

# Рекомендації щодо лікування гепатиту С Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки\*: остаточне оновлення серії\*\* (редакція 2020 року, витяг)

\* Автор для кореспонденції: Адреса: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – Home of Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Тел.: +41 (0) 22 807 03 60; Fax: +41 (0) 22 328 07 24. E-mail address: easloffice@easloffice.eu. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>

\*\*Експертна група з розробки клінічних рекомендацій: Голова: Жан-Мішель Павлотски; Представник Правління Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки: Франческо Негро; Члени експертної групи: Алесіо Агемо, Марина Беренгер, Олав Далгард, Джофрі Душейко, Фіона Марра, Массімо Пуоті, Гейнер Ведемейер.

---

## Резюме

Інфікування вірусом гепатиту С (ВГС) є основною причиною виникнення хронічного захворювання печінки, від якого страждає, приблизно, 71 мільйон людей в усьому світі. Клінічна допомога хворим з захворюванням печінки, внаслідок інфікування ВГС, значно покращилася, завдяки кращому розумінню патофізіології захворювання, а також розробці діагностичних процедур і вдосконалення терапії та профілактики. Сучасні курси лікування сприяють елімінації гепатиту С як основної загрози для громадського здоров'я, відповідно до цілі Всесвітньої організації охорони здоров'я, хоча часові рамки та здійсненність цього залежать від кожного окремого регіону. В даних рекомендаціях Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки щодо лікування гепатиту С, описується оптимальне ведення пацієнтів з нещодавнім інфікуванням та хронічною інфекцією ВГС у 2020 році та надалі.

## Вступ

### Проблематика

Основна мета терапії ВГС полягає в вилікуванні інфекції, тобто, досягненні стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), що означає невизначуваний рівень РНК ВГС після завершення лікування. Досягнення СВВ ототожнюється з вилікуванням інфекції, що викликана ВГС, оскільки рецидив у подальшому трапляється менш ніж у 0,2% випадків після 6 місяців спостереження. СВВ, як правило, асоціюється з нормалізацією роботи ферментів печінки та покращенням або регресією некрозапалення та фіброзу печінки, а також з покращенням функції печінки. Ризик розвитку ГЦК та смертність внаслідок захворювання печінки суттєво зменшуються, але не зникають у хворих на цироз печінки, в яких не визначається ВГС, порівняно з нелікованими пацієнтами та тими, хто не досяг стійкої вірусологічної відповіді, особливо, якщо є кофактори захворюваності печінки, таких як метаболічний синдром, вживання алкоголю та/або одночасне інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ). ВГС також асоціюється з низкою позапечінкових проявів, але елімінація вірусу може зменшити смертність від усіх причин.

### Доступні в Європі препарати

У цьому розділі, а також у Таблиці 2, перелічені доступні наразі в Європі комбіновані препарати від ВГС. Також тут представлені їхні відомі фармакокінетичні властивості та профілі безпеки.

### Софосбувір

Дозування софосбувіру складає 400 мг (1 таблетка) один раз на день, незалежно від прийому їжі.

Приблизно 80% софосбувіру виводиться з організму через нирки, тоді як 15% виводиться з калом. Більша частина софосбувіру, що виводиться із сечею, представлена дефосфорильованим нуклеозидним метаболітом GS-331007 (78%), а 3,5% виводяться в незміненому вигляді. Нирковий кліренс є основним шляхом елімінації GS-331007, причому більша частина активно секретується. Для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеню коригування дозування софосбувіру не потрібне. Схеми лікування, що містять софосбувір, продемонстрували свою безпечність для пацієнтів з помірним та тяжким ступенем ниркової недостатності, у тому числі, в разі розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, а також для пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які потребують гемодіалізу, з декомпенсацією печінки або без неї. Нещодавні дослідження підтвердили безпечність софосбувіру для пацієнтів із 4–5 стадією захворювання нирок, які не були на діалізі.

Концентрація Софосбувіру в крові істотно не змінюється в пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеню (цироз печінки класу А за Чайлд-П'ю), але збільшується в 2-3 рази в осіб із печінковою недостатністю помірного ступеню (цироз печінки класу В за Чайлд-П'ю).

Софосбувір добре переноситься протягом 12-24 тижнів прийому.

### **Софосбувір/велпатасвір**

Софосбувір та велпатасвір доступні в формі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням, що містить 400 мг софосбувіру та 100 мг велпатасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінованого препарату – 1 таблетка раз на день, незалежно від прийому їжі.

Велпатасвір метаболізується *in vitro* за допомогою цитохрому Р450 (СYP) 2В6, СYP2С8 та СYP3А4. Однак через повільний обмін, переважна більшість препарату в плазмі залишається в незміненому вигляді.

Велпатасвір транспортується Р-глікопротеїном (Р-gp) і білком резистентності раку молочної залози (BCRP), та певною мірою, транспортним поліпептидом органічних аніонів (OATP) 1В1. Виведення препарату в незміненому вигляді з жовчю є основним шляхом елімінації. Середній період напіввиведення велпатасвіру, після прийому софосбувіру та велпатасвіру, становить приблизно 15 годин.

Концентрація велпатасвіру в плазмі крові (площа під кривою, ППК) є подібною для пацієнтів з помірним та тяжким ступенем печінкової недостатності (цироз печінки класу В та С за Чайлд-П'ю, відповідно), порівняно з тими, в кого нормальна функція печінки. Наявність цирозу, в тому числі декомпенсованого, не мало клінічно значущого впливу на концентрацію велпатасвіру в рамках проведення популяційного фармакокінетичного аналізу серед осіб, інфікованих ВГС.

Фармакокінетика велпатасвіру вивчалася за участі пацієнтів без ВГС, але з нирковою недостатністю тяжкого ступеню (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Порівняно з особами з нормальною функцією нирок, ППК велпатасвіру була на 50% вищою, що не вважається клінічно значущим. Лікування софосбувіром/велпатасвіром протягом 12 тижнів

продемонструвало свою безпечність для пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які проходили гемодіаліз.

Оцінка безпеки софосбувіру та велпатасвіру проводилася на основі реальних даних та об'єднаних даних клінічних досліджень III фази. Головний біль, втомлюваність та нудота були найбільш частими несприятливими подіями, про які повідомлялося з частотою, подібною до частоти в пацієнтів, які отримували плацебо.

### **Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір**

Софосбувір, велпатасвір та воксилапревір доступні у формі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням, що містить 400 мг софосбувіру, 100 мг велпатасвіру та 100 мг воксилапревіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінованого препарату – 1 таблетка раз на день під час прийому їжі, оскільки, за наявності їжі, концентрація воксилапревіру в плазмі крові (ППК) та максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) становили 112% до 435% та 147% до 680%, відповідно.

Воксилапревір метаболізується *in vitro* за допомогою CYP3A4, переважна більшість препарату в плазмі залишається в незміненому вигляді. Велпатасвір і воксилапревір є інгібіторами транспортерів лікарських засобів P-gp, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3. Виведення препарату в незміненому вигляді з жовчю є основним шляхом елімінації воксилапревіру. Середній період напіввиведення воксилапревіру, після прийому софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру, становить приблизно 33 години.

Популяційний фармакокінетичний аналіз прийому воксилапревіру пацієнтами з ВГС продемонстрував, що пацієнти з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю) мали на 73% вищу концентрацію воксилапревіру ніж ті, в кого немає цирозу. Отже, коригування дозування софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру пацієнтам з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю) не потрібне. Фармакокінетика при одноразовому прийомі воксилапревіру також вивчалася за участі пацієнтів з печінковою недостатністю помірного та тяжкого ступеню (клас В та С за Чайлд-П'ю, відповідно). Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки, ППК воксилапревіру була в 3 та 5 разів вищою в пацієнтів з печінковою недостатністю помірного та тяжкого ступеню, відповідно. Отже, комбінований препарат софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру не слід застосовувати пацієнтам із помірним (клас В за Чайлд-П'ю) або тяжким (клас С за Чайлд-П'ю) ступенем печінкової недостатності.

Фармакокінетика воксилапревіру вивчалася за участі пацієнтів без ВГС, але з нирковою недостатністю тяжкого ступеню (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Порівняно з особами з нормальною функцією нирок, ППК велпатасвіру була на 71% вищою в тих, в кого спостерігалася ниркова недостатність, що не вважається клінічно значущим.

Оцінка безпеки софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру проводилася на основі даних клінічних досліджень II та III фази та реальних даних. Головний біль, діарея та нудота були несприятливими подіями, про які повідомлялося найчастіше. Частота побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту була більшою, ніж при прийомі комбінованого препарату, що містить лише софосбувір та велпатасвір.

**Таблиця 2. ПППД для лікування ВГС, узгоджені та рекомендовані в Європі, згідно з даним документом, та педіатричні форми ПППД, що наразі знаходяться на узгодженні (інформація надана біофармацевтичними компаніями Abbvie та Gilead на вимогу експертної групи).**

Продукт	Форма випуску	Дозування
Софосбувір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру	По 1 таблетці раз на день
	Таблетки, що містять 200 мг софосбувіру <sup>a</sup>	По 1 таблетці раз на день
Софосбувір/велпатасвір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру та 100 мг велпатасвіру	По 1 таблетці раз на день
	Таблетки, що містять 200 мг софосбувіру та 50 мг велпатасвіру <sup>a,b</sup>	По 1 таблетці раз на день
	Гранули, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру <sup>a,b</sup>	По 3-4 гранули раз на день, відповідно до маси тіла
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру, 100 мг велпатасвіру та 100 мг воксилапревіру	По 1 таблетці раз на день під час їжі
Глекапревір/пібрентасвір	Таблетки, що містять 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру	По 3 таблетки раз на день під час їжі
	Вкриті оболонкою гранули глекапревіру (50 мг) та пібрентасвіру (20 мг) в саше, змішані разом, приймати з невеликою кількістю їжі	По 3-5 саше раз на день, відповідно до маси тіла
Гразопревір/елбасвір	Таблетки, що містять 100 мг гразопревіру та 50 мг елбасвіру	По 1 таблетці раз на день

ПППД, протівірусні препарати прямої дії.

<sup>a</sup>Педіатрична форма.

<sup>b</sup>На узгодженні

## Глекапревір/пібрентасвір

Глекапревір та пібрентасвір доступні в формі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням, що містить 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінованого препарату – 3 таблетки раз на день під час прийому їжі, оскільки, за наявності їжі, експозиція глекапревіру в плазмі крові підвищувалася на 83%–163%, порівняно з прийомом натщесерце.

Виведення глекапревіру та пібрентасвіру з жовчю є основним шляхом елімінації препарату. Періоди напіввиведення складають, приблизно, 6 та 23 години, відповідно. Популяційний фармакокінетичний аналіз, за участі пацієнтів з ВГС, продемонстрував, що після прийому глекапревіру/пібрентасвіру пацієнтами з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю), експозиція глекапревіру була, приблизно, вдвічі вищою, проте, експозиція пібрентасвіру була подібною до тої, що спостерігалася в пацієнтів, в яких немає цирозу. Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки, ППК глекапревіру була на 33% вищою в пацієнтів з компенсованим цирозом (клас В за Чайлд-

П'ю), та на 100% вищою в пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеню (клас А за Чайлд-П'ю), на в 11 разів вищою в випадку печінкової недостатності тяжкого ступеню (клас С за Чайлд-П'ю). Отже, комбінацію глекапревіру/пібрентасвіру не слід застосовувати пацієнтам із помірним (клас В за Чайлд-П'ю) або тяжким (клас С за Чайлд-П'ю) ступенем печінкової недостатності.

Фармакокінетика глекапревіру/пібрентасвіру вивчалася за участі пацієнтів без ВГС з легким, помірним, тяжким або термінальним ступенем ниркової недостатності, які не проходили діаліз, порівняно з пацієнтами з нормальною нирковою функцією. ППК підвищилася менш ніж на 56% у всіх пацієнтів з будь-яким ступенем захворювання нирок, що не було клінічно значущим. ППК глекапревіру/пібрентасвіру також була подібною в пацієнтів на діалізі; отже, даний комбінований препарат можна рекомендувати пацієнтам із легким, помірним та тяжким ступенем ниркової недостатності.

Оцінка безпеки глекапревіру/пібрентасвіру проводилася на основі даних реальних та клінічних досліджень II та III фази. Головний біль та втомлюваність були несприятливими подіями, про які найчастіше повідомлялося.

### **Гразопревір/елбасвір**

Гразопревір та елбасвір доступні в формі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням, що містить 100 мг гразопревіру та 50 мг елбасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінованого препарату – 1 таблетка раз на день, незалежно від прийому їжі.

Гразопревір та елбасвір частково метаболізуються CYP3A4, але циркулюючих метаболітів у плазмі крові не виявлено. Основний шлях елімінації – з жовчю та калом, <1% відновлюється в сечі. Гразопревір транспортується Р-гр та OATP1B1, тоді як елбасвір є субстратом для Р-гр. Як елбасвір (> 99,9%), так і гразопревір (98,8%) значною мірою пов'язані з білками плазми. Значення періоду напіввиведення становлять приблизно 24 та 31 годину, відповідно.

Фармакокінетичні дані досліджень печінкової недостатності в неінфікованих ВГС осіб продемонстрували зменшення ППК елбасвіру в пацієнтів з цирозом печінки, клас А за Чайлд-П'ю (40%), клас В за Чайлд-П'ю (28%) та клас С за Чайлд-П'ю (12%). Та навпаки, експозиція гразопревіру при цирозі збільшувалась, клас А за Чайлд-П'ю (70%), клас В за Чайлд-П'ю (в 5 разів) та клас С за Чайлд-П'ю (в 12 разів). Виходячи з цих даних, елбасвір/гразопревір не слід приймати пацієнтами із декомпенсованим (клас В та С за Чайлд-П'ю) цирозом.

Пацієнтам з легким, помірним або тяжким ступенем ниркової недостатності (в тому числі пацієнтам на гемодіалізі або перитонеальному діалізі) коригування дози не потрібне. Спостерігається збільшення експозиції елбасвіру (65%) та гразопревіру (86%) у неінфікованих ВГС осіб зі значенням ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але це не вважається клінічно значущим.

Оцінка безпеки елбасвіру/гразопревіру проводилася на основі даних реальних та клінічних досліджень II та III фази. Головний біль та втомлюваність були несприятливими подіями, про які повідомлялося найчастіше. Повідомлялося також про рідкісні випадки (0,8%) значного підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), дещо частіше в жінок, пацієнтів азійського походження та літніх пацієнтів.

### **Діагностика нещодавно набутої інфекції ВГС, хронічного гепатиту С та повторного інфікування ВГС**

Антитіла до ВГС виявляються в сироватці або плазмі крові, шляхом імуноферментного аналізу (ІФА), в переважній більшості пацієнтів з інфекцією ВГС, але вони можуть не виявлятися на ранній фазі гострої інфекції та в імуносупресивних пацієнтів з хронічним гепатитом С. Після спонтанного або викликаного лікуванням кліренсу, антитіла до ВГС зберігаються за відсутності РНК ВГС, але титри можуть зменшуватися та, нарешті, зникати в деяких пацієнтів. Тестування на антитіла до ВГС не допомагає визначити повторне інфікування після лікування, оскільки в переважній більшості випадків антитіла вже були до повторного інфікування.

Діагностування нещодавно набутої та хронічної інфекції ВГС ґрунтується на виявленні РНК ВГС у сироватці або плазмі крові за допомогою чутливого, лише якісного або якісного та кількісного, молекулярного методу. Рекомендується проводити аналіз з нижньою межею виявлення < -15 МО/мл. Однак у переважній більшості пацієнтів із показаннями до лікування ВГС рівень РНК ВГС вищий за 50 000 МО/мл. Є нагальною потреба в організації доступного (менше 5–10 доларів США) тестування на наявність нуклеїнової кислоти в пунктах надання медичної допомоги, або в безпосередній доступності, для встановлення віремії (наявності вірусу в крові), що застосовувалося б для широкомасштабної діагностики, в разі відсутності та/або недоступності чутливих аналізів на РНК ВГС, тобто в регіонах з рівнем доходів від низького до середнього, а також за певних умов у країнах з високим рівнем доходів. У цілях широкомасштабного популяційного тестування, достатньо лише нижньої межі виявлення якісного аналізу РНК ВГС, що складає <- 1 000 МО/мл (3,0 Log<sub>10</sub> МО/мл). За таких умов низька частота хибно негативних тестів на віремію за допомогою цих аналізів компенсувалася перевагами розширення доступу до діагностики та медичної допомоги. Дійсно, під час дослідження серед пацієнтів з хронічним гепатитом С (генотип 1 ВГС) виявлено лише 4 пацієнти з 2 472 (0,16%) з рівнем РНК ВГС нижче 1 000 МО/мл. Згідно зі звітом щодо швейцарської когорти пацієнтів з гепатитом С, 88 з 2 533 (3,5%) пацієнтів, що не отримували лікування раніше, із хронічним гепатитом С та наявними результатами кількісного тестування на ВГС, коли-небудь мали рівень РНК ВГС, який був меншим або дорівнював 1 000 МО/мл. Такі фактори, як молодий вік, надмірне вживання алкоголю та неспоживання наркотиків ін'єкційним шляхом, кожен окремо, пов'язувалися з рівнем РНК ВГС < -1 000 МО/мл. Серед пацієнтів цього дослідження з дуже низьким рівнем вірусного навантаження, які пройшли ще одне вимірювання рівню РНК ВГС через 6 місяців після виявлення початкового дуже низького рівня, переважна більшість мала рівень РНК ВГС > 1 000 МО/мл.

Коровий антиген ВГС (HCV core antigen, cAg) у сироватці або плазмі крові є маркером реплікації ВГС. Отже, виявлення корового антигену ВГС можна використовувати як діагностику віремії при нещодавно набутій інфекції ВГС, хронічній інфекції або після

повторного інфікування ВГС. Тести на наявність корового антигену ВГС є менш чутливими, ніж тести на наявність РНК ВГС для діагностики віремії (нижня межа виявлення дорівнює приблизно 500 - 3 000 РНК ВГС МО/мл, залежно від генотипу ВГС). Вони виявляють коровий антиген ВГС у сироватці або плазмі крові через кілька днів після того, як РНК ВГС є визначальним під час гострої ВГС інфекції. У рідкісних випадках хронічної інфекції коровий антиген ВГС не виявляється в присутності РНК ВГС.

Діагноз нещодавно набутої інфекції ВГС можна впевнено ставити лише тоді, коли можна задокументувати нещодавню сероконверсію антитіл до ВГС. Не всі пацієнти з нещодавно набутою інфекцією ВГС мають позитивний тест на антитіла до ВГС при діагностиці. У таких випадках підозрюється нещодавнє інфікування ВГС, лише якщо клінічні ознаки та симптоми сумісні з гострим гепатитом (рівень АЛТ > 10 разів вище верхньої межі норми та/або жовтяниця), за відсутності хронічного захворювання печінки в анамнезі або інших причини гострого гепатиту та/або, якщо можна встановити ймовірне джерело передачі. В усіх випадках РНК ВГС або коровий антиген ВГС можуть виявлятися під час гострої фази, хоча їхня концентрація може чергуватися з «перервами» (до декількох тижнів), під час яких РНК ВГС або коровий антиген ВГС не визначаються. Отже, людей, в яких не виявлено РНК ВГС або корового антигену ВГС, необхідно повторно перевірити на наявність РНК ВГС або корового антигену ВГС через 12 та 24 тижні після негативного результату для підтвердження остаточного кліренсу.

Повторне інфікування ВГС може відбутися після спонтанного, або викликаного лікуванням, кліренсу ВГС, коли в осіб з факторами ризику зараження відбувається повторна експозиція ВГС. Повторне інфікування діагностується на основі повторної появи РНК ВГС або корового антигену ВГС, після досягнення СВВ, та демонстрації того (шляхом секвенування з подальшим філогенетичним аналізом), що інфекція спричинена іншим генотипом або віддаленим спорідненим штамом генотипу первинного зараження. Повторне інфікування підозрюється у разі рецидиву інфекції ВГС, що трапляється більше ніж через 12 або 24 тижні після досягнення СВВ, якщо продовжується практика ризикованої поведінки.

### **Рекомендації**

- Усі пацієнти з підозрою на нещодавно набуту інфекцію ВГС повинні зробити тест на наявність антитіл до ВГС та або РНК ВГС, або корового антигену ВГС, у сироватці або плазмі крові (A1).
- Пацієнти, в яких виявлені антитіла до ВГС, але не виявлено РНК або корового антигену ВГС, з підозрою на нещодавно набуту інфекцію ВГС, повинні повторно перевіритися на наявність РНК ВГС через 12 і 24 тижні для підтвердження остаточного кліренсу (A1).
- Усі пацієнти з підозрою на хронічну інфекцію ВГС повинні пройти тест на наявність антитіл до ВГС у сироватці або плазмі крові, що є діагностичним тестом першого ряду (A1).
- Якщо в пацієнтів із підозрою на хронічну інфекцію ВГС виявляються антитіла до ВГС, необхідно визначити або РНК ВГС, або коровий антиген ВГС (A1).
- Повторне інфікування ВГС може підозрюватися в разі повторної появи РНК ВГС або корового антигену ВГС після досягнення СВВ в особи з факторами ризику зараження, що підтверджується демонстрацією того, що інфекція спричинена іншим генотипом або, згідно з результатами секвенування та подальшого

філогенетичного аналізу, віддаленим спорідненим штамом генотипу первинного зараження (A1).

- Антитіла до ВГС слід визначати в сироватці або плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу.
- РНК ВГС слід визначати в сироватці або плазмі крові за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення <-15 МО/мл (A1).
- Коровий антиген ВГС у сироватці або плазмі крові, що виявляється за допомогою імуноферментного аналізу, є маркером реплікації ВГС, який можна використовувати як альтернативу РНК ВГС для діагностики віремії ВГС (A1).
- За умов недоступності та/або відсутності чутливих аналізи на наявність РНК ВГС, можна використати якісний аналіз на наявність РНК ВГС з нижньою межею виявлення <-1 000 МО/мл (3,0 Log<sub>10</sub> МО/мл), з метою розширення доступу до діагностики та лікування ВГС (B1).

### Скринінг на хронічний гепатит С

Основним бар'єром для елімінації ВГС все ще залишається той факт, що значна частина пацієнтів із хронічною інфекцією ВГС не знають про своє зараження, і причини цього є різні залежно від регіону, країни та групи ризику. З метою аналізу епідеміологічної ситуації в різних регіонах та розробки відповідних інтервенцій в галузі громадського здоров'я, необхідні точні дані про поширеність та захворюваність на ВГС. Отже, для виявлення інфікованих осіб та залучення їх до лікування, необхідний скринінг на ВГС. Оптимальні регіональні або національні підходи до скринінгу слід визначати на основі місцевої епідеміологічної ситуації.

Скринінг на інфекцію ВГС ґрунтується на виявленні антитіл до ВГС. З метою скринінгу на антитіла до ВГС можна застосовувати ІФА, або швидкі діагностичні тести (ШДТ). Для ШДТ використовують різні матриці, включаючи сироватку та плазму, а також можна використовувати капілярну цільну кров з пальця або оральну (кревікулярну) рідину, для полегшення скринінгу, без необхідності венепункції, центрифугування зразку, заморожування та залучення кваліфікованої робочої сили. ШДТ на антитіла до ВГС легко виконується за кімнатної температури, без необхідності використання спеціальних приладів або проходження навчання. Вони продемонстрували чудову чутливість і специфічність, порівняно з ІФА.

### Рекомендації

- Слід визначити стратегії скринінгу на інфекцію ВГС, відповідно до місцевої епідеміологічної ситуації щодо ВГС, в ідеалі в рамках місцевого, регіонального чи національного плану дій (A1).
- Скринінг на наявність антитіл до ВГС та діагностика повинні бути пов'язані з профілактикою, доглядом та лікуванням (A1).
- Скринінг на інфекцію ВГС повинен ґрунтуватися на виявленні антитіл до ВГС у сироватці або плазмі крові, методом ІФА (A1).
- Цільна кров, відібрана методом сухої краплі крові (СКК), може бути використана як альтернатива сироватці або плазмі, що отримуються за допомогою венепункції,



для тестування на наявність антитіл до ВГС, після доставки до центральної лабораторії, де проводиться ІФА (A1).

- Швидкі діагностичні тести з використанням в якості матриці сироватки, плазми, цільної крові з пальця або кривікулярної рідини (слина), можуть використовуватися замість класичного ІФА, як експрес-аналіз на місці, щоби полегшити скринінг на наявність антитіл до ВГС та покращити доступ до медичної допомоги (A1).
- Якщо виявляються антитіла до ВГС, для виявлення пацієнтів з віремією необхідно визначити наявність РНК ВГС методом молекулярного аналізу, або корового антигену ВГС методом ІФА в сироватці або плазмі крові (A1).
- Цільна кров, відібрана методом сухої краплі крові (СКК), може бути використана як альтернатива сироватці або плазмі, що отримуються за допомогою венепункції для тестування на наявність РНК ВГС, після доставки до центральної лабораторії, де проводиться молекулярний тест (A1).
- Цільна кров, відібрана методом сухої краплі крові (СКК), не може бути використана як альтернатива сироватці або плазмі, що отримуються за допомогою венепункції для тестування на наявність корового антигену ВГС, оскільки значна частина пацієнтів з віремією буде не виявленою через недостатню чутливість тесту (B1).
- Для пришвидшення забезпечення догляду, до пацієнтів, в яких не виявлено антитіл до ВГС, має застосовуватися контрольний аналіз на наявність РНК ВГС або корового антигену ВГС (A1).
- Замість скринінгу на наявність антитіл до ВГС, можна застосувати недорогі експрес-тести на місці для визначення віремії, з нижньою межею виявлення <math>< 1000 \text{ МО/мл}</math> (

## Мета терапії ВГС

### Рекомендації

- Метою терапії є вилікування інфекції ВГС, щоби: (i) запобігати ускладненням з боку печінки, що розвиваються внаслідок ВГС, та виникненню позапечінкових захворювань, зокрема, некрозапалення печінки, фіброз, цироз, декомпенсація цирозу, ГЦК, важкі позапечінкові прояви та смерть; (ii) покращити якість життя та припинити стигматизацію; (iii) запобігти подальшій передачі ВГС шляхом лікування, в якості профілактики (A1).

## Очікуваний результат терапії ВГС

### Рекомендації

- Очікуваним результатом терапії є невизначувана РНК ВГС у сироватці або плазмі крові, згідно з результатами аналізу з нижньою межею виявлення <math>< 15 \text{ МО/мл}</math>, через 12 (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після завершення лікування (A1).
- Невизначуваний коровий антиген ВГС у сироватці або плазмі крові через 12 (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після завершення лікування може бути

альтернативним очікуваним результатом терапії в пацієнтів із визначуваним коровим антигеном ВГС до початку терапії (A1).

- Невизначувана РНК ВГС у сироватці або плазмі крові через 12 (СВВ12) або через 24 тижні (СВВ24) після завершення лікування, згідно з результатами якісного аналізу РНК ВГС з нижньою межею виявлення  $< -1\ 000\ \text{МО} / \text{мл}$  ( $3,0\ \text{Log}_{10}\ \text{МО}/\text{мл}$ ), може використовуватися як альтернативний очікуваний результат терапії, у випадку, якщо чутливі аналізи на виявлення РНК ВГС відсутні та/або недоступні (B1).
- Пацієнти з вираженим фіброзом (оцінка за шкалою METAVIR F3) та цирозом (оцінка за шкалою METAVIR F4) підлягають спостереженню за ГЦК, оскільки СВВ зменшує, але не усуває, ризик розвитку ГЦК (A1).

## Показання до лікування: кого слід лікувати?

### Рекомендації

- Усім наївним пацієнтам та пацієнтам із досвідом лікування, внаслідок нещодавно набутої або хронічної інфекції ВГС, необхідно пропонувати розпочати лікування без зволікань (A1).
- Термінове лікування розглядається для: пацієнтів зі значним фіброзом або цирозом (оцінка за шкалою METAVIR F2, F3 або F4), у тому числі з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) та декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом; пацієнтів з клінічно значущими позапечінковими проявами (наприклад, симптоматичний васкуліт, пов'язаний із ВГС, криоглобулінемія змішаного типу, пов'язана з імунним комплексом ВГС нефропатія та неходжкінська В-клітинна лімфома); пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації печінки; пацієнтів з ризиком швидкого розвитку захворювання печінки через супутні захворювання (реципієнти трансплантатів інших солідних органів або стовбурових клітин, пацієнти з коінфекцією ВГВ та ВІЛ, діабетом); та для осіб, яким загрожує передача ВГС (ЛВНІ, ЧСЧ, за умови сексуальних практик високого ризику, жінки репродуктивного віку, які бажають завагітніти, пацієнти на гемодіалізі, ув'язнені особи) (A1).
- Лікування, як правило, не рекомендується пацієнтам із обмеженою тривалістю життя, внаслідок наявності супутніх захворювань, не пов'язаних із захворюванням печінки (B2).

## Протипоказання до лікування

### Рекомендації

- Існує небагато протипоказань до лікування за допомогою сучасних схем на основі ПППД (A1).
- Застосування деяких речовин, що індукують цитохром Р450/Р-рр (таких як карбамазепін, фенітоїн та фенобарбітал) є протипоказанням до застосування всіх схем лікування ВГС на основі ПППД, якщо немає можливості переходу на інші ліки, через ризик суттєвого зниження концентрацій ПППД (A1).
- Застосування схем лікування, що включають інгібітор протеази ВГС, такі як гразопревір, глекапревір або воксилапревір, протипоказано для пацієнтів із

декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та пацієнтів з попередніми епізодами декомпенсації (A1).

## Претерапевтична оцінка

### Обстеження на наявність супутніх захворювань печінки

#### Рекомендації

- Необхідно оцінити вплив супутніх захворювань на розвиток хвороби печінки та застосовувати відповідні коригувальні заходи (A1).
- Необхідно оцінити та кількісно визначити ступінь зловживання алкоголем та наркотичними речовинами та забезпечити консультування (A1).
- Необхідно визначити позапечінкові прояви ВГС інфекції (A1).
- Необхідно визначити функцію нирок, в тому числі рівень креатиніну та ШКФ (A1).
- Усім пацієнтам слід пройти обстеження на наявність інфекції ВГВ, минулої або поточної, ВІЛ-інфекції та імунітету до ВГА (A1).
- Пацієнтам, які не мають імунітету, слід пропонувати щеплення від ВГВ та ВГА (A1).

### Оцінка ступеню тяжкості захворювання печінки

#### Рекомендації

- Перед початком лікування необхідно оцінити ступінь тяжкості захворювання печінки (A1).
- Необхідно визначити наявність цирозу, оскільки деякі схеми лікування потрібно коригувати, за його наявності, а спостереження за ГЦК після лікування є обов'язковим (A1).
- Спостереження за ГЦК також є обов'язковим для пацієнтів із вираженим фіброзом (оцінка за шкалою METAVIR F3) після завершення лікування (B1).
- Стадію фіброзу слід спочатку оцінювати за допомогою неінвазійних методів, в тому числі за допомогою еластометрії або визначення сироваткових біомаркерів, таких як APRI та FIB-4, що є недорогими та надійними панелями біомаркерів (A1).
- Біопсія печінки проводиться в тих випадках, коли є невизначеність або потенційна додаткова етіологія (A1).
- Для оцінки стадії фіброзу після лікування не слід використовувати неінвазійні методи, оскільки вони в цьому випадку ненадійні (B1).

### Виявлення/кількісне визначення РНК ВГС або корового антигену ВГС

#### Визначення генотипу ВГС

#### Рекомендації

- До початку лікування слід пересвідчитися в наявності віремії, що відображається наявністю РНК ВГС або корового антигену ВГС (A1).
- Виявлення та кількісне визначення РНК ВГС у сироватці або плазмі крові слід проводити за допомогою чутливого аналізу з нижньою межею виявлення <-15 МО/мл (A1).
- Виявлення та кількісне визначення корового антигену ВГС слід проводити за допомогою ІФА (A1).

- Виявлення РНК ВГС може бути здійснено за допомогою недорогого експрес-тесту на місці з нижньою межею виявлення <math>< -1\ 000\ \text{МО/мл}</math> (

### Рекомендації

- Застосування пангенотипних схем, у тому числі софосбувір/велпатасвір або глекапревір/пібрентасвір, можна розпочинати без визначення генотипу та підтипу, з великою ймовірністю успіху (А1).
- Визначення генотипу та підтипу ВГС слід проводити, якщо таке визначення доступне та не обмежує доступ до медичної допомоги, з метою виявлення пацієнтів, для яких індивідуально підібрана схема лікування матиме переваги (А1).
- Для мігрантів з країн, де, як відомо, переважають менш сприйнятливі до лікування підтипи ВГС, перевагою є визначення генотипу та підтипу за допомогою популяційного методу або методу глибокого секвенування NS5B або іншої кодуючої області, з подальшим філогенетичним аналізом для визначення підтипів ВГС, яким властива стійкість до інгібіторів NS5A (таких як підтипи 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v та інші, ще невизначені, підтипи), щоби уникнути невдачі лікування (В1).
- У географічних районах або умовах, де існують підтипи ВГС, яким властива стійкість до інгібіторів NS5A (такі як підтипи 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v та інші, ще невизначені, підтипи), необхідно визначити генотип та підтип ВГС, за можливості, за допомогою популяційного методу або методу глибокого секвенування NS5B або іншої кодуючої області, з подальшим філогенетичним аналізом (але популяційний або метод глибокого секвенування є недоступними для більшості пацієнтів з країн з рівнем доходів від низького до середнього, саме в яких і присутні ці підтипи ВГС) (В2).

## Тестування на резистентність ВГС

### Рекомендації

- Тестування на резистентність ВГС перед початком лікування першого ряду не рекомендовано (А1).
- У районах, де доступні лише схеми, що потребують оптимізації на основі тестування на резистентність, а лікарі мають легкий доступ до надійних тестів, що оцінюють резистентність ВГС до інгібіторів NS5A (охоплює амінокислоти від 24 до 93), результат такого тестування може бути визначальним для прийняття рішення, згідно з нашими Рекомендаціями щодо лікування гепатиту С 2016 року (В2)

## Оцінка взаємодії лікарських препаратів перед початком лікування

### Рекомендації

- Ретельна оцінка ризику взаємодії лікарських препаратів до початку лікування інфекції ВГС, та перед початком прийому інших ліків під час лікування, є необхідною для всіх пацієнтів, які проходять лікування із застосування схем на основі ПППД, на основі інформації про призначення щодо кожного ПППД (зведені дані про ключові взаємодії можна знайти в таблицях 4А-4Н у цьому документі;

ключовим Інтернет-ресурсом є [www.hepdruginteractions.org](http://www.hepdruginteractions.org), де рекомендації регулярно оновлюються) (A1).

- Взаємодія лікарських препаратів є ключовим фактором лікування пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, слід приділяти пильну увагу призначенню антиретровірусних препаратів, які протипоказані, не рекомендовані або вимагають коригування дози, в разі застосування певної схеми лікування на основі ПППД (A1).
- Пацієнти повинні бути проінформовані про важливість прихильності до лікування, дотримання рекомендацій щодо дозування та повідомлення про прийом інших рецептурних ліків, ліків, що продаються без рецепта, ліків, придбаних через мережу інтернет, а також щодо прийому клубних або рекреаційних наркотиків (A1).

### **Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів без цирозу та в пацієнтів із компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом**

#### **Загальні принципи лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів без цирозу та в пацієнтів із компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом**

##### **Рекомендації**

- Через їхню вірусологічну ефективність, простоту використання, безпеку та переносимість, відсутність інтерферону та рибавірину, пангенотипні схеми лікування на основі ПППД є кращими для пацієнтів, інфікованих ВГС, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, у тому числі для «найвних» пацієнтів (без досвіду лікування від інфекції ВГС), та пацієнтів з досвідом лікування (пацієнти, які раніше проходили лікування за допомогою пегільованого альфа-інтерферону та рибавірину; або за допомогою пегільованого альфа-інтерферону, рибавірину та софосбувіру; або софосбувіру та рибавірину) (A1).
- Рекомендовані наступні пангенотипні схеми для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС, відповідно до наведених нижче рекомендацій (A1):
- комбінований препарат з фіксованим дозуванням софосбувіру (400 мг) та велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, що приймається раз на день;
- комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) в формі 3 таблеток, кожна містить 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру, що приймаються раз на день під час їжі;
- комбінований препарат з фіксованим дозуванням софосбувіру (400 мг), велпатасвіру (100 мг) та воксилапревіру (100 мг) в одній таблетці, що приймається раз на день під час їжі.
- Непангенотипний комбінований препарат з фіксованим дозуванням гразопревіру (100 мг) та елбасвіру (50 мг) в одній таблетці, що приймається раз на день, також може застосовуватися для пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1b (A1).
- Ті самі схеми лікування, без вмісту інтерферону та рибавірину, слід застосовувати як для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ, так і для пацієнтів без ВІЛ-інфекції, оскільки вірусологічні результати терапії є ідентичними (A1).
- Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів зміни в лікуванні або коригування дозування проводяться з урахуванням взаємодії з антиретровірусними препаратами (A1).

- За умови недоступності жодного із запропонованих в цьому документі варіантів препаратів без вмісту інтерферону та рибавіріну, варіанти препаратів, що запропоновані в попередніх версіях цих рекомендацій, залишаються прийнятними для пацієнтів, які реагують на такі схеми лікування, доки не з'являться та не стануть доступними пангенотипні схеми на основі ПППД (A1).
- Можна використовувати генеричні препарати за умови, що постачальник гарантує та проводить контроль якості (A1).
- У країнах з рівнем доходу від низького до середнього, де запропоновані в цьому документі варіанти препаратів без вмісту інтерферону та рибавіріну відсутні та/або недоступні, можна застосовувати пангенотипний комбінований генеричний препарат софосбувіру та даклатасвіру, що є безпечним, високоефективним та доступним за ціною, і його слід використовувати відповідно до наших Рекомендацій щодо лікування гепатиту С 2016 року (A1).
- У разі доступності лікування ГЦК, пацієнти із розвиненим фіброзом (F3) або компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом (F4), повинні знаходитися під спостереженням після досягнення СВВ, з метою діагностування ГЦК та надання відповідної медичної допомоги (A1).

### **Спрощене лікування хронічного гепатиту С, без визначення генотипу/підтипу, пангенотипними препаратами для пацієнтів без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом**

#### **Рекомендації**

- Спрощене лікування інфекції ВГС, без визначення генотипу/підтипу, пангенотипними препаратами застосовується з метою покращення доступу до лікування ВГС та збільшення глобального масштабу лікування інфекції за будь-яких умов, де можливість визначення генотипу та підтипу відсутня, таке визначення недоступне та/або може обмежити доступ до терапії (A1).
- Оцінка перед лікуванням може обмежуватися доказом присутності віремії ВГС (наявність РНК ВГС або корового антигену ВГС) та визначенням наявності або відсутності цирозу за допомогою неінвазійних методів (A1).
- Необхідно ретельно перевірити наявність можливих взаємодій лікарських препаратів то скоригувати дозування за необхідності (A1).
- «Наївні» пацієнти, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом та пацієнти з досвідом лікування без цирозу, лікуються без визначення генотипу/підтипу будь-яким з наступних препаратів: (i) комбінований препарат з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, або (ii) комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (B1).
- Пацієнти з досвідом лікування з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом лікуються без визначення генотипу/підтипу будь-яким з наступних препаратів: (i) комбінований препарат з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, або (ii) комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (B1).
- Враховуючи високі показники СВВ12, які очікуються в разі застосування цих схем лікування для всіх груп пацієнтів, за умовим їхньої прихильності до лікування, тестування на досягнення СВВ можна не проводити (за винятком пацієнтів з

поведінкою високого ризику та ризиком реінфекції, які потребують тестування на СВВ через 12 тижнів після завершення лікування та щорічно після цього, за можливості) (В1).

**Таблиця 6А. Рекомендації щодо спрощеного, без визначення генотипу/підтипу, лікування дорослих (> -18 років) з гепатитом С або з коінфекцією ВІЛ, та підлітків (12–17 років) з хронічним гепатитом С без цирозу або з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю), у тому числі «наївних» пацієнтів (тобто пацієнти, які ніколи не лікувалися від ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (пацієнти, які лікувалися пегильованим IFN- $\alpha$  та рибавірином; пегильованим IFN- $\alpha$ , рибавірином та софосбувіром; або софосбувіром та рибавірином).**

Тип лікування	Генотип	Наявність цирозу	Попереднє лікування	Софосбувір/велпатасвір	Глеапревір/пібрентасвір	Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір	Гразопревір/елбасвір
Спрощене лікування, без визначення генотипу/підтипу <sup>а</sup>	Усі генотипи	Немає цирозу	«Наївні» пацієнти	12 тижнів	8 тижнів	Ні	Ні
			Пацієнти з досвідом лікування		12 тижнів		
		Компенсований (клас А за Чайлд-П'ю) цироз	«Наївні» пацієнти		8 тижнів		
			Пацієнти з досвідом лікування		12 тижнів		

IFN, інтерферон.

<sup>а</sup>Якщо не визначено генотип та підтип ВГС, якщо не має змоги їх визначити та/або якщо обмежений доступ до лікування.

**Лікування хронічного гепатиту С, на основі визначення генотипу/підтипу, пацієнтів без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом**

**Таблиця 6В. Рекомендації щодо лікування, на основі визначення генотипу/підтипу, дорослих (> -18 років) з гепатитом С або з коінфекцією ВІЛ, та підлітків (12–17 років) з хронічним гепатитом С без цирозу або з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю), у тому числі «наївних» пацієнтів (тобто пацієнти, які ніколи не лікувалися від ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (пацієнти, які лікувалися пегильованим IFN- $\alpha$  та рибавірином; пегильованим IFN- $\alpha$ , рибавірином та софосбувіром; або софосбувіром та рибавірином).**

Тип лікування	Генотип	Наявність цирозу	Попереднє лікування	Софосбувір/велпатасвір	Глеапревір/пібрентасвір	Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір	Гразопревір/елбасвір
Лікування, на основі визначення генотипу/підтипу	Генотип 1a, 1b, 2, 4, 5 та 6	Немає цирозу	«Наївні» пацієнти	12 тижнів	8 тижнів	Ні	12 тижнів (лише генотип 1b)
			Пацієнти з досвідом лікування		12 тижнів		
		Компенсований (клас А за Чайлд-	«Наївні» пацієнти				
			Пацієнти з досвідом лікування		12 тижнів		

		П'ю) цироз					
Генотип 3	Немає цирозу	“Наївні” пацієнти	Пацієнти з досвідом лікування	12 тижнів	8 тижнів	Ні	Ні
					12 тижнів		Ні
	Компенсований (клас А за Чайлд-П'ю) цироз	“Наївні” пацієнти	Пацієнти з досвідом лікування	12 тижнів, дозування рибавірин розраховується на основі ваги тіла <sup>а</sup>	8-12 тижнів <sup>б</sup>	12 тижнів <sup>а</sup>	Ні
					16 тижнів		Ні
Підтип 1i, 4g, 3b, 3g, 6u, 6v або будь-який інший підтип, що містить один або декілька протетинів NS5A, RASs <sup>с</sup>	Немає цирозу	“Наївні” пацієнти	Пацієнти з досвідом лікування	Невідомо	Невідомо	12 тижнів	Ні
	Компенсований (клас А за Чайлд-П'ю) цироз	“Наївні” пацієнти	Пацієнти з досвідом лікування				

IFN, інтерферон; RASs, мутації, що обумовлюють стійкість до лікування.

<sup>а</sup>Якщо проводиться тест на резистентність до препаратів, софосбувір/велпатасвір + рибавірин або софосбувір/велпатасвір/воксипревір призначаються для лікування лише тих пацієнтів, у яких на початку лікування було виявлено NS5A Y93H RAS, пацієнтам без Y93H RAS призначається лікування лише софосбувіром/велпатасвіром.

<sup>б</sup>Пацієнтам, які раніше не отримували лікування, та в яких виявлено генотип 3, разом з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, курс лікування глекапревіром/пібрентасвіром можна скоротити до 8 тижнів, але для підтримки цієї рекомендації, необхідно зібрати більше даних.

<sup>с</sup>Згідно з результатами секвенування ділянки NS5A, що проводилося за допомогою популяційного методу або методу глибокого секвенування (пороговий рівень 15%).

## Рекомендації

- За умов присутності та доступності визначення генотипу та підтипу ВГС, і якщо це не обмежує доступу до медичної допомоги, ця інформація все ще залишається корисною для оптимізації вірусологічних результатів терапії ВГС (A1).
- «Наївних» пацієнтів без цирозу, а також пацієнтів без цирозу з досвідом лікування, які інфіковані генотипами ВГС 1a, 1b, 2, 4, 5 або 6, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (A1).
- «Наївних» пацієнтів з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, які інфіковані генотипами ВГС 1a, 1b, 2, 4, 5 або 6, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12



тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (A1).

- Пацієнтів з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом з досвідом лікування, які інфіковані генотипами ВГС 1a, 1b, 2, 4, 5 або 6, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (A1).
- «Наївних» пацієнтів без цирозу, які інфіковані ВГС генотипу 3, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 8 тижнів (A1).
- Пацієнтів без цирозу з досвідом лікування, які інфіковані ВГС генотипу 3, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (A1).
- «Наївних» пацієнтів з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, які інфіковані ВГС генотипу 3, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг або > -75 кг, відповідно), протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру протягом 12 тижнів, або (iii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (A1).
- Для «наївних» пацієнтів з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, які інфіковані ВГС генотипу 3, курс лікування глекапревіром/пібрентасвіром можна скоротити до 8 тижнів, але для підтримки даної рекомендації все ще не вистачає даних (B1).
- Пацієнтів з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом з досвідом лікування які інфіковані ВГС генотипу 3, слід лікувати: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг або > -75 кг, відповідно), протягом 12 тижнів, або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру протягом 12 тижнів, або (iii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 16 тижнів (A1).
- Якщо проводиться тестування на резистентність на початку лікування, «наївних» пацієнтів, та пацієнтів з досвідом лікування, які інфіковані ВГС генотипу 3 та мають компенсований (клас А за Чайлд-П'ю) цироз, лише пацієнтів з виявленою на початку лікування NS5A Y93H RAS слід лікувати софосбувіром/велпатасвіром + рибавірином або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром протягом 12 тижнів, оскільки пацієнтів без Y93H RAS слід лікувати лише софосбувіром/велпатасвіром протягом 12 тижнів (B1).
- «Наївних» пацієнтів та пацієнтів з досвідом лікування, які інфіковані ВГС генотипу 1, без цирозу або з компенсованим цирозом (клас А за Чайлд-П'ю), можна лікувати комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням гразопревіру та елбасвіру протягом 12 тижнів (A1).

- За умов, якщо присутнє та доступне секвенування області NS5A популяційним методом або методом глибокого секвенування, для лікування пацієнтів, інфікованих підтипами 1l, 4r, 3b, 3g, 6u та 6v, та пацієнтів, інфікованих іншими рідкісними підтипами, з вмістом > -1 RAS, що, як відомо, обумовлює резистентність до інгібіторів NS5A, слід розглянути можливість застосування комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру протягом 12 тижнів; дані щодо застосування подвійних пангенотипних схем очікуються (B2).

## **Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом з або без показань до трансплантації печінки**

### **Загальні принципи лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом з попередніми епізодами декомпенсації**

#### **Рекомендації**

- Пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом слід лікувати в медичних центрах, які мають досвід лікування таких пацієнтів, в яких забезпечена можливість доступу до трансплантації печінки (A1).
- Під час терапії необхідно забезпечити ретельний моніторинг пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, разом з можливістю припинення терапії, в разі отримання доказів погіршення декомпенсації під час лікування (A1).
- Схеми, що містять інгібітори протеази, протипоказані пацієнтам із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та пацієнтам із компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом із попередніми епізодами декомпенсації (A1).
- Пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та пацієнтів із компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом із попередніми епізодами декомпенсації слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг або > -75 кг, відповідно), протягом 12 тижнів (A1).
- Пацієнтам із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом можна розпочинати приймати рибавірін у дозуванні 600 мг на день, з відповідним коригуванням дози, в залежності від переносимості (B1).
- Пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та пацієнтів із компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом із попередніми епізодами декомпенсації, а також з протипоказаннями до прийому рибавіріну, або з поганою переносимістю рибавіріну, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 24 тижнів, без додавання до схеми рибавіріну (A1).

## **Лікування пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом з або без показань до трансплантації печінки**

### **Рекомендації**

- Лікування пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, які не очікують на трансплантацію печінки та не мають супутніх захворювань, що можуть вплинути на збереження ними життєздатності, необхідно розпочинати без зволікань (A1).
- Пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, без ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки, ступінь тяжкості ураження печінки яких за шкалою MELD складає <18–20, необхідно лікувати до проведення трансплантації печінки (A1).
- Пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та з показаннями до лікування, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг або > 75 кг, відповідно), протягом 12 тижнів. Вони можуть приймати рибавірін у дозуванні 600 мг на день, з відповідним коригуванням дози, в залежності від переносимості (A1).
- Пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, з показаннями до лікування, яким протипоказаний рибавірін, або які погано його переносять, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 24 тижнів, без додавання до схеми рибавіріну (B1).
- Пацієнтам із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, без ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки, ступінь тяжкості ураження печінки яких за шкалою MELD складає >18–20, необхідно спочатку провести трансплантацію, після чого можна розпочинати лікування ВГС (B1).
- Якщо час очікування на трансплантацію перевищує 6 місяців, пацієнтів із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, без ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки, ступінь тяжкості ураження печінки яких за шкалою MELD складає >18–20, слід лікувати до проведення трансплантації, з урахуванням місцевої специфіки (B1).

## **Лікування гепатиту С у реципієнтів трансплантатів солідних органів (у тому числі печінки)**

### **Лікування гепатиту С у ВГС-позитивних реципієнтів трансплантату печінки з рецидивом ВГС після трансплантації**

#### **Рекомендації**

- Усіх пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації необхідно лікувати (A1).
- Лікування слід розпочинати якомога раніше після трансплантації печінки, в ідеалі, коли пацієнта стабілізували (як правило, через перші 3 місяці після трансплантації), оскільки показники СВВ12 зменшуються в пацієнтів з прогресуючим захворюванням печінки після трансплантації (A1).

- Фіброзуєчий холестатичний гепатит або наявність фіброзу середнього та тяжкого ступеню або портальної гіпертензії вимагають термінового противірусного лікування (A1).
- Пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, слід лікувати за допомогою: (i) комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів (без необхідності коригування дозування імунодепресанту), або (ii) комбінованого препарату з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів (з необхідністю контролю рівнів імунодепресантів та з коригуванням під час та після завершення лікування, за необхідності) (B1).
- Пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації, з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавірину, дозування якого розраховується щоденно на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг або > -75 кг, відповідно), протягом 12 тижнів (B1).
- Пацієнтам з рецидивом ВГС після трансплантації, із декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом можна розпочинати приймати рибавірин у дозуванні 600 мг на день, з відповідним коригуванням дози, в залежності від переносимості (B1).
- Пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації та з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, яким протипоказаний рибавірин, або які погано його переносять, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 24 тижнів, без додавання до схеми рибавірину (B1).

## **Лікування гепатиту С у ВГС-позитивних реципієнтів трансплантатів інших солідних органів**

### **Рекомендації**

- Реципієнтів трансплантатів інших солідних органів, у тому числі реципієнтів нирок, серця, легень, підшлункової залози або тонкої кишки, слід лікувати від інфекції ВГС до або після трансплантації (A1).
- Перед трансплантацією нирок, серця, легень, підшлункової залози або тонкої кишки, пацієнтів, що входять до списку очікування, можна лікувати від інфекції ВГС відповідно до загальних рекомендацій вище (A1).
- Після трансплантації, реципієнтів солідних органів, у тому числі нирок, серця, легень, підшлункової залози або тонкої кишки, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру протягом 12 тижнів, без необхідності коригування дозування імунодепресантів (B1).
- Після трансплантації, реципієнтів солідних органів, у тому числі нирок, серця, легень, підшлункової залози або тонкої кишки, слід лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів, з необхідністю контролю рівнів імунодепресантів та з коригуванням під час та після завершення лікування, за необхідності (B1).

## **Лікування гепатиту С у ВГС-негативних реципієнтів трансплантатів органів від ВГС-позитивних донорів**

### **Рекомендації**

- Органи від донорів, позитивних на антитіла до ВГС, РНК ВГС, можна трансплантувати реципієнтам, позитивним на РНК ВГС (B1).
- Використання органів від позитивних на РНК ВГС донорів для негативних на РНК ВГС реципієнтів можливе, за умови, що це дозволяється місцевими нормативними актами, що отримана чітка інформована згода, та що для реципієнта гарантується негайна терапія на основі ПППД після трансплантації (B1).
- Використання трансплантатів печінки від позитивних на РНК ВГС донорів, з фіброзом середнього (F2) або тяжкого (F3) ступеню, не рекомендоване (B2).
- Лікування інфекції ВГС у негативних на ВГС РНК реципієнтів органів від позитивних на ВГС РНК донорів, ідентичне лікуванню хронічного гепатиту С у ВГС-інфікованих реципієнтів трансплантатів солідних органів (B1).
- Профілактичне/превентивне лікування інфекції ВГС у негативних на ВГС РНК реципієнтів органів від позитивних на ВГС РНК донорів, можна розпочати безпосередньо перед трансплантацією, як варіант, але необхідно провести подальші дослідження для визначення ідеальної схеми лікування та його тривалості до і після трансплантації (C2).

## **Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з ГЦК**

### **Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з ГЦК, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, з показанням до лікувальної терапії, в тому числі при трансплантації печінки**

ВГС є основною причиною розвитку ГЦК у всьому світі, показники захворюваності та смертності від ВГС-асоційованої ГЦК зростають. ГЦК щорічно виникає в 1–7% пацієнтів із цирозом, але спостерігається значна неоднорідність ризику. Ризик пов'язаний, окрім іншого, з тяжкістю ступеню фіброзу, статтю, віком, наявністю діабету та рівнем альфа-фетопротеїнів при лікуванні.

### **Рекомендації**

- Для пацієнтів без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом та з ГЦК, які претендують на потенційну лікувальну терапію при резекції або абляції печінки, слід відтермінувати терапію на основі ПППД до завершення лікування ГЦК (A1).
- У пацієнтів з ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки, при інфекції ВГС, терміни противірусного лікування (до або після трансплантації) не повинні перешкоджати веденню пацієнта в списку очікування і повинні визначатися в кожному конкретному випадку за участі консиліуму (B1).
- Для пацієнтів з ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки, при інфекції ВГС, та які зареєстровані в центрах з довгим періодом очікування, лікування ВГС слід розпочинати перед трансплантацією печінки, що сприятиме локорегіональній терапії та уникненню вибування зі списку очікування через прогресування пухлини (B2).

- Пацієнтів з ГЦК, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, які очікують на трансплантацію печінки, слід лікувати від інфекції ВГС до або після трансплантації, відповідно до загальних рекомендацій (А1).

### **Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів звилікуваною ГЦК, без показань до трансплантації печінки**

#### **Рекомендації**

- Пацієнтів з повною реакцією на терапію ГЦК слід лікувати від інфекції ВГС відповідно до загальних рекомендацій для пацієнтів без ГЦК (А1).
- Пацієнти з повною реакцією на терапію ГЦК, які досягли СВВ, все ще підлягають ризику рецидиву ГЦК та потребують спостереження за ГЦК після досягнення СВВ, шляхом проходження УЗД щопівроку (А1).
- Пацієнти, яким надається паліативна допомога внаслідок ГЦК, можуть лікуватися від ВГС, залежно від загального прогнозу та потенціальних переваг (В2).

### **Лікування хронічного гепатиту С у спеціальних епідеміологічних групах**

#### **Лікування хронічного гепатиту С у дітей та підлітків**

#### **Рекомендації**

- Усіх дітей, народжених від інфікованих ВГС жінок, слід тестувати на наявність інфекції ВГС, починаючи з віку 18 місяців (А1).
- «Наївних» підлітків віком 12–17 років або підлітків з досвідом лікування, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, слід лікувати відповідно до загальних рекомендацій для дорослих пацієнтів, а саме: (i) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувіру (400 мг) та велпатасвіру (100 мг) в одній таблетці, що приймається раз на день; або (ii) комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру (300 мг) та пібрентасвіру (120 мг) у 3 таблетках (100 мг/40 мг кожна), що приймаються раз на день під час їжі (А1).
- «Наївних» дітей, віком 3–11 років, або дітей з досвідом лікування, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом можна лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, що приймається раз на день, протягом 12 тижнів, відповідно до маси тіла: (i) при масі тіла > 17 кг, призначається комбінований препарат з фіксованим дозуванням софосбувіру (200 мг) та велпатасвіру (50 мг), у формі однієї таблетки (200 мг/50 мг), або у формі 4 гранул, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру, дана рецептура очікує на узгодження; (ii) при масі тіла < 17 кг, призначається комбінований препарат з фіксованим дозуванням софосбувіру (150 мг) та велпатасвіру (37,5 мг) у формі 3 гранул, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру, дана рецептура очікує на узгодження (В2).
- «Наївних» дітей, віком 3–11 років або дітей з досвідом лікування, без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом можна лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру, що приймається раз на день, протягом 12 тижнів у формі саше, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру (вкриті оболонкою гранули, що

змішуються разом з невеликою кількістю їжі, залежно від маси тіла), дана рецептура очікує на узгодження: (i) при масі тіла 30–44 кг, призначається комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревіру (250 мг) та пібрентасвіру (100 мг) – 5 саше, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру; (ii) при масі тіла 20–29 кг, призначається комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревіру (200 мг) та пібрентасвіру (80 мг) - 4 саше, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру; (iii) при масі тіла 12–19 кг, призначається комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревіру (150 мг) та пібрентасвіру (60 мг) - 3 саше, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру (B2).

## **Лікування хронічного гепатиту С у вагітних жінок**

### **Рекомендації**

- Лікування ВГС під час вагітності не рекомендується, внаслідок відсутності даних про безпеку та ефективність (C2).
- Початок лікування під час вагітності, або продовження лікування в разі випадкової вагітності протягом курсу лікування, розглядається в кожному конкретному випадку, після детального обговорення з пацієнткою всіх потенційних ризиків та переваг такого лікування, та лише із застосуванням комплексного підходу, за участі спеціалістів з питань гепатології та акушерства (C2).
- Грудне вигодовування не протипоказане жінкам з ВГС, за винятком випадків кровотечі або виникнення тріщин сосків, в цьому разі слід звернутися за консультацією до фахівця (B1).

## **Лікування хронічного гепатиту С у ЛВНІ та пацієнтів, які проходять замісну підтримувальну терапію опіоїдами**

### **Рекомендації**

- ЛВНІ слід регулярно тестувати на наявність антитіл до ВГС і РНК ВГС (A1).
- Негативних на ВГС РНК ЛВНІ слід перевіряти на наявність РНК ВГС щорічно та після будь-яких епізодів вживання ін'єкційних наркотиків з високим ризиком (A1).
- ЛВНІ слід забезпечити відповідний доступ до ЗПТ та чистого ін'єкційного обладнання, в рамках широкомасштабних програм зменшення шкоди, в тому числі в виправних установах (A1).
- Усіх ЛВНІ, інфікованих ВГС, в тому числі тих, хто отримує ЗПТ, тих, хто раніше вживав ін'єкційні наркотики, та тих, хто нещодавно вживав ін'єкційні наркотики, слід лікувати відповідно до загальних рекомендацій (A1).
- Претерапевтичне інформування повинно включати обговорення та консультування щодо передачі ВГС, факторів ризику для прогресування фіброзу, лікування, ризику реінфекції та стратегій зменшення шкоди (A1).
- Для пацієнтів, які перебувають на ЗПТ, терапія ВГС на основі ПППД не вимагає коригування дозування метадону або бупренорфіну (A1).

- Після досягнення СВВ, необхідно здійснювати моніторинг реінфекції ВГС щопівроку або, принаймні, щороку, шляхом оцінки наявності РНК ВГС у ЛВНІ, які продовжують практикувати ризикову поведінку (A1).
- У разі повторного зараження, виявленого під час спостереження після досягнення СВВ, повинно бути доступним повторне лікування (A1).
- Лікування ВГС для ЛВНІ повинно розширюватися задля збільшення ймовірності досягнення цілей ліквідації ВГС у цій групі пацієнтів, в тому числі профілактичне лікування (A1).

## **Лікування хронічного гепатиту С в ув'язнених**

### **Рекомендації**

- Слід запропонувати проходження скринінгу щодо наявності інфекції ВГС усіма ув'язненими, які не висловили незгоди (A1).
- Слід запропонувати отримання лікування ВГС усім ув'язненим з хронічним гепатитом С, дотримуючись вищезазначених загальних рекомендацій (A1).
- ЗПТ має бути доступним для всіх залежних від опіатів ув'язнених (B1).
- У в'язницях повинні бути доступними програми обміну ін'єкційного обладнання, прийнятні для ув'язнених та персоналу в'язниць (B1).

## **Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з супутніми захворюваннями**

### **Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з імунокомплексними проявами інфекції ВГС**

#### **Рекомендації**

- Кріоглобулінемію змішаного типу та викликане хронічною інфекцією ВГС захворювання нирок слід лікувати пангенотипними комбінованими ПППД, відповідно до загальних рекомендацій (B1).
- Ретельний моніторинг небажаних явищ є обов'язковим при лікуванні кріоглобулінемії змішаного типу та викликаного хронічною ВГС інфекцією захворювання нирок пангенотипними комбінованими ПППД (B1).
- Показання до прийому ритуксимабу, при викликаному ВГС захворюванні нирок, повинні обговорюватися на консилиумі (B1).
- ВГС-асоційовану лімфому слід лікувати пангенотипними схемами ПППД, відповідно до загальних рекомендацій, у поєднанні зі специфічною хіміотерапією, з урахуванням можливих взаємодій лікарських препаратів (B1).

### **Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з нирковою недостатністю, в тому числі пацієнтів на гемодіалізі**

#### **Рекомендації**

- Пацієнтів з тяжким ступенем ниркової недостатності (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок, які перебувають на гемодіалізі, слід лікувати в експертних центрах, під пильним моніторингом до та після лікування, за участі консилиуму (B1).



- Пацієнтів з інфекцією ВГС та легким та середнім (ШКФ > -30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або тяжким ступенем (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) ниркової недостатності, в тому числі пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок, які перебувають на гемодіалізі, слід лікувати від ВГС згідно із загальними рекомендаціями, без необхідності коригування дози ПППД (A1).
- Комбіновані препарати з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру та, лише для пацієнтів, інфікованих генотипом ВГС 1b, комбіновані препарати з фіксованим дозуванням гразопревіру та елбасвіру, є найкращим вибором для пацієнтів з тяжким ступенем ниркової недостатності (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), як і для тих, у кого термінальна стадія захворювання нирок, та які перебувають на гемодіалізі (B1).
- Пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та нирковою недостатністю легкого та середнього ступеню (ШКФ > - 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) слід лікувати комбінованими препаратами з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням до схеми рибавіріну, протягом 12 тижнів. Рибавірін можна починати приймати в дозуванні 600 мг на день, з поступовим відповідним коригуванням дози, залежно від переносимості та рівня гемоглобіну (B1).
- Пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом та нирковою недостатністю тяжкого ступеню (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) слід лікувати комбінованими препаратами з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, без додавання до схеми рибавіріну, протягом 24 тижнів (B1).
- Ризики та переваги лікування пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок та показаннями до трансплантації нирки, до або після трансплантації, потребують індивідуальної оцінки (B1).

## Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з коінфекцією ВГВ

### Рекомендації

- Пацієнти, з коінфекцією ВГС та ВГВ, повинні пройти обстеження щодо наявності ВІЛ, якщо їхній ВІЛ-статус невідомий (A1).
- Пацієнтів, з коінфекцією ВГС та ВГВ, слід лікувати за тими самими схемами лікування ВГС, дотримуючись тих самих правил, що й для пацієнтів, інфікованих лише ВГС (A1).
- Пацієнти, з коінфекцією ВГС та ВГВ, що відповідають стандартним критеріям лікування ВГВ, повинні пройти лікування нуклеозидними/нуклеотидними аналогами, згідно з клінічними рекомендаціями EASL 2017 року щодо лікування вірусної інфекції гепатиту В (A1).
- Пацієнти, позитивні на антиген HBs, повинні пройти профілактичне лікування нуклеозидними/нуклеотидними аналогами, принаймні, до 12 тижнів після лікування ВГС та підлягти моніторингу щомісяця, якщо лікування ВГВ припинено (B1).
- У пацієнтів без HBsAg, але з антитілами до HBs, необхідно щомісяця контролювати рівень АЛТ у сироватці крові, щоби виявити можливу реактивацію (B1).

## Лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з гемоглобінопатіями та коагулопатіями

## Рекомендації

- Показання до терапії ВГС для пацієнтів з або без гемоглобінопатій та коагулопатій є такими ж самими, як і для інших (A1).
- Пацієнтів з гемоглобінопатіями або коагулопатіями слід лікувати від ВГС відповідно до тих самих схем, що й інших, дотримуючись тих самих правил, що і для пацієнтів лише з ВГС (B1).

## Повторне лікування після невдачі лікування ПППД

### Рекомендації

- Пацієнтів, після невдачі лікування за будь-якими схемами на основі ПППД, слід розпочати лікувати повторно, за участі консиліуму, в тому числі досвідчених лікарів та вірусологів (B1).
- Проведення тестування на резистентність ВГС, після невдачі попереднього лікування ПППД, може бути корисним для ведення повторного лікування, з урахуванням ймовірностей реакції, відповідно до виявленого профілю стійкості (B1).
- Пацієнти без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, після невдачі попереднього лікування ПППД (інгібітор протеази та/або інгібітор NS5A), повинні повторно пройти курс лікування за допомогою комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру протягом 12 тижнів (A1).
- Пацієнтів без цирозу або з компенсованим (клас А за Чайлд-П'ю) цирозом, після невдачі попереднього лікування ПППД (інгібітор протеази та/або інгібітор NS5A) та з показниками ймовірності зниженої реакції (прогресуюче захворювання печінки, багаторазові курси лікування на основі ПППД, складний профіль NS5A RAS), можна повторно лікувати за допомогою комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувіру, разом з комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням глекапревіру та пібрентасвіру, протягом 12 тижнів, залежно від рішення консиліуму (B1).
- Для дуже важко вилікованих пацієнтів (пацієнти з NS5A RAS, яким двічі або більше разів не вдалося досягти СВВ після лікування комбінованими препаратами, в тому числі інгібіторами протеази та/або NS5A), призначається комбінований препарат софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру, або софосбувіру, глекапревіру та пібрентасвіру на 12 тижнів, з додаванням рибавірину, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг або> - 75 кг, відповідно), та/або тривалість лікування можна продовжити до 16-24 тижнів, на основі індивідуального рішення консиліуму (B1).
- Для пацієнтів, яким не вдалося досягти СВВ після повторного лікування комбінованим препаратом софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру, призначається комбінований препарат софосбувіру, глекапревіру та пібрентасвіру на 24 тижні, з додаванням рибавірину, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг або> - 75 кг, відповідно) (B1).
- Пацієнтам з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, після невдачі попереднього лікування ПППД (інгібітор протеази та/або інгібітор NS5A) та які

мають протипоказання до застосування інгібіторів протеази, необхідно, пройти повторне лікування за допомогою комбінованого препарату софосбувіру та велпатасвіру, з додаванням рибавіріну, дозування якого розраховується на основі маси тіла (1 000 або 1 200 мг для пацієнтів <75 кг або >75 кг, відповідно) протягом 24 тижнів, на основі індивідуального рішення консиліуму (B1).

## Лікування нещодавно набутого гепатиту С

### Рекомендації

- Пацієнтів з нещодавно набутим гепатитом С слід лікувати за допомогою комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням софосбувіру та велпатасвіру, або глекапревіру та пібрентасвіру, протягом 8 тижнів (B1).
- Оцінку досягнення СВВ слід проводити через 12 та 24 тижні після лікування, оскільки повідомлялося про віддалені рецидиви (B2).
- Немає показань до противірусної терапії в якості профілактики після експозиції, за відсутності задокументованої передачі ВГС (B1).

## Моніторинг лікування

### Оцінка ефективності лікування

#### Рекомендації

- Виявлення РНК ВГС або корового антигену ВГС слід проводити через 12 (СВВ12) або 24 (СВВ24) тижні після лікування, щоби оцінити успішність лікування (A1).
- Враховуючи, що при лікуванні пангенотиповими схемами з вмістом ПППД очікуються високі показники СВВ12, перевірка СВВ є необов'язковою, окрім пацієнтів із поведінкою високого ризику та пацієнтів з ризиком повторного зараження (B1).

## Моніторинг безпеки лікування

#### Рекомендації

- Пацієнти, які лікуються за схемами на основі ПППД, повинні проходити оцінку щодо наявності клінічних побічних ефектів при кожному відвідуванні (A1).
- Рівні АЛТ слід оцінювати принаймні на початку та через 12 (або 24) тижнів після лікування та у разі появи сугестивних симптомів (B1).
- Функцію нирок слід перевіряти щомісяця в пацієнтів зі зниженою ШКФ (A1).

## Моніторинг взаємодії лікарських препаратів

#### Рекомендації

- Під час лікування слід контролювати ефективність та токсичність препаратів, призначених одночасно для лікування супутніх захворювань, та потенційні взаємодії лікарських препаратів (A1).
- У разі можливості, протягом курсу лікування ВГС слід припинити прийом інших препаратів, або змінити ці препарати на альтернативні, що мають менший потенціал взаємодії (B1).

## Зменшення дозування

### Рекомендації

- Лікування слід припинити у випадку наявності серйозних несприятливих подій або в разі перевищення рівнем АЛТ верхньої межі нормальних значень у >10 разів (B1).
- Для пацієнтів з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, яким потрібно приймати рибавірин, дозу рибавіріну слід поступово зменшувати по 200 мг, якщо рівень гемоглобіну падає нижче 10 гр/дл (A1).
- Пацієнтам з декомпенсованим (клас В або С за Чайлд-П'ю) цирозом, яким потрібно приймати рибавірин, слід припинити його приймати, якщо рівень гемоглобіну падає нижче 8,5 гр/дл (A1).

## Подальше спостереження за пацієнтами, які досягли СВВ

### Рекомендації

- Пацієнтів без або з фіброзом середнього (оцінка за шкалою METAVIR F0–F2) ступеню, які досягли СВВ, та не практикують наразі ризикованої поведінки, можна виписувати за умови, що у них немає інших супутніх захворювань (A1).
- Пацієнти з прогресуючим фіброзом (F3) або цирозом (F4), які досягли СВВ, слід проходити УЗД обстеження на наявність ГЦК щопівроку, оскільки після досягнення СВВ ризик розвитку ГЦК зменшується, але не зникає (A1).
- Пацієнтів з цирозом необхідно обстежувати щодо наявності варикозу вен стравоходу за допомогою ендоскопії, якщо варикозне розширення вен стравоходу при ендоскопії було виявлено до лікування, або якщо кількість тромбоцитів падає нижче 150 000, а еластографія збільшується до більше ніж 20 кПа (A1).
- Для позитивної зміни поведінки представників груп ризику, їх необхідно інформувати про ризик повторного зараження (B1).
- Після досягнення СВВ, необхідно проводити моніторинг повторного зараження ВГС щопівроку або, принаймні, щорічно; ЛВНІ або ЧСЧ, які практикують ризиковану поведінку, необхідно перевіряти на наявність РНК ВГС (A1).
- Пацієнтам, які інфікувалися повторно, слід негайно, та без стигматизації, запропонувати пройти повторне лікування (A1).

## Спостереження за нелікованими пацієнтами та пацієнтами з остаточною невдачею лікування

### Рекомендації

- Слід регулярно спостерігати за нелікованими пацієнтами з хронічним гепатитом С та тими, для яких кілька попередніх курсів лікування завершилися невдачею (невиліковні пацієнти) (A1).
- Для подальшого спостереження, з інтервалом від 1 до 2 років, найкраще підходять неінвазійні методи виявлення стадії фіброзу (A1).
- Пацієнти з прогресуючим фіброзом (F3) та цирозом (F4) підлягають контролю за ГЦК щопівроку протягом невизначеного терміну (A1).