely J, Higgs P, et al. Does informing people who inject drugs of their hepatitis C status influence their injecting behaviour? Analysis of the Networks II study. Int J Drug Policy 2014;25:179–182.
213. Bruneau J, Zang G, Abrahamowicz M, Jutras-Aswad D, Daniel M, Roy E. Sustained drug use changes after hepatitis C screening and counseling among recently infected persons who inject drugs: a longitudinal study. Clin Infect Dis 2014;58:755–761.
214. de Vos AS, Prins M, Kretzschmar ME. Hepatitis C virus treatment as prevention among injecting drug users: who should we cure first? Addiction 2015;110:975–983.
215. Hellard M, Rolls DA, Sacks-Davis R, Robins G, Pattison P, Higgs P, et al. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. Hepatology 2014;60: 1861–1870.
216. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. J Hepatol 2011;54:1137–1144.
217. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. Hepatology 2013;58:1598–1609.
218. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. Hepatology 2012;55:49–57.
219. van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Dufour JF, Zeuzem S, Hansen BE, et al. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. JAMA 2014;312:1927–1928.
220. Page K, Morris MD, Hahn JA, Maher L, Prins M. Injection drug use and hepatitis C virus infection in young adult injectors: using evidence to inform comprehensive prevention. Clin Infect Dis 2013;57:S32–S38.

221. Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, et al. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. PLoS One 2014;9:e103345.
222. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:CD012021.
223. Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. Lancet Glob Health 2017;5:e1208–e1220.
224. Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. Lancet 2014;384:1953–1997.
225. Alavi M, Raffa JD, Deans GD, Lai C, Krajden M, Dore GJ, et al. Continued low uptake of treatment for hepatitis C virus infection in a large community-based cohort of inner city residents. Liver Int 2014;34:1198–1206.
226. Midgard H, Bramness JG, Skurtveit S, Haukeland JW, Dalgard O. Hepatitis C treatment uptake among patients who have received opioid substitution treatment: a population-based study. PLoS One 2016;11: e0166451.
227. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open- label, single-arm, phase 4, multicentre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018, in press.
228. Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution tTherapy: analysis of Phase 3 ASTRAL trials. Clin Infect Dis 2016;63:1479–1481.
229. Grebely J, Jacobson I, Kayali Z, Verna EC, Shiffmann ML, Hyland RH, et al. SOF/VEL/VOX for 8 or 12 weeks is well tolerated and results in high SVR12 rates in patients receiving opioid substitution therapy. J Hepatol 2017;66:S513.
230. Grebely J, Mauss S, Brown A, Bronowicki JP, Puoti M, Wyles D, et al. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic HCV genotype 1 infection receiving opioid substitution therapy: analysis of Phase 3 ION trials. Clin Infect Dis 2016;63:1405–1411.
231. Grebely J, Puoti M, Wedemeyer H, Cooper C, Sulkowski MS, Foster G, et al. Safety and efficacy of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin in chronic hepatitis C patients receiving opioid substitution therapy: a pooled analysis across 12 clinical trials. J Hepatol 2017;66:S514.
232. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. J Hepatol 2015;63:364–369.
233. Conway B, Grebely J, Fraser C, Moriggia A, Cunningham EB, Gane E, et al. Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir + ribavirin in people with HCV genotype 1 and recent injecting drug use or receiving OST: D3FEAT study. INHSU 2017 – The International Network on Hepatitis in Substance Users, Jersey City, September 6–8, 2017.
234. Boglione L, Pinna SM, De Nicolo A, Cusato J, Cariti G, Di Perri G, et al. Treatment with direct-acting antiviral agents of hepatitis C virus infection in injecting drug users: a prospective study. J Viral Hepat 2017;24:850–857.
235. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggman P, Hajarizadeh B, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. J Hepatol 2017;66:S513.
236. Mason K, Dodd Z, Guyton M, Tookey P, Lettner B, Matelski J, et al. Understanding real-world adherence in the directly acting antiviral era: a prospective evaluation of adherence among

people with a history of drug use at a community-based program in Toronto. Canada. Int J Drug Policy 2017;47:202–208.

237. Morris L, Smirnov A, Kvassay A, Leslie E, Kavanagh R, Alexander N, et al. Initial outcomes of integrated community-based hepatitis C treatment for people who inject drugs: findings from the Queensland Injectors' Health Network. Int J Drug Policy 2017;47:216–220.

238. Norton BL, Fleming J, Bachhuber MA, Steinman M, DeLuca J, Cunning- ham CO, et al. High HCV cure rates for people who use drugs treated with direct acting antiviral therapy at an urban primary care clinic. Int J Drug Policy 2017;47:196–201.

239. Read P, Lothian R, Chronister K, Gilliver R, Kearley J, Dore GJ, et al. Delivering direct acting antiviral therapy for hepatitis C to highly marginalised and current drug injecting populations in a targeted primary health care setting. Int J Drug Policy 2017;47:209–215.

240. Litwin AH, Agyemang L, Akiyama MJ, Norton BL, Heo M, Ning Y, et al. The PREVAIL study: intensive models of HCV care for people who inject drugs. J Hepatol 2017;66:S72.

241. Bouscaillou J, Kikvidze T, Butsashvili M, Labartkava K, Inaridze I, Etienne A, et al. Effectiveness of DAA-based treatment of HCV in active people who inject drugs living in middle-income countries (MIC): the results of a prospective cohort study in Tbilisi, Georgia. J Hepatol 2017;66:S409.

242. Conway B, Raycraft T, Alimohammadi A, Bhutani Y, Kiani G, Hakobyan S. Efficacy of all-oral HCV therapy in people who inject drugs (PWID). Hepatology 2016;64:990A.

243. Sulkowski M, Ward K, Falade-Nwulia O, Moon J, Sutcliffe C, Brinkley S, et al. Randomized controlled trial of cash incentives or peer mentors to improve HCV linkage and treatment among HIV/HCV coinfected persons who inject drugs: the CHAMPS Study. J Hepatol 2017;66:S719.

244. Christensen S, Buggisch P, Mauss S, Boker KHW, Schott E, Klinker H, et al. Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: Still a concern in clinical practice? Addiction 2018, in press.

245. Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. Clin Infect Dis 2013;57:S56–S61.

246. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2013;57:S80–S89.

247. Cunningham EB, Applegate TL, Lloyd AR, Dore GJ, Grebely J. Mixed HCV infection and reinfection in people who inject drugs: impact on therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12:218–230.

248. Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. Clin Infect Dis 2013;57:S105–S110.

249. Midgard H, Bjoro B, Maeland A, Konopski Z, Kileng H, Damas JK, et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. J Hepatol 2016;64:1020–1026.

250. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re 3rd V, Pineda JA, Macias J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. J Hepatol 2016;65:S33–S45.

251. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2016;62:683–694.

252. Dore GJ, Grebely J, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, et al. Hepatitis C virus (HCV) reinfection and injecting risk behavior follow- ing elbasvir (EBR)/grazoprevir (GZR) treatment in participants on opiate agonist therapy (OAT): CO-STAR Part B. Hepatology 2017;66:112A.

253. Fraser H, Zibbell J, Hoerger T, Hariri S, Vellozzi C, Martin NK, et al. Scaling-up HCV prevention and treatment interventions in rural United States-model projections for tackling an increasing epidemic. Addiction 2018;113:173–182.

254. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. Clin Infect Dis 2013;57:S39–S45.

255. Lai ME, Origa R, Danjou F, Leoni GB, Vacquer S, Anni F, et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a longterm prospective study. Eur J Haematol 2013;90:501–507.
256. Hezode C, Colombo M, Bourliere M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser SI, et al. Elbasvir/grazoprevir for patients with hepatitis C virus infection and inherited blood disorders: a Phase III study. Hepatology 2017;66:736–745.
257. Origa R, Ponti ML, Filosa A, Galeota Lanza A, Piga A, Saracco GM, et al. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral drugs is safe and effective in patients with hemoglobinopathies. Am J Hematol 2017;92:1349–1355.
258. Gonzalez-Peralta RP, Langham Jr MR, Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:630–635.
259. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, Molleston JP, Gonzalez-Peralta RP, Rosenthal P, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. Hepatology 2013;58:1580–1586.
260. Castellino S, Lensing S, Riely C, Rai SN, Davila R, Hayden RT, et al. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. Blood 2004;103:2460–2466.
261. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvirsofosbuvir in adolescents 12– 17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. Hepatology 2017;66:371–378.
262. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. Hepatology 2017;66:1102–1110.
263. Vermehren J, Susser S, Dietz J, von Hahn T, Petersen J, Hinrichsen H, et al. Retreatment of patients who failed DAAcombination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. J Hepatol 2016;64:S188.
264. Dietz J, Susser S, Vermehren J, Peiffer KH, Grammatikos G, Berger A, et al. Patterns of resistance-associated substitutions in patients with chronic HCV infection following treatment with direct-acting antivirals. Gastroenterology 2018;154:976–988.
265. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. N Engl J Med 2017;376:2134–2146.
266. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. Hepatology 2018;67:1253–1260.
267. http://www.natap.org/2018/CROI/croi_57.htm.
268. Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. Hepatology 2018;67:837–848.
269. Martinello M, Gane E, Hellard M, Sasadeusz J, Shaw D, Petoumenos K, et al. Sofosbuvir and ribavirin for 6 weeks is not effective among people with recent hepatitis C virus infection: The DARE-C II study. Hepatology 2016;64:1911–1921.
270. Naggie S, Marks KM, Hughes M, Fierer DS, Macbrayne C, Kim A, et al. Sofosbuvir plus ribavirin without interferon for treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-1-infected individuals: SWIFT-C. Clin Infect Dis 2017;64:1035–1042.
271. Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT: SLAM C study. Hepatol Int 2016;10:S14–S15.
272. Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Dvory-Sobol H, Zheng W, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an open- label, single-arm trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:347–353.
273. Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 monoinfection (HepNet Acute HCV IV): an openlabel, single-arm, Phase 2 study. Lancet Infect Dis 2017;17:215–222.

274. Martinello M, Bhagani S, Gane EJ, Orkin C, Cooke GS, Kulasegaram R, et al. Shortened therapy of 8 weeks duration with paritaprevir/ ritonavir/ombitasvir and dasabuvir is highly effective in people with acute and recent genotype 1 HCV infection: the TARGET3D Study. Hepatology 2017;66:574A.

275. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. Hepatology 2007;46:22–31.

276. Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. J Hepatol 2010;52:832–838.

277. Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. J Clin Microbiol 2008;46:3880–3891.

278. Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, Hezode C, Paik SW, Andreone P, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1–6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. J Hepatol 2017;66:S515.

279. Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. Chest 2016;149:e69–e73.

280. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975–982.

281. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004;140:346–355.

282. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358:958–965.

283. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. Hepatology 2002;36:S237–S244.

284. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginter- feron, ribavirin, and epoetin alpha. Hepatology 2007;46:371–379.

285. [285]Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36:1273–1279.

286. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. Gastroenterology 2004;126:1302–1311.

287. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. Hepatology 2004;40:1450–1458.

288. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. Hepatology 2013;57:974–984.

289. Marra F, Datta S, Priest M, Heydtmann M, Fox R, Barclay ST. Introduc- tion of directly observed community pharmacy dispensing of direct- acting antivirals achieves high sustained viral response rates in a difficult to treat cohort. J Hepatol 2016;64:S766.

290. Boyle A, Marra F, Fox R, Morris J, Fleming C, Reilly E, et al. Partial directly observed therapy with ombitasvir/paritaprevirbased regimens allows for successful treatment of patients on daily supervised methadone. J Hepatol 2017;66:S282.

291. Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:203.

292. Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. Gastroenterol Nurs 2010;33:368–373.
293. Alexander JA, Hearld LR, Mittler JN, Harvey J. Patient-physician role relationships and patient activation among individuals with chronic illness. Health Serv Res 2012;47:1201–1223.
294. Tsui JI, Williams EC, Green PK, Berry K, Su F, Ioannou GN. Alcohol use and hepatitis C virus treatment outcomes among patients receiving direct antiviral agents. Drug Alcohol Depend 2016;169:101–109.
295. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. Gastroenterology 2006;130:1607–1616.
296. Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravecz L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. Drug Alcohol Depend 2010;110:167–171.
297. Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dreau G, Laine F, Vedeilhie C, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. J Hepatol 2012;56:334–340.
298. Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. Semin Liver Dis 2009;29:188–199.
299. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2017;17:46.
300. Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. Clin Infect Dis 2004;39:1540–1543.
301. Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. Drug Alcohol Depend 2008;93:148–154.
302. Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. Clin Infect Dis 2005;40:S336–S338.
303. Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1281–1284.
304. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. Hepatology 2012;55:1058–1069.
305. Martin TC, Ingiliz P, Rodger A, Stellbrink HJ, Mauss S, Boesecke C, et al. HCV reinfection incidence and outcomes among HIV-infected MSM in Western Europe. J Hepatol 2016;64:S138.