

**Рекомендації Європейської асоціації з дослідження печінки (EASL) щодо лікування гепатиту С, 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<sup>1</sup>. Пошкодження 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.<sup>1,2</sup> 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 при наявності кофакторів захворюваності на печінку, таких як метаболічний синдром, надмірне вживання алкоголю та/або одночасне інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ).<sup>3-9</sup> ВГС також асоціюється з низькою позапечінкових проявів захворювання і елімінація вірусу викликає пригнічення більшості з них, що зменшує загальну смертність.<sup>10-16</sup>

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.<sup>17</sup> 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 ймовірно обґрунтування, що рекомендація сильна; чим більша різниця у питаннях вибору та переваг пацієнтів, чи більша невизначеність, тим більш ймовірно обґрунтування, що рекомендація є слабкою. Рекомендації були схвалені Правлінням EASL.

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

Якість доказів		
Висока	Дуже мало ймовірно, 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		
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.<sup>18–20</sup>

Діагноз гострої та хронічної інфекції ВГС ґрунтується на виявленні РНК ВГС у сироватці або плазмі крові чутливим, якісним або кількісним молекулярним методом. Рекомендовані обстеження з нижчою межею виявлення  $\leq 15$  міжнародних одиниць (МО)/мл. Однак, переважна більшість пацієнтів із показанням до лікування ВГС мають рівень РНК ВГС вище 50 000 МО/мл.<sup>21</sup> 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  $\leq 1000$  МЕ / мл ( $3,0 \text{ Log}_{10}$  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 хронічним гепатитом С (генотип 1) виявило лише 4 з 2472 пацієнтів (0,16%) з рівнем РНК ВГС нижче 1000 МО/мл.<sup>22</sup>

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<sup>23–25</sup>). 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<sup>26</sup>.

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 штам 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 набуті інфекції<sup>27</sup>, 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 (A1).
- 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 (A1).
- Якщо анти–ВГС антитіла виявляються, РНК ВГС слід визначати за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення  $\leq 15$  МО/мл (A1).
- 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  $\leq 1000$  МО/мл ( $3,0 \text{ Log}_{10}$  МО/мл) для забезпечення можливості широкого доступу до діагностики та лікування ВГС (B2).
- 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 (A1).
- 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 (A1).

### 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.<sup>28, 29</sup> 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 ґрунтується 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<sup>30–32</sup>.

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.<sup>33</sup>

Сухі плями крові можуть використовуватися як зразки цільної крові для виявлення ВГС–антитіл методом ІФА у центральній лабораторії.<sup>34–36</sup> 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<sup>37</sup>. 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 ( $\geq 2\text{--}5\%$ ) **(B2)**.
- Скринінг на ВГС–інфекцію повинен ґрунтуватися 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 кривікулярної 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)**.
- 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  $\leq 1000$  МО/мл ( $3,0 \text{ Log}_{10}$  МО/мл) або аналізом на core Ag ВГС, якщо такі аналізи доступні і скринінгова стратегія з їх використанням виявиться економічно ефективною (C2).

## 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  $\leq 15$  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  $> 99\%$ .<sup>38</sup> В 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  $\leq 1000$  МО/мл ( $3,0 \text{ Log}_{10}$ 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<sup>39</sup>. 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.<sup>23, 24, 26, 40</sup>

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<sup>8</sup>. Таким чином, необхідно продовжити стежити за цими пацієнтами щодо виникнення ГЦК.

## 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  $\leq 15$  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  $\leq 1\ 000$  МО/мл ( $3,0 \text{ Log}_{10}$  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, аутоімунних 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 режиму 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<sup>41</sup>. Показники неінвазивних маркерів на основі яких встановлюють стадії фіброзу у пацієнтів з хронічним гепатитом С до початку лікування, продемонстровано в таблиці 2<sup>42-47</sup>.

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<sup>48, 49</sup>. Біопсія печінки може знадобитися у випадках, коли відомо або існує підозра, що захворювання має змішану етіологію (наприклад, метаболічний синдром, алкоголізм або автоімунна патологія).

### 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 режим 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 позапечінкові 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	Ступінь фіброзу	Кількість пацієнтів	Показник	AUROC	Чутливість	Специфічність	PPV	NPV	Посилання
FibroScan®	F3	560 ВГС-інфікованих	10 кПа <sup>a</sup>	0,83	72%	80%	62%	89%	42
	F4	1855 ВГС-інфікованих	13 кПа <sup>a</sup>	0,90–0,93	72–77%	85–90%	42–56%	95–98%	42,44,47
ARFI (VTQ®)	F3	2691 (в тому числі 1428 ВГС-інфікованих)	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
	F4	2691 (в тому числі 1428 ВГС-інфікованих)	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-інфікованих	9 кПа <sup>a</sup>	0,91	90% (95% ДІ 72–100%)	77% (95% ДІ 78–92%)	–	–	45
	F4	379 ВГС-інфікованих	13 кПа <sup>a</sup>	0,93	86% (95% ДІ 74–95%)	88% (95% ДІ 72–98%)	–	–	45
Fibrotest®	F4	1 579 (в тому числі 1295 ВГС-інфікованих)	0,74	0,82–0,87	63–71%	81–84%	39–40	93–94	44,47
FIB-4	F4	2 297 ВГС-інфікованих	1–45 <sup>b</sup> 3.25 <sup>b</sup>	0,87* (0,83–0,92)	90%50%	58%92%	–	–	43
APRI	F4	16 694 ВГС-інфікованих	1,0 <sup>b</sup> 2,0 <sup>b</sup>	0,84* (0,54–0,97)	77%48%	75%94%	–	–	43

AUROC – ділянка нижче характерної кривої; FIB-4 – фіброз-4; NPV – негативна прогностична оцінка; PPV – позитивна прогностична оцінка.

<sup>a</sup> Шкали з показниками щільності печінки (у кПа) відрізняються у FibroScan® та Aixplorer®.

<sup>b</sup> Існує два показники для FIB-4 та APRI, відповідно, з їх власними чутливістю та специфічністю.

\* Медіана.

## 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 протівірусне 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/субтипуювання 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)<sup>50</sup>. Найбільш широко використовується метод, що ґрунтується на зворотній гібридизації за допомогою аналізу з використанням олігонуклеотидних зондів. Незабаром також буде доступним аналіз на основі глибокого секвенування<sup>51</sup>.

У зв'язку з наявністю пангенотипних режимів 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 протівірусного 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 у вигляді спеціальних наборів, які можна було б придбати. Перевірка резистентності переважно полягає у внутрішньолабораторних методиках, що ґрунтуються на популяційному секвенуванні (секвенування за методом Sanger) або глибокому секвенуванні.<sup>52</sup> 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. Окрім 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 протівірусними препаратами прямої дії у пацієнтів, які раніше не отримували жодних лікарських засобів для лікування ВГС<sup>53</sup>.

Поточні рекомендації EASL пропонують використовувати режими лікування, які не потребують проведення будь-яких аналізів на резистентність вірусу до початку лікування препаратами 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 <sup>54</sup>.

### Рекомендації

- Якісне/кількісне визначення ВГС РНК у сироватці або плазмі крові повинно проводитися за допомогою чутливого аналізу з нижньою межею виявлення  $\leq 15$  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  $\leq 1000$  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 пангенотипний режим 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).

### Протипокази до терапії

Протипоказів до лікування противірусними препаратами прямої дії небагато. Використання певних препаратів, 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 препаратів, а тому, відповідно, високий ризик неефективності лікування. Про інші протипоказання, пов'язані з лікарськими засобами, йдеться нижче. Схеми лікування, що включають інгібітори протеази NS3–4A, такі як потенційовані за допомогою ритонавіру паритапревір, гразопревір, глекпревір або воксілапревір, не повинні використовуватися у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, В або С 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<sup>2</sup>), якщо немає альтернативного варіанту лікування, оскільки фармакокінетика та безпека метаболітів софосбувіру у пацієнтів з тяжкою дисфункцією нирок усе ще встановлюється.

## Рекомендації

- Використання препаратів, 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 препаратів (A1).
- Схеми лікування, що містять інгібітори протеаз, не повинні використовуватися у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, класу В або С 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<sup>2</sup> софосбувір слід використовувати лише у випадках, якщо немає альтернативного варіанту лікування, який був затверджений для застосування у пацієнтів з важкими 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-імуними комплексами і неходжкінською В-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  $\geq 18-20$ , 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<sup>55-60</sup>. Однак пацієнтам з оцінкою за шкалою MELD  $\geq 18-20$  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.

## 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-імуними 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  $\geq 18-20$ , 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 В або С) цирозом печінки та оцінкою за шкалою MELD  $\geq 18-20$  можна призначити 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)**.

### Найвні схеми лікування в Європі в 2018 році

Лікарські препарати для лікування ВГС, які наразі є доступними в Європі, перераховані у цьому параграфі та у Таблиці 3. У них представлені відомі фармакокінетичні профілі лікарських засобів та їх взаємодія з іншими медикаментами. Детальніший опис взаємодій лікарських препаратів наведений у Таблиці 4А-Г та на сайті [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org), де представлений загальний опис понад 700 препаратів. Для отримання додаткової інформації про окремі ПППД 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)  $< 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ) або з термінальною стадією ниркової недостатності через високий рівень експозиції (до 20 разів) GS-331007. Проте існують докази щодо безпечного використання режиму лікування на основі софосбувіру у пацієнтів з ШКФ  $< 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ , у тому числі пацієнтів на гемодіалізі<sup>61</sup>. 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 ( $\geq 20\%$ ), що спостерігалися при прийомі рибавіріну, 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-гр. Препарати, які є сильними індукторами P-гр, суттєво знижують концентрацію софосбувіру в плазмі та можуть призвести до зниження терапевтичного ефекту. Таким чином, софосбувір не слід застосовувати разом з відомими індукторами P-гр, такими як рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн чи звіробій. Інші потенційні взаємодії можуть спостерігатися з рифабутинном,

рифентином і модафінілом. У дослідженнях із застосуванням таких антиретровірусних препаратів як емтріцитабін, тенофовір, рилпівірин, ефавіренц, дарунавір/ритонавір та ралтегравір, а також інших антиретровірусних препаратів, не спостерігалось 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 ПППД, однак випадки спостерігались протягом 2 тижнів після ініціації лікування ВГС. Механізм взаємодії та роль інших препаратів (наприклад,  $\beta$ -блокаторів) залишається незрозумілим, хоча пропонувався ряд потенційних механізмів, що включають інгібіцію Р-гр, зміщення/заміну білкового зв'язування та прямий ефект софосбувіру та/або інших ПППД 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 лікарських засобів, слід обережно застосовувати антиаритмічні препарати, крім аміодарону.

### Софосбувір і ледіпасвір

Софосбувір і ледіпасвір доступні як комбінація двох препаратів 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 домінуючого 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 (ПППД), наявні в Європі у 2018 році і рекомендовані у цьому керівництві**

Препарат	Форма	Дозування
<b>Пангенотипні препарати/комбінація</b>		
<b>Софосбувір</b>	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру	Одна таблетка раз на день
<b>Софосбувір/велпатасвір</b>	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру і 100 мг велпатасвіру	Одна таблетка раз на день
<b>Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір</b>	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру, 100 мг велпатасвіру і 100 мг воксілапревіру	Одна таблетка раз на день
<b>Глекапревір/пібрентасвір</b>	Таблетки, що містять 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру	Три таблетки раз на день
<b>Специфічні для генотипу препарати за/комбінація препаратів</b>		

<b>Софосбувір/ледіпасвір</b>	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру і 90 мг ледіпасвіру	Одна таблетка раз на день
<b>Омбітасвір/паритапревір/ритонавір</b>	Таблетки, що містять 75 мг Паритапревіру, 12,5 мг омбітасвіру та 50 мг ритонавіру	Дві таблетки раз на день
<b>Дасабувір</b>	Таблетки, що містять 250 мг дасабувіру	Одна таблетка двічі на день (зранку та ввечері)
<b>Гразопревір/елбасвір</b>	Таблетки, що містять 100 мг гразопревіру та 50 мг елбасвіру	Одна таблетка раз на день

ПППД – противірусний препарат прямої дії; ВГС – вірус гепатиту С.

**Таблиця 4А. Взаємодія між ПППД та АРВП**

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
<b>НІЗТ</b>	<b>Абакавір</b>	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	<b>Емтріцитабін</b>	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	<b>Ламівудин</b>	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	<b>Тенофовір дизопроксил фумарат</b>	◆	■	■	◆	◆	■	◆
	<b>Тенофовір алафенамід</b>	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
<b>ННІЗТ</b>	<b>Ефавіренц</b>	◆	■*	●	●	●	●	●
	<b>Етравірін</b>	◆	◆	●	●	●	●	●
	<b>Невірапін</b>	◆	◆	●	●	●	●	●
	<b>Рилпівірін</b>	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
<b>Інгібітори протеази</b>	<b>Атазанавір/ ритонавір</b>	◆	◆*	◆*	■	●	●	●
	<b>Атазанавір/ кобіцистат</b>	◆	◆*	◆*	●	●	●	●
	<b>Дарунавір/ритонавір</b>	◆	◆*	◆*	■	●	■*	●
	<b>Дарунавір/кобіцистат</b>	◆	◆*	◆*	●	●	◆*	●
	<b>Лопінавір/ритонавір</b>	◆	◆*	◆*	●	●	●	●
<b>Інгібітори інтегрази</b>	<b>Долутегравір</b>	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	<b>Елвітегравір/кобіцистат/е мтріцитабін/тенофовір дизопроксил фумарат</b>	◆	■*	■*	●	●	■*	◆
	<b>Елвітегравір/кобіцистат/е мтріцитабін/тенофовір алафенамід</b>	◆	◆	◆	●	●	◆	◆
	<b>Маравірок</b>	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	<b>Ралтегравір</b>	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

АРВП – антиретровірусні препарати; НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної ттранскриптази; ННІЗТ – нунуклеозидні інгібітори зворотної 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 препарати не повинні застосовуватися разом.

*Примітки. Деякі лікарські засоби можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією лікарського засобу щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії лікарських засобів, створені на основі [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між лікарськими засобами для більш широкого кола препаратів, 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 пошкодженням 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<sup>2</sup>) або термінальними стадіями захворювання нирок, що потребують гемодіалізу, але спостерігається все більша кількість доказів прийнятності з точки зору шкоди та користі.<sup>62</sup> Відносно пацієнтів з нормальною функцією нирок (ШКФ > 80 мл/хв/ 1,73 м<sup>2</sup>), 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<sup>2</sup>) або термінальною стадією ниркової недостатності. На сьогодні, є доступними пангенотипні комбінації лікарських засобів, які не виводяться нирками, таким чином виключається необхідність у режимах, заснованих на софусбувірі.

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

Оскільки комбінація містить ледіпасвір і софосбувір, будь-які взаємодії, виявлені з окремими препаратами, будуть застосовуватися до цієї комбінації. Потенційні (обмежені) взаємодії з софосбувіром були описані раніше. Будь-які препарати, що вживаються одночасно і які є потужними інгібіторами Р-гр, не тільки зменшують концентрацію софосбувіру в плазмі крові, але також призводять до зниження терапевтичного ефекту ледіпасвіру. Хоча спільний прийом з препаратами, що інгібують Р-гр і/або білок стійкості раку молочної залози (breast cancer resistance protein, BCRP), може збільшити експозицію софосбувіру та ледіпасвіру, клінічні наслідки є малоймовірними.



Таблиця 4В Лікарські взаємодії між ПППД та наркотичними препаратами

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Амфетамін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Канабіс	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Кокаїн	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Діамофін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
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 препарати не повинні застосовуватися разом.

*Примітки. Деякі лікарські засоби можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією лікарського засобу щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії лікарських засобів, створені на основі [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між лікарськими засобами для більш широкого кола препаратів, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту.*

Таблиця 4С Лікарські взаємодії між ПППД та гіполіпідемічними препаратами

	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	◆	■	◆	■	◆	■	■
Розувастатин	◆	●	■	■	■	●	■
Симвастатин	◆	■	■	●	■	●	●

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

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

Таблиця 4D. Лікарські взаємодії між ПППД та препаратами, 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 препарати не повинні застосовуватися разом.

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

Ледіпасвір також може взаємодіяти з іншими лікарськими засобами шляхом інгібування P-гр та/або BCRP, що потенційно збільшує кишкове всмоктування супутніх ліків. Таким чином, обережність є виправданою щодо добре вивчених P-Gr субстратів, таких як дігосин і дабігатран, але також можливо, з іншими лікарськими засобами, які, зокрема,

транспортуються цими білками (наприклад, аліскірен, амлодіпін, бупренорфін, карведілол, циклоспорін). Спільне введення аміодарону з софосбувіром/ледіпасвіром протипоказане через серйозний ризик симптоматичної або навіть смертельної брадикардії або асистолії (див. вище); механізм взаємодії препаратів невідомий. Застосування розувастатину також не рекомендовано (через потенційне інгібування поліпептиду, який транспортує органічні аніони (ОАТР) ледіпасвіром), і взаємодія з іншими статинами не може бути виключеною. Важливо уважно стежити за побічними реакціями, пов'язаними із статинами. Оскільки розчинність ледіпасвіру зменшується при підвищенні рН, препарати, які підвищують рН шлунку (антациди, антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, інгібітори протонної помпи), можуть зменшити концентрацію ледіпасвіру. Антагоністи H<sub>2</sub>-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 препаратів у пацієнтів, які приймають софосбувір та ледіпасвір<sup>63</sup>.

Софосбувір /ледіпасвір можуть прийматися з усіма антиретровірусними препаратами. Проте через збільшення концентрації тенофовіра, коли фармакокінетичний підсилювач (ритонавір або кобіцистат) присутній в антиретровірусному режимі, ці комбінації (тобто атазанавір/ритонавір, дарунавір/ритонавір, лопінавір/ритонавір, елвітегравір/кобіцистат, атазанавір/кобіцистат, дарунавір/кобіцистат, все в поєднанні з тенофовіром дизопроксілом/фумаратом/емтрицитабін) слід використовувати з обережністю, з частим моніторингом функції нирок, якщо інші альтернативи недоступні. Взаємодія не пом'якшується прийомом препарату через 12 годин. Оскільки рівень тенофовіру також збільшується при прийомі схем, що містять ефавіренц, необхідна обережність. Нещодавнє схвалення тенофовіру 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 препаратів, 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 препарату у плазмі крові є основною субстанцією препарату. Важливо відзначити, що велпатасвір транспортується Р-gp і BCRP і, в обмеженій мірі, органічним аніоном, що транспортує поліпептид (ОАТР) ОАТР1В1. Біліарна екскреція (з жовчю) препарату є основним шляхом виведення. Середній період напіввиведення велпатасвіру при адсорбції софосбувіру і велпатасвіру становить приблизно 15 год.

Таблиця 4Е. Лікарські взаємодії між ПППД та препаратами для лікування серцево-судинних захворювань

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Антиаритмічні	Аміодарон	●	●	●	●	■	●	■
	Дигоксин	◆	■	■	■	◆	■	■
	Вернакалант	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Флекаїнід	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Бетаблокатори	Атенолол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Бісопролол	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Карведілол	◆	■	■	■	◆	■	■
	Пропранолол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Блокатори каналів Ca <sup>2+</sup>	Амлодіпін	◆	■	■	■	◆	◆	◆
	Дилтіазем	◆	■	■	■	◆	■	■
	Ніфедипін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Препарати, які 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 препарати не повинні застосовуватися разом.

Примітки. Деякі лікарські засоби можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією лікарського засобу щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії лікарських засобів, створені на основі [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між лікарськими засобами для більш широкого кола препаратів, 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<sup>2</sup>). 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 побічними реакціями, 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 препаратів. Протипоказані препарати, які є сильними Р-гр або

сильними індукторами CYP (наприклад, рифампіцин, рифабутин, карбамазепін, фенобарбітал, феноїїн, звіробій) через зменшення експозиції софосбувіру та/або велпатасвіру з потенційною втратою ефективності. Однак існують також препарати, які є помірними інгібіторами P-гр або CYP (такі як модафініл), які можуть зменшувати вплив велпатасвіру. На даний час, ця комбінація не рекомендована для застосування з такими препаратами.

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

Кольорове кодування для софосбувіру/велпатасвіру в табл. 4A–G відображає це (наприклад, для дигоксину, дабігатрану, тикагрелору, карведилолу, амлодипіну, дилтиазему, аліскирену).

Розчинність велпатасвіру, як і ледіпасвіру, зменшується при підвищенні рН. Тому важливо володіти інформацією щодо спільного введення антацидів, антагоністів H<sub>2</sub>-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 ко-інфекцією ВІЛ/ВГС можна приймати софосбувір/велпатасвір разом з більшістю антиретровірусних препаратів, за винятком таких препаратів як ефавіренц, етравірин та невірапін. Ефавіренц призводить до 50% зменшення ефективності велпатасвіру. Софосбувір/велпатасвір також підвищує експозицію тенофовіру, інгібуючи P-гр. Це означає, що у пацієнтів, які отримують TDF, необхідно здійснювати контроль за функцією нирок.

**Таблиця 4F. Лікарські взаємодії між ПППД та імунодепресантами**

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Азатиоприн	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Циклоспорин	◆	◆	◆	■	●	●	■
Етанерцепт	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Мікофенолят	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Сіролімус	◆	◆	◆	■	■	■	■
Такроліму	◆	◆	◆	■	■	■	■

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

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

**Таблиця 4G. Лікарські взаємодії між ПППД та пероральними антитромбоцитарними препаратами 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 препарати не повинні застосовуватися разом.

*Примітки. Деякі лікарські засоби можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, звертайтеся до інформації, яка вказана в інформаційному листку препарату щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ліків створені на основі [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між лікарськими засобами для більш широкого кола препаратів, 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 препаратів, 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<sub>max</sub>) 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 метаболізується *in vitro* через CYP3A4, з переважною більшістю препарату у плазмі крові. Велпатасвір та воксілапревір транспортуються P-gp, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3. Біліарна екскреція основного препарату 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<sub>2</sub> антагоністами**

Група препаратів	Препарат	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 <sub>2</sub> 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 інгібітору протонної помпи, показані в таблиці, вважаються еквівалентними. Дози антагоніста H<sub>2</sub>, 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<sup>2</sup>). 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 випробувань II і III фази. Головні болі, діарея та нудота були найчастішими побічними реакціями. Ризик побічних реакцій зі сторони шлунково-кишкового тракту є більшим, ніж при комбінації софосбувіру і велпатасвіру без воксілапревіру.

Оскільки велпатасвір і воксілапревір є інгібіторами P–gr, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3, одночасне введення софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру з лікарськими препаратами, які є субстратами цих транспортерів, може збільшити експозицію додаткових препаратів, що застосовуються. Це означає, що ті препарати, для яких їх підвищені рівні у плазмі пов'язані з побічними реакціями, 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 препарати, 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-gr як велпатасвіром, так і воксілапревіром. Для інших субстратів P–gr, можливо, доведеться регулювати дозу або проводити моніторинг збільшення AUC, включаючи дигоксин, тикагрелор, карведілол, ділтіазем 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 із цих комбінацій ПППД із вищенаведеними препаратами не рекомендована.

Одночасне застосування з препаратами, які є сильними P-gr 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-gr або CYP (такі як модафініл, ефавіренц, окскарбазепін та ін.), які також можуть зменшити вплив цієї комбінації ПППД, наразі не є рекомендованими.

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

Розчинність велпатасвіру зменшується при збільшенні рН. Тому важливо ознайомитися з рекомендаціями щодо спільного введення антацидів, антагоністів H<sub>2</sub>-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/рітонавір, дарунавір/кобіцистат та атазанавір/кобіцистат двічі на день необхідно приймати з обережністю, оскільки немає даних щодо сумісного прийому цих препаратів. 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–gr. 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 препарат 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 домінуючий 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 препарату 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 та дасабувір також можуть використовуватися для пацієнтів, які перебувають на діалізі.

Найпоширенішими побічними реакціями, 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 препарати – омбітасвір та дасабувір – можуть метаболізуватися за допомогою CYP3A4. Схоже, що транспортери відіграють важливу роль у розподілі цих препаратів, при цьому паритапревір інгібує OATP1B1/B3, P-gp і BCRP. Дасабувір і ритонавір також можуть інгібувати P-gp і BCRP. Враховуючи метаболічний профіль цих препаратів та наявність ритонавіру, існує потенціал для багатьох взаємодій між лікарськими засобами. Була проведена комплексна оцінка взаємодії лікарських засобів на підставі нормативних рекомендацій Європейського агентства з лікарських засобів та Адміністрації США з питань харчування та медикаментів. Важливо враховувати профіль лікарської взаємодії сполук у вигляді комбінації (з використанням або без дасабувіру), оскільки самі препарати взаємно впливають один на одного.

Ритонавір є сильним інгібітором CYP3A4; таким чином, спільне введення препаратів, що метаболізуються цим ферментом, може призвести до значного підвищення концентрації в плазмі крові. Наступні препарати протипоказані, оскільки підвищена концентрація в плазмі може призвести до серйозних побічних реакцій: альфузозин, аміодарон, астемізол, терфенадин, цизаприд, похідні ергота, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, пероральний міезолам, триаололам, 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 препарати, деякі макролідні антибіотики.

На додаток до протипоказань, існують інші лікарські засоби, де потрібно застосовувати обережність, і може існувати потреба у зміні дозування, зміні часу прийому або додатковому контролю. Лікарську взаємодію треба обов'язково брати до уваги у випадку супутньої коінфекції ВІЛ. Атазанавір і дарунавір слід приймати без ритонавіру, і інші інгібітори протеази протипоказані. Ефавіренц, етравірін та невірапін протипоказані, а рилпівірін слід застосовувати обережно з повторним моніторингом ЕКГ. Вплив ралтегравіру і долутегравіру може збільшитися, але це не пов'язано з питаннями безпеки. Режимми, що містять кобіцистат, не слід застосовувати через додатковий ефект підсилення.

### Гразопревір та ельбасвір

Гразопревір та ельбасвір доступні у фіксованій дозі двох препаратів, 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 СYP3A4, 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 Р-гр і ОАТР1В1, тоді як ельбасвір є субстратом для Р-гр. 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<sup>2</sup>, але це не вважається клінічно значущим.

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

Оскільки ельбасвір та гразопревір є субстратами СYP3A та Р-гр, індуктори цих білків, такі як ефавіренц, етравірін, фенітоїн, карбамазепін, босентан, модафініл та звіробій, можуть суттєво знизити вміст обидвох препаратів в плазмі крові, вони протипоказані. Сильні інгібітори СYP3A (наприклад, інгібітори протеази, деякі азольні протигрибкові препарати),

які можуть суттєво підвищувати концентрацію в плазмі крові, або протипоказані, або не рекомендуються. Окрім інгібіції СУР3А, концентрації гразопревіру в плазмі крові також можуть бути значно підвищені інгібіторами ОАТР1В1 (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 препаратами є відносно низьким, хоча гразопревір є слабким інгібітором СУР3А (приблизно на 30% збільшення експозиції мідазоламу), а ельбасвір слабким інгібітором Р-гр. Необхідно бути обережними при застосуванні лікарських засобів, які використовують ізоферменти СУР3А та Р-гр (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 препаратів з ельбасвіром/гразопревіром. На даний час можна використовувати антиретровірусні препарати, які є інгібіторами нуклеотидної зворотної транскриптази: абакавір, ламівудин, тенофовір (ТДФ або ТАФ), емтріцітабін, рилпівірін, ралтегравір, долутегровір та маравірок (табл. 4А).

### Глекапревір і пібрентасвір

Глекапревір і пібрентасвір доступні у фіксованому дозуванні комбінації з двома препаратами, 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 шляхи 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 А), 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, АUC глекапревіру був на 33% вищий у пацієнтів з компенсованим цирозом (Child–Pugh А), на 100% вищий у тих, хто мав помірну печінкову недостатність (Child–Pugh В), і збільшився до 11 разів у пацієнтів з важкими порушеннями печінки (Child–Pugh С). Таким чином, глекапревір і пібрентасвір протипоказаний пацієнтам з цирозом класу Child–Pugh В або С.

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. АUC була збільшена у менш ніж 56% пацієнтів, що не було клінічно значущим. АUC 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 побічними реакціями.

Глекапревір та пібрентасвір є інгібіторами Р-гр, ВСРР і ОАТР1В1 і ОАТР1В3. Спільне введення глекапревіру/пібрентасвіру може збільшити концентрацію препаратів, які є

субстратами P-гр (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-гр, BCRP або OATP1B1/3 слід розглядати можливість коригування дози.

Концентрації глекапревіру/пібрентасвіру можуть знижуватися сильними препаратами, що індуюють P-гр 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 препаратів не рекомендується. Супутні препарати, які інгібують P-гр 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 лікарських засобів є відносно низьким, хоча глекапревір є слабким інгібітором CYP3A (приблизно на 27% збільшення експозиції мідазоламу). При сумісному застосуванні препаратів, що використовують CYP3A (наприклад, такролімус), необхідно проявляти деяку обережність через вузький терапевтичний індекс, так само як і з лікарськими препаратами, 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 ПППД, розчинність глекапревіру зменшується при збільшенні рН.  $C_{max}$  глекапревіру 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, глекапревір/пібрентасвір протипоказані зі схемами, що містять атазанавір, і не рекомендуються з іншими інгібіторами протеази ВІЛ. Подібним чином, не нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, ефавіренц, етруїн і невірапін, не рекомендуються через очікуване зменшення АUC глекапревіру/пібранасвіру. Всі інші антиретровірусні препарати можуть прийматися спільно, у тому числі кобіцистат при застосуванні з інгібітором інтегрази елвітегравір.

#### Рекомендації

- Можливі численні та комплексні взаємодії між ПППД та іншими лікарськими засобами. Отже, для усіх пацієнтів, які проходять лікування з ПППД, необхідно проводити ретельну оцінку ризику взаємодії між лікарськими засобами до початку терапії та перед початком прийому інших лікарських засобів, виходячи з інформації щодо кожного окремого препарату (зведені дані про основні взаємодії можна знайти в Таблицях 4A–G в цьому документі; ключовим Інтернет–ресурсом є: [www.her-druginteractions.org](http://www.her-druginteractions.org), де рекомендації оновлюються регулярно) (A1).
- Взаємодія лікарських засобів є ключовим фактором у лікуванні хворих з коінфекцією ВІЛ/ВГС, і потрібно приділяти пильну увагу ПППД, які протипоказані,

не рекомендовані або вимагають корекції дози у випадку використання інших препаратів (A1).

- Пацієнти повинні бути поінформовані щодо важливості дотримання терапії, дотримуватися рекомендацій щодо дозування та повідомляти про застосування інших лікарських засобів 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 лікарських засобів (див. вище 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 режимів, 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 ПППД стануть доступними (див. попередні рекомендації EASL щодо лікування гепатиту С).<sup>54,64–66</sup>

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

#### Рекомендації

- Схеми лікування без інтерферону, без рибавірину засновані на ПППД, 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 режими лікування, що не містять IFN і рибавірин, слід застосовувати у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, 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 препаратами (A1).

- Якщо можливо (однакова тривалість лікування, еквівалентні показники швидкості СВВ), для зменшення ризику побічних ефектів та взаємодій між лікарськими засобами (В1) краще віддавати перевагу комбінованим схемам, що складаються з двох лікарських препаратів, аніж з трьох

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).

**Таблиця 6. Лікарські схеми, без IFN, без рибавіріну, для “наївних” (визначається як пацієнти, які ніколи не отримували лікування 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 препарати			Генотип–специфічні режими		
	SOF/ VEL	GLE/ PIB	SOF/ VEL/ VOX	SOF/ LDV	GZR/ EBR	OBV/ PTV/ г+ DSV
Генотип 1a	Так	Так	Ні*	Так <sup>a</sup>	Так <sup>b</sup>	Ні
Генотип 1b	Так	Так	Ні*	Так	Так	Так
Генотип 2	Так	Так	Ні*	Ні	Ні	Ні
Генотип 3	Так <sup>c</sup>	Так	Так <sup>d</sup>	Ні	Ні	Ні
Генотип 4	Так	Так	Ні*	Так <sup>a</sup>	Так <sup>e</sup>	Ні
Генотип 5	Так	Так	Ні*	Так <sup>a</sup>	Ні	Ні
Генотип 6	Так	Так	Ні*	Так <sup>a</sup>	Ні	Ні

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

\* Потрійна комбінована терапія ефективна, але не є доцільною через ефективність подвійних комбінованих режимів.

**a** пацієнти без цирозу печінки або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки.

**b** Лікування – “наївні” та пацієнти з досвідом лікування без цирозу печінки або компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки з рівнем РНК ВГС  $\leq 800\,000$  МО / мл (5.9 Log<sub>10</sub> IU / ml).

**c** Лікування–“наївні” та пацієнти з досвідом лікування без цирозу.

**d** Лікування–“наївні” та пацієнти з досвідом лікування з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки.

**e** Лікування без цирозу печінки або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки з рівнем РНК ВГС  $\leq 800\,000$  МО / мл (5.9 Log<sub>10</sub> IU / ml)

**Таблиця 7. Рекомендації щодо лікування хворих з ВГС-моноінфекцією або ВІЛ/ВГС пацієнтів без цирозу, включаючи пацієнтів, які раніше не отримували лікування та пацієнтів із 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	8 тиж	Ні	8–12 тиж	12 тиж (РНК ВГС ≤ 800 000 МО/мл)	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	8 тиж	Ні	Ні	12 тиж (РНК ВГС ≤ 800 000 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 (РНК ВГС ≤ 800 000 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 – омбітсвір; PIB – пібрентасвір; PTV – паритапревір; r – ритонавір; SOF – софосбувір; VEL – велпатасвір; VOX – воксілапревір.

**Таблиця 8. Рекомендації щодо лікування хворих на ВГС або ВІЛ/ВГС пацієнтів із 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 (РНК ВГС ≤ 800 000 МО/мл)	Ні
	З досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	12 тиж (РНК ВГС ≤ 800 000 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 (РНК ВГС ≤ 800 000 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 – омбітесвір; 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/ледіпасвір.  
Гразопревір/елбасвір

#### **Генотип 1a, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір**

- Лікування “наївних” та пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих ВГС генотипом 1a, 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 випробування АСТРАЛ–1 у пацієнтів з інфекцією ВГС 1–го генотипу (22% з цирозом печінки, 66% “наївних”, 34% з досвідом лікування, 44% з яких лікувалися ПППД), які отримували фіксовану дозу комбінації софосбувіру і велпатаєвіру протягом 12 тижнів. СВВ12 спостерігалася у 98% (206/210; один рецидив) пацієнтів, інфікованих генотипом 1a<sup>67</sup>. Ці результати підтверджувалися у багатоцентрових дослідженнях.<sup>68,69</sup>

У дослідженні АSTRAL–5 у “наївних” та пацієнтів з досвідом лікування, з або без цирозу печінки, ВГС–інфікованих з генотипом 1a та коінфекцією ВІЛ/ВГС, показник СВВ12 становив 95% (63/66; 2 рецидиву).<sup>70</sup>

Потрійна комбінація софосбувір/велпатаєвір/воксілапревір, які приймаються протягом 8 тижнів, не продемонструвала результатів, аналогічних схемі софосбувір/велпатаєвір 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 1a, становила 92% (155/169; 14 рецидивів) через 8 тижнів лікування софосбувіром/велпатаєвіром/воксілапревіром та 99% (170/172; один рецидив) через 12 тижнів лікування софосбувіром/велпатаєвіром.<sup>71</sup> Таким чином, потрійна комбінація софосбувіру/велпатаєвіру/воксілапревіру протягом 8 тижнів прийому не рекомендується пацієнтам з генотипом 1a.

***Генотип 1a, Пангенотипна схема: глекапревір/пібрентаєвір***

- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 1a генотипом без цирозу печінки, повинні отримувати фіксовану дозу комбінації глекапревір/пібрентаєвір протягом 8 тижнів (A1).
- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 1a генотипом з компенсованим цирозом печінки (Child–Pugh A), повинні отримувати фіксовану дозу комбінації глекапревір/пібрентаєвір протягом 12 тижнів (A1)

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах двох досліджень III фази серед пацієнтів з генотипом 1a. 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/пібрентаєвір, включаючи 13 пацієнтів з ВІЛ–інфекцією.<sup>72</sup> У дослідженні EXPEDITION–1 досліджено пацієнтів із генотипом 1a та компенсованим цирозом. Частота СВВ12 становила 98% (47/48; один рецидив) через 12 тижнів прийому глекапревіру/пібрентаєвіру.<sup>73</sup>

***Генотип 1a, специфічна до генотипу схема: софосбувір/ледіпаєвір***

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

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах трьофазного дослідження III ION–1, ION–3 та ION–4<sup>74–77</sup> та кількох ретроспективних аналізах даних, що складаються з клінічних випробувань фази II та III, а також на даних, представлених на міжнародних медичних конференціях або опублікованих в спеціалізованих виданнях.

У ION–1, “наївні” пацієнти із генотипом 1a, 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.<sup>74</sup> Інтегрований аналіз пацієнтів з компенсованим цирозом з генотипом 1a, що отримували лікування з використанням софосбувіру/ледіпасвіру протягом 12 тижнів у різних фазах дослідження II та III, показали загальну частоту СВВ12 98% (84/86).<sup>78</sup>

У ION–4 у відкритому дослідженні, у “наївних” та пацієнтів з досвідом лікування з генотипом 1a без цирозу та з цирозом, які мали ВІЛ та отримували антиретровірусне лікування (тенофовір та емтріцітабін з ефавіренцом, рилпівірин або ралтегравір), частота СВВ 12 становила 96% (240/250; 8 рецидивів).<sup>77</sup>

У ION–3 при лікуванні “наївних” пацієнтів з генотипом 1a без цирозу печінки, СВВ12 було досягнуто у 93% випадків (159/171; 10 рецидивів) при лікуванні протягом 8 тижнів та у 95% випадків (163/172; 2 рецидиву) при лікуванні протягом 12 тижнів.<sup>76</sup> 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 короточасна тривалість лікування софосбувіром та ледіпасвіром може бути застосована для пацієнтів з РНК ВГС <6 000 000 МО / мл (6.8 Log<sub>10</sub> IU /мл) на початковому етапі.<sup>79</sup> Було проведено ретроспективний аналіз пацієнтів з різних досліджень, що включав 566 “наївних” пацієнтів з генотипом 1a без цирозу; 527 з них отримували 8 тижнів софосбувір/ледіпасвір за маркуванням FDA. Частота СВВ12 становила 98% (518/527; 9 рецидивів). За допомогою регресійного аналізу було виявлено, що чоловіча стать, африканське походження та стадія фіброзу F3 є самостійними прогностичними факторами рецидиву після лікування.<sup>80</sup> Вплив стадії фіброзу F3 не був підтверджений у подальших дослідженнях.<sup>81,82</sup>

Аналогічна частота СВВ12, як у клінічних випробуваннях, спостерігалися у пацієнтів із цирозом або без компенсованого цирозу в дослідженнях проведених на різних континентах.

Комбінація софосбувіру та ледіпасвіру не рекомендується серед пацієнтів з досвідом лікування із генотипом 1a, тому що цей режим потребує додавання рибавірину, як це вказано в рекомендаціях EASL для лікування гепатиту С 2016,<sup>54</sup>

***Генотип 1a, специфічна до генотипу схема: гразопревір/ельбасвір***

- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, з генотипом 1a, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, з вірусним навантаженням РНК ВГС  $\leq$  800 000 МО/мл (5.9 Log<sub>10</sub> IU/мл) повинні отримувати лікування фіксованою дозою комбінації гразопревіру та ельбасвіру протягом 12 тижнів (В1).
- Комбінація гразопревіру та ельбасвіру не рекомендується пацієнтам, інфікованим генотипом 1a, з вірусним навантаженням РНК ВГС > 800 000 МО / мл (5.9 Log<sub>10</sub> IU / ml) (A1)

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах трьохфазного дослідження III та подальшого ретроспективного аналізу сукупних даних про клінічні випробування II та III фази.

У дослідженні С–EDGE–TN у “наївних” пацієнтів, інфікованих генотипом 1a, які отримували гразопревір та ельбасвір протягом 12 тижнів, СВВ12 становила 92% (144/157, один прорив та 12 рецидивів), при цьому наявність компенсованого цирозу не вплинула на досягнення СВВ12.<sup>83</sup> У відкритому дослідженні С–EDGE–COINFECTION, “наївні” пацієнти з ко–інфекцією ВІЛ/ВГС, з компенсованим цирозом або без нього, отримували гразопревір та ельбасвір протягом 12 тижнів, а СВВ12 становила 97% (139 / 144).<sup>84</sup> У сукупному аналізі ефективності лікування “наївних”

пацієнтів з генотипом 1a з II та III фаз дослідження, які отримували grazoprevir/elpasvir протягом 12 тижнів, частота СВВ12 становила 99% (121 / 122) у пацієнтів з рівнем РНК ВГС  $\leq$  80000 МО/мл, без впливу раніше існуючих RAS NS5A на СВВ (неопубліковані дані, представлені Merck).

У пацієнтів, які проходили лікування, включених до дослідження C-EDGE-TE у фазі III, у тому числі приблизно 30% пацієнтів з компенсованим цирозом, частота СВВ12 становила 92% (55/60) після 12 тижнів прийому grazoprevir/elpasvir.<sup>85</sup> У дослідженнях ефективності терапії серед пацієнтів з II та III фаз, які отримували лікування протягом 12 тижнів, частота СВВ12 склала 100% (14/14) у пацієнтів з рівнем РНК ВГС  $\leq$  800 000 МО / мл (неопубліковані дані, надані Merck).

При цій терапії на досягнення СВВ12 впливала наявність RAS NS5A у “наївних” та пацієнтів з досвідом лікування, в яких з рівнем РНК ВГС  $>$  800 000 МО/мл (неопубліковані дані, надані Merck). Тому, оскільки тест на резистентність не рекомендується перед початком терапії, цей режим не рекомендується пацієнтам з рівнем РНК ВГС  $>$  800 000 МО/мл.

### 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/пібренстасвір
- Софосбувір/ледіпасвір
- Гразопревір/ельбасвір
- Омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір

#### Рекомендації

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

- фіксована доза комбінації софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, що приймається один раз на добу;
- комбінація з фіксованою дозою глекапревіру (300 мг) та пібрастасвіру (120 мг) у трьох таблетках, що містять 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрестасвіру, що приймається один раз на добу з їжею;
- фіксована доза комбінації софосбувіру (400 мг) і ледіпасвіру (90 мг) в одній таблетці, що приймається один раз на день;
- фіксована доза комбінації grazoprevir (100 мг) та elbasvir (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**

- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані генотипом 1b, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, повинні приймати фіксовану дозу комбінації софосбувіру та велпатасвіру 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 ПППД), які приймали комбінацію з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів. СВВ12 спостерігалася у 99% пацієнтів (117/118; один рецидив), інфікованих генотипом 1b.<sup>67</sup> 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.<sup>70</sup> Ці результати були підтверджені в реальних дослідженнях.<sup>68,69</sup>

**Генотип 1b, пангенотипна схема : глекапревір/пібрентасвір**

- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані генотипом 1b без цирозу, повинні отримувати фіксовану дозу комбінації глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (A1).
- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані генотипом 1b з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), повинні отримувати фіксовану дозу комбінації глекапревір/пібрентасвір протягом 12 тижнів (A1).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах двофазному дослідженні III 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 глекапревіру та пібрентасвіру, у тому числі двох пацієнтів, у яких була ко-інфекція ВІЛ/ВГС.<sup>72</sup> “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 глекапревіру та пібрентасвіру.<sup>73</sup>

**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 отримувати фіксовану дозу комбінації софосбувіру та ледіпасвіру протягом 12 тижнів (A1).
- “Наївних” пацієнтів, інфікованих генотипом 1b без цирозу, можна лікувати фіксованою дозою комбінації софосбувіру та ледіпасвіру протягом 8 тижнів (B1).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах чотирьохфазному дослідженні 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.<sup>74</sup> 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.<sup>78</sup>

У ІОН–2 серед пацієнтів, які раніше отримували терапію з пегілюваним ІFN– $\alpha$  та рибавірином, або з пегільованим ІFN– $\alpha$ , рибавірином і теллапревіром або боцепревіром, у тому числі приблизно

20% з цирозом печінки, частота СВВ12 становила 87 % (20/23; 3 рецидиву) у пацієнтів, інфікованих генотипом 1b.<sup>75</sup>

У відкритому дослідженні ION-4 серед “наївних” та пацієнтів з досвідом лікування з генотипом 1b із цирозом печінки або без нього, інфікованих ВІЛ, які отримували тенофовір та емтріцітабін з ефавіренцом, рилпівіріном або ралтегравіром, частота СВВ12 склала 96% (74/77; 3 рецидиви).<sup>77</sup>

У дослідженні ION-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.<sup>76</sup> 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 рецидиву) у пацієнтів з генотипом 1b.<sup>80</sup>

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 комбінацією з фіксованою дозою гразопревіру та ельбасвіру протягом 12 тижнів (A1).
- “Наївних” пацієнтів, інфікованих генотипом 1b з фіброзом F0–F2, можна лікувати фіксованою дозою комбінації гразопревіру та ельбасвіру протягом 8 тижнів (B2).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах чотирифазового III досліджень та подальшого ретроспективного аналізу агрегованих даних про клінічні випробування 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 гразопревір 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).<sup>86</sup> 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).<sup>84</sup>

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.<sup>85</sup>

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 цей режим протягом 12 тижнів.<sup>87</sup>

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).<sup>88</sup>

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

- “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 генотипом 1b з фіброзом F0–F2, можуть отримувати 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.<sup>89</sup> 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<sup>91</sup>. 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.<sup>92</sup>

Серед пацієнтів з досвідом лікування (які отримували пегільований IFN–а та рибавірин) без цирозу, які лікувалися цією комбінацією протягом 12 тижнів у PEARL–2, СВВ12 досягнуто у 100% (95/95) випадків.<sup>93</sup> У дослідженні TOPAZ–1 “наївні” та пацієнти з досвідом лікування без цирозу, які отримували такий же режим, досягли частоти СВВ12 у 99% випадків (738/745; 3 вірусологічні невдачі).<sup>94</sup> Спільний аналіз кількох клінічних випробувань показав 99% частоти СВВ12 у 521 пацієнці без цирозу (PEARL–2, PEARL–3, TOPAZ–2, MALACHITE–1).<sup>95</sup> Також високі показники частоти СВВ12 були досягнуті у пацієнтів азійської раси інфікованих генотипом 1b, які отримували цю комбінацію.<sup>96</sup>

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 випробувань 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 препаратами 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):

- Комбінація фіксованої дози софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, призначеній один раз на добу;

- комбінація фіксованої дози 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**

“Наївним” та пацієнтам з досвідом лікування, без цирозу або з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), слід призначати 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).<sup>98</sup> 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.<sup>66</sup> У дослідженні ASTRAL–5 у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС частота СВВ12 становила 100% (11/11) для генотипу 2.<sup>70</sup>

**Генотип 2, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір**

- “Наївним” та пацієнтам з досвідом лікування, інфікованим 2 генотипом без цирозу, слід призначати комбінацію глекапревір/пібрентасвір у фіксованому дозуванні протягом 8 тижнів (A1).
- “Наївним” та пацієнтам з досвідом лікування, інфікованим 2 генотипом ВГС з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), слід призначати комбінацію глекапревір/пібрентасвір у фіксованому дозуванні протягом 12 тижнів (A1).

Коментарі: Ця рекомендація частково ґрунтується 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<sup>99</sup>. 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 такий самий режим лікування протягом 8 тижнів.<sup>100</sup> У дослідженні EXPEDITION 2 показник СВВ12 був 100% (12/12) після 8 тижнів лікування у пацієнтів без цирозу, та коінфекцією ВІЛ/ВГС.<sup>101</sup>

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<sup>73</sup>. 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 той самий же режим лікування протягом 12 тижнів.<sup>100</sup>

## Лікування пацієнтів з 3 генотипом ВГС

Три варіанти лікування препаратами 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):

- Комбінація софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, яка приймається один раз на добу;
- Комбінація глекапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) у трьох таблетках, по 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру, які приймаються один раз на добу з їжею;
- 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**

- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 3 генотипом ВГС без цирозу, повинні отримувати 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.<sup>98</sup> Таким чином, до цього режиму необхідне додавання третього препарату, 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).<sup>70</sup>

### **Генотип 3, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір**

- “Наївні” пацієнти, інфіковані 3 генотипом ВГС, з відсутнім або помірним фіброзом (оцінка METAVIR F0–F2) повинні отримувати комбінацію глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (A1).



- “Наївних” пацієнтів, інфікованих 3 генотипом ВГС, з фіброзом (оцінка METAVIR F3), але без цирозу, можна лікувати комбінацією глікапревіру та пібрентасвіру у фіксованому дозуванні протягом 8 тижнів (B2).
- Пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих 3 генотипом ВГС без цирозу, слід лікувати комбінацією глікапревіру та пібрентасвіру у фіксованому дозуванні протягом 12 тижнів (B1).
- “Наївних” пацієнтів, інфікованих 3 генотипом ВГС, з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки, слід лікувати комбінацією глікапревіру та пібрентасвіру у фіксованому дозуванні протягом 12 тижнів (B1).
- Пацієнтів з досвідом лікування, інфікованих 3 генотипом ВГС з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки, слід лікувати комбінацією глікапревіру та пібрентасвіру у фіксованому дозуванні 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 глікапревіру 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).<sup>102</sup> Отже, необхідна більша кількість даних для посилення рекомендацій щодо 8–тижневого режиму використання глікапревіру 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 глікапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів з генотипом 3, з коінфекцією ВІЛ/ВГС без цирозу.<sup>101</sup> Інтегрований аналіз досліджень фази II та III у пацієнтів, інфікованих генотипом 3, показав, що після 8 тижнів використання глікапревіру/пібрентасвіру рівень частоти досягнення СВВ склав 95% (198/208; 6 вірусологічних невдач) у “наївних” пацієнтів, інфікованими генотипом 3 без цирозу.<sup>103</sup>

У цьому ж інтегрованому аналізі фаз II та III досліджень, частота СВВ12 після 12 тижнів використання глікапревіру/пібрентасвіру у “наївних” пацієнтів з цирозом, інфікованих генотипом 3, становила 97% (67/69; один вірусологічний прорив).<sup>103</sup> У дослідженні SURVEYOR–2 частота СВВ12 становила 91% (20/22; 2 рецидиву) 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.<sup>104</sup> Об’єднаний аналіз клінічних випробувань 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.<sup>105</sup> Дані щодо 12-тижневого лікування із використанням глікапревіру/пібрентасвіру у пацієнтів із цирозом, що пройшли лікування потребують уточнення.

### ***Генотип 3, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір/воксілапревір***

- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 3 генотипом ВГС з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки, повинні отримувати комбінацію з

фіксованою дозою софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру протягом 12 тижнів (B2).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах випробувань 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 потрібної комбінації софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру.<sup>71</sup> У ПОЛАРИС–3, така потрібна 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):

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

#### *Генотип 4, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір*

- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 4 генотипом ВГС, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, повинні отримувати комбінацію з фіксованою дозою 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).<sup>67</sup> У

дослідженні ASTRAL–5 у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС, які отримували такий самий режим лікування, показник СВВ12 склав 100% (4 / 4) .<sup>70</sup>

**Генотип 4, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір**

- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування з 4 генотипом ВГС без цирозу повинні отримувати комбінацію з фіксованою дозою препаратів протягом 8 тижнів (A1).
- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 4 генотипом з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, повинні отримувати комбінацію з фіксованою дозою протягом 12 тижнів (A1).

Коментарі: Ця рекомендація частково ґрунтується 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 глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів.<sup>99</sup> 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<sup>106</sup>, тоді як у дослідженні EXPEDITION–1, пацієнти з цирозом, досягли СВВ12 у 100% (16/16) випадків.<sup>73</sup>

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

**Генотип 4, специфічна до генотипу схема: софосбувір/ледіпасвір**

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

Коментарі: дослідження SYNERGY оцінювало ефективність та безпечність комбінації софосбувіру та ледіпасвіру у пацієнтів з 4 генотипом ВГС. Після 12 тижнів терапії 95% (20/21; без вірусологічних невдач) пацієнтів досягли СВВ<sup>107</sup>. У іншому дослідженні фази II, пацієнти лікувалися комбінацією софосбувіру та ледіпасвіру 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.<sup>108</sup>

**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  $\leq 800\,000$  МО/мл (5.9 Log<sub>10</sub> IU/мл) повинні отримувати комбінацію з фіксованою дозою гразопревіру та ельбасвіру протягом 12 тижнів (A1).
- Комбінація гразопревіру та ельбасвіру не рекомендована “наївним” пацієнтам, інфікованим 4 генотипом ВГС, з початковим рівнем РНК ВГС  $> 800\,000$  МО/мл (5,9 Log<sub>10</sub> IU / 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.<sup>83</sup> 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).<sup>84</sup> У дослідженні C-CORAL, 3/3 “наївних” пацієнтів досягли СВВ 12 через 12 тижнів використання гразопревіру/елбасвіру.<sup>86</sup> Частота досягнення СВВ 12 склала 100% (11/11) у дослідженні C-EDGE CO-STAR у ЛВІН на опіодній замісній терапії, які приймали таку ж схему лікування.<sup>109</sup>

## 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):

- комбінація у фіксованому дозуванні софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, призначеній один раз на добу;
- комбінація у фіксованому дозуванні 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;
- комбінація у фіксованому дозуванні 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 комбінацію із фіксованою дозою 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, досягнувши СВВ12 у 97% (34/35) випадків.<sup>67</sup>

### **Генотип 5, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір**

- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 5 генотипом ВГС без цирозу, повинні отримувати комбінацію із фіксованою дозою глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (В1).
- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 5 генотипом ВГС, з компенсованим цирозом печінки (Child–Pugh A) повинні отримувати комбінацію із фіксованою дозою глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (В1).

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.<sup>99</sup> У ENDURANCE–4, пацієнти з генотипом 5 без цирозу, які лікувалися протягом 12 тижнів, досягли СВВ у 100% (26/26) випадків,<sup>106</sup> тоді як у EXPEDITION–1, 2/2 хворих, інфікованих генотипом 5 з цирозом, досягли СВВ12.<sup>73</sup>

### **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 (В1).
- Комбінація софосбувіру та ледіпасвіру не рекомендується для хворих, інфікованих генотипом 5, які вже отримували лікування (В1).

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 ледіпасвір без рибавіріну у 95% (39/41) досягнуто СВВ12.<sup>110</sup>

## **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 випробуваннях, була обмежена. Внаслідок того, що дані були розділені за наявністю цирозу та отриманням попереднього лікування, 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):

- комбінація із фіксованою дозою софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, призначеній один раз на добу;
- комбінація з фіксованою дозою глекапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) у трьох таблетках, що містять 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру, що приймають один раз на добу із їжею;
- комбінація з фіксованою дозою 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 отримувати комбінацію із фіксованою дозою 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 <sup>67</sup>. 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)<sup>111</sup>.

***Генотип 6, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір***

- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 6 генотипом ВГС без цирозу, повинні отримувати комбінацію із фіксованою дозою глекапревір/пібрентасвір протягом 8 тижнів (B1).
- “Наївні” та пацієнти з досвідом лікування, інфіковані 6 генотипом ВГС з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), повинні отримувати комбінацію із фіксованою дозою глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (B1)

Коментарі: Ця рекомендація частково ґрунтується 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. <sup>99</sup> У ENDURANCE–4 пацієнти із генотипом 6 без цирозу, які отримували лікування протягом 12 тижнів, досягли СВВ у 100% (19/19) випадків, <sup>106</sup> у EXPEDITION), 100% (7/7) пацієнтів, інфікованих генотипом 6 з цирозом печінки, досягли СВВ12.<sup>73</sup>

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.<sup>101</sup>

***Генотип 6, специфічна для генотипу схема: софосбувір/ледіпасвір***

- “Наївні” хворі, інфіковані 6 генотипом ВГС, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, повинні отримувати комбінацію із фіксованою дозою 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.<sup>112</sup>

## 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 одним з цих режимів, 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 лікарськими засобами, 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 режиму 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 препарати узгоджені з патентним пулом лікарських засобів, мають подібні результати ефективності як і оригінальні лікарські засоби.<sup>113</sup> Відповідність препарату генерика до оригінального лікарського засобу має бути підтверджена постачальником та гарантована лікарем. Ефективні та безпечні генерики є важливим ресурсом для лікування у країнах з низьким рівнем доходу.

### Рекомендація

- Спрощені, пангенотипні схеми лікування наразі є доступними завдяки затвердженню високоефективних, безпечних пангенотипних препаратів 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 комбінацією фіксованої дози софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів або комбінацією фіксованих доз 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 препарати можуть бути використані, за умови, що контроль їх якості виконується та гарантується постачальником (A1).
- Можливі лікарські взаємодії повинні бути ретельно перевірені, 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 ГЦК є доступним (A1)

## Лікування хворих із важким захворюванням печінки з показаннями або без показань до трансплантації печінки та пацієнтів після трансплантації печінки

Безінтерферонові схеми, засновані на ПППД, 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/ВГС 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 ГЦК, 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<sup>114</sup>, 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.<sup>115</sup> 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 вірусу. Крім того, після делістингу, у пацієнта залишається ризик подальшої декомпенсації, виникнення ГЦК і смерті.

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

У дослідженні SOLAR–1 пацієнтів, інфікованих генотипом 1 або 4 з декомпенованим цирозом печінки, лікували комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та ледіпасвіру протягом 12 або 24 тижнів з додаванням рибавірину. У пацієнтів з цирозом Child–Pugh В показники СВВ12 становили 87% (26/30) та 89% (24/27) після 12 та 24 тижнів терапії відповідно; у пацієнтів з Child–Pugh С 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.<sup>55</sup> Дизайн дослідження SOLAR–2 був ідентичним у пацієнтів, інфікованих генотипом 1 або 4 з декомпенованим 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 В; у хворих з Child Pugh С 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.<sup>56</sup> Нижчі показники СВВ у пацієнтів з декомпенованим 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 декомпенованим 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 декомпенованим цирозом, інфікованих генотипом 3, частота СВВ12 склали 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.<sup>117</sup> 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  $\geq 15$ . Показники нової декомпенсації у пацієнтів з декомпенованим захворюванням на початковому етапі були значно

нижчими у когорті, яка пройшла лікування (4% проти 10%).<sup>117</sup> Тривалі спостереження за тією ж групою пацієнтів підтвердили, що лікування є клінічно корисним у пацієнтів з розвинутою печінковою хворобою.<sup>118</sup>

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  $\geq 3$  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).<sup>119</sup>

У дослідженні ASTRAL–4 пацієнти з декомпенованими 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 рибавіріну; протягом 12 тижнів, на основі дозованого згідно маси тіла рибавіріну; протягом 24 тижнів без рибавіріну. 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 рибавіріном.<sup>120</sup> 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 ПППД з середньою тривалістю спостереження 52 тижні (діапазон 33–67), 40% (41/103) пацієнтів пересадили печінку, тоді як лише 20% (21/103) було виключено зі списку очікування та у 13% (13/103) очікування транспланта 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 ПППД до 24 тижнів після лікування.<sup>58</sup> 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 спостерігалось.<sup>121</sup>

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 ПППД. Жоден пацієнт з базовим показником MELD  $> 20$  не був виключен.<sup>60</sup> 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  $\leq 23$ –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.<sup>59</sup> Нарешті, лікування до пересадки печінки було ефективним для пацієнтів без ГЦК з оцінкою MELD  $\leq 20$ , тоді як противірусна терапія після трансплантації печінки була економічно ефективною у пацієнтів з оцінкою MELD  $> 20$ .<sup>122</sup>

### 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 ГЦК, 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 СВВ 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 ГЦК, 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  $\geq 75$  кг, відповідно) протягом 12 тижнів (A1).
- У хворих з декомпенсованим цирозом без ГЦК (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 побічних реакцій, 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  $\geq 18–20$ , 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  $\geq 18 – 20$ , 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 протівірусної терапії (до або після трансплантації печінки) все ще обговорюється.<sup>123,124</sup> Нижчі показники СВВ 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).<sup>125</sup> Посттрансплантаційне лікування виявилось економічно ефективним у пацієнтів з ГЦК.<sup>122</sup> У пацієнтів з ГЦК, без цирозу або з компенсованим цирозом, які мають показання до трансплантації печінки, показання до протівірусної 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 протівірусне лікування повинно прийматися консиліумом окремо у кожному конкретному випадку (A1).
- Протівірусне 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).
- Протівірусне 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.<sup>114</sup> Розвиток пошкодження печінки прискорюється у реципієнтів після трансплантації печінки, і приблизно у третини з них розвивається цироз протягом 5 років після трансплантації.<sup>126–129</sup> Загалом, виживання трансплантанта 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.<sup>130, 131</sup> 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 протівірусне лікування.<sup>132,133</sup>

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.<sup>55</sup> 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.<sup>56</sup>

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

У низці досліджень повідомлялося про високі показники СВВ після лікування реципієнтів трансплантації печінки з рецидивом ВГС поєднанням софосбувіру та ледіпасвіру з або без рибавірину. Треба визначити, чи потрібен рибавірин всім пацієнтам після трансплантації печінки у комбінації з софосбувіром та ледіпасвіром, або з софосбувіром та велпатасвіром.

Через часту взаємодію між лікарськими засобами та потребу у регулюванні дози імуносупресивних препаратів, режими 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  $\leq 10$  мг/добу та циклоспорин А при  $\leq 100$  мг/ добу на час скринінгу. Усі, окрім одного пацієнта, досягли СВВ12.<sup>135</sup>

#### Рекомендації

- Всі пацієнти з рецидивами інфекції ВГС після трансплантації повинні розглядатися для терапії (A1).
- 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 розвинутою хворобою печінки після трансплантації (A1).
- 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 трансплантанта (A1).
- Необхідно контролювати рівень імуносупресантів під час і після анти–ВГС терапії (A1).
- 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 ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6) або комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та велпатасвіру (всі генотипи) (A1).
- 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 ледіпасвіру або комбінацією з фіксованою дозою

софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів, без необхідності попереднього корегування дози імуносупресантів (A1).

- Пацієнтів із рецидивом ВГС інфекції після трансплантації, генотипом 2 або 3, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, слід лікувати комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів, без необхідності попереднього корегування дози імуносупресантів (A1).
- Пацієнти з різними генотипами, із рецидивом ВГС інфекції після трансплантації, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, з ШКФ < 30 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> можуть отримувати лікування комбінацією з фіксованою дозою глекапревіру та пібрентасвіра протягом 12 тижнів. Дози імуносупресивних лікарських препаратів слід контролювати та, при необхідності, коригувати під час та після закінчення лікування (B1).
- Пацієнтів із рецидивом ВГС інфекції після трансплантації з декомпенсованим цирозом печінки (Child–Pugh B або C) слід лікувати комбінацією фіксованих доз софосбувіру та ледіпасвіру (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 (B1).
- 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 білірубину, альбуміну та міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) і, як результат, оцінок MELD та Child–Pugh (від третини до половини пацієнтів).<sup>55,56,120,136,137</sup> Аналогічні результати були повідомлені в інших дослідженнях<sup>57,58,117,121,138,139</sup> 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).<sup>171</sup> 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 рибавіріну 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 рибавіріну (A1).
- Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки, які не знаходяться в черзі очікування трансплантації печінки з протипоказаннями до рибавіріну або з низькою переносимістю рибавіріну, 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 рибавіріну (B2).
- Більш високий ризик виникнення побічних реакцій, 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 ГЦК у всьому світі, і захворюваність та смертність від ГЦК пов'язаної з ВГС, зростають, особливо в районах з високим рівнем доходу. ГЦК виникає в середньому у 1–7% у пацієнтів з цирозом печінки, але існує значна різниця у ризику виникнення ГЦК. Серед інших чинників, ризик виникнення ГЦК пов'язаний з тяжкістю фіброзу, статтю, віком, діабетом та рівнем альфа–фетопротеїнів. 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 ПППД 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.<sup>8,15,140–142</sup> У ретроспективному когортному дослідженні був проведений аналіз 17 836 ВГС–позитивних пацієнтів, та пацієнтів, які отримували ПППД (СВВ у 66,6% та 96,2% пацієнтів, які отримували терапію на основі IFN або ПППД, відповідно) у лікарнях *Veterans Administration*. Порівнюючи з пацієнтами без СВВ, у пацієнтів з СВВ було значно знижено ризик розвитку ГЦК.

Показано, що IFN покращує результати після видалення ГЦК. На даний час обговорюється, чи високі показники СВВ, досягнуті за допомогою нових режимів 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.<sup>144 145</sup> 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 ПППД) фактична ймовірність розвитку рецидиву ГЦК (відповідно до методу Каплан–Мейєра) протягом 6 і 12 місяців становила 7% та 13%, що не відповідає повідомленим 27%.<sup>146</sup> 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 ПППД–індукованого СВВ,<sup>144,145,147–150</sup> тоді як інші не повідомляють про

будь-які зміни.<sup>118,151–164</sup> Найбільш науково обґрунтованим оцінюванням ризику ГЦК від ПППД –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 випробування піднімуть важливі етичні проблеми. Значна частина даних дає підстави вважати, що випадки ГЦК зменшується після досягнення СВВ в результаті лікування ПППД. Для забезпечення більш точної оцінки ризику рецидиву та загального результату при лікуванні ГЦК, після терапії на основі ПППД 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 ГЦК після СВВ, тому що ризик виникнення нових випадків або рецидиву ГЦК зменшується, але не виключається СВВ (A1).
- Невідомо, чи протівірусна 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 протівірусну терапію та підлягають ретельному спостереженню щодо ГЦК (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 статусу 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.<sup>165,166</sup> 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 спостерігалось підвищення рівня АЛТ у два рази більше за верхню межу норми, а показання до лікування ВГВ появилися у 2 випадках.

Хворі, які починають лікування гепатиту С із використанням ПППД, 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 anti-HBs та anti-HBc – позитивних пацієнтів.



### Рекомендації

- Пацієнтам з коінфекцією ВГВ/ВГС слід застосовувати ті самі схеми ВГС терапії, що застосуються до моноінфікованих пацієнтів з ВГС (В1).
- 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 (А1).
- 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 (В1).
- 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 (В1).
- 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 (В1).

### 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 криоглобулінемія, пов'язана з експансією В–лімфоцитів, може спричинити системний васкуліт, що спричинює ураження багатьох органів внаслідок судинного осадження імунних комплексів. Лікування змішаної криоглобулінемії засноване на каузальній (протівірусної) терапії та/або імуносупресивній терапії. Нещодавні дослідження показали, що СВВ, індукований режимами без IFN, був пов'язаний з поліпшенням клінічних проявів змішаної криоглобулінемії.<sup>168–174</sup> При ураженні шкіри та внутрішніх органів використовувався ритуксимаб, синтетичний препарат, 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 режими лікування R–СНОР; посилюється дія ритуксимабу, хоча ритуксимаб може посилити вірусну реплікацію. Повідомлялося про випадки регресу низькодиференційованої лімфоми після досягнення СВВ з без–IFN схемами лікування.<sup>175–177</sup> У недавньому дослідженні лікування ПППД у комбінації з хіміотерапією було визнано незалежним прогностичним фактором безрецидивного виживання.<sup>178</sup>

Встановлено зв'язок між хронічною інфекцією ВГС та хронічним захворюванням нирок.<sup>179</sup> Було повідомлено про низку гістопатологічних уражень, однак найчастішим є мембранозний проліферативний гломерулонефрит типу I, що розвивається, зазвичай на фоні змішаної криоглобулінемії типу II. Може також виникати фокальний сегментарний гломерулосклероз та інтерстиціальний нефрит. Терапевтичні підходи до асоційованої з ВГС ниркової патології включають протівірусну 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 препаратами, що не містять IFN, без рибавіріну, та засновану на вищезазначених рекомендаціях з ретельним спостереження за побічними реакціями (B1).
- Призначення ритуксимабу при захворюванні на ниркову недостатність з ВГС повинно обговорюватися міждисциплінарною командою (B1).
- При лікуванні ВГС–асоційованої лімфоми слід використовувати режими, без інтерферону та рибавіріну відповідно до вищезгаданих рекомендацій, у поєднанні із хіміотерапією з урахуванням можливих взаємодій між лікарськими засобами (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<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>) або з 5 стадією ХХН (ШКФ <15 мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup> або на діалізі); пацієнти після трансплантації нирок; пацієнти з цирозом печінки з порушеннями функції нирок (хронічне захворювання нирок, гепаторенальний синдром, гостре пошкодження нирок, гостра хронічна ниркова недостатність); пацієнти після трансплантації печінки з кальциневрін–індукованими порушеннями нирок; або пацієнти зі змішаною кріоглобулінемією з пошкодженням 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.<sup>169</sup> В 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 пошкодженням нирок (ШКФ ≥30 мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>), корегування дози не потрібно для будь–яких схвалених ПППД. Тому цих пацієнтів потрібно лікувати відповідно до загальних рекомендацій, наданих раніше.

У пацієнтів із вираженою дисфункцією нирок (ШКФ <30 мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>) 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% АУСТ, відповідно).<sup>62</sup> 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.<sup>180</sup> 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.<sup>181</sup> 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.<sup>182</sup> В іншому дослідженні накопичення софосбувіру та його основного метаболіту GS-331007 не відбувалося у пацієнтів, які проходили гемодіаліз.<sup>61</sup> 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 режимам 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 випробувань 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 рибавіріну, і всі вони досягли СВВ.<sup>183</sup>

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 рибавіріну. Частота СВВ12 становила 94% (115/122), причому була тільки одна вірусологічна невдача. Найпоширенішими побічними реакціями були головний біль, нудота та підвищена стомлюваність. Зазначені симптоми були однакові у групі, яка отримувала лікування, та у групі, яка отримувала плацебо. Частота побічних реакцій зі сторони ниркової системи була аналогічна у різних групах.<sup>184</sup> Були повідомлення про дані безпечності та ефективності лікування групи, лікування якої було відтерміноване, з показником СВВ 98% (97/99)<sup>185</sup>. 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.<sup>186</sup>

Фаза III дослідження EXPEDITION-4, охоплювала 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.<sup>187</sup> Інтегрований аналіз досліджень II і III фази, в яких глекапревір та пібрастасвір 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).<sup>188</sup>

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 лікування ВГС після трансплантації нирок з високою ймовірністю виліковування.<sup>189–193</sup> 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.<sup>194</sup>

### Рекомендації

- Пацієнти із ВГС–інфекцією, легким та помірним пошкодженням нирок (ШКФ  $\geq 30$  мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>) повинні лікуватися відповідно до загальних рекомендацій. Не треба корегувати дози ПППД, але слід уважно стежити за цими пацієнтами (A1).
- Пацієнти з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ  $< 30$  мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup> 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 препарату (B1).
- Пацієнтам, інфікованим усіма генотипами з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ  $< 30$  мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>) або з термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі без показань до трансплантації нирок та з рівнем РНК ВГС  $\leq 800\,000$  МО / мл (5.9 Log<sub>10</sub> IU / 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<sup>2</sup>) 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 трансплантантів інших паренхіматозних органів

ВГС–інфекція у реципієнтів трансплантантів нирок може бути пов'язана з підвищеною швидкістю прогресування фіброзу печінки. У ВГС–інфікованих пацієнтів з трансплантацією нирок спостерігаються нижчі рівні прийняття трансплантанта, 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.<sup>195</sup> Оскільки цироз печінки є важливим предиктором поганого виживання після трансплантації нирок, доцільно оцінити стадію фіброзу печінки у всіх ВГС-позитивних кандидатів на трансплантацію нирок.<sup>115</sup> Для пацієнтів з цирозом та портальною гіпертензією, які не піддаються (або яким не підходить) лікуванню ВГС, слід розглядати комбіновану трансплантацію печінки та нирок.<sup>196</sup>

У рандомізованому клінічному дослідженні при лікуванні пацієнтів з 1 або 4 генотипом ВГС протягом 12 або 24 тижнів комбінацією софосбувіру і ледіпасвіру без рибавіріну 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.<sup>189–191, 193, 197–200</sup>

Дані щодо інфекції ВГС після трансплантації серця є обмеженими та суперечливими, при цьому дослідження показують незмінні або зменшені показники виживання у пацієнтів, інфікованих ВГС. Незважаючи на те, що досвід застосування ПППД 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.<sup>202</sup> 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<sup>2</sup> можна лікувати фіксованою дозою комбінації глекапревіру 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<sup>2</sup>, 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 протівірусної терапії на основі ПППД.

При трансплантації печінки ВГС, як правило, передається, коли донор є віремичним. 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.<sup>203</sup> 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.<sup>204</sup> 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 ПППД допоможуть у прийнятті рішень щодо використання таких трансплантатів.

З моменту схвалення комбінованих схем на основі ПППД, суттєво зросло застосування анти–ВГС–позитивних органів, хоча значна кількість трансплантатів все ще не приймається.<sup>205</sup> Деякі центри, особливо в районах з високим рівнем поширеності ВГС–інфекції в контексті «епідемії опіюїдів»<sup>206</sup> 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  $\geq 20$ , причому максимальна користь спостерігається у тих, хто мав показники MELD  $\geq 28$ .<sup>59</sup> ВГС–позитивні органи не повинні пропонуватися 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 в списку очікування. На відміну від цього, спостерігалось, 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 ПППД. 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 ПППД з трансплантатом, який функціонує, через 6 місяців спостереження.

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 післятрансплантаційна терапія (C2).
- Використання трансплантатів печінки з помірним (F2) або розвиненим (F3) фіброзом не рекомендується (B2)

## Люди, які вживають психоактивні речовини (далі – 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.<sup>207</sup> 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.<sup>208</sup> Поширеність хронічної ВГС-інфекції серед людей, які нещодавно вживали ПАР, становить приблизно 40%.<sup>209</sup>

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

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<sup>222</sup>. Однак глобальне охоплення ЗПТ та програмами голок та шприців є низьким.<sup>223</sup> Поєднання стратегій профілактики та лікування ВГС, має вирішальне значення для значного скорочення передачі ВГС у цих групах.

Метою лікування ВГС у ЛВНІ є запобігання розвитку хронічного захворювання печінки та позапечінкових проявів ВГС, а також запобігання подальшій передачі інфекції. Охоплення лікуванням зазначеної групи було низьким, особливо у еру застосування ІFN-терапії.<sup>225,226</sup> Серед пацієнтів, які отримували ЗПТ, та тих, хто вживав наркотики ін'єкційно, було доведено, що терапія ПППД є безпечною та ефективною, і не вимагає корегування дози метадону або бупренорфіну. Проте, все ж потрібно проводити моніторинг на наявність ознак вживання опіоїдів або припинення терапії ПППД.<sup>109, 227</sup>

Ретроспективний аналіз фаз II та III досліджень терапії ПППД продемонстрував аналогічні показники досягнення СВВ у пацієнтів, які отримували та не отримували ЗПТ.<sup>28–232</sup> В 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.<sup>109</sup> Загальний показник СВВ12 в осіб, які недавно вживали наркотики,<sup>83,84</sup> і отримували гразопревір та ельбасвір, становив 91% (269/296) з подібною ефективністю та дотриманням режиму лікування, як і в інших дослідженнях III фази. Важливо відзначити, що вживання наркотиків на початку лікування (всі препарати: 62%, не канабіноїди: 47%) та під час лікування (всі лікарські засоби: 60%; не канабіноїди: 47%) не вплинули на СВВ або прихильність до лікування.<sup>109</sup>

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.<sup>233</sup>

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.

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 передувало 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.<sup>235</sup> 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.<sup>236–243</sup> 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).<sup>244</sup>

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 голочок, кімнат безпечного вживання, спеціалізованих лікарень та місць надання первинної медичної допомоги.

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.<sup>249,250</sup> Після лікування ПППД 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.<sup>252</sup> 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.

### 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).
- Всі ЛВІН, які інфіковані ВГС, мають показання для лікування, оскільки терапія на базі ПППД 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 ПППД 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 прогресуванні захворювань печінки через паралельне переважання залізом.<sup>255</sup> 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 ПППД 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 б–таласемією. Під час лікування рівень гемоглобіну тримався незмінним<sup>256</sup>. 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).<sup>257</sup>

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 ґрунтується на внутрішньовенній заміні цих факторів, які до недавнього часу вилучали з донорської 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 ПППД. У дослідженні з фіксованою дозою комбінації гразопревіру та ельбасвіру, яка приймалася протягом 12 тижнів без рибавіріну, СВВ12 була досягнута у 91% (42/46) пацієнтів з хворобою фон Віллебранда та гемофілією А або В.<sup>256</sup>

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 рибавіріну 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.<sup>258</sup> Однак, захворювання печінки може прогресувати у ранньому віці.<sup>259</sup> У людей з таласемією та перевантаженням заліза, а також з коінфекцією ВІЛ та

дитячими гематологічними чи солідними пухлинами, які отримують хіміотерапію, може розвинути обширний печінковий фіброз.<sup>260</sup> 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 ПППД обмежені, оскільки спостерігається затримка у оцінюванні та затвердженні цих препаратів для дітей. Проте два клінічних випробування показали високу загальну ефективність схем на основі ПППД 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). АUC та  $C_{\max}$  для софосбувіру, його метаболіту GS-331007 та ледіпасвіру у підлітків перебували в межах фармакокінетичної еквівалентності, встановленої у дорослих у клінічних дослідженнях.<sup>261</sup> 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).<sup>262</sup>

У квітні 2017 р. Європейське агентство лікарських засобів 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 випробування комбінованих схем ПППД 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 отримувати комбінацію фіксованої дози 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 ПППД, 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 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 замінів, пов’язаних з резистентністю (Resistance Associated Substitution – RAS).<sup>263</sup> У Таблиці 9 були підсумовані RAS, які, як показують, сприяють зниженню сприйнятливості до

відповідного класу лікарських засобів *in vitro* та/або які, відповідно до звітів, були обрані у якості безінтерферонових схем для пацієнтів, які не змогли досягти СВВ.<sup>53, 264</sup> 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 лікарських засобів, 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 III фази, POLARIS–1 та POLARIS–4, продемонстрували безпечність та ефективність потрібної 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.<sup>265</sup> 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.<sup>265</sup> 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 потрібну 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.<sup>265</sup>

Таким чином, потрібна 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.<sup>266</sup> Таким чином, ця комбінація не показана для повторного лікування пацієнтів, які раніше зазнали невдачі, лікуючись ПППД, особливо якщо ця схема містила інгібітор NS5A. Водночас, потрібна 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*,<sup>105</sup> потрібна 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, глікапревіру та пібрентасвіру. Нещодавно були представлені

попередні результати безперервного клінічного випробування. Двадцять три пацієнти, які не змогли досягти СВВ через 8, 12 або 16 тижнів прийому комбінації глекапревіру 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 спостерігалось у 96% випадків (22/23; один рецидив). Комбінація була безпечною та добре переносилась.<sup>267</sup>

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 цього режиму 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 відмінюючи 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 ПППД, 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 ПППД (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 ПППД (інгібітор протеаз і/або інгібітор NS5A), і мають прогностичні чинники гіршої відповіді (розвинена хвороба печінки, кілька курсів ПППД, 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 потрібної 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 ПППД (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 рибавіріну, розрахованому відповідно до маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або  $\geq 75$  кг, відповідно) протягом 24 тижнів на підставі рішення прийнятого багатопрофільною командою, що включає досвідчених лікарів та вірусологів (B2)

**Таблиця 9. Комплекс замінь, пов'язаних з резистентністю (RAS), що призводять до зменшення сприйнятливості до відповідних класів лікарських засобів, визначених у аналізах *in vitro* та/або у пацієнтів, які не змогли досягти СВВ, на безінтерферованих схемах ПППД (за винятком інгібіторів протеаз першого покоління теларевіру і боцепревіру).**

Клас лікарських препаратів (частка геному)	Розташування амінокислоти	Генотип/підтип						
		1a	1b	2	3	4	5	6
<b>Нуклеотидні аналоги (NS5B)</b>								
	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			
<b>NS5A інгібітори (NS5A)</b>								
	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	L28I	F28I/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	L31I/F/M/P/V	L31I/F/M/V	L31I/M/V	L31I/F/M/V	M/L31I/V	L31I/F/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

<b>Інгібітори протеаз (NS3)</b>								
	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		
	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	G558R					
	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<sup>53</sup> DAA– ПППД; 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 видужання від інфекції на індивідуальному рівні.

Застосування протівірусної 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.<sup>268</sup> Ідеальний момент часу для початку терапії не був чітко встановленим.

Високі показники СВВ (> 90%) відмічені у невеликій кількості пацієнтів які отримували схеми на основі софосбувіру та без інтерферону. Ідеальна тривалість лікування гострого гепатиту С безінтерфероновими схемами залишається невідомою. Поєднання софосбувіру і рибавіріну протягом 6 або 12 тижнів було недостатнім, щоб досягти високих показників СВВ у пацієнтів з гострим або раннім хронічним гепатитом С.<sup>269,270</sup> Було проведено три дослідження з комбінацією фіксованих доз софосбувіру і ледіпасвіру серед пацієнтів, інфікованих генотипом 1. Частота СВВ склала: 93% (13/14) після 4 тижнів лікування у споживачів ін'єкційних наркотиків,<sup>271</sup> 77% (20/26) після 6 тижнів лікування ВІЛ-інфікованих осіб,<sup>272</sup> і 100 % (20/20), після 6 тижнів лікування у ВІЛ-негативних ЛВІН.<sup>273</sup> 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.<sup>274</sup>

Через невелику кількість пацієнтів, включених у ці випробування, 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 ПППД протягом 8 тижнів, до отримання додаткових даних, що встановлять ідеальний режим та тривалість лікування. Хоча останні комбінації ПППД 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 ледіпасвіру (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 побічних реакцій, а також взаємодії лікарських засобів.

## Моніторинг ефективності лікування

Моніторинг ефективності лікування ґрунтується 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.<sup>275–277</sup> 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<sup>23, 24, 26</sup>

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 (A1) слід застосовувати чутливий молекулярний метод з нижчою межею виявлення  $\leq 15$  МЕ / мл.
- 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  $\leq 1000$  МО/мл ( $3,0 \text{ Log}_{10}$  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 ПППД, перевірка СВВ може не проводитися, за винятком пацієнтів з ризиком реінфекції (B2)

## Моніторинг безпеки лікування

Нові схеми ПППД, як правило, добре переносяться. Частота виражених або важких побічних реакцій, що призводять до припинення прийому препаратів, 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 побічні реакції під час лікування, становила  $<1\%$  для пацієнтів, які отримували софосбувір та велпатасвір протягом 12 тижнів.

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

Додавання воксілапревіру було пов'язане з частішими 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).<sup>71</sup>

### *Глекапревир і пібрентасвір*

Частка пацієнтів, які повністю припинили лікування через побічні реакції, становила <0,5% серед пацієнтів, які отримували глікапревір та пібрентасвір протягом 8 або 12 тижнів.<sup>278</sup>

В інтегрованому аналізі 2,265 пацієнтів, які отримували комбінацію глікапревіру та пібрентасвіру в клінічних випробуваннях II та III фази, найчастішими побічними реакціями були втома та головний біль.

### *Софосбувір і ледіпасвір*

Частка пацієнтів, які повністю припинили лікування через побічні реакції 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.

### *Гразопревір та ельбасвір*

Серйозні побічні реакції спостерігались у 2,4% пацієнтів, які отримували гразопревір та ельбасвір. Вони призвели до переривань лікування в 0,1% випадків. Найчастішими побічними реакціями 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 спостерігалось 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 лікарських засобів, виявлено, що свербіж, втома, нудота, астения та безсоння були найпоширенішими побічними реакціями, що зустрічалися в клінічних випробуваннях з цією комбінацією. Однак частіші побічні реакції були пов'язані з рибавірином, який застосовувався у всіх пацієнтів, інфікованих генотипом 1a, та у деяких пацієнтів, інфікованих генотипом 1b. Свербіж асоціювався з потрійним режимом ПППД. Важкі побічні реакції спостерігались у <2,5% випадків. Припинення лікування через побічні реакції 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 ПППД, і жоден із цих випадків не був пов'язаний з підвищенням білірубіну. Тимчасове підвищення непрямого білірубіну в сироватці крові спостерігалось 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 спостерігалось у пацієнтів з цирозом печінки. Використання препаратів, що містять естроген, було пов'язано з більшим ризиком підвищення рівня АЛТ.

#### **Рекомендації**

- Пацієнти, які отримують ПППД, повинні оцінюватися щодо побічних реакцій 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 спостерігалася вираженіша взаємодія препаратів. 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)

## Моніторинг лікарської взаємодії

Під час лікування, слід контролювати ефективність та токсичність лікарських засобів, що призначаються додатково для лікування супутніх захворювань та розуміти потенційну взаємодію. Важливо переглянути всі препарати, що приймаються пацієнтом, включаючи безрецептурні препарати та рекреаційні наркотичні засоби. Також слід відповісти на наступні питання: чи всі препарати, що спільно використовуються, є необхідними протягом періоду лікування ВГС (чи можливо зупинити прийом препарату, такого як, наприклад, статин, протягом 8–12 тижнів)? Якщо ні, чи існує альтернативний лікарський засіб того ж терапевтичного класу без взаємодії з лікарськими засобами, які застосовуються для лікування ВГС? Чи можна управляти лікарськими взаємодіями шляхом зміни дози або плану моніторингу? Для уникнення специфічних взаємодій між лікарськими препаратами (див. вище), пацієнт повинен перед початком застосування будь-якого нового препарату під час лікування проінформувати про це лікарів.

### Рекомендації

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

## Зменшення дозування

Корегування дози не рекомендується для будь-якої з вищезазначених комбінованих схем ПППД, включаючи схеми на основі інгібіторів протеази при печінковій недостатності та схем софосбувіру та ледіпасвіру для дітей у віці до 12 років. Лікування слід припинити у випадку серйозних побічних реакцій 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 <10г/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.<sup>280–288</sup>

#### Рекомендації

- Лікування слід припинити у випадку серйозних побічних реакцій або у випадку активізації гепатиту (підвищення АЛТ > в 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 препаратів пов'язано з високими показниками СВВ. На відміну від цього, не притримання режимів прийому ліків, пов'язано 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 препаратів та очікувані побічні реакції, які можуть виникати під час лікування. Є дані щодо пацієнтів ЗПТ, які мають високі показники завершення лікування та показники СВВ.<sup>289,290</sup>

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.<sup>291,292</sup> 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.<sup>293</sup>

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.<sup>294</sup> Пацієнти з гепатитом C, які постійно вживають алкоголь під час лікування, повинні отримувати додаткову підтримку.<sup>252–298</sup> Фармацевти повинні проводити консультації щодо потенційних лікарських взаємодій.

#### 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.<sup>3,4,8,152,299</sup> Таким чином, тривалість спостереження за ГЦК у пацієнтів з розвиненою формою фіброзу або цирозу, які досягають СВВ, є позитивною.

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.<sup>246–249,251,300–304</sup> Як нещодавно було запропоновано,<sup>305</sup> простота безінтерференової 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 варікозу 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.<sup>41</sup> Пацієнти з розвинутою 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).

## Посилання та література:

- [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 elimination 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 hepatocellular 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, Hodgkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular 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 contributions 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. *Gastroenterology* 2015;149:1345–1360.
- [11] Cacoub P, Commarmond C, Sadoun D, Desbois AC. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of direct-acting 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 undetermined significance, and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Gastroenterol 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 concentrations 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] Tuaille 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 samples: 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. *Gastroenterology* 2010;139:1593–1601.
- [40] Aghemo A, Degasperis 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 Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: 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 Recommendations 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 once-daily ledipasvir/sofosbuvir (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 genotype 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, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, 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 coinfecting 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/sofosbuvir 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-naïve 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, open-label 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-naïve, 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 coinfecting 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 single-arm, open-label, Phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:494–500.
- [93] Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai 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 treatment-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 1-infected 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, placebo-controlled 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 12 weeks. *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, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared 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/ritonavir±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 transplantation 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, Gilibert 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 compensated 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 successful 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 transplantation 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 interferon-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 hepatocellular 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 resection 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 carcinoma. *J Hepatol* 2016;65:1272–1273.
- [156]Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, Mahale P, Kaseb A. Hepatocellular 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 prospective 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 antiviral 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 carcinoma 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 Gastroenterol 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 coinfecting 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 virus-associated cryoglobulinemia: 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 disorders 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, Korashy 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](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-naïve and treatment-experienced 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, randomised, 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, Lavyssiere 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. Sofosbuvir-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 direct-acting 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 therapy: 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]Bogliione L, Pinna SM, De Nicola 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, Cunningham 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 coinfecting 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 following 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 long-term 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. 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 ledipasvir-sofosbuvir 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 DAA-combination 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](http://www.natap.org/2018/CROI/croi_57.htm).
- [268]Bethesda 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]Martinnello 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 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, Phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:215–222.
- [274]Martinnello 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, Benhaouech 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, Goncalves 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 peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371–379.



- [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. Introduction 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/paritaprevir-based 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, Kravec 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.