



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПРИДНЕСТРОВСКОЙ МОЛДАВСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

ПРИКАЗ

№ _____

г. Тирасполь

**Об утверждении Клинических рекомендаций
«Гепатит С»**

В соответствии с Постановлением Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 6 апреля 2017 года № 60 «Об утверждении Положения, структуры и предельной штатной численности Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики» (САЗ 17-15) в действующей редакции, в целях улучшения оказания медицинской помощи людям с гепатитом С,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить Клинические рекомендации «Гепатит С» согласно Приложению к настоящему Приказу.
2. Руководителям лечебно-профилактических учреждений Приднестровской Молдавской Республики принять настоящий Приказ к руководству и довести до сведения медицинского персонала Клинические рекомендации «Гепатит С», утверждённые настоящим Приказом.
3. Контроль за исполнением настоящего Приказа возложить на заместителя министра здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики Кузьмина Е.В.

Заместитель Председателя Правительства
Приднестровской Молдавской Республики –
министр здравоохранения
Приднестровской Молдавской Республики

А.А. Цуркан

Приложение к Приказу
Министерства здравоохранения
Приднестровской Молдавской Республики
от «__» _____ 2020 года № _____

Клинические рекомендации

«Гепатит С»

Оглавление

1. Резюме	5
2. Введение	5
3. Методология	6
4. Диагностика острого и хронического гепатита С	7
5. Скрининг Хронического гепатита С	8
6. Цели и конечные точки терапии хронического гепатита С	10
7. Предварительная терапевтическая оценка	11
7.1. Другие причины заболевания печени	11
7.2. Оценка тяжести заболевания печени	12
7.3. Выявление РНК ВГС или антител к коровому антигену и неструктурным белкам (core, NS3, NS4, NS5) ВГС	14
7.4. Определение генотипа ВГС	14
7.5. Тест на резистентность к ВГС	15
8. Противопоказания к терапии	16
9. Показания к лечению: Кто должен лечиться?	17
10. Доступные лекарства на момент создания рекомендации	18
10.1. Софосбувир	29
10.2. Софосбувир и ледипасвир	30
10.3. Софосбувир и велпатасвир	32
10.4. Софосбувир, велпатасвир и воксилапревир	33
10.5. Перитапревир, омбитасвир и десабувир, усиленные ритонавиром	35
10.6. Гразопревир и элбасвир	36
10.7. Глекапревир и пибрентасвир	37
10.8. Софосбувир и Даклатасвир	39
11. Лечение хронического гепатита С, в том числе больных без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом	40
11.1. Лечение инфекции ВГС генотипа 1a	44
11.2. Лечение инфекции ВГС генотипа 1b	48
11.3. Лечение инфекции ВГС генотипа 2	52
11.4. Лечение инфекции ВГС генотипа 3	53
11.5. Лечение инфекции ВГС генотипа 4	56
11.6. Лечение инфекции ВГС генотипа 5	58
11.7. Лечение инфекции ВГС генотипа 6	59
12. Упрощённое лечение хронического гепатита С с помощью пан-генотипических схем у пациентов без цирроза и у пациентов с компенсированным циррозом	61
13. Лечение пациентов с тяжёлой болезнью печени с показаниями или без показаний к трансплантации печени и пациентов после трансплантации печени	63
13.1. Пациенты с декомпенсированным циррозом, без ГЦК, с показаниями к трансплантации печени	63
13.2. Пациенты с ГЦК без цирроза или с компенсированным циррозом, имеющие показания для трансплантации печени	66
13.3. Рецидивы после трансплантации печени	67
13.4. Пациенты с декомпенсированным циррозом без показаний для трансплантации печени	70
13.5. Пациенты с ГЦК без показаний для трансплантации печени	71
14. Лечение особых групп	72
14.1. Сочетанная ВГВ-инфекция	72
14.2. Иммунокомплексные проявления хронического гепатита С	73
14.3. Пациенты с нарушением функции почек, включая пациентов на гемодиализе	74
14.4. Реципиенты трансплантатов других паренхиматозных органов	77
14.5. Реципиенты органов от HCV – положительного донора	79

14.6. Потребители инъекционных наркотиков и пациенты, получающие опиоидную заместительную терапию	80
14.7. Гемоглобинопатии и нарушения свёртываемости крови	82
14.8. Подростки и дети	83
14.9. Коинфекция Туберкулёз/ВГС	84
14.10. Беременные женщины.	84
15. Повторное лечение пациентов, не достигших УВО	84
15.1. Повторное лечение пациентов после неудачного лечения двойной комбинацией пегилированного интерферона-а и рибавирина, тройной комбинацией пегилированного интерферона-а, рибавирина и софосбувира или двойной комбинацией софосбувира и рибавирина	84
15.2. Повторное лечение пациентов, которые потерпели неудачу после терапии с применением ингибитора протеазы и/или NSSA-ингибитора	85
16. Лечение острого гепатита С	90
17. Мониторинг лечения	91
17.1. Мониторинг эффективности лечения	91
17.2. Мониторинг безопасности лечения	92
17.2.1. Софосбувир и велпатасвир (С или без воксилапревиром)	92
17.2.2. Глекапревир и пибрентасвир	93
17.2.3. Софосбувир и ледипасвир	93
17.2.4. Гразопревир и элбасвир	93
17.2.5. Перитапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	93
17.3. Мониторинг взаимодействия между лекарственными препаратами	94
17.4. Уменьшение дозировки	95
18. Меры улучшения приверженности к лечению	95
19. Последующее наблюдение за пациентами, достигшими УВО	96
20. Наблюдение за пациентами, не прошедшими лечение и пациентами с неудачным лечением	98
21. Источники современной информации	99
22. Сводный алгоритм Всемирной Организации Здравоохранения.	99
23. Список литературы	100

1. Резюме

Вирус гепатита С (ВГС) является одной из основных причин хронических заболеваний печени, при этом насчитывается около 71 млн. хронически инфицированных людей во всем мире. Оказание медицинской помощи пациентам с ВГС значительно продвинулось, благодаря улучшению понимания патофизиологии заболевания, а также в связи с изменениями в диагностике и усовершенствованию терапии и профилактики. Эти Рекомендации по лечению гепатита основаны на клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени и предназначены для оптимального ведения пациентов с острой и хронической HCV-инфекцией.

2. Введение

Вирус гепатита С (ВГС) является одной из основных причин хронических заболеваний печени во всем мире. Длительное естественное течение HCV-инфекции весьма разнообразно. Поражение печени может варьироваться от минимальных гистологических изменений до обширного фиброза и цирроза с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) или без неё. Насчитывается около 71 млн. хронически инфицированных лиц во всем мире, [1], [2] со значительным различием по географической зоне, причём многие из них не знают о своей инфекции. Оказание медицинской помощи пациентам с ВГС, связанным с заболеваниями печени, значительно продвинулось в последние два десятилетия, благодаря улучшению понимания патофизиологии заболевания, а также из-за изменений в диагностических процедурах и усовершенствования в терапии и профилактики.

Основной целью терапии ХГС является излечение от инфекции, т.е. достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) – неопределяемого уровня РНК ВГС через 12 недель (УВО12) или 24 недель (УВО24) после завершения лечения. УВО соответствует излечению HCV-инфекции, с очень малой вероятностью позднего рецидива. УВО, как правило, связано с нормализацией активности печеночных ферментов и улучшением или исчезновением воспаления в печени и фиброза у пациентов без цирроза. Пациенты с выраженным фиброзом (F3 по METAVIR) или циррозом (F4) остаются в группе риска опасных для жизни осложнений. Однако фиброз печени может регрессировать и риск осложнений, таких, как печеночная недостаточность и портальная гипертензия, снижается после УВО.

Последние данные свидетельствуют о том, что риск ГЦК и печеночно-связанной смертности значительно снижается, но не устраняется, у пациентов с циррозом печени, которые получили УВО по сравнению с лечеными больными и пациентами, не достигших устойчивого вирусологического ответа, особенно в присутствии сопутствующих заболеваний печени, таких, как метаболический синдром, регулярное употребление алкоголя и/или параллельная инфекция вирусом гепатита В (ВГВ) [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9].

Гепатит С также ассоциируется с рядом внепеченочных проявлений вируса, ликвидация которого вызывает реверсирование большинства из них со снижением смертности от данных причин [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16]. Рекомендации по лечению гепатита С призваны помочь врачам и другим медицинским работникам, а также пациентам и другим заинтересованным лицам в клиническом процессе принятия решений, описывая текущее оптимальное ведение пациентов с острой и хронической HCV-инфекцией. Эти рекомендации относятся к методам лечения, которые были одобрены Европейским Агентством по лекарственным средствам и другими национальными европейскими агентствами на момент их публикации.

3. Методология

Доказательства и рекомендации были классифицированы согласно классификации рекомендаций оценки, развития и оценки (система оценки). Степень убедительности рекомендаций, таким образом, отражает качество основных доказательств. Качество доказательств в рекомендациях были классифицированы по одному из трех уровней:

высокий (А),

умеренный (В)

низкий (С).

Система GRADE предлагает два класса рекомендаций: сильные (1) и слабые (2) (Таблица 1).

Таким образом, рекомендации учитывают качество доказательств: чем выше качество доказательств, тем более вероятны сильные рекомендации; чем большая изменчивость в оценках и предпочтениях или чем больше неопределенность, тем более вероятны слабые рекомендации.

Таблица 1. Используемая градация доказательств (адаптированная из системы GRADE)

Качество доказательств	Примечания	Градация
Высокое	Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке эффекта	А
Умеренное	Дальнейшие исследования, вероятно, окажут значительное влияние на нашу уверенность в оценке эффективности и могут изменить оценку	В
Низкое	Дальнейшие исследования, вероятно, оказывают важное влияние на нашу уверенность в оценке эффективности и, вероятно, изменят оценку. Любое изменение оценки является неопределенным	С
Рекомендации	Примечания	Градация
Сильные	Факторы, влияющие на силу рекомендации, включали качество доказательств, предполагаемые результаты, важные для пациента, и стоимость	1
Слабые	Изменчивость предпочтений и оценок или большая неопределенность. Рекомендация выполняется с меньшей уверенностью и более высокой стоимостью или потреблением ресурсов	2

4. Диагностика острого и хронического гепатита С

Антитела anti-HCV могут быть обнаружены в сыворотке или плазме методом иммуноферментного анализа (ИФА) у подавляющего большинства пациентов с HCV-инфекцией, однако результаты ИФА могут быть как ложно-отрицательными в начале острого гепатита С и у пациентов с сильно ослабленным иммунитетом, так и ложно-положительными (неспецифическая реакция) при сбоях гормонального фона, беременности, аутоиммунных патологиях, наличии других инфекционных заболеваний, доброкачественных и раковых образованиях. Все пробы с положительными результатами в ИФА на anti-HCV должны быть протестированы в подтверждающей тест-системе того же производителя на антитела к структурному и неструктурным белкам вируса (core, NS3, NS4, NS5). После спонтанного или вызванного лечением вирусного гепатита С клиренса вирусной РНК, anti-HCV сохраняются в отсутствие РНК ВГС, но их уровень может снижаться и, наконец, исчезать у некоторых людей [18], [19], [20].

Диагностика острой и хронической HCV-инфекции основана на выявлении РНК ВГС в сыворотке или плазме чувствительным качественным, количественным и качественным молекулярным методами. Рекомендуется тест с нижним пределом обнаружения ≤ 15 международных единиц (МЕ)/мл. Однако у подавляющего большинства пациентов с показаниями к anti-HCV терапии уровень РНК ВГС находится выше 50 000 МЕ/мл, поэтому, если есть необходимость в дешевых (менее \$5-\$10) диагностических тестах РНК, возможно применение подобных тестов для широкомасштабной диагностики в странах с низким и средним уровнем дохода, а также в конкретных условиях в странах с высоким уровнем дохода. Данные тесты должны иметь нижний предел обнаружения ≤ 1000 МЕ/мл (10^3 МЕ/мл). В таких условиях чрезвычайно низкий риск ложноотрицательного результата этого анализа у небольшого процента инфицированных, перевешивается в пользу расширения доступа к диагностике и помощи для большего числа населения. Действительно, исследования у пациентов с хроническим гепатитом С и генотипом 1 выявили уровень РНК ВГС ниже 1000 МЕ/мл только у 4 пациентов из 2472 (0.16%).

Коровый антиген ВГС (сердцевинный, ядерный, anti-HCV core) является суррогатным маркером репликации ВГС. Обнаружение корового антигена можно использовать вместо обнаружения РНК ВГС для диагностики острой или хронической ВГС-инфекции. Анализы на коровый антиген ВГС менее чувствительны, чем анализы на РНК ВГС (нижний предел обнаружения примерно от 500 до 3000 РНК ВГС МЕ/мл, в зависимости от генотипа ВГС [11,12]). В результате, коровый антиген ВГС будет обнаруживаться в периферической крови через несколько дней после РНК ВГС у пациентов с острым гепатитом С. В редких случаях, коровый антиген не обнаруживается в присутствии РНК ВГС.

Диагноз острого гепатита С можно установить с уверенностью, только если сероконверсия антител к ВГС может быть задокументирована, поскольку отсутствует серологический маркер, доказывающий, что инфекция ВГС *de novo* появилась после острой фазы. Не у всех пациентов с острым гепатитом С выявляются anti-HCV антитела. В этих случаях можно заподозрить острый гепатит С, если клинические признаки и симптомы указывают на острый гепатит С (уровень аланинаминотрансферазы (ALT) $>$ в 10 раз верхнего предела нормы, появляется желтуха) при отсутствии в анамнезе хронических заболеваний печени или других причин острого гепатита и/или если последний вероятный источник передачи идентифицирован.

Во всех случаях РНК ВГС (или ВГС коровый антиген) можно обнаружить во время острой фазы, хотя их уровень может варьироваться в широких пределах, при этом могут

быть интермедии (до нескольких недель) с неопределяемым уровнем РНК ВГС (или ВГС коровому антигену).

Таким образом, лица с отрицательным РНК ВГС (или ВГС коровым антигеном), должны быть тестированы на РНК ВГС (или ВГС коровый антиген) через 12 и 24 недели после отрицательного результата для подтверждения окончательного выздоровления.

Повторное заражение ВГС может происходить после самопроизвольного или вызванного лечением клиренса ВГС, если пациенты имеют высокий риск повторного инфицирования.

Реинфекция определяется повторным появлением РНК ВГС (или корового антигена ВГС) после УВО и демонстрацией того, что инфекция вызвана другим штаммом гепатита С (другой генотип или штамм с низкой степенью родства посредством филогенетического анализа, если генотип тот же).

Рекомендации

Все пациенты с подозрением на ВГС-инфекции должны быть проверены на антитела к ВГС в сыворотке или плазме, как диагностический тест первой линии (A1).

В случае подозрения на острый гепатит С, у пациентов с иммунодефицитом и у пациентов, находящихся на гемодиализе, тестирования РНК ВГС в сыворотке или плазме должно быть частью первичной диагностики (A1).

Если anti-HCV антитела обнаружены, РНК ВГС определяется при помощи чувствительного молекулярного метода с нижним пределом обнаружения ≤ 15 МЕ/мл (A1).

В странах с низким и средним уровнем дохода, и в конкретных условиях в странах с высоким уровнем дохода, качественное определение РНК ВГС с нижним пределом обнаружения ≤ 1000 МЕ/мл ($3.0 \log_{10}$ МЕ/мл) может использоваться, чтобы обеспечить широкую доступность ВГС диагностики и лечения (B2).

Лица, положительные по anti-HCV антителам и с отрицательным HCV РНК, должны быть тестированы на РНК ВГС через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного выздоровления (A1).

Коровый антиген ВГС в сыворотке или плазме является маркером репликации ВГС и может быть использован вместо ВГС РНК для диагностики острой или хронической HCV-инфекции, когда тест РНК ВГС недоступен и/или не по средствам (A1).

5. Скрининг хронического гепатита С

Основным препятствием для излечения ВГС по-прежнему является то, что существенная доля пациентов с хроническим гепатитом С не знает о своей инфекции, с большими процентными колебаниями в различных регионах/странах и группах риска. Кроме того, точные данные о распространенности и заболеваемости ВГС необходимо проанализировать в масштабах пандемии в разных регионах и разработать мероприятия в области общественного здравоохранения. Таким образом, необходимо тестирование на гепатит С для выявления зараженных лиц и их привлечения к наблюдению и лечению, необходимо также применять скрининг на маркеры ВГС.

Различные стратегии скрининга были реализованы в разных регионах, исходя из местной эпидемиологической ситуации. Группы повышенного риска ВГС-инфекции могут быть выявлены и должны быть проверены. В регионах, где большинство пациентов принадлежат к четко определенной возрастной группе, тестирование возрастной когорты показало себя эффективным, с ограничениями [28], [29]. Систематические разовые тестирования были рекомендованы в странах с высокой эндемичностью с целью полной ликвидации болезни. Однако необходимо определить оптимальные региональные или национальные методики скрининга.

Скрининг HCV-инфекции основан на обнаружении anti-HCV антител. В дополнение к иммуноферментному анализу (ИФА) могут быть использованы быстрые диагностические тесты (БДТ) для скрининга антител к ВГС. БДТ используют различные материалы, в том числе сыворотку, плазму, а также капиллярную цельную кровь из пальца или, для некоторых из них, жидкость (кревикалярную) ротовой полости, облегчая скрининг и избегая необходимости использовать венозную кровь, центрифугирование, замораживание и квалифицированных специалистов. БДТ просты и выполняются при комнатной температуре, без специального инструментария или углубленного обучения [30], [31], [32]. Пациенты с положительными результатами БДТ должны быть обследованы на anti-HCV в ИФА.

Если обнаружены anti-HCV антитела, присутствует РНК ВГС (или ядерный антиген ВГС), у пациента идентифицируется текущая инфекция. В настоящее время большинство лабораторий используют двухшаговый подход, который включает двойной забор крови при тесте на антитела и при тесте на РНК ВГС. В результате, значительная доля пациентов с anti-HCV антителами не производит подтверждающее тестирование РНК ВГС. Таким образом, тестирование на РНК ВГС следует применять по возможности при обнаружении anti-HCV антител. Быстрые тесты на антитела имеют потенциал, чтобы максимально упростить алгоритмы тестирования, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов населения и у трудных групп населения, таких как потребители инъекционных наркотиков (ПИН). В зависимости от относительных расходов, прямой тест на РНК ВГС и экспресс диагностика могут рассматриваться как замена прямого скрининга на anti-HCV тестирование у пациентов.

Рекомендации

Стратегия скрининга на HCV-инфекцию должна быть определена по данным местной эпидемиологии инфекции ХГС, в идеале в рамках национальной программы (A1).

Стратегии скрининга на HCV-инфекцию могут включать скрининг групп населения, подверженных риску инфицирования и населения в целом в областях со средними и высокими уровнями распространения (2%-5%) (B2).

Скрининг HCV-инфекции должен быть основан на обнаружении анти-HCV антител в сыворотке или плазме с помощью иммуноферментного анализа (A1).

Скрининг Анти-HCV антител должен быть предложен с привязкой к профилактике, уходу и лечению (A1).

Цельную кровь, отобранную по методу сухой капли крови, можно использовать в качестве альтернативы сыворотке или плазме, полученной забором из вены, после пересылки в центральную лабораторию, где методом иммуноферментного анализа будет выполнено тестирование на антитела (A2).

Быстрые диагностические тесты с использованием сыворотки, плазмы, капиллярной цельной крови из пальца или жидкости (кревиколярной) ротовой полости в качестве основы, могут быть использованы вместо классических иммуноферментных тестов для облегчения скрининга антител к ВГС и улучшения доступа к лечению (A2).

Если обнаружены антитела к ВГС, необходимо определять РНК ВГС (или коровый антиген ВГС, при недоступности или невозможности анализов РНК ВГС), для выявления пациентов с текущей инфекцией (A1).

Рефлекс-тестирование на РНК ВГС у пациентов с положительными анти-ВГС должно применяться для увеличения приверженности к лечению (B1).

Скрининг на анти-HCV может быть заменен по месту лечения ВГС РНК анализом с пределом обнаружения ≤ 1000 МЕ/мл (10^3 МЕ/мл) или тестом на коровый антиген ВГС, если такая скрининг стратегия окажется рентабельной (C2).

6. Цели и конечные точки терапии ХГС

Целью терапии является лечение инфекции ВГС для того, чтобы предотвратить осложнения, связанные с заболеваниями печени, вызванными ВГС и внепеченочными заболеваниями, в том числе некровоспаление печени, фиброз, цирроз печени, декомпенсацию цирроза, ГЦК, тяжелые внепеченочные проявления и смерть, улучшить качество жизни и предотвращение дальнейшей передачи ВГС.

Конечной точкой терапии является УВО, определяемый невыявляемым уровнем РНК ВГС в крови через 12 недель (УВО12) или 24 недели (УВО24) после окончания терапии при оценке с помощью чувствительного молекулярного метода с нижним пределом обнаружения ≤ 15 МЕ/мл. Оба - УВО12 и УВО24 - были приняты в качестве конечных точек терапии регулирующими органами в США и Европы, учитывая, что их чувствительность составляет 99% [38]. В условиях, где чувствительные РНК ВГС анализы недоступны, качественный анализ с более низким пределом обнаружения ≤ 1000 МЕ/мл (10^3 МЕ/мл) может быть использован для оценки вирусологического ответа; в этом случае ответ должен быть оценен через 24 недели после лечения (УВО24).

Долгосрочные последующие исследования показали, что УВО соответствует окончательному излечению HCV-инфекции в подавляющем большинстве случаев [39]. Обнаружение корового антигена ВГС через 24 недели после окончания терапии может быть использовано в качестве альтернативы тестированию на РНК ВГС для определения УВО24, соответственно, у пациентов с выявляемым коровым антигеном до лечения [23], [24], [26], [40]. У пациентов с выраженным фиброзом (F3 по METAVIR) и циррозом печени (F4) УВО снижает частоту декомпенсации, а также позволит снизить, но не исключить, риск развития ГЦК [8]. Таким образом, у таких пациентов наблюдение за ГЦК должно быть продолжено.

Рекомендации

Целью терапии является лечение HCV-инфекции для предотвращения осложнений, связанных с болезнями печени, и внепеченочных заболеваний, включая некровоспаление печени, фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, ГЦК, тяжелые внепеченочные проявления и смерть, улучшение качества жизни и предотвращение дальнейшей передачи инфекции (A1).

Конечная точка терапии – отсутствие РНК ВГС в чувствительном тесте (нижний предел обнаружения ≤ 15 МЕ/мл) на 12-й неделе (УВО12) и 24-й неделе (УВО24) после окончания лечения (A1).

Коровый антиген ВГС в сыворотке, неопределяемый на 12 (УВО12) или 24 (УВО24) неделе после окончания терапии – альтернативная конечная точка терапии у пациентов с выявляемым коровым антигеном до начала лечения, если анализы РНК ВГС недоступны или являются дорогостоящими (A1).

Качественный анализ РНК ВГС с нижним пределом обнаружения ≤ 1000 МЕ/мл (10^3 МЕ/мл) в сыворотке или плазме на 24 неделе (УВО24) после окончания лечения может быть использован в качестве альтернативной конечной точки терапии в условиях, когда чувствительные анализы РНК ВГС недоступны (B1).

У пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени элиминация ВГС снижает скорость декомпенсации и снижает, хотя и не исключит, риск ГЦК. Необходимо обеспечить постоянное наблюдение таких пациентов относительно ГЦК (A1).

7. Предварительная терапевтическая оценка

Должны быть установлены причинно-следственные связи между инфекцией ВГС и заболеванием печени, необходимо оценить тяжесть заболевания печени, а также определить исходные вирусологические параметры, которые будут полезны для индивидуальной терапии.

7.1. Другие причины заболевания печени

Другие причины хронического заболевания печени или факторы, которые могут повлиять на течение или развитие заболевания печени, а также выбор терапии, должны систематически исследоваться. Все пациенты должны быть проверены на другие переносимые кровью вирусы, в частности вируса гепатита В (ВГВ) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Вакцинация от ВГВ и вируса гепатита А (ВГА) должна быть предложена пациентам с отсутствием защитных антител.

Должно быть оценено и подсчитано потребление алкоголя, и следует назначить определенную психотерапию для прекращения любого потребления алкоголя. Кроме того, гепатит может вызвать множество внепеченочных проявлений, которые необходимо учитывать в работе с HCV-инфицированными пациентами. Таким образом, должны проводиться оценки возможной сопутствующей патологии, включая алкоголизм, сердечные заболевания, почечную недостаточность, аутоиммунные заболевания, генетические или метаболические заболевания печени (например, наследственный гемохроматоз, сахарный диабет или ожирение) и вероятность медикаментозной гепатотоксичности.

7.2. Оценка тяжести заболевания печени

Оценку степени тяжести заболевания печени рекомендуется проводить до начала терапии. Выявление пациентов с циррозом или выраженным (мостовидным) фиброзом имеет особое значение, так как выбор схемы лечения и прогноз после лечения зависит от стадии фиброза. Оценка стадии фиброза не требуется у пациентов с клиническими проявлениями цирроза.

Пациенты с циррозом печени нуждаются в оценке портальной гипертензии, в том числе варикозного расширения вен пищевода. Пациенты с выраженным фиброзом (F3 по METAVIR) и пациенты с циррозом нуждаются в постоянном наблюдении по поводу ГЦК каждые шесть месяцев. Поскольку выраженный фиброз может присутствовать у больных с систематически нормальным уровнем АЛТ, оценка тяжести заболевания должна выполняться независимо от уровней АЛТ.

При хроническом гепатите С неинвазивные методы должны быть использованы вместо биопсии печени для оценки тяжести заболевания печени до начала терапии. Измерение жесткости печени может быть использовано для оценки фиброза печени и наличия портальной гипертензии у больных с хроническим гепатитом С. Внимание должно быть уделено факторам, которые могут негативно отразиться на ее точности, таких как ожирение, высокий уровень АЛТ, или тестирование после приёма пищи. Могут также применяться надежно отработанные группы анализов биомаркеров фиброза. Как измерения жесткости печени, так и биомаркеры хорошо работают при выявлении цирроза или отсутствии фиброза, но хуже при определении промежуточных стадий фиброза [41]. Границы значений неинвазивных маркеров для установления различных стадий фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С до начала терапии представлены в Таблице 2 [42], [43], [44], [45], [46], [47]. В странах с низким и средним уровнем дохода, индекс соотношения аспаратаминотрансферазы и тромбоцитов (APRI) и FIB-4, как правило, доступны, просты и дешевы, а информация, которую они предоставляют, является достаточно надёжной. В частности, неинвазивные методы не должны быть использованы для оценки стадии фиброза после терапии, поскольку они являются недостоверными в этой обстановке.

Таблица 2. Неинвазивные методы прогнозирования стадий фиброза, в том числе F3 (продвинутый фиброз) и F4 (цирроз)

Тест	Стадия фиброза	Количество пациентов	Граница значений	AUROC	Чувствительность	Специфичность	Положительное прогностическое значение	Отрицательное прогностическое значение	Ссылка
Фиброскан®	F3	560 ВГС-положительных	10 кПа	0.83	72%	80%	62%	89%	[42]
	F4	1855 ВГС-положительных	13 кПа	0.90–0.93	72-77%	85-90%	42-56%	95-98%	[42],[44],[47]
ARFI (VTQ®)	F3	2,691 (включая 1428 ВГС-положительных)	1.60–2.17 м/с	0.94 (95% доверительный интервал 0.91–0.95)	84% (95% доверительный интервал 80-88%)	90% (95% доверительный интервал 86-92%)	недоступно	недоступно	[46]
	F4	2691 (включая 1428 ВГС-положительных)	2.19–2.67 м/с	0.91 (95% дов.интервал 0.89–0.94)	86% (95% дов. интервал 80-91%)	84% (95% дов. интервал 80-88%)	недоступно	недоступно	[46]
Aixplorer®	F3	379 ВГС-положительных	9 кПа	0.91	90% (95% доверительный интервал 72-100%)	77% (95% доверительный интервал 78-92%)	недоступно	недоступно	[45]
	F4	379 ВГС-положительных	13 кПа	0.93	86% (95% доверительный интервал 74-95%)	88% (95% доверительный интервал 72-98%)	недоступно	недоступно	[45]
Фибротест®	F4	1579 (включая 1295 ВГС)	0.74	0.82–0.87	63-71%	81-84%	39-40	93-94	[44],[47]
FIB-4	F4	2,297 ВГС-положительную	1-45 3.25	0.87 (0.83–0.92)	90% 55%	58% 92%	недоступно	недоступно	[43]
APRI	F4	16,694 ВГС-положительную	1.0 2.0	0.84 (0.54–0.97)	77% 48%	75% 94%	недоступно	недоступно	[43]

Комбинация биомаркеров в крови или сочетание измерения жесткости печени и анализа крови повышает точность и снижает потребность в биопсии печени для устранения неопределенности.

Биопсия печени может быть необходима в случаях известной или предполагаемой смешанной этиологии (например, метаболический синдром, алкоголизм или аутоиммунные заболевания).

Рекомендации

Необходимо установить причинно-следственные связи между инфекцией ВГС и заболеванием печени (A1).

Тяжесть заболевания печени должна быть оценена до начала терапии (A1).

Выявление пациентов с циррозом имеет особое значение, так как нужно адаптировать их режим лечения (A1).

После лечения наблюдение по поводу ГЦК должно проводиться у пациентов с выраженным фиброзом (F3 по METAVIR) (B1).

Стадия фиброза может быть оценена с помощью неинвазивных методов на начальном этапе, биопсия печени показана в случаях, когда есть неопределенность и возможные дополнительные этиологии (A1).

Должна быть оценена функция почек (определение креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации) (A1).

Внепеченочные проявления HCV-инфекции должны быть выявлены при наличии симптомов (A1).

ВГВ и ВГА вакцинации должны быть предложены пациентам, у которых нет защитных антител (A1).

Необходимо определить функции сердца и почек (A1).

7.3. Выявление РНК ВГС или антител к коровому антигену и неструктурным белкам (core NS3, NS4, NS5) ВГС

Выявление РНК ВГС предназначено для пациентов, кому показано противовирусное лечение. Количественный анализ РНК ВГС должен быть сделан с помощью надежного чувствительного анализа, а уровни РНК ВГС следует выражать в МЕ/мл. Выявление антител к коровому антигену и неструктурным белкам (core NS3, NS4, NS5) ВГС посредством ИФА может выполняться в исключительных случаях, когда тесты на РНК ВГС не доступны или являются дорогостоящими.

7.4. Определение генотипа ВГС

Наряду с опытом лечения и наличием цирроза, инфицирование генотипом ВГС, в том числе подтипов первого генотипа (1a или 1b), влияет на схему лечения и её продолжительность.

Генотипирование/субтипирование должно быть выполнено с помощью анализа, который

точно различает подтип 1a от подтипа 1b, т. е. анализ, использующий последовательность 5' нетранслируемой области и часть другой геномной области, как правило, кодирование ядра или области, кодирующие белок NS5B [50]. При этом чаще всего используется метод, основанный на обратной гибридизации с зондом анализа. Комплект на основе глубокого секвенирования вскоре будет доступен. [51]

Пан-генотипическими схемами препаратов для лечения ВГС, можно лечить людей без выявления генотипа ВГС и его подтипа. Это может быть особенно полезно в тех регионах, где вирусологические исследования недоступны или их стоимость превышает стоимость противовирусного лечения, а также для упрощения терапии в некоторых регионах.

7.5. Тест на резистентность к ВГС

Стандартизированные тесты на резистентность ВГС к одобренным препаратам не доступны в виде покупаемых комплектов. Тестирование резистентности опирается на внутренние методы, основанные на секвенировании геномов населения (секвенирование по Сенгеру) или глубокого секвенирования [52]. Небольшое количество лабораторий сделали такие тесты доступными в Европе и на других континентах. Тестирование на резистентность к ВГС может быть технически сложным, в частности для генотипов, отличных от 1 и 4, и результаты доступных внутренних анализов могут сильно различаться. В настоящее время набор тестов на основе глубокого секвенирования находится в стадии развития.

Доступ к надежному тестированию на резистентность к ВГС ограничен и не существует консенсуса относительно методов, интерпретации и представления этих тестов. Кроме того, весьма эффективные методы лечения доступны для пациентов с выявляемыми заменами, связанными с резистентностью (RAS) на базовом уровне. Таким образом, систематические исследования на устойчивость ВГС к лечению у лиц, не леченых ранее препаратами прямого противовирусного действия (ППД) не рекомендуется [53].

Текущими приоритетами являются рекомендации схем лечения, которые не требуют никаких тестов на резистентность до первой линии терапии. В районах, где эти схемы не доступны, врачи, имеющие свободный доступ к надежным тестам на резистентность, могут использовать их результаты для принятия решений, согласно рекомендациям EASL по лечению гепатита С 2016 [54].

Рекомендации

Тест на обнаружение и определение РНК ВГС должен быть сделан с помощью чувствительного анализа с нижним пределом обнаружения <15 МЕ/мл (A1).

В странах с низким и средним уровнем дохода и в определённых условиях в странах с высоким уровнем дохода может быть использован качественный анализ РНК ВГС с нижним пределом обнаружения ≤ 1000 МЕ/мл, если более чувствительные количественные анализы недоступны и/или слишком дороги (B1).

Если тесты на РНК ВГС не доступны или дороги, в качестве суррогатного маркера репликации ВГС может выполняться обнаружение и количественное определение корового антигена ВГС посредством ИФА (A1).

Генотип ВГС и подтипы генотипа 1 (1a или 1b) необходимо определить до начала лечения, что определит выбор терапии, помимо прочих параметров (A1).

Лечение новыми пан-генотипичными схемами может быть начато без определения генотипа и подтипа в районах, где генотипирование недоступно и / или слишком дорого для упрощения доступа к лечению (B1).

Систематическое тестирование на резистентность к ВГС до начала лечения не рекомендуется (B1).

В районах, где доступны лишь схемы, требующие оптимизации на основе тестов на резистентность, врачи, имеющие свободный доступ к надёжным тестам на резистентность к ингибиторам NS5A (охватывающих аминокислоты от 24 до 93), могут использовать эти результаты при принятии решений, как указано в Рекомендациях EASL по лечению гепатита С 2016 (B2).

8. Противопоказания к терапии

Противопоказаний к лечению препаратами прямого действия (ППД) немного. Использование некоторых агентов Цитохрома P450, включая агенты (такие как Карбамазепин и Фенитоин) противопоказано со всеми режимами из-за риска значительного снижения концентрации ППД и высокой вероятности неудачи терапии. Схемы лечения, включающие ингибиторы протеазы NS3-4A, такие как ритонавир + паритапревир, grazoprevir, glecaprevir или voxilaprevir, не должны использоваться у пациентов с декомпенсированным циррозом цирроза класса В или С по Чайлд-Пью из-за существенно более высокой концентрации ингибиторов протеазы у этих пациентов и связанного с этим риском токсичного действия. Необходимо соблюдать осторожность при использовании софосбувира у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [СКФ] <30 мл/мин/1,73м²) в отсутствие других методов лечения, так как фармакокинетика и безопасность метаболитов, образованных софосбувиром, все еще определяется.

Рекомендации

Использование некоторых агентов Цитохрома Р450 / Р-гликопротеина (Р-рр), индуцирующих агентов (такие как Карбамазепин и Фенитоин) противопоказано для всех схем, из-за риска значительного снижения концентрации ППД (А1).

Схемы лечения, включающие ингибитор протеазы, не должны использоваться у пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса В или С по Чайлд-Пью или у пациентов с предыдущими эпизодами декомпенсации цирроза (А1).

У пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73м² софосбувир должен применяться лишь в случаях, когда нет других методов лечения, рекомендованных для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (В1).

9. Показания к лечению: кто должен лечиться?

Все, не получавшие предварительного лечения и прошедшие лечение пациенты, которые готовы лечиться, и у кого нет противопоказаний к лечению, должны пройти терапию.

Лечение должно быть неотложным у пациентов с выраженным фиброзом (F2 - F3 по METAVIR), или циррозом (F4 по METAVIR), в том числе, у пациентов с декомпенсированным циррозом печени; у пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, симптоматический васкулит, связанный со смешанной ВГС-ассоциированной криоглобулинемией, ВГС-иммунная комплексозависимая нефропатия и неходжкинская лимфома В-клеток); у пациентов с рецидивом гепатита С после трансплантации печени; у пациентов из группы риска быстрого развития заболевания печени из-за одновременных сопутствующих заболеваний (трансплантация паренхиматозных органов или стволовых клеток, сахарный диабет, коинфекция HBV); и лиц, подвергающихся риску передачи ВГС (активных потребителей инъекционных наркотиков, мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами с сексуальным поведением высокого риска, женщины детородного возраста, которые хотят забеременеть, пациентов на гемодиализе, и у лиц, находящихся в заключении). Потребители инъекционных наркотиков и мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами с сексуальным поведением высокого риска должны быть осведомлены о риске реинфекции и должны применять превентивные меры после успешного лечения.

Пациенты с декомпенсированным циррозом и показанием к трансплантации печени с баллами MELD $> 18-20$ будут иметь положительный эффект от трансплантации и последующей противовирусной терапии, так как вероятность значительного улучшения функции печени в результате терапии до трансплантации невелика [55], [56], [57], [58], [59], [60]. Однако, пациенты с баллами MELD $>18-20$ и с ожидаемым дотрансплантационным периодом более 6 месяцев, могут пройти ВГС-терапию. Лечение не рекомендуется для пациентов с ограниченной продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний, не связанных с заболеваниями печени.

Рекомендации

Все пациенты с HCV-инфекцией должны быть рассмотрены как кандидаты на терапию, включая нелеченых пациентов и лиц, не достигших УВО после предыдущего лечения (A1).

Лечение должно быть немедленным для пациентов со значительным фиброзом или циррозом печени (F2, F3 или F4 по METAVIR), включая декомпенсированный (по шкале Чайлд-Пью В или С) циррозом, пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, симптоматический васкулит, связанный со смешанной ВГС-ассоциированной криоглобулинемией, ВГС-иммунной комплексозависимой нефропатией и неходжкинской лимфомой В-клеток), у пациентов с рецидивом гепатита С после трансплантации печени, и пациентов с риском быстрого развития заболевания печени из-за сопутствующих патологий; у больных, подвергающихся риску передачи ВГС (активных потребителей инъекционных наркотиков, мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами с сексуальным поведением высокого риска, женщин детородного возраста, которые хотят забеременеть, пациентов на гемодиализе, и у лиц, находящихся в заключении) (A1).

Пациенты с декомпенсированным циррозом (класса В или С по Чайлд-Пью) и показаниями к трансплантации печени с баллами MELD \geq 18-20 должны сначала пройти трансплантацию, а затем получить терапию (B1).

Если дотрансплантационный период составляет более 6 месяцев, пациентам с декомпенсированным (класса В или С по Чайлд-Пью) циррозом печени баллами MELD \geq 18-20 можно назначать терапию до трансплантации (B1).

Лечение не рекомендуется пациентам с ограниченной продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний, не связанных с заболеваниями печени (B2).

10. Доступные лекарства на момент создания рекомендаций

Препараты для лечения ВГС инфекции, доступные в Европейском регионе, перечислены в данном разделе и в таблице 3. Представлены известные фармакокинетические профили и взаимодействие лекарственных средств. Для получения более подробного перечня лекарственных взаимодействий, см. таблицы 4А – 4G, более полный список совместимости находится на сайте www.hep-druginteractions.org. Для получения дополнительной информации о совместимости конкретных ППД, обратитесь к описанию препарата.

Таблица 3. ППД, одобренные в Европейском регионе в 2018 году и рекомендованные в данном документе

Продукт	Описание	Режим приёма
Пан-генотипические препараты или их комбинации*		
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Одна таблетка раз в день
Софосбувир / велпатасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира	Одна таблетка раз в день
Софосбувир / велпатасвир / воксилапревир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира, 100 мг велпатасвира и 100 мг воксилапревира	Одна таблетка раз в день
Глекапревир / пибрентасвир	Таблетки, содержащие 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира	Три таблетки один раз в день
Даклатасвир (Согласно схеме, применяется одновременно с софосбувиром)	Таблетки, содержащие 60 мг Даклатасвира	Одна таблетка даклатасвира 1 раз в день.+ одна таблетка софосбувира 1 раз в день
Специфичные к генотипу препараты или их комбинации		
Софосбувир / ледипасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира	Одна таблетка раз в день
Паритапревир / омбитасвир / ритонавир	Таблетки, содержащие 75 мг паритапревира, 12,5 мг омбитасвира и 50 мг ритонавира	Две таблетки один раз в день
Дасабувир	Таблетки, содержащие 250 мг дасабувира	Одна таблетка два раза в день (утром и вечером)
Гразопревир/Элбасвир	Таблетки, содержащие 100 мг гразопревир и 50 мг элбасвира	Одна таблетка раз в день

Таблица 4А. Лекарственные взаимодействия между ППД и антиретровирусными препаратами

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir disoproxil fumarate	◆	■	■	◆	◆	■	◆
	Tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
NNRTIs	Efavirenz	◆	■*	●	●	●	●	●
	Etravirine	◆	◆	●	●	●	●	●
	Nevirapine	◆	◆	●	●	●	●	●
	Rilpivirine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Ингибиторы протеазы	Atazanavir/ritonavir	◆		◆*	■	●	●	●
	Atazanavir/cobicistat	◆	◆*		●	●	●	●
	Darunavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	■	●	■*	●
	Darunavir/cobicistat	◆		◆*	●	●	◆*	●
	Lopinavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	●	●	●	●
Ингибиторы проникновения в клетку/ингибиторы интегразы	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Evitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxilfumarate	◆	■*	■*	●	●	■*	◆
	Evritegravir/cobiastat/emtricitabine/tenofovir disoproxilfumarate	◆	◆	◆	●	●	◆	◆
	Maraviroc	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF - софосбувир; SOF/LDV - софосбувир + ледипасвир; SOF/VEL - софосбувир + велпатасвир; OBV/ PTV/r + DSV - усиленный ритонавиром паритапревир + омбитасвир и дасабувир; GZR/EBR - grazопревир + элбасвир; SOF / VEL/ VOX- софосбувир + велпатасвир + воксилапревир; GLE / PIB - глекапревир + пибрентасвир. NRTI (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) - Абакавир, Эмтрицитабин, Ламивудин, Тенофовир; NNRTI (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) – Эфавиренц, Этравирин, Невирапин, Рилпивирин; Ингибиторы протеазы - Атазанавир; атазанавир/г, атазанавир/кобицистат; Дарунавир/г, дарунавир/кобицистат, Лопинавир/г; ингибиторы проникновения в клетку/ингибиторы интегразы – Долутегравир, Элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир; дисопроксил/фумарат; Элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир; алафенамид; Маравирок; Ралтегравир.

Цветовые обозначения

◆	не ожидается никакого клинически значимого взаимодействия
■	потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировку дозы, изменение времени введения или дополнительный мониторинг
●	эти препараты нельзя вводить совместно

Примечания:

* В зависимости от функции печени может потребоваться изменение дозировки для некоторых лекарств. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата для конкретных препаратов для получения совета относительно дозировки. Символ (зеленый, желтый, красный), используемый для ранжирования клинического значения взаимодействия препаратов, основывается на данных www.hep-druginteractions.org (Ливерпульский университет). Для получения дополнительной информации по взаимодействию лекарственных средств и по более широкому кругу препаратов, детализации фармакокинетического взаимодействия и корректировки дозирования обратитесь к вышеупомянутому сайту. Известные или ожидаемые увеличения концентрации тенофовира в схемах лечения, содержащих дизопроксилфумарат тенофовира. Требуется осторожность и частый мониторинг почек.

Таблица 4В. Лекарственные взаимодействия между ПДД и наркотическими веществами

	SOF	SOF / LDV	SOF / VEL	OB V/ PTV/r + DSV	GZR / EBR	SOF / VEL/ VOX	GLE/ PIB
Amphetamine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Cannabis	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Cocaine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Diamophine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Diazepam	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Fentanyl	◆	◆	◆	◆	■	◆	■
Gamma-hydroxybutyrate	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Ketamine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
MDMA (ecstasy)	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Mefedrone	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Methadone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methamphetamine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Oxycodone	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Phencyclidine (PCP)	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF - софосбувир; SOF/LDV - софосбувир + ледипасвир; SOF/VEL - софосбувир + велпатасвир; OBV/ PTV/r + DSV - усиленный ритонавиром паритапревир + омбитасвир и дасабувир; GZR/EBR - grazопревир + элбасвир; SOF / VEL/ VOX- софосбувир + велпатасвир + воксилапревир; GLE / PIB - глекапревир + пибрентасвир.

Цветовые обозначения

◆	не ожидается никакого клинически значимого взаимодействия
■	потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировку дозы, изменение времени введения или дополнительный мониторинг
●	эти препараты нельзя вводить совместно

Примечания

* В зависимости от функции печени может потребоваться изменение дозировки для некоторых лекарств. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата для конкретных препаратов для получения совета относительно дозировки. Символ (зеленый, желтый, красный), используемый для ранжирования клинического значения взаимодействия препаратов, основывается на данных www.hep-druginteractions.org (Ливерпульский университет). Для получения дополнительной информации по взаимодействию лекарственных средств и по более широкому кругу

препаратов, детализации фармакокинетического взаимодействия и корректировки дозирования обратитесь к вышеупомянутому сайту.

Таблица 4С. Лекарственные взаимодействия между ППД и гиполипидемическими препаратами.

	SOF	SOF / LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR / EBR	SOF / VEL/ VOX	GLE/ PIB
Atorvastatin	◆	■	■	●	■	●	●
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	
Ezetimibe	◆	◆	◆	■	◆	■	■
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	◆	■	■	■	■	●	■
Gemfibrozil	◆	◆	◆	●	■	◆	■
Lovastatin	◆	■	■	●	■	●	●
Pitavastatin	◆	■	■	■	◆	●	■
Pravastatin	◆	■	◆	■	◆	■	■
Rosuvastatin	◆	●	■	■	■	●	■
Simvastatin	◆	■	■	●	■	●	●

SOF - софосбувир; SOF/LDV - софосбувир + ледипасвир; SOF/VEL - софосбувир + велпатасвир; OBV/ PTV/r + DSV - усиленный ритонавиром паритапревир + омбитасвир и дасабувир; GZR/EBR - grazопревир + элбасвир; SOF / VEL/ VOX- софосбувир + велпатасвир + воксилапревир; GLE / PIB - глекапревир + пибрентасвир.

Цветовые обозначения

◆	не ожидается никакого клинически значимого взаимодействия
■	потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировку дозы, изменение времени введения или дополнительный мониторинг
●	эти препараты нельзя вводить совместно

Примечания

* В зависимости от функции печени может потребоваться изменение дозировки для некоторых лекарств. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата для конкретных препаратов для получения совета относительно дозировки. Символ (зеленый, желтый, красный), используемый для ранжирования клинического значения взаимодействия препаратов, основывается на данных www.herdruginteractions.org (Ливерпульский университет). Для получения дополнительной информации по взаимодействию лекарственных средств и по более широкому кругу препаратов, детализации фармакокинетического взаимодействия и корректировки дозирования обратитесь к вышеупомянутому сайту.

Таблица 4D. Лекарственные взаимодействия между ППД и препаратами, воздействующими на ЦНС

		SOF	SOF / LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR / EBR	SOF / VEL/ VOX	GLE / PIB
Антидепрессанты	Amitriptyline	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Duloxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Fluoxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Paroxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Sertraline	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Trazodone	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Venlafaxine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Нейролептики	Amisulpiride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Aripiprazole	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Chlorpromazine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Clozapine	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Flupentixol	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Haloperidol	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Olanzapine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Paliperidone	◆	■	◆	◆	◆	■	■
	Quetiapine	◆	◆	◆	●	■	◆	■
	Risperidone	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Zuclopentixol	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆

SOF - софосбувир; SOF/LDV - софосбувир + ледипасвир; SOF/VEL - софосбувир + велпатасвир; OBV/ PTV/r + DSV - усиленный ритонавиром паритапревир + омбитасвир и дасабувир; GZR/EBR - гразопревир + элбасвир; SOF / VEL/ VOX- софосбувир + велпатасвир + воксилапревир; GLE / PIB - глекапревир + пибрентасвир. Антидепрессанты: Амитриптилин, Циталопрам, Дулоксетин, Эсциталопрам, Флуоксетин, Пароксетин, Сертралин, Тразодон, Тримипрамин, Венлафаксин. Нейролептики: Амисульпирид, Арпипразол, Хлорпромазин, Клозапин, Флупентиксол,

Галоперидол, Оланзагага, Палиперидон, Кветиапин, Рисперидон, Зуклопентиксол.

Цветовые обозначения

◆	не ожидается никакого клинически значимого взаимодействия
■	потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировку дозы, изменение времени введения или дополнительный мониторинг
●	эти препараты нельзя вводить совместно

Примечания

* В зависимости от функции печени может потребоваться изменение дозировки для некоторых лекарств. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата для конкретных препаратов для получения совета относительно дозировки. Символ (зеленый, желтый, красный), используемый для ранжирования клинического значения взаимодействия препаратов, основывается на данных www.hep-druginteractions.org (Ливерпульский университет). Для получения дополнительной информации по взаимодействию лекарственных средств и по более широкому кругу препаратов, детализации фармакокинетического взаимодействия и корректировки дозирования обратитесь к вышеупомянутому сайту.

Таблица 4Е. Лекарственные взаимодействия между ППД и сердечнососудистыми препаратами

		SOF	SOF / LDV	SOF/ VEL	OB V/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF / VEL/ VOX	GLE / PIB
Антиаритмические	Amiodarone	●	●	●	●	■	●	■
	Digoxin	◆	■	■	■	◆	■	■
	Vernakalant	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Flecainide	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Бета-блокаторы	Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Bisoprolol	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Carvedilol	◆	■	■	■	◆	■	■
	Propranolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Блокаторы кальциевых каналов	Amlodipine	◆	■	■	■	◆	◆	◆
	Diltiazem	◆	■	■	■	◆	■	■
	Nifedipine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Агенты	Aliskiren	◆	■	■	●	◆	●	●

против гипертонии и сердечной недостаточн ости	Losartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Doxazosin	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Enalapril	◆	◆	◆	■	◆	■	■

SOF - софосбувир; SOF/LDV - софосбувир + ледипасвир; SOF/VEL - софосбувир + велпатасвир; OBV/ PTV/r + DSV - усиленный ритонавиром паритапревир + омбитасвир и дасабувир; GZR/EBR - grazопревир + элбасвир; SOF / VEL/ VOX- софосбувир + велпатасвир + воксилапревир; GLE / PIB - глекапревир + пибрентасвир. Антиаритмические: Амиодарон, Дигоксин, Флецианид, Вернакалант. Бета-блокаторы: Атенолол, Бисопролол, Карведилол, Пропранолол. Блокаторы кальциевых каналов: Амлодипин, Дилтиазем, Нифедипин. Агенты против гипертонии и сердечной недостаточности: Алискирен, Кандесартан, Доксазосин, Эналаприл.

Цветовые обозначения

◆	не ожидается никакого клинически значимого взаимодействия
■	потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировку дозы, изменение времени введения или дополнительный мониторинг
●	эти препараты нельзя вводить совместно

Примечания

* В зависимости от функции печени может потребоваться изменение дозировки для некоторых лекарств. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата для конкретных препаратов для получения совета относительно дозировки. Символ (зеленый, желтый, красный), используемый для ранжирования клинического значения взаимодействия препаратов, основывается на данных www.hep-druginteractions.org (Ливерпульский университет). Для получения дополнительной информации по взаимодействию лекарственных средств и по более широкому кругу препаратов, детализации фармакокинетического взаимодействия и корректировки дозирования обратитесь к вышеупомянутому сайту.

Таблица 4F. Лекарственные взаимодействия между ППД и иммунодепрессантами

	SOF	SOF / LDV	SOF / VEL	OB V/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF / VEL/ VOX	GLE / PIB
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cyclosporine	◆	◆	◆	■	●	●	■
Etanercept	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mycophenolate	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Sirolimus	◆	◆	◆	■	■	■	■
Tacrolimus	◆	◆	◆	■	■	■	■

SOF - софосбувир; SOF/LDV - софосбувир + ледипасвир; SOF/VEL - софосбувир + велпатасвир; OBV/ PTV/r + DSV - усиленный ритонавиром паритапревир + омбитасвир и дасабувир; GZR/EBR - grazопревир + элбасвир; SOF / VEL/ VOX- софосбувир + велпатасвир + воксилапревир; GLE / PIB - глекапревир + пибрентасвир. Препараты: Азатиоприн, Циклоспорин, Этанерцепт, Эверолимус, Микофенолат, Сиролимус, Такролимус.

Цветовые обозначения

◆	не ожидается никакого клинически значимого взаимодействия
■	потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировку дозы, изменение времени введения или дополнительный мониторинг
●	эти препараты нельзя вводить совместно

Примечания

* В зависимости от функции печени может потребоваться изменение дозировки для некоторых лекарств. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата для конкретных препаратов для получения совета относительно дозировки. Символ (зеленый, желтый, красный), используемый для ранжирования клинического значения взаимодействия препаратов, основывается на данных www.herdruginteractions.org (Ливерпульский университет). Для получения дополнительной информации по взаимодействию лекарственных средств и по более широкому кругу препаратов, детализации фармакокинетического взаимодействия и корректировки дозирования обратитесь к вышеупомянутому сайту.

Таблица 4G Лекарственные взаимодействия между ППД и пероральными антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами

	SOF	SOF / LDV	SOF / VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF / VEL/ VOX	GLE/ PIB
Clopidogrel	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Dabigatran	◆	■	■	■	■	●	●
Ticagrelor	◆	■	■	●	■	■	■
Rivaroxaban	◆	■	■	●	■	■	■
Apixiban	◆	■	■	●	■	■	■
Edoxaban	◆	■	■	■	■	●	■
Warfarin	■	■	■	■	■	■	■

SOF - софосбувир; SOF/LDV - софосбувир + ледипасвир; SOF/VEL - софосбувир + велпатасвир; OBV/ PTV/r + DSV - усиленный ритонавиром паритапревир + омбитасвир и дасабувир; GZR/EBR - grazопревир + элбасвир; SOF / VEL/ VOX- софосбувир + велпатасвир + воксилапревир; GLE / PIB - глекапревир + пибрентасвир.

Цветовые обозначения

◆	не ожидается никакого клинически значимого взаимодействия
■	потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировку дозы, изменение времени введения или дополнительный мониторинг
●	эти препараты нельзя вводить совместно

Примечания

* В зависимости от функции печени может потребоваться изменение дозировки для некоторых лекарств. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата для конкретных препаратов для получения совета относительно дозировки. Символ (зеленый, желтый, красный), используемый для ранжирования клинического значения взаимодействия препаратов, основывается на данных www.hep-druginteractions.org (Ливерпульский университет). Для получения дополнительной информации по взаимодействию лекарственных средств и по более широкому кругу препаратов, детализации фармакокинетического взаимодействия и корректировки дозирования обратитесь к вышеупомянутому сайту.

10.1. Софосбувир

Софосбувир следует принимать в дозе 400 мг (1 таблетка) 1 раз в день, независимо от приема пищи. Примерно 80% софосбувира выводится из организма почками, в то время как 15% выводится с фекалиями. Основное количество софосбувира, выделенное с мочой, - это нуклеозидный метаболит GS-331007 (78%), полученный путем дефосфорилирования, в то время как 3,5% выводится в виде софосбувира. Почечный клиренс является главным способом выведения для GS-331007. Таким образом, в настоящее время невозможно дать никаких рекомендаций относительно дозировки софосбувира пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (по оценке скорости клубочковой фильтрации СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности из-за более высокой концентрации (до 20-кратного) GS-331007. Однако, все чаще появляются доказательства по безопасному использованию схем лечения, включающих софосбувир, у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м², включая пациентов на гемодиализе.

Софосбувир хорошо переносится в течение 12-24 недель приема. Наиболее частыми побочными явлениями ($\geq 20\%$), наблюдаемыми в сочетании с рибавирином, были усталость и головная боль.

Также наблюдались незначительные подъемы креатинкиназы, амилазы и липазы без клинического значения.

Софосбувир не метаболизируется цитохромом P450, но транспортируется Р-гликопротеином (P- gp). Препараты, которые являются мощными индукторами Р- gp, существенно снижают концентрацию софосбувира в плазме, что может привести к снижению терапевтического эффекта. Таким образом, софосбувир не следует назначать с индукторами Р- gp, такими, как рифампицин, карбамазепин, фенитоин или зверобой. Другие потенциальные взаимодействия могут возникать с рифабугином, рифапентином, и модафинилом. Никаких других сообщений о значительных лекарственных взаимодействиях не поступало в исследованиях с антиретровирусными препаратами, такими как эмтрицитабин, тенофовир, рилпривирин, эфавиренц, дарунавир/ритонавир и ралтегравир, как и нет никаких потенциальных лекарственных взаимодействий с другими антиретровирусными препаратами.

Схемы лечения на основе софосбувира противопоказаны пациентам, которые проходят лечение с антиаритмическим амиодароном из-за риска развития угрожающих жизни аритмий. Так, брадикардия наблюдалась в течение от нескольких часов до нескольких дней после начала приема препарата, но были отмечены случаи длительности брадикардии до 2 недель после начала лечения ВГС. Механизм взаимодействия и роль других препаратов (например, бета-блокаторы) до сих пор неясны, хотя были предложены ряд потенциальных механизмов, включая ингибирование гликопротеина-Р, белок-связывающее смещение и прямое воздействие софосбувира и / или других препаратов на кардиомиоциты или ионные каналы. Токсичность, вероятно, является результатом комбинации этих механизмов. В связи с длительным периодом полураспада амиодарона, взаимодействие возможно в течение нескольких месяцев после прекращения приема амиодарона. Если у пациента нет кардиостимулятора *in situ*, рекомендуется подождать три месяца с момента отмены амиодарона перед началом терапии на основе софосбувира. Софосбувир-содержащие схемы лечения также могут вызвать кардиотоксичность при отсутствии амиодарона, однако это утверждение остается спорным. При отсутствии конкретных данных о лекарственном взаимодействии, следует проявлять осторожность и с другими антиаритмическими, помимо амиодарона.

10.2. Софосбувир и ледипасвир

Ни софосбувир, ни ледипасвир не являются субстратами для транспортеров печеночного поглощения; GS-331007 не является субстратом для почечных транспортеров.

Софосбувир и ледипасвир доступны в сочетании фиксированной дозы двух препаратов, содержащих 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке. Рекомендуемая доза комбинации - одна таблетка, которая принимается перорально 1 раз в день независимо от приема пищи. Выделение неизмененного ледипасвира с желчью является основным путем вывода, а с мочой выводится незначительное его количество (примерно 1%), в то время как софосбувир выделяется в основном почками, как отмечалось выше. Средний период полувыведения софосбувира и преобладающего метаболита GS-331007 после введения софосбувира/ледипасвира был 0,5 и 27 ч соответственно. Ни софосбувир, ни ледипасвир не являются субстратами транспортеров печеночных накоплений; GS-331007 не является субстратом почечных транспортеров.

Экспозиция ледипасвира в плазме крови (AUC) была одинаковой у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и у пациентов в контрольной группе с нормальной функцией печени. Популяционный анализ фармакокинетики у ВГС-инфицированных пациентов показал, что цирроз печени (в том числе декомпенсированный цирроз) не имел клинически значимого влияния на воздействие ледипасвира.

Хотя никакой корректировки дозы софосбувира и ледипасвира не требуется для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью, безопасность комбинации софосбувир / ледипасвир не оценивалась у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа, появляется все больше доказательств приемлемого риска и пользы применения у таких пациентов. Что касается пациентов с нормальной функцией почек (СКФ >80 мл/мин/1,73 м²), значения AUC софосбувира были на 61%, 107% и 171% выше у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, тогда как значения AUC GS-331007 были на 55%, 88% и 451% выше, соответственно. Таким образом, коррекция дозы не требуется для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью, но в настоящее время не могут быть предоставлены рекомендации для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности. Для таких пациентов могут быть рекомендованы другие пан-генотипичные схемы лечения, не содержащие софосбувир.

Наиболее распространенными побочными реакциями этой комбинации были усталость и головная боль.

Поскольку комбинация содержит ледипасвир и софосбувир, любые взаимодействия, выявленные с отдельными препаратами, будут применяться к комбинации. Потенциальные (ограниченные) взаимодействия с софосбувиром были изложены ранее. Так как ледипасвир и софосбувир транспортируются Р-гликопротеином и протеином резистентности рака молочной железы (BCRP), какие-либо совместно вводимые препараты, являющиеся сильнодействующими индукторами Р-гр, снизят не только концентрацию в плазме крови софосбувира, но и ледипасвира, что приведет к уменьшению терапевтического эффекта. Хотя совместный прием с препаратами, ингибирующими Р-GP и/или BCRP может увеличить воздействие софосбувира и ледипасвира, клинические последствия маловероятны.

Ледипасвир может также быть причиной взаимодействий путем блокировки

ингибирование P- gp и / или BCRP, при этом ледипасвир может повысить кишечную абсорбцию совместно вводимых препаратов. Таким образом, необходимо проявлять осторожность с хорошо изученными P- gp субстратами, такими как дигоксин и дабигатран, а также вероятно с другими препаратами, которые, в частности, транспортируются этими белками (например, алискирен, амлодипин, бупренорфин, карведилол, циклоспорин).

Совместный прием амиодарона с софосбувиром / ледипасвиром противопоказан из-за серьезного риска симптоматической или даже смертельной брадикардии или асистолии (см. выше), механизм взаимодействия неизвестен. Также не рекомендуется использование розувастатина (считается, из-за ингибирования полипептида, транспортирующего органические анионы (ОАТР) ледипасвиром) и нельзя исключать взаимодействие с другими статинами. Важно внимательно следить за побочными реакциями статинов. Так как растворимость ледипасвира уменьшается с ростом pH, то препараты, повышающие pH в желудке (антациды, антагонисты H₂- рецепторов, блокаторы протонного насоса), могут снизить концентрацию ледипасвира.

Антагонисты H₂-рецепторов могут приниматься одновременно или через 12 ч в дозе, не превышающей 40 мг фамотидина, а блокаторы протонного насоса одновременно в дозе, сравнимой с 20 мг омепразола. Реальные данные предложили несколько уменьшенную частоту УВО у пациентов, получающих высокие дозы блокаторов протонного насоса, поэтому необходимо соблюдать осторожность в применении подобных препаратов у больных, которые лечатся софосбувиром и ледипасвиром [63].

Таблица 5. Эквивалентность дозировок среди ингибиторов протонной помпы и H₂-антагонистов

Группа препаратов	Препарат	Дозировка
Ингибиторы протонной помпы (омепразол в дозе, эквивалентной 20 мг один раз в день)	Омепразол	20 мг один раз в день
	Лансопразол	30 мг один раз в день
	Эзомепразол	20 мг один раз в день
	Пантопразол	40 мг один раз в день
	Рабепразол	20 мг один раз в день
H ₂ -антагонисты (в дозе, эквивалентной 20 мг фамотидина два раза в день)	Фамотидин	20 мг дважды в день
	Ранитидин	150 мг дважды в день
	Циметидин	300 мг три-четыре раза в день
	Низатидин	150 мг дважды в день

Софосбувир можно принимать со всеми антиретровирусными препаратами. Однако, в связи с увеличением концентрации тенофовира, когда фармакокинетический усилитель (ритонавир или кобицистат) присутствует в антиретровирусной терапии, эти комбинации (т.е. атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, элвитегравир/кобици-стат, дарунавир/кобицистат, все в сочетании с тенофовир дизопроксил фумарат/эмтрицитабином) следует использовать с осторожностью, с частым мониторингом функции почек, если другие варианты недоступны. Взаимодействие не смягчается варьирующимся приемом препарата через 12 часов. Концентрация Тенофовира также увеличивается при схемах лечения препаратами, содержащими эфавиренц, поэтому требуется осторожность при лечении. Недавнее одобрение тенофовир алафенамида (TAF) дает значительно сниженную концентрацию тенофовира в плазме крови, что уменьшает опасения о взаимодействии, приводящем к увеличению воздействия тенофовира.

10.3. Софосбувир и велпатасвир

Софосбувир и велпатасвир доступны в сочетании с фиксированной дозой двух препаратов, содержащих 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира в одной таблетке. Рекомендуемая доза - одна таблетка перорально 1 раз в день независимо от приема пищи.

Велпатасвир метаболизируется *in vitro* изоферментами CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Однако, из-за медленного метаболизма, подавляющее большинство препарата в плазме крови является исходной субстанцией препарата. Важно отметить, что велпатасвир транспортируется Р-гликопротеином и белком резистентности рака молочной железы (BCRP) и, в ограниченной степени, органическим анионом, транспортирующим полипептид (OATP) OATP1B1. Выделение исходного препарата с желчью является основным путем. Средний период полувыведения велпатасвира после употребления софосбувира/велпатасвира был приблизительно 15 ч.

Экспозиция велпатасвира в плазме крови (AUC) была одинаковой у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени и у пациентов в контрольной группе с нормальной функцией печени. Популяционный анализ фармакокинетики у ВГС-инфицированных пациентов показал, что цирроз печени (в том числе декомпенсированный цирроз) не имел клинически значимого влияния на воздействие велпатасвира. Была изучена фармакокинетика велпатасвира у ВГС-отрицательных пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²).

По отношению к лицам с нормальной функцией почек, AUC велпатасвира была на 50% выше, и это не считалось клинически значимым.

Оценка безопасности софосбувира и велпатасвира была основана на финальных данных исследований III фазы. Наиболее распространенными побочными реакциями были головная боль, усталость и тошнота, при аналогичной частоте для пациентов, получавших плацебо. Из-за фармакокинетического профиля велпатасвира, есть некоторые противопоказания к приему сопутствующих препаратов. Препараты, являющиеся мощными Р- гр или CYP стимуляторами, (такие как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин или зверобой), противопоказаны, в связи с уменьшением воздействия софосбувира и/или велпатасвира с возможной потерей в эффективности. Однако, существуют также препараты, являющиеся умеренными Р- гр или CYP стимуляторами (такие как модафинил), которые могут снизить воздействие велпатасвира. В настоящее время, эта комбинация не рекомендуется к использованию с такими препаратами.

Как и в случае с ледипасвиром, имеются беспокойства, касающиеся ингибирования Р-гр и/или BCRP велпатасвиром, из-за чего увеличивается воздействие сопутствующего препарата - субстрата этих транспортеров. Текущее представление заключается в том, что софосбувир/ велпатасвир могут быть введены совместно с Р-гр, BCRP, OATP и CYP, но необходима осторожность при приеме сопутствующих препаратов с узким терапевтическим окном, в которых увеличение воздействия может иметь клинические последствия. Цветовые обозначения для софосбувира/велпатасвира в таблицах 4А - 4F отражают это (напр., дигоксин, дабигатран, тикагрелор, карведилол, амлодипин, дилтиазем, алискирен).

Как и ледипасвир, растворимость велпатасвира уменьшается при увеличении рН. Поэтому важно быть в курсе рекомендаций, касающихся совместного приема антацидов, антагонистов H₂-рецепторов и ингибиторов протонной помпы. Для большинства пациентов, следует избегать применения ингибиторов протонной помпы во время лечения софосбувиром/велпатасвиром.

Если это считается необходимым, софосбувир/велпатасвир следует назначать с приемом пищи и принимать за 4 часа до приема ингибитора протонной помпы при максимальной дозе, сопоставимой с дозой омепразола 20 мг (табл. 5).

ВИЧ-ВГС коинфицированным пациентам можно принимать софосбувир/велпатасвир совместно с большинством антиретровирусных препаратов, за исключением индуцирующих препаратов эфавиренз, этравирин и невирапин. Эфавиренц вызывает снижение эффективности велпатасвира на 50%. Софосбувир / велпатасвир также увеличивает воздействие тенофовира за счет ингибирования Р-gp. Это означает, что пациентам со схемами лечения, содержащими тенофовир дизопроксил фумарат, нужно будет проходить мониторинг на почечные осложнения.

10.4. Софосбувир, велпатасвир и воксилапревир

Софосбувир, велпатасвир и воксилапревир выпускаются в виде тройной лекарственной комбинации с фиксированной дозой, содержащей 400 мг софосбувира, 100 мг велпатасвира и 100 мг воксилапревира в одной таблетке. Рекомендуемая доза: одна таблетка внутрь один раз в день с едой, так как плазменная экспозиция (AUC) и максимальная концентрация (C_{max}) воксилапревира повышались от 112% до 435%, и от 147% до 680% соответственно в присутствии еды.

Конкретные фармакокинетические данные, связанные с софосбувиром и велпатасвиром, описаны в предыдущих разделах. Воксилапревир метаболизируется *in vitro* посредством CYP3A4, с подавляющим преобладанием в плазме исходного препарата. Велпатасвир и воксилапревир транспортируются Р-гликопротеином, белком резистентности рака молочной железы (BCRP), OATP1B1 и OATP1B3. Билиарная экскреция родительского препарата является основным путем выведения воксилапревира. Средний период полувыведения воксилапревира после употребления софосбувира / велпатасвира / воксилапревира был приблизительно 33 ч.

Популяционный фармакокинетический анализ воксилапревира у пациентов, инфицированных ВГС, показал, что у пациентов с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом была на 73% более высокая экспозиция (AUC) воксилапревира, чем у пациентов без цирроза. Таким образом, для пациентов с компенсированным циррозом печени не требуется коррекция дозы софосбувира, велпатасвира и воксилапревира. Фармакокинетика однократного ввода воксилапревира также изучалась у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью В и С, соответственно). По отношению к пациентам с нормальной печеночной функцией, AUC воксилапревира была в 3 раза и в 5 раз выше у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью, соответственно. Таким образом, комбинация софосбувира, велпатасвира и воксилапревира не рекомендуется пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд- Пью В) и противопоказана пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью С).

Фармакокинетика воксилапревира была изучена у ВГС-отрицательных пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²). По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, AUC воксилапревира была на 71% выше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, что не было признано клинически значимым.

Данные по безопасности софосбувира /велпатасвира / воксилапревира были основаны на данных клинических испытаний фаз II и III. Наиболее распространенными побочными явлениями были головная боль, диарея и тошнота. Риск развития желудочно-кишечных

побочных эффектов выше, чем при комбинации софосбувира и велпатасвира без воксилапревира.

Поскольку велпатасвир и воксилапревир являются ингибиторами Р-гликопротеина (Р-рр), ВСRР, ОАТР1В1 и ОАТР1В3, совместное применение софосбувира, велпатасвира и воксилапревира с лекарственными средствами, которые являются субстратами этих транспортеров, может увеличить воздействие дополнительных препаратов. Это значит что те препараты, для которых их концентрация в плазме связана с серьезными нежелательными эффектами, - противопоказаны, другие могут требовать регулировки дозы или дополнительного контроля. Розувастатин противопоказан из-за 19-кратного увеличения АUC статина. Поскольку, вероятно, данный эффект относится к транспортеру ВСRР, не рекомендованы другие препараты, являющиеся субстратом ВСRР, включая метотрексат, митоксантрон, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, сульфасалазин и топотекан. Дабигатран также противопоказан из-за почти трехкратного увеличения АUC. Это связано ингибированием Р-рр софосбувиром и велпатасвиром. Для других субстратов Р-рр может потребоваться корректировка дозировки или контроль увеличения АUC, включая дигоксин, тикагрелор, карведилол, дилтиазем. Аналогичная осторожность требуется с ингибиторами ОАТР1В, такими как циклоспорин, так как АUC воксилапревира в плазме увеличивается в 19 раз с субстратами ОАТР1В, такими как эдоксабан, так как ожидается, что ингибирование воксилапревира увеличит экспозицию ингибиторов фактора Ха. Ни одна из этих комбинаций не рекомендуется.

Одновременное использование с лекарственными средствами, которые являются сильными Р-рр и/или сильными индукторами СYP, такими как рифампицин, рифабутин, зверобой, карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин, противопоказано из-за снижения воздействия софосбувира, велпатасвира и / или воксилапревира с потенциальной потерей эффективности. Однако и умеренные индукторы Р-рр или СYP (такие как модафинил, эфавиренц, окскарбазепин и другие), которые могут также уменьшить экспозицию данного препарата, в настоящее время не рекомендованы.

Женщинам детородного возраста совместное использование контрацепции, содержащей этинилэстрадиол, противопоказано из-за риска повышения АЛТ. Допускается использование противозачаточных средств, содержащих прогестоген.

Растворимость велпатасвира уменьшается по мере увеличения рН. Поэтому важно ознакомиться с рекомендациями относительно совместного введения антацидов, Н2-рецептора антагонистов и ингибиторов протонной помпы. Ингибиторы протонной помпы могут применяться с софосбувиром /велпатасвиром / воксилапревиром в дозировке, не превышающей аналогичную дозировку омепразола 20 мг (см. табл. 5). Софосбувир /велпатасвир / воксилапревир следует принимать с пищей за 4 часа до приёма ингибитора протонной помпы, если это возможно.

У пациентов с коинфекцией ВИЧ + HCV, софосбувир / велпатасвир / воксилапревир не рекомендуется применять с индуцирующими препаратами эфавиренз, этравирин и невирапин, а также с ингибиторами протеазы атазанавир / ритонавир и лопинавир / ритонавир. Необходимо соблюдать осторожность при приёме дважды в день: дарунавир / ритонавир, дарунавир / кобицистат и атазанавир / кобицистат, так как нет данных по совместному приёму этих препаратов. Эфавиренц вызывает 50% снижение экспозиции велпатасвира, а атазанавир вызывает 4-кратное увеличение АUC воксилапревира. Софосбувир / велпатасвир / воксилапревир также увеличивает экспозицию тенофовира путем блокировки Р-рр. Это значит, что пациенты с режимом, содержащим TDF необходимо контролировать побочные эффекты, относящиеся к функции почек и ренальные неблагоприятные случаи.

10.5. Паритапревир, омбитасвир и дасабувир, усиленные ритонавиром

Паритапревир является ингибитором протеазы, который метаболизируется в первую очередь СYP3A4 и применяется с низкой дозой ингибитора СYP3A ритонавир в качестве фармакокинетического усилителя. Это позволяет принимать препарат 1 раз в день в более низкой дозировке, чем требовалось бы без ритонавира. Омбитасвир является блокатором NS5A, назначается в фиксированной дозировке в комбинации с паритапревиром / ритонавиром.

Рекомендуемая доза этой комбинации - 2 таблетки ритонавира / паритапревира / омбитасвира (50 мг/75 мг/12,5 мг на таблетку) перорально 1 раз в день с пищей. Дасабувир является нуклеозидным блокатором РНК-зависимой полимеразы ВГС, поставляется в форме таблеток по 250 мг и применяется 2 раза в день в сочетании с ритонавиром/паритапревиром/омбитасвиром у пациентов с генотипом 1.

Паритапревир выводится преимущественно с фекалиями. Омбитасвир показывает линейную кинетику и преимущественно выводится с калом. Дасабувир метаболизируется в печени, и его преобладающий метаболит выводится в основном с желчью и фекалиями с минимальным почечным клиренсом.

Фармакокинетические результаты исследования печеночной недостаточности показали, что у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс Чайлд-Пью С) АUC паритапревира возрастала в 9,5 раза, в то время как омбитасвира - снижалась на 54%, а дасабувира - увеличилась в 3,3 раза. Для больных с циррозом класса В Чайлд-Пью наблюдалось увеличение экспозиции паритапревира на 62% при снижении омбитасвира на 30%. В результате не требуется коррекция дозы для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс Чайлд-Пью А), но комбинация паритапревира, омбитасвира с или без дасабувира, усиленного ритонавиром, не рекомендуется для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (Класс В) и противопоказана пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (Класс С).

АUC паритапревира увеличилась на 45% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин), в отличие от 114% - для ритонавира и 50% - дасабувира. В настоящее время не требуется корректировка дозировки у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью. Паритапревир, омбитасвир и дасабувир также можно использовать при диализе.

В сообщениях о наиболее распространенных побочных эффектах, относящихся к комбинации паритапревира, омбитасвира и дасабувира, усиленных ритонавиром, говорилось об утомляемости и тошноте.

Паритапревир главным образом метаболизируется СYP3A4, тогда как дасабувир в первую очередь метаболизируется СYP2C8, а омбитасвир подвергается гидролизу. Тем не менее, как и омбитасвир, дасабувир может метаболизироваться СYP3A4. Транспортёры, по-видимому, играют важную роль в метаболизме этих препаратов, где паритапревир ингибирует OATP1B1/B3, P-GP и BCRP. Дасабувир и ритонавир могут также ингибировать P-GP и BCRP. Учитывая метаболический профиль препаратов и присутствие ритонавира, существует потенциал для многих лекарственных взаимодействий. Важно учитывать профиль лекарственного взаимодействия соединений в виде комбинации (с или без дасабувира), потому что сами препараты взаимодействуют друг на друга.

Ритонавир является сильным ингибитором СYP3A4; таким образом, совместное применение с препаратами, метаболизируемыми этим ферментом, может привести к значительному увеличению концентрации в плазме крови. Ряд препаратов

противопоказан, потому что повышенные концентрации в плазме могут привести к серьезным неблагоприятным событиям: альфузозин, амиодарон, астемизол, терфенадин, цизаприд, производные спорыньи, Ловастатин, Симвастатин, Аторвастатин, пероральный мидазолам, триазолам, кветиапин, хинидин, сальметерол, силденафил, применяемые при легочной артериальной гипертензии. Также противопоказаны индукторы ферментов, которые могут поставить под угрозу вирусологическую эффективность, например карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, зверобой, энзалутамид и блокаторы ферментов, которые могли бы увеличить концентрацию паритапревира, например азольные фунгициды, некоторые макролидные антибиотики.

Помимо противопоказаний, есть и другие препараты, где необходимо проявлять осторожность и может возникнуть необходимость корректировки дозы, изменения времени введения или дополнительного мониторинга. Лекарственные взаимодействия необходимо тщательно учитывать в случае сопутствующей ВИЧ-инфекции. Атазанавир и дарунавир должны приниматься без ритонавира и других блокаторов протеазы. Эфавиренц, этравирин и невирапин противопоказаны, рилпивирин следует применять с осторожностью с повторным ЭКГ - контролем.

Экспозиция ралтегравира и долутегравира может увеличиться, но это не связано с вопросами безопасности. Кобицистат-содержащие схемы лечения не следует использовать из-за дополнительного усиливающего эффекта.

10.6. Гразопревир и элбасвир

Гразопревир и элбасвир доступны в фиксированной дозе двух препаратов, содержащих 100 мг гразопревира и 50 мг элбасвира в одной таблетке. Рекомендуемая доза комбинации - одна таблетка перорально 1 раз в день независимо от приема пищи.

Гразопревир и элбасвир частично метаболизируются CYP3A4, но в плазме крови не обнаруживаются циркулирующие метаболиты. Основной путь выведения - с желчью и калом, <1% экскретируется с мочой в виде восстановленных продуктов. Гразопревир транспортируется Р-гр и OATP1B1, в то время как элбасвир является субстратом Р-гр. Как элбасвир (>99.9%), так и гразопревир (98.8%) активно связываются с белками плазмы. Конечный период полувыведения составляет примерно 24 и 31 час, соответственно.

Фармакокинетические результаты исследования печеночной недостаточности у неинфицированных ВГС пациентов продемонстрировали снижение AUC элбасвира у больных с циррозом класса Чайлд-Пью А (40%), Чайлд-Пью В (28%) и Чайлд-Пью С (12%). Экспозиция гразопревира, напротив, - увеличилась у больных с циррозом класса Чайлд-Пью А (70%), Чайлд-Пью В (5-кратное) и Чайлд-Пью С (12-кратное). На основании этих данных имеются противопоказания при применении элбасвира / гразопревира у больных с умеренной (класс Чайлд-Пью В) или тяжелой (Чайлд-Пью С) печеночной недостаточностью.

Не требуется коррекция дозы у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (включая пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе). Увеличение экспозиции элбасвира (65%) и гразопревира (86%) у субъектов, неинфицированных ВГС, с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² не считается клинически значимой.

Безопасность элбасвира / гразопревира основана на клинических исследованиях фазы II и

III, самыми частыми побочными эффектами назывались усталость и головная боль. В редких случаях (0.8%) отмечалось существенное повышение уровня АЛТ, немного чаще у женщин, азиатов и пожилых пациентов. Менее 1% пациентов, получавших элбасвир / grazoprevir с или без рибавирином, прекратили лечение из-за побочных эффектов.

Так как элбасвир и grazoprevir являются субстратами CYP3A и P-gp, индукторы этих белков, такие как эфавиренз, этравирин, фенитоин, карбамазепин, бозентан, модафинил и зверобой, могут вызвать заметное снижение содержания в плазме крови обоих препаратов, и поэтому противопоказаны. Сильные ингибиторы CYP3A (например, сильные ингибиторы протеазы, азольные фунгициды), которые могут заметно увеличить концентрацию в плазме крови, либо противопоказаны, либо не рекомендуются. В дополнение к ингибированию CYP3A, концентрация grazoprevira в плазме крови также может быть заметно увеличена ингибиторами OATP1B1 (в том числе сильными ингибиторами протеазы, кобицистатом, циклоспорином, разовой дозой рифампицина). Тем не менее, средства, снижающие кислотность, не дают никакого эффекта при абсорбции обоих препаратов.

Способность grazoprevira / элбасвира к взаимодействию с другими препаратами является относительно низкой, хотя grazoprevir является слабым ингибитором CYP3A (примерно 30%-ное увеличение экспозиции мидазолама), а элбасвир является слабым ингибитором P-gp.

Необходимо проявлять осторожность при совместном введении препаратов, использующих изоферменты CYP3A и P-gp (например, такролимус, некоторые статины, дабигатран, тикагрелор), при этом могут быть необходимы дополнительные наблюдения, снижение дозы и/или ЭКГ- контроль.

На основании вышеизложенных выводов, существуют ограничения при применении антиретровирусных препаратов совместно с элбасвиром / grazoprevиром. В настоящее время можно использовать антиретровирусные препараты, являющиеся нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы: абакавир, ламивудин, тенофовир (либо в виде тенофовира дизопроксил фумарат, либо тенофовира алафенамид), эмтрицитабин, рилпивирин, ралтегравир, долутегравир и маравирок (Таблица 4А).

10.7. Глекапревир и пибрентасвир

Глекапревир и пибрентасвир доступны в фиксированной дозировке комбинации 100 mg глекапревир и 40 mg пибрентасвир. Рекомендуются доза составляет три таблетки перорально один раз в день с пищей, поскольку экспозиция глекапревир в плазме увеличивается на 83% - 163% в присутствии пищи по сравнению с приёмом натощак.

Билиарная экскреция является основным путем элиминации глекапревир и пибрентасвира. Период полураспада глекапревир и пибрентасвира составляет приблизительно 6 и 23 часа соответственно.

Фармакокинетический анализ популяции у пациентов с HCV-инфекцией показал, что после введения глекапревир / пибрентасвира у лиц, инфицированных HCV с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью), экспозиция глекапревир была примерно в 2 раза выше, тогда как воздействие пибрентасвира было аналогичным с пациентами без цирроза. По сравнению с пациентами с нормальной печеночной функцией, AUC глекапревир была на 33% выше у пациентов с компенсированным циррозом (Класс А по Чайлд-Пью), на 100% выше у лиц с умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью В), и увеличилась до 11 раз у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью С). Таким образом, глекапревир и

пибрентасвир противопоказаны пациентам с циррозом класса Чайлд-Пью В или С.

Применение глекапревира и пибрентасвира изучали у HCV-отрицательных лиц с легкой, умеренной, тяжелой или терминальной стадией почечной недостаточности, не находящихся на диализе, по сравнению с субъектами с нормальной почечной функции. AUC была увеличена менее чем у 56% пациентов, что не было клинически значимым. AUC глекапревира и пибрентасвира была схожа у пациентов на диализе и без него.

Безопасность глекапревира и пибрентасвира была оценена в клинических испытаниях фаз II и III. Головная боль и усталость были наиболее частыми неблагоприятными событиями.

Глекапревир и пибрентасвир являются ингибиторами P-gp, BCRP и OATP1B1 и OATP1B3. Совместное применение может увеличивать экспозицию препаратов, являющихся субстратами P- gp (например, этексилат дабигатрана, применение которого противопоказано из-за увеличения в 2,4 раза при воздействии дабигатрана), BCRP (например, розувастатин, который требует снижения дозы), или OATP1B1 / 3 (например, аторвастатин или симвастатина, которые противопоказаны).

Для других субстратов P-gp, BCRP или OATP1B1 / 3, должна рассматриваться корректировка дозы.

Концентрации глекапревира и пибрентасвира могут быть уменьшены мощными индукторами P-gp и CYP3A, такими как рифампицин, карбамазепин, зверобой или фенитоин, что приводит к уменьшению терапевтического эффекта или отсутствием вирусологического ответа. Совместное введение с этими или другими мощными индукторами P-gp противопоказано. Аналогичный эффект возможен при применении умеренных индукторов, таких как окскарбазепин и эсликарбазепин, и совместное введение с этими препаратами не рекомендуются. Лекарства, которые ингибируют Pgp и BCRP могут увеличить экспозицию глекапревира и пибрентасвира. Аналогично ингибиторы OATP1B1 / 3, такие как циклоспорин, дарунавир и лопинавир, также может увеличить концентрацию глекапревира.

Потенциальное влияние глекапревира и пибрентасвира на другие лекарства относительно низкое, хотя глекапревир является слабым ингибитором CYP3A (приблизительно 27% увеличение экспозиции мидазолама). При совместном приёме необходимо проявлять некоторую осторожность относительно препаратов, использующих изоферменты CYP3A (например, такролимус) или препаратов с широким спектром, таких как кветиапин, при этом может потребоваться дополнительный мониторинг, снижение дозы и / или ЭКГ-контроль.

Женщинам детородного возраста, совместное использование контрацепции, содержащей этинилэстрадиол, противопоказано из-за риска повышения АЛТ. Допускается использование противозачаточных средств, содержащих прогестоген.

Как и других ППД, растворимость глекапревира уменьшается с увеличением pH. Стах глекапревира уменьшается в среднем на 64% при совместном введении с омепразолом в дозировке 40 мг. В инструкции указано, что не рекомендуется изменять дозу. Однако, назначение дозировки омепразола не менее 40 мг или эквивалентной ей (см. табл. 5) с глекапревиром и пибрентасвиром не изучено и может привести к большему снижению концентрации глекапревира.

У пациентов с коинфекцией ВИЧ + HCV из-за механизмов, описанных выше, глекапревир / пибрентасвир противопоказан с атазанавир-содержащими режимами и не рекомендуется с другими ингибиторами протеазы ВИЧ. Аналогично, нуклеозидные

ингибиторы обратной транскриптазы эфавиренц, этравирин и невирапин не рекомендуется принимать из-за ожидаемого снижения AUC глекапревира / пибрентасвира. Остальные антиретровирусные препараты можно принимать совместно, включая кобицистат при использовании с ингибитором интегразы элвитегравир.

10.8. Софосбувир и даклатасвир

Софосбувир и даклатасвир доступны в сочетании с фиксированной дозой двух препаратов, содержащих 400 мг софосбувира и 60 мг даклатасвира в одной таблетке. Или в таблетках по отдельности каждый препарат. Рекомендуемая доза – 400 мг софосбувира и 60 мг даклатасвира перорально 1 раз в день независимо от приема пищи.

Даклатасвир следует принимать в дозе 60 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки или, при необходимости коррекции дозы, 30 мг 1 раз в сутки. Примерно 90 % даклатасвира выводятся с калом (половина — в неизменном виде), менее 10 % препарата выделяются с мочой (преимущественно в неизменном виде). Фармакокинетика даклатасвира у HCV-негативных лиц с печеночной недостаточностью легкой (класс А по шкале Чайлда—Пью), средней (класс В) и тяжелой (класс С) степени указывает на то, что при печеночной недостаточности системное воздействие даклатасвира (свободного и связанного с белком) снижено. В то же время печеночная недостаточность не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию свободного даклатасвира. Таким образом, пациентам с печеночной недостаточностью легкой (класс А по шкале Чайлда—Пью), средней (класс В) и тяжелой (класс С) степени коррекция дозы даклатасвира не требуется. Изучена фармакокинетика даклатасвира у пациентов с почечной недостаточностью без гепатита С после однократного перорального приема 60 мг. Показатель AUC, рассчитанный для несвязанного даклатасвира, у лиц с клиренсом креатинина 60, 30 и 15 мл/мин оказался соответственно на 18, 39 и 51 % выше, чем у лиц с нормальной функцией почек. У пациентов, нуждающихся в гемодиализе, отмечалось увеличение AUC даклатасвира на 27 %, несвязанного даклатасвира — на 20 % по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Таким образом, независимо от степени почечной недостаточности коррекция дозы даклатасвира не требуется. Среди побочных эффектов даклатасвира чаще всего отмечается утомляемость, головная боль и тошнота. Даклатасвир служит субстратом для CYP3A, а также субстратом и ингибитором P-гр. Кроме того, он является ингибитором OATP1B1 и BCRP. Совместное назначение даклатасвира с препаратами, которые сильно индуцируют CYP3A4 и P-гр, вследствие чего снижают концентрацию даклатасвира, противопоказано. К ним относятся противосудорожные препараты (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин, фенобарбитал), антимикобактериальные препараты (рифампицин, рифабутин, рифапентин), дексаметазон системного действия и зверобой. Сильные ингибиторы CYP3A4 повышают уровень даклатасвира в плазме, вследствие чего рекомендуется коррекция дозы даклатасвира. Если пациент получает антиретровирусную терапию с использованием схем с атазанавиром/ ритонавиром и кобицистатом, дозу даклатасвира следует снизить до 30 мг 1 раз в сутки. При использовании дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира, как показывают результаты недавно выполненных исследований, коррекция дозы даклатасвира не требуется. В исследовании ALLY-2 участвовали ВИЧ-коинфицированные пациенты, получавшие софосбувир и даклатасвир. Установлено, что у больных, которым доза даклатасвира была снижена до 30 мг (на основании исходных данных исследования атазанавира/ритонавира), наблюдалась более низкая частота УВО12, особенно в группе 8-недельной терапии. Это свидетельствует о необходимости применения стандартных доз даклатасвира у пациентов, получающих усиленный ингибитор протеазы. При сочетании с эфавирензом (индуктором микросомальных ферментов печени) рекомендуется увеличить дозу даклатасвира до 90

мг. Из-за недостаточного объема данных нельзя дать аналогичную рекомендацию в случаях применения этравирин и невирапина, также являющихся индукторами микросомальных ферментов печени. Не установлено лекарственного взаимодействия даклатавира с тенофовиром, эмтрицитабином, абакавиром, ламивудином, зидовудином, ставудином, рилпивирин, ралтегравиром, долутегравиром или маравироком. Дозу даклатавира также следует снизить до 30 мг при сочетании с антибактериальными (кларитромицин, телитромицин, эритромицин) и противогрибковыми (кетоназол, итраконазол, позаконазол и вориконазол) средствами. Проведены клинические исследования с применением препаратов, подавляющих кислотность желудочного сока (фамотидин, омепразол), эсциталопрама, пероральных контрацептивов без коррекции дозы даклатавира или принимаемых с ним препаратов. Тем не менее, поскольку даклатавир ингибирует многие транспортные белки, при его использовании совместно с дабигатраном, дигоксином и другими субстратами P-gp необходимо контролировать возможные проявления соответствующих лекарственных взаимодействий.

К наиболее распространенным побочным эффектам комбинации даклатавир + софосбувир относятся утомляемость, головная боль, тошнота

Рекомендации

Возможны многочисленные и комплексные лекарственные взаимодействия ППД с другими препаратами. Таким образом, требуется тщательная оценка риска взаимодействия до начала терапии и перед приемом сопутствующих лекарств во время лечения для всех пациентов, проходящих лечение ППД, основываясь на инструкции каждого препарата (сводные данные о ключевых взаимодействиях можно найти в таблицах 4A-G в этом документе; ключевой интернет ресурс - www.hep-druginteractions.org, где рекомендации регулярно обновляются) (A1).

Лекарственные взаимодействия являются ключевым фактором при лечении ВИЧ + HCV инфицированных пациентов, и пристальное внимание должно быть уделено противовирусным препаратам, которые противопоказаны, не рекомендуется или требует корректировки дозы с конкретными препаратами (A1).

Пациенты должны быть осведомлены о важности приверженности к терапии, следуя рекомендациям по дозировке и сообщать об использовании других предписанных препаратов, безрецептурных лекарств, препаратов, приобретенных через интернет и психоактивных веществ (A1).

11. Лечение хронического гепатита С, в том числе больных без цирроза и пациентов с компенсированным (класс А Чайлд-Пью) циррозом

В 2018 году и далее, схемы лечения без интерферона (IFN) и без рибавирина являются самыми лучшими вариантами для не получавших ранее лечение («наивных») пациентов без цирроза, с компенсированным (Чайлд-Пью класс А) и декомпенсированным заболеванием печени (Чайлд-Пью класса В и С), а также прошедших лечение больных (которые ранее лечились пегинтерфероном-альфа и рибавирином, пегинтерфероном-альфа, рибавирином и софосбувиром), благодаря их вирусологической эффективности,

простоты использования и переносимости.

Показания зависят от генотипа / подтипа ВГС, степени тяжести заболевания печени, и / или предшествующей терапии. Показания аналогичны для пациентов с ВГС-моноинфекцией и ВИЧ- коинфицированных пациентов. Тем не менее, для последних может понадобиться изменение лечения или корректировка дозировки в связи с лекарственными взаимодействиями (см. выше Таблица 4А).

Комбинированные безынтерфероновые схемы, представляющие эффективные в отношении определённого генотипа / подтипа, представлены в таблице 6. Общая сводка по схемам лечения представлена в таблицах 7 и 8 для пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным (класс А Чайлд-Пью) циррозом, соответственно. В таблицах сначала идут пан-генотипические комбинации (эффективные в отношении всех генотипов, прим. ред.), за которыми следуют специфические для генотипа комбинации (сначала софосбувир-содержащие, затем - без софосбувира).

Рекомендации

Безынтерфероновые, не содержащие рибавирин схемы на основе ППД, должны использоваться у пациентов с HCV-инфекцией без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью), включая «наивных пациентов» (определяемых как пациенты, которые никогда не лечились по поводу HCV-инфекции) и «пациентов, прошедших лечение» (определяемых как пациенты, которые ранее получали пегинтерферон-альфа и рибавирин, или пегинтерферон-альфа, рибавирин и софосбувир, или софосбувир и рибавирин), из-за их вирусологической эффективности, простоты использования, безопасности и переносимости (A1)

Для пациентов с ВИЧ-коинфекцией следует использовать те же безынтерфероновые и безрибавириновые схемы лечения, как у пациентов без ВИЧ-инфекции, так как вирусологические результаты терапии идентичны. Изменения в лечении или корректировки дозы должны проводиться в случае взаимодействия с антиретровирусными препаратами (A1).

По возможности (одинаковая продолжительность лечения, эквивалентные скорости УВО), комбинированные схемы, содержащие два препарата, предпочтительнее тройных комбинированных режимов для минимизации риска побочных эффектов и лекарственных взаимодействий (B1).

Таблица 6. Схемы комбинированной терапии без рибавирина, не содержащие IFN-а, для наивных пациентов (пациенты, которые никогда не лечились от инфекции HCV), и пациентов, прошедших лечение (пациенты, которые ранее получали пегилированный IFN-а, также рибавирин, пегилированный IFN-а, рибавирин и софосбувир или софосбувир и рибавирин), без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А по Чайлд-Пью), рекомендованные для каждого генотипа / подтипа HCV в 2018 году и далее.

Генотип	Софосбувир / велпатасвир	глекапревир / пибрентасвир	софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир	Софосбувир / ледипасвир	гразопревир / элбасвир	паритапревир, усиленный ритонавиром + омбитасвир и дасабувир
Генотип 1a	Да	Да	Нет*	Да ^a	Да ^b	Нет
Генотип 1b	Да	Да	Нет*	Да	Да	Да
Генотип 2	Да	Да	Нет*	Нет	Нет	Нет
Генотип 3	Да ^c	Да	Да ^d	Нет	Нет	Нет
Генотип 4	Да	Да	Нет*	Да ^a	Да ^e	Нет
Генотип 5	Да	Да	Нет*	Да ^a	Нет	Нет
Генотип 6	Да	Да	Нет*	Да ^a	Нет	Нет

*Тройная комбинированная терапия эффективна, но не целесообразна из-за эффективности двойных комбинированных режимов.

^a Лечение пациентов без цирроза или с компенсированным (Класс А Чайлд-Пью) циррозом.

^b Лечение - наивные и леченые больные без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А Чайлд-Пью) с уровнем РНК HCV $\leq 800\ 000$ МЕ / мл ($5,9 \log_{10}$ МЕ / мл).

^c Лечение - наивные и леченые пациенты без цирроза.

^d Лечение - наивные и леченые пациенты с компенсированным (класс А Чайлд-Пью) циррозом.

^e Лечение пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А Чайлд-Пью) с уровнем РНК HCV $\leq 800\ 000$ МЕ / мл ($5,9 \log_{10}$ МЕ / мл).

Таблица 7. Рекомендации по лечению пациентов с HCV-моноинфекцией или HCV / ВИЧ-инфекцией с хроническим гепатитом С без цирроза, включая пациентов, не получавших лечение (пациенты, которые никогда не лечились от инфекции HCV), и пациентов, прошедших лечение (определяемых как пациентов, которые ранее получали пегилированный интерферон-альфа и рибавирин, пегилированный интерферон-альфа, рибавирин и софосбувир, или софосбувир и рибавирин).

Генотип	Предыдущее лечение	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	Нелеченые	12 Недель	8 Недель	Нет	8-12 Недель	12 Недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
	Леченые	12 Недель	8 Недель	Нет	Нет	12 Недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
1b	Нелеченые	12 Недель	8 Недель	Нет	8-12 Недель	8 Недель (F0-F2) 12 Недель (F3)	8 Недель (F0-F2) 12 Недель (F3)
	Леченые	12	8 Недель	Нет	12 Недель	12 Недель	12 Недель
2	Нелеченые	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет
	Леченые	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет
3	Нелеченые	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет
	Леченые	12	12	Нет	Нет	Нет	Нет
4	Нелеченые	12 Недель	8 Недель	Нет	12 Недель	12 Недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
	Леченые	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет
5	Нелеченые	12	8 Недель	Нет	12 Недель	Нет	Нет
	Леченые	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет
6	Нелеченые	12	8 Недель	Нет	12 Недель	Нет	Нет
	Леченые	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет

DSV - дасабувир; EBR - элбасвир; GLE - глекапревир; GZR - гразопревир; HCV RNA – вирусная нагрузка; OBV - омбитасвир; PIB - пибрентасвир; PTV - паритапревир; r - ритонавир; SOF - софосбувир; VEL - велпатасвир; VOX - воксилапревир.

Таблица 8. Рекомендации по лечению пациентов с HCV инфекцией или с коинфекцией HCV / ВИЧ с компенсированным циррозом (класс А Чайлд-Пью), включая пациентов, не принимающих лечение (пациенты, которые никогда не лечились от инфекции HCV) и ранее проходивших лечение (пациенты, которые ранее получали пегилированный интерферон-альфа и рибавирин, пегилированный интерферон- альфа, рибавирин и софосбувир, или софосбувир и рибавирин).

Генотип	Предыдущее лечение	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	12 недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	12 недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
1b	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	12 недель	12 недель
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	12 недель	12 недель
2	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет
3	Нелеченые	Нет	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет
	Леченые	Нет	16 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет
4	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	12 недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет
5	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	Нет	Нет
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет
6	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	Нет	Нет
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет

DSV - дасабувир; EBR - элбасвир; GLE - глекапревир; GZR - grazопревир; HCV RNA – вирусная нагрузка; OBV - омбитасвир; PIB - пибрентасвир; PTV - паритапревир; r - ритонавир; SOF - софосбувир; VEL - велпатасвир; VOX - воксилапревир.

11.1 Лечение инфекции ВГС генотипа 1a

На сегодняшний день доступны пять вариантов лечения для пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1a (см. таблицы 6 - 8).

- Софосбувир / велпатасвир
- Глекапревир / пибрентасвир
- Софосбувир / ледипасвир
- Гразопревир / элбасвир.
- Софосбувир / даклатасвир

Рекомендации

Следующие схемы рекомендуются для лечения пациентов, инфицированных генотипом 1a, в соответствии с приведенными выше рекомендациями (A1):

- комбинация фиксированной дозы софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в одной таблетке один раз в день;
- комбинация глекапревира в фиксированной дозе (300 мг) и пибрентасвира (120 мг) в трех таблетках, содержащих 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира один раз в день с пищей;
- комбинация фиксированной дозы софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке один раз в день;
- комбинация grazoprevira в фиксированной дозе (100 мг) и элбасвира (50 мг) в одной таблетке один раз в день.

Генотип 1a, пан-генотипическая схема (эффективная в отношении всех генотипов, прим. ред.)

Софосбувир / велпатасвир – лечение «наивных» и леченых ранее пациентов, инфицированных ВГС генотипом 1a, без цирроза или с компенсированным (класс А Чайлд-Пью) циррозом, комбинацией в фиксированных дозировках софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель (A1).

Комментарии: эта схема рекомендована по результатам III фазы исследования ASTRAL-1 у пациентов с ВГС первого генотипа (22% с циррозом, 66% нелеченых ранее, 34% ранее леченых, 44% из которых лечилисьППД) лечившихся фиксированной дозировкой комбинации софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель. УВО12 наблюдалось у 98% (206/210, из которых был один рецидив) пациентов, инфицированных генотипом 1a [67]. Эти результаты были подтверждены в многоцентровых исследованиях [68], [69].

В исследовании ASTRAL-5 у «наивных» и леченых пациентов с или без цирроза с генотипом 1a и инфицированных ВИЧ, частота УВО12 в таком же режиме была 95% (63/66; из которых было два рецидива) [70]. Тройная комбинация софосбувира, велпатасвира и воксилапревира, принимаемых в течение 8 недель, не продемонстрировала результатов, аналогичных схеме софосбувир / велпатасвир в течение 12 недель, в рамках III фазы исследования POLARIS-2, которая включала примерно 20% пациентов с циррозом и 25% леченых ранее пациентов. Частота УВО12 у пациентов, инфицированных генотипом 1a, составила 92% (155/169, из которых было 14 рецидивов) после 8 недель лечения софосбувиром / велпатасвиром / воксилапревиром и 99% (170/172; один рецидив) после 12 недель лечения софосбувиром / велпатасвиром [71]. Таким образом, тройная комбинация софосбувир / велпатасвир / воксилапревир в течение 8 недель не рекомендуется пациентам, инфицированным ВГС генотипом 1a.

Генотип 1a, пан-генотипическая схема: глекапревир / пибрентасвир

«Наивных» и проходивших ранее терапию пациентов, инфицированных ВГС генотипом 1a, без цирроза печени следует лечить комбинацией глекапревир / пибрентасвир в фиксированной дозе в течение 8 недель (A1).

«Наивных» и проходивших ранее терапию пациентов, инфицированных ВГС генотипом 1a, с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью) следует лечить комбинацией глекапревир / пибрентасвир в фиксированной дозе в течение 12 недель (A1).

Комментарии: эта рекомендация основана на результатах двух исследований III фазы у пациентов с генотипом ВГС 1а. В исследовании ENDURANCE-1 частота УВО12 составила 98% (150/152; один вирусологический прорыв, один неврологический отказ) у «наивных» и проходивших ранее терапию пациентов без цирроза, получавших 8 недель глекапревир / пибрентасвир, в том числе 13 пациентов с ВИЧ-коинфекцией [72]. Лечение «наивных» и проходивших ранее терапию пациентов, инфицированных ВГС генотипом 1а, с компенсированным циррозом печени, изучалось в исследовании EXPEDITION-1. Частота УВО12 составила 98% (47/48; один рецидив) после 12 недель терапии глекапревиром / пибрентасвиром [73].

Генотип 1а, специфическая к генотипу схема: софосбувир / ледипасвир

Пациентов с генотипом 1а и компенсированным циррозом (класса А по Чайлд-Пью) или без него, не получавших предварительного лечения, необходимо лечить комбинацией фиксированной дозы софосбувира и ледипасвира в течение 12 недель (A1).

Пациентов с генотипом 1а без цирроза, не получавших предварительного лечения, можно лечить комбинацией фиксированной дозы софосбувира и ледипасвира в течение 8 недель (B2).

Комбинация софосбувир и ледипасвир не рекомендуется для лечения пациентов, инфицированных генотипом 1а, получавших ранее лечение (B1).

Примечания: эти рекомендации основаны на результатах трех исследований Фазы III ION-1, ION-3 и ION-4 [74-77] и нескольких ретроспективных анализов обобщенных данных из фаз II и III клинических испытаний, представленных на международных медицинских конференциях или опубликованных в изданиях.

В ION-1 не получавшие предварительного лечения пациенты с генотипом 1А, в том числе около 15% с компенсированным циррозом, достигли уровня УВО12 в 98% (141/144, из них – один рецидив) случаев после 12 недель приема комбинации фиксированных доз софосбувира и ледипасвира [74]. Комплексный анализ «наивных» пациентов с генотипом 1а и компенсированным циррозом печени, получавших софосбувир / ледипасвир в течение 12 недель в различных фазах II и III исследований, показал общую частоту УВО12 98% (84/86) [78].

В ION-4, в открытом исследовании у пациентов «наивных» и леченых ранее пациентов с генотипом 1а без цирроза и с циррозом, коинфицированных ВИЧ, получавших антиретровирусные препараты тенофовир и эмтрицитабин с эфавиренцом, рилпивирин или ралтегравир, частота УВО12 составила 96% (240/ 250, 8 рецидивов) [77].

В ION-3 при лечении не получавших предварительного лечения пациентов с генотипом 1а без цирроза, частота УВО12 составила 93% (159/171; 10 рецидивов) для режима софосбувир / ледипасвир в течение 12 недель [76]. Эти результаты были подтверждены реальными исследованиями в Европе и США у одной и той же подгруппы пациентов, показав аналогичные высокие показатели УВО12. Одно из исследований показало, что возможно сокращение сроков лечения у пациентов с исходным уровнем РНК ВГС <6 млн. (6.8 Log₁₀) МЕ/мл [79]. Был проведен ретроспективный анализ пациентов из разных реальных исследований, охватывающий 566 нелеченых ранее пациентов с генотипом 1а без цирроза; 527 из них получали софосбувир / ледипасвир в течение 8 недель. Частота

УВО12 составила 98% (518/527; 9 рецидивов).

Логистический регрессионный анализ определил мужской пол, афроамериканское происхождение и стадию фиброза F3 в качестве независимых предикторов рецидива после лечения [80]. Влияние стадии фиброза F3 не было подтверждено в более поздних исследованиях [81], [82].

Аналогичная частота УВО12, как и в клинических испытаниях, наблюдалась у пациентов с или без компенсированным циррозом в реальных исследованиях на различных континентах. Сочетание софосбувира и ледипасвира не рекомендуется у леченых ранее пациентов, инфицированных генотипом 1a, потому, что этот режим требует добавления рибавирина [54].

Генотип 1a, специфическая к генотипу схема grazопревив / элбасвив

«Наивных» и получавших лечение ранее пациентов с генотипом 1a с компенсированным циррозом (Чайлд-Пью А) или без него с начальной вирусной нагрузкой ≤ 800000 МЕ/мл, необходимо лечить комбинацией фиксированной дозы grazопревив и элбасвив течение 12 недель (В1).

Комбинация grazопревив и элбасвив и не рекомендуется пациентам, инфицированным генотипом 1a с начальным уровнем РНК ВГС > 800000 МЕ/мл ($5.9 \log_{10}$ МЕ/мл) (А1).

Примечания: Эта рекомендация основана на результатах 3 исследований фазы III и последующего ретроспективного анализа объединенных данных клинических испытаний фаз II и III.

В исследовании C-EDGE-TN у пациентов, не проходивших ранее лечение, инфицированных генотипом 1a, получавших grazопревив и элбасвив в течение 12 недель, уровни УВО12 составляли 92% (144/ 157; один прорыв и 12 рецидивов). Наличие компенсированного цирроза не оказало эффекта на УВО12 [83]. В открытом исследовании C-EDGE-COINFECTION, пациенты, не проходившие ранее лечение, коинфицированные ВИЧ, с компенсированным циррозом или без него, принимали grazопревив и элбасвив в течение 12 недель. Уровни УВО12 составили 97% (139/144) у пациентов с генотипом 1a [84].

Обобщённый анализ эффективности лечения среди пациентов с инфекцией генотипа 1a, не получавших ранее лечения из фаз II и III исследований, в течение 12 недель, уровень УВО12 составил: 99% (121/122) у пациентов с уровнем РНК ≤ 800000 МЕ/мл без влияния ранее существовавших NS5A RAS на исходном уровне на УВО (неопубликованные данные, предоставленные Merck).

У пациентов, проходивших лечение, включенных в исследование фазы III C-EDGE-TE, в том числе 30% больных с компенсированным циррозом печени, уровень УВО12 у пациентов с генотипом 1a составил: 92% (55/60) после 12-недельного лечения grazопревивом / элбасвивом [85]. В популяции для оценки эффективности пациентов, проходивших лечение, с генотипом 1a из Фаз II и III исследований, лечившихся в течение 12 недель, уровень УВО12 составил: 100% (14/14) у пациентов с уровнем РНК ВГС $\leq 800,000$ МЕ (неопубликованные данные, предоставленные Merck).

При этом режиме на скорость УВО12 влияло присутствие NS5A RAS на начальном этапе у пациентов, не получавших лечение, и пациентов, проходившим предыдущее лечение с начальным уровнем РНК HCV $> 800\ 000$ МЕ / мл (неопубликованные данные,

предоставленные Merck). Поэтому, поскольку тестирование на устойчивость не рекомендуется до начала терапии, этот режим не рекомендуется пациентам с уровнем РНК ВГС > 800 000 МЕ / мл.

11.2. Лечение инфекции ВГС генотипа 1b

Шесть вариантов лечения доступны в 2018 г. для пациентов, инфицированных ВГС генотипом 1b (Таблица 6, Таблица 7, Таблица 8).

- Софосбувир / велпатасвир
- Глекапревир / пибрентасвир
- Софосбувир / ледипасвир
- Гразопревир / элбасвир
- Омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир.
- Софосбувир / даклатасвир

Рекомендации

Следующие схемы рекомендуются для лечения пациентов, инфицированных генотипом 1b, в соответствии с приведенными ниже рекомендациями (A1):

комбинация софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в одной таблетке в фиксированной дозировке один раз в день;

комбинация глекапревира (300 мг) и пибрентасвира (120 мг) в фиксированной дозировке в трех таблетках, содержащих 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира, в фиксированной дозировке один раз в день с пищей;

комбинация софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке в фиксированной дозировке один раз в день;

комбинация гразопревира (100 мг) и элбасвира (50 мг) в одной таблетке один раз в день;

комбинация омбитасвир (12,5 мг), паритапревир (75 мг) и ритонавир (50 мг) в одной таблетке (2 таблетки раз ежедневно с едой), и дасабувир (250 мг) (одна таблетка дважды ежедневно).

Генотип 1b, пан-генотипическая схема: софосбувир / велпатасвир

«Наивные» и леченные ранее пациенты, инфицированные генотипом 1b, без цирроза или с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом печени, должны принимать комбинацию софосбувира и велпатасвира в фиксированной дозировке течение 12 недель (A1).

Примечания: Эта рекомендация основана на результатах исследования Фазы III ASTRAL-1 у пациентов с генотипом 1 инфекции (22% с циррозом, 66% не проходивших

ранее лечение, 34% проходивших лечение, из которых 44% получали ранее ППД ВГС), принимавших фиксированную дозу софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель. УВО12 наблюдалось у 99% (117/118; один рецидив) пациентов, инфицированных генотипом 1b [67]. В исследовании ASTRAL-5 у ВИЧ- коинфицированных пациентов УВО12 при той же схеме было 92% (11/12; без неотвеччиков) у «наивных» и леченых ранее пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом печени, инфицированных генотипом 1b [70]. Эти результаты были подтверждены в многоцентровых исследованиях [68], [69].

Генотип 1b, специфическая к генотипу схема: софосбувир / ледипасвир

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные генотипом 1b, без цирроза или с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом печени, должны принимать комбинацию софосбувир и ледипасвир 12 недель (A1).

«Наивные» пациенты, инфицированные генотипом 1b без цирроза, могут принимать комбинацию софосбувир и ледипасвир 8 недель (B1).

Комментарии: эта рекомендация основана на результатах двух исследований III фазы у пациентов с ВГС генотипом 1b инфекции. В ENDURANCE-1 частота УВО12 составила 100% (198/198) у «наивных» и леченых пациентов без цирроза печени, получавших 8 недель глекапревира / пибрентасвира, в том числе два пациента, у которых была коинфекция ВИЧ [72]. «Наивные» и леченые пациенты с генотипом 1b и с компенсированным циррозом печени изучались в исследовании EXPEDITION-1. УВО12 составил 100% (39/39) после 12 недель приёма глекапревир / пибрентасвир [73].

Генотип 1b, пан-генотипическая схема: глекапревир/пибрентасвир

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные генотипом 1b, без цирроза, должны принимать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в течение 8 недель в фиксированной дозировке (A1).

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные генотипом 1b с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом печени, должны принимать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в течение 12 недель в фиксированной дозировке (A1).

Примечания: эти рекомендации основаны на результатах четырех исследований Фазы III ION-1, ION-2 и ION-3 и ION-4 [74-77] и нескольких ретроспективных анализов обобщенных данных из фаз II и III клинических испытаний.

В ION-1 не получавшие предварительного лечения пациенты, инфицированные генотипом 1b, в том числе около 15% с компенсированным циррозом, достигли уровня УВО12 в 100% (66/66) случаев после 12 недель приема комбинации фиксированных доз софосбувира и ледипасвира [74]. Комплексный анализ у пациентов с генотипом 1b с компенсированным циррозом печени, получавших софосбувир / ледипасвир в течение 12 недель в различных фазах II и III исследований, показал общий уровень УВО12 97% (72/74) у «наивных» и 96% (124/129) у леченых ранее пациентов [78].

В ION-2 у прошедших лечение больных (предварительно лечившихся пегилированным

интерфероном-альфа и рибавирином или пегилированным интерфероном-альфа, рибавирином, и либо теллапревиром, либо боцепревиром), включая 20% с циррозом, уровни УВО12 составили 87% (20/23, 3 рецидива) у пациентов с генотипом 1b [78].

В ION-4, в открытом исследовании у «наивных» и прошедших ранее лечение пациентов с генотипом 1b, с циррозом или без него, которые были инфицированы ВИЧ и получали антиретровирусное лечение тенофовиром и эмтрицитабином с эфавиренцем, рилпивиринном или ралтегравиром, частота УВО12 составила 96% (74/77; 3 рецидива) [77].

В ION-3 при лечении не получавших предварительного лечения пациентов без цирроза (F3 присутствовал только у 13% пациентов, которым выполнялась биопсия печени) уровни УВО12 составили 98% (42/43; один рецидив) после 8 недель приёма софосбувира / ледипасвира у пациентов, инфицированных генотипом 1b. Эти результаты были подтверждены реальными исследованиями в Европе и США в одной и той же подгруппе пациентов, показав аналогичные высокие показатели УВО12. В ретроспективном анализе пациентов в различных исследованиях частота УВО12 после 8 недель приёма софосбувира / ледипасвира, согласно данным FDA, был выше 99% (235/237; 2 рецидива) у пациентов с генотипом 1b [80].

Аналогичные показатели УВО12, полученные в ходе клинических испытаний, наблюдались у «наивных» и леченых ранее пациентов с компенсированным циррозом или без него в реальных исследованиях с различных континентов.

Генотип 1b, специфическая к генотипу схема: grazoprevir / elbasvir

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные генотипом 1b, без цирроза или с компенсированным (Чайлд-Пью класса А) циррозом печени, должны принимать комбинацию grazoprevir и elbasvir в фиксированной дозировке в течение 12 недель (A1).

«Наивных» пациентов, инфицированных генотипом 1b, с фиброзом F0-F2 (по шкале METAVIR, прим. ред.) можно лечить комбинацией grazoprevir и elbasvir в фиксированной дозировке в течение 8 недель (B2).

Примечания: Эта рекомендация основана на результатах четырёх исследований фазы III и последующего ретроспективного анализа объединенных данных клинических испытаний фаз II и III, а также исследования STREAGER с более короткой продолжительности лечения.

В исследовании C-EDGE-TN, у пациентов, не проходивших ранее лечение, инфицированных генотипами 1b, получавших grazoprevir и elbasvir в течение 12 недель, уровни УВО12 составляли 99% (129/ 131; один рецидив) [83]. В исследовании C-CORAL, проведенном в России и Азиатско-Тихоокеанском регионе, показатель УВО12 составлял 98% (382/389, 5 рецидивов) [86]. В открытом исследовании C-EDGE-COINFECTION «наивные» пациенты с коинфекцией ВИЧ с компенсированным циррозом или без него получали grazoprevir и elbasvir в течение 12 недель. Показатель УВО12 составлял 95% (42/44) у инфицированных генотипом 1b пациентов [84].

У пациентов, ранее проходивших лечение, включенных в исследование фазы III C-EDGE-TE, в том числе около трети больных с компенсированным циррозом печени, уровень УВО12 у пациентов с генотипом 1b, составил: 100% (34/34) после 12-недельного

лечения grazопревиrom / элбасвиrom [85].

Объединенный анализ всех исследований фазы II и III показал частоту УВО 97% (1040/1070, 15 рецидивов и 15 вирусологических неудач) у пациентов, инфицированных генотипом 1b, лечившихся в течение 12 недель, используя данный режим лечения [87].

В исследовании STREAGER ранее нелеченные пациенты генотипом 1b со стадией фиброза F0-F2 (за исключением пациентов с продвинутым фиброзом или циррозом), получали grazопревиr /элбасвиr в течение 8 недель и достигли УВО12 в 97% (66/68) случаях. У двух пациентов произошёл рецидив (обновленные данные, предоставленные компанией Merck) [88].

Генотип 1b, специфическая к генотипу схема: ритонавир, усиленный паритапревиrom, омбитасвиr и дасабувиr

«Наивные» и леченные ранее пациенты, инфицированные генотипом 1b, без цирроза или с компенсированным (Чайлд-Пью класса А) циррозом печени, должны принимать комбинацию омбитасвиr, паритапревиr, ритонавир и дасабувиr в течение 12 недель (A1).

«Наивных» пациентов, инфицированных генотипом 1b с фиброзом F0-F2 (по шкале METAVIR, прим. ред.) можно лечить с помощью комбинации омбитасвиr, паритапревиr, ритонавир и дасабувиr в течение 8 недель (B2).

Комментарии: Эта рекомендация основана на результатах нескольких исследований III фазы. В исследовании PEARL-3 частота УВО12 составляла 99% (207/209) у пациентов, не получавших лечение без цирроза, инфицированных генотипом 1b, получавших комбинацию ритонавир, усиленный паритапревиrom, омбитасвиr и дасабувиr в течение 12 недель [89]. В исследовании MALACHITE-1, частота УВО12 у «наивных» пациентов без цирроза составила 98% (81/83) [90]. В исследовании TURQUOISE1 у «наивных» пациентов без цирроза, коинфицированных ВИЧ-1 и принимающих антиретровирусную терапию, содержащую атазанавир или ралтегравир, УВО12 был достигнут у 100% (7/7) пациентов с генотипом 1b [91]. В исследовании GARNET показатель УВО12 составлял 97% (161/166) у пациентов, не получавших ранее лечение с инфекцией генотипа 1b и без цирроза (показатель по шкале METAVIR F0-F3) после 8 недель лечения схемой ритонавир, усиленный паритапревиrom, омбитасвиr и дасабувиr. Среди 15 пациентов с фиброзом F3, включенным в это исследование, двое были неотвечниками [92].

У ранее леченых пациентов, (получавших пегилированный IFN-а и рибавирин) без цирроза, прошедших лечение этой комбинацией в течение 12 недель в PEARL-2, УВО12 был достигнут в 100% (95/95) случаях [93]. В исследовании TOPAZ-1, «наивные» и леченные ранее пациенты, без цирроза, прошедшие лечение по такой же схеме, продемонстрировали частоту УВО12 в 99% (738/745, 3 неответа) случаев [94]. Объединенный анализ нескольких клинических исследований показал 99%-ную частоту УВО12 у 521 пациентов без цирроза (PEARL-2, PEARL-3, TOPAZ-2, MALACHITE-1 [95]. Аналогичные высокие показатели УВО12 были достигнуты у азиатских пациентов, инфицированных генотипом 1 и лечившихся этой комбинацией.

У «наивных» и леченых ранее пациентов с компенсированным циррозом, включенным в исследование TURQUOISE-3, УВО12 был достигнут у 100% (60/60) пациентов с генотипом 1b, которые лечились в течение 12 недель схемой, содержащей ритонавир, усиленный паритапревиrom, омбитасвиr и дасабувиr [97]. Аналогичные показатели УВО12, как и в клинических испытаниях, наблюдались в большом количестве

многоцентровых исследований в на разных континентах.

11.3. Лечение инфекции ВГС генотипа 2

Три варианта лечения доступны для пациентов, инфицированных ВГС генотипа 2 (Таблица 6, Таблица 7, Таблица 8).

- Софосбувир / велпатасвир.
- Глекапревир / пибрентасвир.
- Софосбувир / даклатасвир

Рекомендации

Следующие схемы рекомендуются для лечения пациентов, инфицированных генотипом 2, в соответствии с приведенными ниже рекомендациями (A1):

комбинация фиксированной дозы софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в одной таблетке один раз в день;

комбинация глекапревир (300 мг) и пибрентасвир (120 мг) в фиксированной дозировке в 3 таблетках содержащих 100 мг глекапревир и 40 mg пибрентасвир, один раз в день с едой.

Примечания: Эта рекомендация основана на результатах исследования фазы III ASTRAL-2 у пациентов с генотипом 2 (14% с компенсированным циррозом, 86% не проходивших ранее лечение, 14% ранее прошедших лечение), которые лечились комбинацией фиксированной дозы софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель, и достигли УВО12 в 99% (133/134) случаев [98].

В исследовании ASTRAL-1, частота УВО12 составляла 100% (104/104) у «наивных» (две трети) и проходивших ранее лечение (одна треть) пациентов, среди которых было примерно 30% с циррозом печени [67]. В исследовании ASTRAL-5 у ВИЧ-коинфицированных пациентов, уровень УВО12 с той же схемой лечения составил 100% (11/11) для генотипа 2 [70].

Генотип 2, пан-генотипическая схема: глекапревир/пибрентасвир

Пациенты, ранее не получавшие терапию и имеющие опыт лечения, инфицированные вирусом гепатита С 2-го генотипа без цирроза печени, должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 8 недель (A1).

Пациенты, ранее не получавшие терапию и имеющие опыт лечения, инфицированные вирусом гепатита С 2-го генотипа с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом печени должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 8 недель (A1).

Комментарии: эта рекомендация частично основывается на результатах фазы II исследования SURVEYOR-2, которое продемонстрировало частоту УВО12 98% (53/54);

без неотвечников) в у «наивных» и леченых ранее пациентов без цирроза, инфицированных ВГС генотипа 2, принимающих комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 8 недель [99]. Эти результаты были подтверждены в исследовании e CERTAIN-2, показавшем УВО частотой 98% (127/129, без неотвечников) у японских пациентов, инфицированных генотипом 2, получающих такую же схему лечения в течение 8 недель [100]. В исследовании EXPEDITION 2 частота УВО12 составила 100% (12/12) после 8 недель приёма глекапревир / пибрентасвира у пациентов без цирроза печени с генотипом 2 и коинфекцией ВИЧ [101].

В исследовании EXPEDITION-1, 12 недель приёма глекапревир / пибрентасвир позволили достичь УВО12 у 100% (31/31) «наивных» и леченых ранее пациентов с генотипом 2 и с компенсированным циррозом [73]. Эти результаты были подтверждены в исследовании CERTAIN- 2, показав УВО частотой 100% (38/38) у японских пациентов с компенсированным циррозом печени, инфицированные генотипом 2 с аналогичной схемой лечения в течение 12 недель [100].

11.4. Лечение инфекции генотипа 3 ВГС

Четыре варианта лечения доступны для пациентов, инфицированных ВГС генотипом 3 (Таблица 6, Таблица 7, Таблица 8).

- Софосбувир / велпатасвир
- Глекапревир / пибрентасвир
- Софосбувир / велпатасвир / воксилапревир.
- Софосбувир / даклатасвир

Рекомендации

Следующие схемы рекомендуются для лечения пациентов, инфицированных генотипом 3, в соответствии с приведенными ниже рекомендациями (A1):

комбинация фиксированной дозы софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в одной таблетке один раз в день;

комбинация глекапревир в фиксированной дозе (300 мг) и пибрентасвира (120 мг) в трех таблетках, содержащих 100 мг глекапревир и 40 мг пибрентасвира один раз в день с пищей;

комбинация фиксированной дозы софосбувира (400 мг), велпатасвира (100 мг) и воксилапревир (100 мг) в одной таблетке один раз в день с пищей.

Примечания: Эта рекомендация основана на результатах исследования Фазы III ASTRAL-3 у пациентов с генотипом 3 инфекции (29% с компенсированным циррозом, 74% не проходивших ранее лечение, 26% ранее прошедших лечение), которые лечились комбинацией фиксированной дозы софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель. Уровень УВО12 составил 98% (160/163) у не проходивших ранее лечение без цирроза. Худший показатель УВО12 был у пациентов, ранее проходивших лечение или с циррозом: общий показатель 90% (104/116; 12 вирусологических неудач); 93% (40/43) у «наивных» пациентов с компенсированным циррозом, 91% (31/34) у ранее леченых пациентов без цирроза и 89% (33/37) у ранее леченых пациентов с компенсированным циррозом [98]. Таким образом, добавление третьего препарата к этой схеме необходимо, по крайней мере, у пациентов, инфицированных генотипом 3 с компенсированным

циррозом, для которых рекомендуется применение тройной комбинации софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в этой группе (см. ниже).

В исследовании ASTRAL-5 у ВИЧ-коинфицированных пациентов частота УВО12 с данным режимом составила 92% (11/12) [70].

Генотип 3, пан-генотипическая схема: софосбувир / велпатасвир

Пациенты, ранее не получавшие терапию и имеющие опыт лечения, инфицированные вирусом гепатита С 3-го генотипа без цирроза печени должны получать комбинацию софосбувир / велпатасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель (A1).

Комбинация софосбувира и велпатасвира не рекомендуется пациентам, ранее не получавшим терапию и имеющим опыт лечения, инфицированным вирусом гепатита С 3-го генотипа с компенсированным (Чайлд-Пью класса А) циррозом печени, потому что при такой схеме были зарегистрированы комбинации с неоптимальными результатами (B2).

Генотип 3, пан-генотипическая схема: глекапревир / пибрентасвир

Пациенты, ранее не получавшие терапию, инфицированные ВГС генотипом 3, с умеренным фиброзом (F0-F2 по METAVIR), должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 8 недель (A1).

Пациенты, ранее не получавшие терапию, инфицированные ВГС генотипом 3, с выраженным фиброзом (F3 по METAVIR), но без цирроза, могут получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 8 недель (B2).

Ранее леченые пациенты, инфицированные ВГС генотипом 3 без цирроза печени должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель (B1).

Пациенты, ранее не получавшие терапию, инфицированные ВГС генотипом 3, с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом печени, должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель (B1).

Ранее леченые пациенты, инфицированные ВГС генотипом 3, с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом печени должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 16 недель (B1).

Примечание: эта рекомендация основана на результатах III фазы исследования ENDURANCE-3, показавшего УВО12 у 95% (149/157; 5 рецидивов, один вирусологический прорыв) «наивных» пациентов без цирроза, инфицированных генотипом 3, принимавших глекапревир и пибрентасвир в течение 8 недель. Однако только 17% пациентов в этом исследовании имели исходный фиброз F3, у остальных 83% фиброз был от начального до умеренного (F0-F2) [102].

Таким образом, необходимо больше данных для того чтобы рекомендовать 8-недельный режим глекапревир и пибрентасвир, как идеальную продолжительность терапии у «наивных» пациентов с исходным фиброзом F3. В исследовании EXPEDITION-2 частота

УВО12 составила 100% (22/22) после 8 недельного приёма глекапревир / пибрентасвир у пациентов с инфекцией генотипа 3, коинфицированных ВИЧ без цирроза [101]. Комплексный анализ фазы II и III клинических испытаний у пациентов, инфицированных генотипом 3, показал УВО12 размере 95% (198/208; 6 вирусологических неудач) после 8 недель приёма глекапревир / пибрентасвир у «наивных» пациентов, инфицированных 3 генотипом без цирроза [103].

В том же комплексном анализе фаз II и III исследований частота УВО12 после 12 недель приёма глекапревир / пибрентасвир у «наивных» пациентов с циррозом печени, инфицированных генотипом 3, составила 97% (67/69; один вирусологический прорыв) [103]. В исследовании SURVEYOR-2 показатели УВО12 составляли 91% (20/22; 2 рецидива) и 95% (21/22; 1 рецидив) у леченых ранее пациентов без цирроза, получавших лечение в течение 12 или 16 недель соответственно; 98% (39/40; без неотвечников) у «наивных» пациентов с циррозом, получавших лечение в течение 12 недель и 96% (45/47; 2 вирусологических неудач) у ранее леченых пациентов с циррозом, получивших лечение в течение 16 недель [104]. Объединенный анализ клинических исследований фазы II и III у пациентов, инфицированных генотипом 3, показал, что частота УВО12 составляет 96% (258/270) у «наивных» пациентов без цирроза, получавшие лечение в течение 12 недель, 90% (44/49) у ранее леченых пациентов без цирроза, получавших лечение в течение 12 недель, 96% (21/22) у ранее леченых пациентов без цирроза, получавших лечение в течение 16 недель, 99% (64/65) у «наивных» пациентов с компенсированным циррозом печени, получавших лечение в течение 16 недель, и 94% (48/51) у ранее леченых пациентов с компенсированным циррозом печени, лечившихся в течение 16 недель [105]. Данные о 12 неделях лечения глекапревир и пибрентасвир у ранее леченых пациентов с циррозом требуют уточнения.

Генотип 3, пан-генотипическая схема: софосбувир / велпатасвир / воксилапревир

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные генотипом 3 ВГС с компенсированным (класс А по Чайлд-Пью) циррозом печени, должны лечиться комбинацией софосбувира, велпатасвира и воксилапревир в фиксированной дозировке в течение 12 недель (В2).

Комментарии: эта рекомендация основана на результатах фазы III клинических исследований POLARIS-2 и 3. В POLARIS-2, которое включало приблизительно три четверти «наивных» и одну четверть леченых пациентов и приблизительно 20% больных с циррозом, частота УВО12 составила 99% (91/92; без вирусологических неудач) после 8 недель приёма тройной комбинации софосбувир / велпатасвир / воксилапревир [71]. В POLARIS-3, данная тройная комбинация через 8 недель показала частоту УВО12 96% (106/110; 2 рецидива) у «наивных» и леченых пациентов с компенсированным циррозом [71].

11.5. Лечение инфекции ВГС генотипа 4

Пять вариантов лечения доступны в 2018 г. для пациентов, инфицированных ВГС генотипом 4 (Таблица 6, Таблица 7, Таблица 8).

1. Софосбувир / велпатасвир
2. Глекапревир / пибрентасвир
3. Софосбувир / ледипасвир

4. Гразопревир / элбасвир.
5. Софосбувир / даклатасвир

Рекомендации

Следующие схемы рекомендуются для лечения пациентов, инфицированных генотипом 4, в соответствии с приведенными ниже рекомендациями (A1):

комбинация софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в фиксированной дозировке в одной таблетке один раз в день;

комбинация глекапревира (300 мг) и пибрентасвира (120 мг) в фиксированной дозировке в трех таблетках, содержащих 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира, один раз в день с пищей;

комбинация софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в фиксированной дозировке в одной таблетке, один раз в день;

комбинация гразопревира (100 мг) и элбасвира (50 мг) в одной таблетке один раз в день.

Генотип 4, пан-генотипическая схема: софосбувир / велпатасвир

«Наивным» и леченым ранее пациентам, инфицированным ВГС генотипа 4, без цирроза или с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом печени, рекомендуется комбинация софосбувира и велпатасвира в фиксированной дозировке в течение 12 недель (A1).

Комментарии: эта рекомендация основана на результатах III фазы исследования ASTRAL-1 у пациентов с ВГС генотипом 4 (23% с циррозом печени, 55% «наивных», 45% леченых ранее), получавших софосбувир и велпатасвир в течение 12 недель, показавшей уровень УВО12 100% (116/116) пациентов [67]. В исследовании ASTRAL-5 у ВИЧ-коинфицированных пациентов, получающих ту же схему лечения, УВО12 составила 100% (4/4) [70].

Генотип 4, пан-генотипическая схема: Глекапревир/пибрентасвир

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные ВГС генотипа 4, без цирроза печени должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в течение 8 недель в фиксированной дозировке (A1).

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные ВГС генотипа 4, с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом печени должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в течение 12 недель в фиксированной дозировке (A1).

Комментарии: эта рекомендация частично на основана на результатах фазы II исследования SURVEYOR-2, показав УВО12 размере 93% (43/46; без неотвечников) у «наивных» и леченых ранее пациентов без цирроза, инфицированных ВГС генотипа 4, принимавших глекапревир и пибрентасвир в течение 8 недель [99]. В исследовании ENDURANCE-4, пациенты без цирроза печени с генотипом 4, получившие лечение в течение 12 недель, достигли УВО в 99% (75/76; без неотвечников) случаях [106], тогда как в EXPEDITION-1 - достигли УВО12 100% (16/16) пациентов с циррозом, инфицированные генотипом 4 [73].

В исследовании EXPEDITION 2 уровень УВО12 составил 100% (16/16) после 8 недель приёма глекапревир / пибрентасвира у пациентов с генотипом 4 и коинфекцией ВИЧ без цирроза [101].

Генотип 4, специфичная к генотипу схема: софосбувир / ледипасвир

«Наивные» пациенты, инфицированные ВГС генотипа 4, без цирроза или с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом печени, должны принимать комбинацию софосбувир и ледипасвир 12 недель в фиксированной дозировке (B1).

Комбинация софосбувир и ледипасвир не рекомендуется для леченых ранее пациентов, инфицированных генотипом 4 (B1).

Примечания: исследование SYNERGY оценило эффективность и безопасность комбинации софосбувира и ледипасвира с инфекцией генотипа 4. После 12 недель лечения 95% (20/21, один неотвечник) из них достигло УВО [107]. В другом исследовании фазы II, пациенты принимали комбинацию софосбувира и ледипасвира в течение 12 недель без рибавирина. Уровень УВО12 достиг 96% (21/ 22) у «наивных» и 91% (20/22) у ранее леченых пациентов; из которых 91% (31/34) было у пациентов без цирроза и 100% (10/10) у пациентов с циррозом [108].

Генотип 4, специфичная к генотипу схема: grazoprevir / elbasvir

«Наивные» пациенты, инфицированные ВГС генотипа 4, без цирроза или с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом печени с исходным уровнем РНК ВГС ≤ 800.000 МЕ/мл ($5.9 \log_{10}$ МЕ/мл) должны получать комбинацию grazoprevir и elbasvir в фиксированной дозировке в течение 12 недель (A1).

Комбинацию grazoprevir и elbasvir не рекомендуется применять у «наивных» пациентов, инфицированных генотипом 4 с исходным уровнем РНК ВГС > 800000 МЕ/мл ($5.9 \log_{10}$ МЕ/мл) и леченых ранее больных, независимо от их исходного уровня РНК ВГС (A1).

Примечания: Эта рекомендация основана на результатах 3 исследований Фазы III, включающих небольшое количество пациентов, инфицированных генотипом 4. В исследовании C-EDGE-TN, уровень УВО12 составил 100% (18/18) у не получавших предварительного лечения пациентов с генотипом 4, принимавших grazoprevir и elbasvir в течение 12 недель (12% с циррозом) [83]. В открытом исследовании C-EDGE-COINFECTION, не получавшие предварительного лечения пациенты с генотипом 4, коинфицированные ВИЧ, с компенсированным циррозом или без него, принимали grazoprevir и elbasvir в течение 12 недель. Уровень УВО12 составил 96% (27/28, один рецидив) [84]. В исследовании C-CORAL у 3/3 «наивных» пациентов, не получавших лечение, инфицированных генотипом 4 достигнуто УВО12 после 12 недель приёма grazoprevir / elbasvir [86]. В исследовании C-EDGE COSTAR показатель УВО12 составлял 100% (11/11) у людей, потребляющих инъекционные препараты опиоидной заместительной терапии, получающих ту же схему лечения [109].

11.6. Лечение инфекции ВГС генотипа 5

Четыре варианта лечения доступны на текущий момент времени для пациентов, инфицированных ВГС генотипом 5 (Таблица 6, Таблица 7, Таблица 8). Однако число пациентов, инфицированных 5-м генотипом, получавших лечение во всех исследованиях, было ограниченным, что затруднило составление убедительных рекомендаций после того, как данные были разбиты по наличию цирроза и предыдущему лечению.

- софосбувир / велпатасвир
- Глекапревир / пибрентасвир
- софосбувир / ледипасвир
- Софосбувир / даклатасвир

Рекомендации

Следующие схемы рекомендуются для лечения пациентов, инфицированных генотипом 5, в соответствии с приведенными ниже рекомендациями (A1):

комбинация софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в фиксированной дозировке в одной таблетке один раз в день;

комбинация глекапревира (300 мг) и пибрентасвира (120 мг) в фиксированной дозировке в трех таблетках, содержащих 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира один раз в день с пищей;

комбинация софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в фиксированной дозировке в одной таблетке один раз в день.

Генотип 5, пан-генотипическая схема: софосбувир / велпатасвир

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные HCV генотипом 5, без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А Чайлд-Пью), должны получать комбинацию софосбувир и велпатасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель (B1).

Комментарии: Эта рекомендация основана на результатах исследования III фазы ASTRAL-1 у пациентов с генотипом 5 (14% с циррозом, 69% «наивных», 31% ранее леченых), получавших комбинацию софосбувир и велпатасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель, показав УВО12 в 97% (34/35) случаях [67].

Генотип 5, пан-генотипическая схема: глекапревир / пибрентасвир

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные генотипом 5 без цирроза, должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 8 недель (B1).

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные HCV генотипом 5 с компенсированным циррозом (Класс А Чайлд-Пью), должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в течение 12 недель (B1).

Комментарии: Эта рекомендация основана на результатах исследования II фазы SURVEYOR-2, в котором два из двух пациентов без цирроза, инфицированных HCV-генотипом 5, получавших комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 8 недель, достигли УВО12 [99]. В исследовании ENDURANCE-4, пациенты с генотипом 5 без цирроза, лечившиеся в течение 12 недель, достигли УВО в 100% (26/26) случаях [106], тогда как в EXPEDITION-1 у 2/2 пациентов, инфицированных генотипом 5 с циррозом, наблюдался УВО12 [73].

Генотип 5, специфичная к генотипу схема: софосбувир / ледипасвир

«Наивные» пациенты, инфицированные HCV генотипом 5, без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А Чайлд-Пью), должны получать комбинацию софосбувир и ледипасвир в течение 12 недель (B1).

Комбинация софосбувир и ледипасвир не рекомендуется пациентам с опытом лечения, инфицированным генотипом 5 (B1).

Комментарии: Во второй фазе исследования из 41 «наивных» и леченых ранее пациентов, инфицированных генотипом 5, в том числе 9 с компенсированным циррозом, получивших софосбувир и ледипасвир без рибавирина в течение 12 недель, 95% (39/41) достигли УВО12 [110].

11.7. Лечение инфекции ВГС генотипа 6

В 2018 году доступны четыре варианта лечения для пациентов, инфицированных генотипом 6 (таблицы 6, 7 и 8). Тем не менее, число пациентов, инфицированных

генотипом 6, лечившихся во всех испытаниях, было ограничено, что затрудняло принятие убедительных рекомендаций после того, как данные были разделены по наличию цирроза и предшествующему лечению.

- Софосбувир / велпатасвир
- Глекапревир / пибрентасвир
- Софосбувир / ледипасвир.
- Софосбувир / даклатасвир

Рекомендации

Следующие режимы рекомендуются для лечения пациентов, инфицированных генотипом 6, согласно приведенным ниже рекомендациям (A1):

Комбинация софосбувир (400 мг) и велпатасвир (100 мг) в фиксированной дозировке в одной таблетке, один раз в день;

комбинация глекапревир (300 мг) и пибрентасвир (120 мг) в фиксированной дозировке в трех таблетках, содержащих 100 мг глекапревир и 40 мг пибрентасвира один раз в день с пищей;

комбинация софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) фиксированной дозировке в одной таблетке, вводимой один раз в день.

Генотип 6, пан-генотипическая схема: софосбувир / велпатасвир

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные HCV генотипом 6, без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А по Чайлд-Пью), должны получать комбинацию софосбувир и велпатасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель (B1).

Комментарии: Эта рекомендация основана на результатах исследования III фазы ASTRAL-1 у пациентов с HCV-генотипом 6, прошедших лечение комбинацией софосбувир и велпатасвир в течение 12 недель без рибавирина, из которых 100% (41/41) достигли УВО12 [67]. Эти результаты были подтверждены в исследовании III фазы у пациентов, инфицированных генотипом 6 из Сингапура, Малайзии, Таиланда и Вьетнама, показавшей уровень УВО 97% (35/36, один рецидив) [111].

Генотип 6, пан-генотипическая схема: глекапревир / пибрентасвир

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные HCV-генотипом 6, без цирроза должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 8 недель (B1).

«Наивные» и леченые ранее пациенты, инфицированные HCV-генотипом 6 и компенсированным циррозом (Класс А по Чайлд-Пью), должны получать комбинацию глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель (B1).

Комментарии: эта рекомендация частично основана на результатах исследования II фазы SURVEYOR-2, показывающего частоту УВО12 90% (9/10, без неотвеччиков) у «наивных» и ранее леченых пациентов, инфицированных генотипом 6 без цирроза, которые получали комбинацию глекапревира и пибрентасвира в фиксированной дозировке течение 8 недель [99]. В ENDURANCE- 4 пациенты с генотипом 6 без цирроза, лечившиеся в течение 12 недель, достигли УВО в 100% (19/19) случаях [106], в EXPEDITION-1 100% (7/7) пациентов, инфицированных генотипом 6 с циррозом, достигли УВО12 [73].

В исследовании EXPEDITION-2 частота УВО12 составила 3/3 после 8 недель глекапревир / пибрентасвир у пациентов с инфекцией генотипа 6 и коинфекцией ВИЧ без цирроза [101].

Генотип 6, специфичная к генотипу схема: софосбувир / ледипасвир

«Наивные» пациенты, инфицированные HCV генотипом 6, без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А по Чайлд-Пью), должны получать комбинацию софосбувир и ледипасвир в течение 12 недель (B1).

Комбинация софосбувир и ледипасвир не рекомендуется пациентам с опытом лечения, инфицированным генотипом 6 (B1).

Комментарии: Комбинация софосбувир и ледипасвир, применяемая в течение 12 недель без рибавирина, у пациентов, не получавших лечение ранее, и у леченых пациентов, инфицированных генотипом 6, показала частоту УВО 96% (24/25) [112]

Методические рекомендации

12. Упрощенное лечение хронического гепатита С с помощью пан-генотипических схем у пациентов без цирроза и у пациентов с компенсированным циррозом (Класс А по Чайлд-Пью).

С одобрением высокоэффективных, безопасных и хорошо переносимых комбинированных режимов, улучшение доступа к лечению гепатита С стало всемирным приоритетом. Однако остается много препятствий, которые снижают глобальную пользу от новых схем, не содержащих интерферон и рибавирин. Они включают значительное количество инфицированных, стоимость биологических тестов, объем информации, необходимой для принятия решений о лечении, и относительную сложность стратегий лечения, описанных в предыдущей главе.

Наличие новых пан-генотипических схем теперь предоставляет практикующим врачам по всему миру возможность значительно упростить и тем самым облегчить доступ к лечению, одновременно снижая его стоимость. Действительно, использование софосбувир / велпатасвир или глекапревир / пибрентасвир в течение 12 недель у всех пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А Чайлд-Пью), включая «наивных» и ранее леченых пациентов, как указано выше, как ожидается, даст показатель УВО12 выше 95%. Единственной информацией, необходимой для начала лечения одним из этих режимов, является наличие репликации HCV (выявленной с помощью теста на коровый антиген HCV или РНК HCV, как описано выше) и возможных взаимодействий с лекарственным средством. Наличие исходного фиброза (F3) или цирроза (F4) должно быть проверено до начала терапии, поскольку оно определит, нуждается ли пациент в наблюдении после лечения по поводу ГЦК

(гепатоцеллюлярной карциномы) при условии, что лечение ГЦК доступно. Для этой цели можно использовать простой неинвазивный маркер, такой как FIB-4 или APRI (см. таблица 2). Универсальная продолжительность в 12 недель гарантирует, что информация о стадии фиброза не нужна для выбора режима лечения. Однако, если эта информация доступна и надежна, комбинация глекапревир и пибрентасвир может использоваться в течение 8 недель вместо 12 недель у нелеченых ранее пациентов без цирроза.

Было показано, что лицензированные непатентованные лекарственные средства и лекарственные средства, согласованные с патентным пулом, дают аналогичные результаты по отношению к исходным соединениям [113]. Соответствие препарата дозировке должно быть гарантировано и подтверждено поставщиком при назначении пациенту. Действительно, эффективные и безопасные дженерики являются важным ресурсом в странах с низким уровнем дохода.

Для взрослых пациентов без цирроза печени продолжительность схемы софосбувир/даклатасвир составляет 12 недель

Для взрослых пациентов с компенсированным циррозом печени продолжительность схемы софосбувир/даклатасвир составляет 24 недели

Рекомендации

- Упрощенные, пан-генотипические схемы лечения теперь доступны благодаря одобрению высокоэффективных, безопасных и хорошо переносимых пан-генотипических препаратов против ВГС (B1).
- Предварительное обследование пациента может быть ограничено доказательством репликации HCV (наличие РНК HCV или корового антигена HCV в сыворотке или плазме) и оценкой наличия или отсутствия цирроза с помощью простого неинвазивного маркера (такого как FIB-4 или APRI), который определяет, нуждается ли пациент в последующем наблюдении (B1).
- «Наивные» и леченые ранее пациенты без цирроза или с компенсированным (класс А по Чайлд-Пью) циррозом могут лечиться либо комбинацией софосбувир и велпатасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель, либо комбинацией глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель без определения генотипа HCV (B1).
- Если цирроз печени можно достоверно исключить с помощью неинвазивного маркера у пациентов, не получающих ранее лечение, комбинацию глекапревира и пибрентасвира можно принимать в течение 8 недель (A1).
- Дженерики могут использоваться, при условии, что контроль качества соблюдается и гарантируется поставщиком (A1).
- Возможные взаимодействия с лекарственными средствами следует тщательно проверять, а при необходимости - использовать изменения дозировки (A1).
- Учитывая высокие показатели УВО12, ожидаемые в этих схемах по всем группам пациентов, приверженных лечению, проверка УВО12 через 12 недель после окончания лечения является необязательной (B1).
- Пациенты из групп риска реинфекции должны подтверждать УВО ежегодно по возможности (B1).
- У пациентов с продвинутым фиброзом (F3) или компенсированным циррозом (F4) должно проводиться наблюдение после УВО по диагностике ГЦК, если лечение ГЦК доступно (A1).

13. Лечение пациентов с тяжелой болезнью печени с показаниями или без показаний к трансплантации печени и пациентов после трансплантации печени

Безынтерфероновые схемы на основе ППД являются наиболее подходящими вариантами для пациентов с декомпенсированной (класс В или С по Чайлд-Пью) печенью болезни. Ингибиторы протеазы противопоказаны для этой группы.

Рекомендации

Безынтерфероновые схемы - это единственные варианты для больных HCV-инфекцией и у коинфицированных ВИЧ пациентов с декомпенсированным циррозом (Класс В или С по Чайлд-Пью) с показаниями или без показаний к трансплантации печени и у пациентов после трансплантации печени из-за их вирусологической эффективности, простоты использования, безопасности и переносимости (A1).

Схемы, содержащие ингибиторы протеазы, противопоказаны пациентам с декомпенсированным циррозом (Класс В или С Чайлд-Пью).

13.1 Пациенты с декомпенсированным циррозом, без ГЦК, с показаниями к трансплантации печени

Трансплантация печени - это выбор для пациентов с конечной стадией заболевания печени.

Рецидив гепатита С из-за инфицирования трансплантата является распространённым явлением после трансплантации в отсутствие профилактики [114], а срок жизни трансплантата и выживаемость снижаются у пациентов с рецидивирующим гепатитом С. Предтрансплантационное лечение инфекции HCV у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, имеет две взаимодополняющих цели: предотвращение инфицирования печени после трансплантации путем достижения вирусного клиренса и стабилизация или улучшение функции печени перед трансплантацией. В некоторых регионах лечение HCV-инфекции увеличивает доступ к трансплантатам, которые не могут быть доступны пациентам с текущей инфекцией HCV.

Предотвращение инфицирования трансплантата печени существенно облегчает посттрансплантационную терапию. Кроме того, улучшение функции печени означает делистинг (исключение из листа ожидания прим. ред.) некоторых пациентов [115]. Однако, за исключением операций от живых доноров, течение противовирусной терапии непредсказуемо у пациента в листе ожидания, так как операция может быть проведена в любой момент ещё до элиминации вируса. Кроме того, в случае исключения из листа ожидания, у пациента остаётся риск последующей декомпенсации, возникновения ГЦК и смерти, потенциально отказавшись от возможности трансплантации, потому у подавляющего большинства пациентов лечение HCV-инфекции может проводиться после трансплантации. Использование ингибиторов протеазы противопоказано пациентам с декомпенсированным циррозом (класс В или С по Чайлд-Пью) из-за значительно более высокого уровня экспозиции препарата и связанной с этим токсичностью у этих пациентов. Ингибиторы протеазы также не должны использоваться у пациентов с компенсированным циррозом и предшествующей декомпенсацией, поскольку случаи декомпенсации были зарегистрированы при лечении [116]. Таким образом, лечение пациентов с декомпенсированным циррозом, стоящих в листе ожидания, должно основываться на комбинации софосбувира и ингибитора NS5A, а

именно: софосбувир / ледипасвир или софосбувир / велпатасвир. Если эти схемы недоступны, комбинация софосбувир и даклатасвир остается приемлемым вариантом [54].

В исследовании SOLAR-1 пациентов, инфицированных генотипом 1 или 4 с декомпенсированным циррозом, лечили с помощью комбинации софосбувир и ледипасвир в фиксированной дозировке в течение 12 или 24 недель с рибавирином. У пациентов с циррозом класса В по Чайлд-Пью показатели УВО12 составляли 87% (26/30) и 89% (24/27) после 12 и 24 недель терапии соответственно; у пациентов с циррозом класса С Чайлд-Пью они составляли 86% (19/22) и 87% (20/23) после 12 и 24 недель терапии, соответственно. Оценки MELD и Чайлд-Пью улучшились примерно у половины пациентов, получавших лечение [55]. Дизайн исследования SOLAR-2 был идентичным у пациентов, инфицированных генотипом 1 или 4 с декомпенсированным циррозом, которые получали аналогичные режимы лечения. Показатели УВО12 у пациентов с циррозом класса В Чайлд-Пью составляли 87% (20/23) и 96% (22/23) после 12 и 24 недель терапии соответственно. У пациентов с циррозом класса С Чайлд-Пью УВО составлял 85% (17/20) и 78% (18/23) после 12 и 24 недель терапии, соответственно. Оценки MELD и Чайлд-Пью улучшились примерно у половины пациентов, получавших лечение [56]. Более низкие показатели УВО у пациентов с декомпенсированным циррозом по сравнению с пациентами с компенсированным циррозом в других исследованиях были вызваны прекращением лечения, а не вирусологическими неудачами. Несмотря на раннее улучшение показателя MELD, долгосрочные данные ограничены, чтобы определить, связано ли клиническое улучшение состояния этих пациентов с УВО.

В реальном исследовании, основанном на программе раннего доступа в Соединенном Королевстве, пациенты с декомпенсированным циррозом, инфицированные генотипом 1, получали софосбувир и ледипасвир, или софосбувир и даклатасвир, в течение 12 недель с или без рибавирина. Показатели УВО12 были: 85% (11/13) после 12 недель терапии софосбувиром и ледипасвиром без рибавирина; 91% (136/149) после 12 недель терапии софосбувиром и ледипасвиром с рибавирином; 50% (2/4) после 12 недель терапии софосбувиром и даклатасвиром без рибавирина; и 88% (30/34) после 12 недель терапии софосбувиром и даклатасвиром с рибавирином. Однако у пациентов с декомпенсированным циррозом, инфицированных генотипом 3, показатели УВО12 составляли 60% (3/5) после 12 недель терапии софосбувиром и даклатасвиром без рибавирина и 71% (75/105) после 12 недель терапии софосбувиром и даклатасвиром с рибавирином [117]. Примерно одна треть пациентов улучшила показатели MELD, у одной трети не было существенных изменений, а еще у одной трети наблюдалось ухудшение функции печени через 12 недель после лечения. Улучшение оценки MELD чаще было у леченых пациентов, чем у пациентов, не получавших лечение. Доля пациентов с, по меньшей мере, одним случаем декомпенсации в течение периода исследования (исходный уровень - 12-я неделя после лечения) была меньше у пациентов, прошедших лечение, по сравнению с нелеченой группой, кроме подгруппы с базовым показателем MELD ≥ 15 . Показатели новой декомпенсации у пациентов с рекомпенсированным заболеванием на исходном уровне были значительно ниже в когорте, прошедшей лечение (4% против 10%) [117]. Более длительное наблюдение за той же группой пациентов подтвердило, что лечение было клинически полезным у пациентов с продвинутыми заболеваниями печени [118].

Рассматривая два исследования SOLAR и совместное исследование Соединенного Королевства по раннему доступу, доля пациентов, которые существенно улучшили свои оценки MELD после достижения УВО, была незначительной. Только 24% (10/42) пациентов с циррозом класса В Чайлд-Пью и 38% (13/34) пациентов с циррозом класса С Чайлд-Пью имели улучшение оценки MELD ≥ 3 через 12 недель после окончания лечения

по объединенным данным исследований SOLAR -1 и SOLAR -2. Эти результаты были сопоставимы с результатами, полученными в исследовании в рамках программы раннего доступа в Соединенном Королевстве, в котором показано улучшение показателя MELD только у 17% (15/88) и 33% (3/9) пациентов с циррозом класса В и С Чайлд-Пью, соответственно [119].

В исследовании ASTRAL-4 пациенты с декомпенсированным циррозом класса В Чайлд-Пью, инфицированные генотипами 1-4, были рандомизированы в три группы, принимавших софосбувир и велпатасвир в фиксированной дозировке: 12 недель без рибавирина, 12 недель с рибавирином, дозированным в зависимости от массы тела, и 24 недели без рибавирина.

Показатели УВО12 для этих трёх групп были соответственно: 88% (44/50), 94% (51/54) и 93% (51/55) у пациентов с генотипом 1a; 89% (16/18), 100% (14/14) и 88% (14/16) у пациентов с генотипом 1b; 100% (4/4), 100% (4/4) и 75% (3/4) у пациентов с генотипом 2; 50% (7/14), 85% (11/13) и 50% (6/12) у пациентов с генотипом 3; 100% (4/4), 100% (2/2) и 100% (2/2) у пациентов с генотипом 4. В исследование не было включено ни одной группы с рибавирином, лечившихся 24 недели [120]. У пациентов с базовым показателем MELD <15, 51% (114/223) имели улучшенный показатель MELD на 12-й неделе после лечения, у 22% (49/223) оценка MELD не изменилась, а 27% (60/223) имели худший результат MELD. У пациентов, у которых был базовый показатель MELD \geq 15, 81% (22/27) имели улучшенный показатель MELD, у 11% (3/27) оценка MELD не изменилась, а 7% (2/27) имели ухудшение оценки MELD [120]. В этих исследованиях медиана улучшения MELD составляла 2 балла (интерквартильный интервал: 1-17), не всегда сопровождаемого клиническим улучшением. Важно отметить, что практически нет данных по пациентам с продвинутыми стадиями заболевания (показатель баллов Чайлд-Пью > 12 или MELD > 20), которые были исключены из исследований.

В нескольких исследованиях оценивалось, может ли достижение УВО до трансплантации печени привести к удалению пациентов из листа ожидания. В многоцентровом европейском реальном исследовании пациентов, получавших безинтерфероновую терапию на основе ППД, со средним временем наблюдения 52 недели (интерквартильный интервал 33-67), 40% (41/103) пациентам была проведена трансплантация, тогда как только 20 % (21/103) были исключены из листа ожидания, а у 13% (13/103) ожидание трансплантата было приостановлено. Пациенты с более низким показателем MELD были более склонны к делистингу, тогда как средний показатель MELD снизился с 15,5 до 14,0 ($p = 0,0008$) от начала терапии ППД к 24-й неделе после лечения [58].

Среди 23,9% пациентов, которые были исключены из листа ожидания из-за клинических улучшений, по результатам последующего наблюдения средней продолжительностью в 58 недель, только 8,8% (3/34) пришлось восстановить в листе ожидания из-за повторной декомпенсации. Случаев ГЦК не наблюдалось [12].

Во французском когортном исследовании, в том числе в 18 трансплантационных центрах со средним сроком наблюдения 68 недель (интерквартильный интервал: 12-95 недель), 18% пациентов (14/77) были исключены из листа ожидания, а 16% (12 / 77) достигли улучшения [57]. В аналогичном испанском исследовании, 24% (29/122) пациентов были исключены из листа ожидания после терапии на основе ППД. Никто из пациентов с базовым показателем MELD > 20 не был исключён из листа ожидания [60]. В целом, наблюдаемые краткосрочные выгоды должны сравниваться с рисками смерти в листе ожидания и вероятностью трансплантации. Недавнее американское исследование, объединяющее реальные данные и моделирование, показало, что лечение HCV до трансплантации печени увеличило бы продолжительность жизни у пациентов с оценкой

MELD $\leq 23-27$, в зависимости от региона. При MELD выше 20, ожидаемая продолжительность жизни перед трансплантацией печени в модели была всегда менее одного года, аргументируя в пользу пересадки печени до терапии у людей с очень тяжелым заболеванием [59]. Наконец, лечение до трансплантации печени было рентабельным для пациентов без ГЦК с MELD ≤ 20 , тогда как противовирусное лечение после трансплантации печени было экономически эффективным для пациентов с показателем MELD > 20 [122].

Рекомендации

- Пациентов с декомпенсированным (класс В или С по Чайлд-Пью) циррозом следует лечить в опытных центрах с легким доступом к трансплантации печени, при этом необходим тщательный мониторинг во время терапии, с возможностью прекращения терапии при подтверждении ухудшения декомпенсации во время лечения (A1).
- Пациентов с декомпенсированным (класс В или С по Чайлд-Пью) циррозом без ГЦК, ожидающих трансплантацию печени, с уровнем MELD $< 18-20$, можно лечить до пересадки печени. Лечение следует начинать как можно раньше для того, чтобы успеть завершить курс лечения до трансплантации и оценить эффект вирусного клиренса на функцию печени, потому что значительное улучшение функции печени может привести к исключению из списка ожидания в отдельных случаях (B1).
- Ингибиторы протеазы не должны использоваться у пациентов с декомпенсированным циррозом класса В или С по Чайлд-Пью (A1).
- Пациентов с декомпенсированным циррозом без ГЦК, ожидающих трансплантацию печени, с уровнем MELD $< 18-20$, можно лечить одной из следующих комбинаций: софосбувир и ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6), софосбувир и велпатасвир (все генотипы), с ежедневным приемом рибавирина в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг при массе < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно) в течение 12 недель (A1).
- У пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С Чайлд-Пью) без ГЦК, ожидающих трансплантацию печени с оценкой MELD $< 18-20$, лечатся софосбувиром и ледипасвиром с рибавирином или с софосбувиром и велпатасвиром с рибавирином, рибавирин можно начать в дозировке 600 мг в день, а затем корректировать его дозу в зависимости от переносимости (B1).
- Пациенты с декомпенсированным (класс В или С Чайлд-Пью) циррозом с противопоказаниями к применению рибавирина или с плохой переносимостью рибавирина при лечении должны получать комбинацию софосбувир и ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 или 6) или комбинацию софосбувир и велпатасвир (все генотипы) в фиксированной дозировке в течение 24 недель без рибавирина (A1).
- Более высокий риск побочных эффектов у пациентов с декомпенсированным циррозом, ожидающий трансплантацию печени, требует достаточно частых клинических и лабораторных оценок во время и после терапии ВГС (B1).
- Пациенты с декомпенсированным циррозом без ГЦК, ожидающие трансплантацию печени с оценкой MELD $\geq 18-20$, сначала должны получить операцию по трансплантации органа. HCV-инфекцию следует лечить после трансплантации печени (B1).
- Пациенты с декомпенсированным циррозом без ГЦК, ожидающие трансплантацию печени с оценкой MELD $\geq 18-20$, могут пройти лечение до трансплантации, если время ожидания в списке трансплантатов превышает 6 месяцев, в зависимости от конкретной ситуации (B2).

13.2. Пациенты с ГЦК без цирроза или с компенсированным циррозом, имеющие

показания для трансплантации печени

У пациентов с ГЦК без цирроза или с компенсированным циррозом, у которых имеются показания к трансплантации печени, выбор оптимального варианта противовирусной терапии (до или после трансплантации печени) по-прежнему обсуждается [123,124]. Более низкие показатели УВО были зарегистрированы у пациентов с ГЦК, получавших схемы лечения, включая софосбувир, софосбувир и ледипасвир, или омбитасвир + ритонавир, усиленный паритапревиром + дасабувир, с или без рибавирина, чем у пациентов без ГЦК или у пациентов с ГЦК, получивших лечение после трансплантации печени (74% против 91% и 94% соответственно) [125]. Пост-трансплантационная терапия была рентабельна у пациентов с ГЦК [122]. У пациентов с ГЦК без цирроза или с компенсированным циррозом, у которых имеются показания к трансплантации печени, показания к антивирусной терапии до или после трансплантации печени аналогичны

Рекомендации

У пациентов с ГЦК, ожидающих трансплантацию печени с HCV-инфекцией, трансплантацию печени следует рассматривать как основную терапевтическую цель, и решение о противовирусном лечении должно приниматься в каждом конкретном случае консилиумом (A1).

Противовирусное лечение может быть начато до трансплантации печени, чтобы предотвратить рецидив инфекции после трансплантации и посттрансплантационные осложнения при условии, что оно не повлияет на статус пациента в листе ожидания (A2).

Противовирусное лечение может быть отложено до трансплантации с высокой вероятностью УВО (A2).

Пациентов с ГЦК без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А Чайлд-Пью), ожидающих трансплантацию печени, следует лечить до или после трансплантации печени в соответствии с общими рекомендациями у пациентов без ГЦК (A1).

показаниям пациентов без ГЦК и зависят от генотипа HCV, предшествующей терапии и тяжести заболевания печени (см. общие рекомендации).

13.3. Рецидивы после трансплантации печени

Рецидив ВГС, как правило, случается у пациентов с обнаруженной в момент трансплантации печени РНК ВГС [114]. Течение заболевания печени, связанное с ВГС, ускоряется у реципиентов после трансплантации печени, и у примерно одной трети из них развивается цирроз печени в течение 5 лет после трансплантации [126-129]. В целом выживаемость трансплантата на 30% ниже у HCV-инфицированных больных по сравнению с реципиентами, у которых HCV не обнаруживался, из-за рецидивирующей HCV-инфекции, а также внепеченочных проявлений, проблем терапии и осложнений иммуносупрессии. Было показано, что лечение HCV-инфекции после пересадки печени значительно улучшает выживаемость после трансплантации [130,131]. Пациенты с фиброзирующим холестатическим гепатитом и пациенты с умеренным или обширным фиброзом или портальной гипертензией через год после трансплантации подвергаются высокому риску потери трансплантата и требуют срочной противовирусной терапии [132,133].

В исследовании SOLAR-1, реципиенты с генотипом рецидива ВГС 1 или 4 принимали комбинацию фиксированной дозы софосбувира и ледипасвира в течение 12 или 24 недель с рибавирином. У пациентов, лечившихся на протяжении 12 недель с рибавирином, уровень УВО12 составил 96% (53/55) у пациентов без цирроза, 96% (25/26) у пациентов с компенсированным (класс А по Чайлд-Пью) циррозом, 85% (22/26) у пациентов с некомпенсированным (класс В по Чайлд-Пью) циррозом, и 60% (3/5) у пациентов с некомпенсированным (класс С по Чайлд-Пью) циррозом. Уровни УВО12 не были выше у пациентов, лечившихся на протяжении 24 недель с рибавирином: 98% (55/56), 96% (24/25), 88% (23/26) и 75% (3/4), соответственно [55]. Похожие результаты были получены в исследовании SOLAR-2 у пациентов с генотипом 1, принимавших те же схемы лечения. У пациентов, лечившихся на протяжении 12 недель с рибавирином, уровень УВО12 составил 93% (42/45) у пациентов без цирроза, 100% (30/30) у пациентов с компенсированным (класс А по Чайлд-Пью) циррозом, 95% (19/20) у пациентов с декомпенсированным (класс В по Чайлд-Пью) циррозом, и 50% (1/2) у пациентов с декомпенсированным (класс С по Чайлд-Пью) циррозом. У пациентов, лечившихся в течение 24 недель, уровни УВО12 составили: 100% (44/44), 96% (27/28), 100% (20/20), и 80% (4/5), соответственно. Двадцать пять из 27 пациентов, инфицированных генотипом 4, достигли УВО 12 [56].

В другом исследовании пациенты после трансплантации печени с рецидивом HCV получали комбинацию софосбувир и велпатасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель без рибавирина. Общая частота УВО12 составила 96% (76/79; 2 рецидива). Один из пациентов с генотипом 1а из 15 пациентов и один пациент с генотипом 3 из 35 получили рецидив инфекции [134].

В ряде многоцентровых исследований сообщалось о высоких показателях УВО после лечения комбинацией софосбувир и ледипасвир с или без рибавирина у пациентов после трансплантации печени с рецидивом HCV-инфекции. Остается выяснить, нужен ли рибавирин всем пациентам после трансплантации печени в сочетании с софосбувиром и ледипасвиром или с софосбувиром и велпатасвиром.

Из-за частых взаимодействий между лекарственными средствами и необходимости корректировки дозы иммунодепрессантов, применение ряда лекарственных препаратов, включая ингибиторы протеазы, не являются оптимальным для пациентов после трансплантации печени.

Однако у данных больных с нарушенной функцией почек комбинация глекапревир и пибрентасвир в течение 12 недель является альтернативой схемам на основе софосбувира. В исследовании MAGELLAN-2 были включены 80 пациентов после трансплантации печени и 20 после трансплантации почек, стабильно получавших иммуносупрессивную терапию. Преднизон / преднизолон назначался в дозировке ≤ 10 мг / сутки и циклоспорин А в дозе ≤ 100 мг / сутки во время скрининга. У всех пациентов, кроме одного, достигнут УВО12 [135].

Рекомендации

- Всех пациентов с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации печени следует рассматривать как кандидатов на терапию (A1).
- Лечение следует начинать на ранней стадии после трансплантации печени, в идеале, как можно раньше, как только состояние пациента стабилизируется (как правило, после первых 3 месяцев после трансплантации), так как показатели УВО12 снижаются у пациентов с прогрессирующей болезнью печени после трансплантации (A1).
- Фиброзирующий холестатический гепатит или наличие от умеренного до обширного фиброза или портальной гипертензии в течение одного года после трансплантации свидетельствуют о необходимости срочной противовирусной терапии, потому что они в этом случае вероятно быстрое прогрессирование заболевания и потеря трансплантата (A1).
- Уровень иммунодепрессантов во время и после противовирусной терапии должен контролироваться (A1).
- Пациенты с рецидивом после трансплантации HCV без цирроза, с компенсированным циррозом (класс А Чайлд-Пью) или с декомпенсированным (класс В или С по Чайлд-Пью) циррозом могут лечиться комбинацией в фиксированной дозировке софосбувира и ледипасвира (генотипы 1, 4, 5 или 6) или софосбувира и велпатасвира (все генотипы) (A1).
- Пациентов с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации с генотипами HCV 1, 4, 5 без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А Чайлд-Пью), следует лечить комбинацией в фиксированной дозировке софосбувир и ледипасвир или комбинацией софосбувир и велпатасвир в течение 12 недель без необходимости предварительной корректировки дозы иммунодепрессантов (A1).
- Пациенты с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации с генотипами 2 или 3 без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А Чайлд-Пью) должны лечиться спомощью комбинации софосбувир и велпатасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель без необходимости предварительной корректировки дозы иммунодепрессантов (A1).
- Пациенты с рецидивом после трансплантации всех генотипов HCV без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А Чайлд-Пью) с СКФ <30 мл / мин / 1,73 м² можно лечить комбинацией глекапревира и пибрентасвира в фиксированной дозировке течение 12 недель. Уровень иммунодепрессантов необходимо контролировать и корректировать по мере необходимости во время и после окончания лечения (B1).
- Пациентов с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации с декомпенсированным циррозом (класс В или С Чайлд-Пью) следует лечить с помощью комбинации в фиксированной дозировке софосбувира и ледипасвира (генотипы 1, 4, 5 или 6) или софосбувира и велпатасвира (все генотипы) в течение 12 недель с ежедневным приёмом рибавирина в дозировке по массе тела (1000 мг или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно). Этим пациентам рибавирин можно принимать в дозировке 600 мг в день, а затем дозировка должна корректироваться в зависимости от переносимости (B1).
- Пациенты с декомпенсированным циррозом (класс В или С Чайлд-Пью) и противопоказаниями к рибавирину или с плохой переносимостью рибавирина должны лечиться комбинацией софосбувир и ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 или 6) или софосбувир и велпатасвир (все генотипы) в фиксированной дозировке в течение 24 недель без рибавирина (B1).

13.4. Пациенты с декомпенсированным циррозом без показаний для трансплантации печени

Основная цель анти-ВГС-терапии у больных с декомпенсированным (класс В или С Чайлд-Пью) циррозом печени, которых нет в списке ожидания трансплантации, - добиться улучшения функции печени и выживаемости. Несколько исследований продемонстрировали высокий уровень УВО, равный у пациентов с декомпенсированным циррозом класса В и С, наряду с четким терапевтическим эффектом вирусного клиренса на функцию печени, со значительными улучшениями показателей билирубина, альбумина и свертываемости крови INR и, как следствие, уровней MELD и Чайлд-Пью у трети - половины пациентов [55, 56, 120, 136, 137]. Похожие результаты были в практических исследованиях [55], [56], [120], [136], [137]. Пациенты с циррозом класса В получили больше пользы от вирусного клиренса с точки зрения выживаемости при отсутствии нежелательных явлений на 15-м месяце, чем пациенты с циррозом класса С [117].

Результаты этих исследований были изложены выше. Отсутствуют данные по долгосрочным клиническим наблюдениям.

Рекомендации

- Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (класс В и С до 12 баллов), не находящиеся в списке ожидания трансплантации печени и без сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на их выживание, нуждаются в срочном лечении (A1).
- Ингибиторы протеазы не должны использоваться у пациентов с декомпенсированным циррозом класса В по Чайлд-пью и противопоказаны у пациентов с циррозом класса С (A1).
- Пациентов с декомпенсированным циррозом, не находящихся в списке ожидания на трансплантацию печени, следует лечить одной из следующих комбинаций в фиксированной дозировке: софосбувир и ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 или 6), софосбувир и велпатасвир (все генотипы), с ежедневным приёмом рибавирина в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг при массе <75 кг или ≥75 кг соответственно). Для этих пациентов начальная ежедневная доза рибавирина может быть 600 мг в день, которую можно скорректировать в дальнейшем в зависимости от переносимости (A1).
- Пациентов с декомпенсированным циррозом, не находящихся в списке ожидания трансплантации печени, инфицированных ВГС генотипами 1, 4, 5 или 6, необходимо лечить софосбувиром и ледипасвиром или софосбувиром и велпатасвиром (все генотипы) в течение 12 недель с рибавирином (A1).
- Пациентов с декомпенсированным циррозом, не находящихся в списке ожидания трансплантации печени, при наличии противопоказаний к рибавирину или при плохой переносимости рибавирина, могут получать комбинацию софосбувир и ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 или 6) или софосбувир и велпатасвир (все генотипы) в фиксированной дозировке течение 24 недель без рибавирина (B2).
- Сообщалось о более высоком риске неблагоприятных событий у пациентов с декомпенсированным циррозом, что требует частых клинических и лабораторных обследований во время и после терапии ВГС (B1).

13.5. Пациенты с ГЦК без показаний для трансплантации печени

ВГС является ведущей причиной ГЦК по всему миру, заболеваемость и смертность от ВГС-ассоциированной ГЦК растет, особенно в регионах с высоким уровнем доходов. ГЦК развивается у 1-7% пациентов с циррозом печени каждый год. Среди других факторов, риск ее возникновения наиболее связан с тяжестью фиброза, полом, возрастом, наличием диабета и уровнем Альфа-фетопротеинов (АФП). Было выяснено, что УВО ассоциирован с общим уменьшением смертности, смертности от печеночных заболеваний и с уменьшением риска ГЦК. Однако УВО не устраняет риск ГЦК. Лечение ППД у больных с циррозом печени привело к значительному количеству пациентов, нуждающихся в последующем наблюдении. Несколько крупных когортных исследований и мета-анализов изучали взаимосвязь между УВО и снижением риска ГЦК. Они показывают, что УВО связан со значительным сокращением заболеваемости ГЦК в среднесрочной и долгосрочной перспективе [8], [15], [140], [141], [142]. В ретроспективном когортном исследовании был проведен анализ 17 836 HCV-положительных пациентов и пациентов, получавших терапию ППД (УВО отмечался у 66,6% и 96,2% пациентов, получавших терапию интерферонами или ППД, соответственно) в госпиталях Veterans Administration. По сравнению с пациентами без УВО, у пациентов с УВО de novo был значительно снижен риск ГЦК.

Было показано, что интерферон улучшает результаты после абляции или резекции ГЦК. В настоящее время обсуждается вопрос о том, влияют ли высокие показатели УВО, достигнутые с использованием новых безынтерфероновых схем, на риск рецидива после резекции или абляции. Действительно, неожиданно частые ранние рецидивы ГЦК с более агрессивным течением отмечались в двух ретроспективных исследованиях у пациентов с ГЦК, связанным с гепатитом С, прошедших ГЦК-терапию и впоследствии лечившихся безынтерфероновыми схемами и в большинстве случаев вылечившиеся от гепатита С [144,145]. Эти данные были подвергнуты критике в статистическом анализе. Определенная оценка вероятности рецидива ГЦК затруднена из-за высокой клинической, биологической и эпидемиологической неоднородности ГЦК.

Использование ГЦК-терапии в качестве отправной точки (а не терапии ППД), фактическая вероятность развития рецидивов ГЦК у Kaplan-Meier в течение 6 и 12 месяцев составила 7% и 13%, в отличие от заявленного суммарного показателя 27% [146]. Из-за небольшого числа пациентов, ретроспективного характера исследований и отсутствия контрольных групп авторы пришли к выводу, что их наблюдение следует воспринимать, как предостережение и необходима оценка более крупного масштаба.

Противоречивые результаты затем были опубликованы другими группами. На момент написания этих рекомендаций несколько исследований предполагали увеличение частоты рецидивов ГЦК de novo после ППД-индуцированного УВО [144, 145, 147-150], тогда как другие не сообщают о каких-либо отличиях [118, 151-164]. Наиболее строгой с научной точки зрения оценкой риска ГЦК при терапии на основе ППД были бы рандомизированные контролируемые исследования среди пациентов с циррозом (по риску возникновения) и пациентов с ГЦК после терапии ГЦК (для риска рецидива). Однако такие испытания поднимут серьезные этические проблемы. Значительный объем данных указывает на то, что случаи ГЦК снижаются после УВО в результате терапии ППД. Для обеспечения более точных оценок риска рецидивов ГЦК и общих результатов лечения ГЦК после проведения терапии на основе ППД потребуются более широкое проспективное исследование с соответствующей стратификацией риска и более долгосрочным наблюдением. Поскольку печеночная декомпенсация является основной

причиной смерти у пациентов с ГЦК, а функция печени может улучшаться у пациентов с циррозом, в настоящее время откладывание лечения у HCV-положительных пациентов и проходящих лечение ГЦК не оправдано. Однако для этих пациентов требуется тщательное наблюдение и визуализация.

Рекомендации

Лечение ВГС не следует откладывать у пациентов с циррозом; этим пациентам потребуется наблюдение по поводу ГЦК после УВО, потому, что риск новых случаев или рецидивов ГЦК снижается, но не исключается (A1).

Неизвестно, приводит ли противовирусная терапия к долгосрочному улучшению выживания за счет снижения риска рецидива ГЦК у пациентов с HCV-ассоциированной ГЦК. Однако, эти пациенты часто имеют выраженный фиброз или цирроз печени и должны получать противовирусную терапию в связи с этими заболеваниями печени при тщательном наблюдении этих пациентов по поводу ГЦК (B1).

14. Лечение особых групп

14.1. Сочетанная ВГВ-инфекция

У пациентов с сочетанной ВГС / ВГВ-инфекцией уровень ДНК ВГВ часто низкий или невыявляемый, хотя он может изменяться в широких пределах, и, как правило, основным фактором хронического гепатита выступает ВГС. У пациентов должен быть тщательно проанализирован репликативный статус как ВГВ, так и ВГС, также следует проверять на наличие инфекции, вызванной вирусом гепатита дельта. При репликации ВГВ, вызывающей заболевание печени, лечение следует проводить по тем же правилам, что применяются к моноинфекции ВГС.

Существует потенциальный риск реактивации ВГВ во время или после клиренса ВГС, но этот риск непредсказуем [165], [166]. В проспективном исследовании у 111 тайваньских пациентов с коинфекцией HBV / HCV, определяемой как обнаруживаемый антиген HBs и РНК HCV, 100% пациентов получили УВО после терапии комбинацией софосбувир и ледипасвир в течение 12 недель. Приблизительно две трети из них имели увеличение уровня ДНК HBV, не связанного с какими-либо признаками или симптомами. Только у 5 пациентов наблюдался рост АЛТ в сыворотке до уровней, более чем в 2 раза превышающих верхнюю границу нормы, а показания для лечения ВГВ-инфекции были в двух случаях [167].

Пациенты, начинающие лечение гепатита С схемами на основе ППД, должны быть проверены на поверхностный антиген ВГВ (HBsAg), антитела к коровому антигену (anti-HBc) и на антитела к поверхностному антигену (anti-HBsAg). Если присутствует HBsAg, показана терапия HBV-инфекции аналогами нуклеозидов / нуклеотидов. У HBsAg-отрицательных и anti-HBc-положительных пациентов следует контролировать уровни АЛТ в сыворотке крови, а также HBsAg и ДНК HBV, если уровни АЛТ не приходят в норму или повышаются во время или после HCV-терапии. Мониторинг уровней АЛТ в сыворотке показан anti-HBs- и anti-HBc -положительным пациентам.

Рекомендации

Пациентов с коинфекцией HBV / HCV следует лечить с помощью тех же схем лечения HCV-инфекции, как и пациентов с моноинфекцией HCV (B1).

Пациенты, коинфицированные HCV и HBV, отвечающие стандартным критериям для лечения HBV, должны лечиться аналогами нуклеозидов / нуклеотидов в соответствии с Руководством по клинической практике EASL 2017 по борьбе с инфекцией вируса гепатита В (A1).

HBsAg-положительные пациенты должны получать аналоги нуклеозидов / нуклеотидов, по крайней мере, 12-й недель после завершения HCV-терапии и ежемесячно контролироваться после завершения HBV-терапии (B1).

У HBsAg-отрицательных, но анти-HBc-положительных пациентов, уровни к АЛТ должны контролироваться ежемесячно, HBsAg и ДНК HBV следует определять, если уровни АЛТ не нормализуются или повышаются во время или после HCV-терапии, а терапия аналогами нуклеозидов / нуклеотидов должна быть инициирована, если выявляется HBsAg и / или ДНК HBV (B1).

HBsAg -отрицательные, но анти-HBc-положительные пациенты, проходящие HCV-терапию, должны ежемесячно контролировать уровни АЛТ и делать тесты на HBsAg и ДНК HBV в случае повышения АЛТ (B1).

14.2. Иммунокомплексные проявления хронического гепатита С

Были описаны несколько иммунокомплексных проявлений хронической инфекции ВГС.

Смешанная криоглобулинемия, в основе которой лежит экспансия В-лимфоцитов, может привести к системному васкулиту, при котором множество органов поражаются в результате сосудистого осаждения иммунных комплексов. Лечение смешанной криоглобулинемии основано на причинной (противовирусной терапии) и/или иммуносупрессивной терапии. Последние исследования показали, что УВО, индуцированный безынтерфероновыми схемами лечения, был связан с улучшением клинических проявлений смешанной криоглобулинемии [168-174].

Ритуксимаб, анти-СО20 моноклональное антитело использовались как на коже, так и на внутренних органах.

Существует значительная связь между гепатитом С и В-клеточной неходжкинской лимфомой. Диффузная В-крупноклеточная лимфома является наиболее распространенной. Заболевание лечится по стандартному режиму R-СНОР; действие Ритуксимаба явно усиливается, несмотря на то, что может также повыситься вирусная репликация. Известны случаи регрессии низкодифференцированной лимфомы после достижения УВО с безынтерфероновыми схемами лечения [175-177]. В недавнем исследовании, противовирусное лечение ППД в сочетании со специфической химиотерапией оказалось независимым предиктором безрецидивной выживаемости [178].

Связь хронической инфекции ВГС и хронической почечной недостаточности достоверно

установлена [179]. Был обнаружен ряд гистологических поражений, но наиболее частыми были мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа, как правило, на фоне смешанной криоглобулинемии II типа. Также могут возникнуть очаговый сегментарный гломерулосклероз и интерстициальный нефрит. Подходы к терапии ВГС-ассоциированных заболеваний почек включают противовирусную терапию, ритуксимаб, плазмаферез, кортикостероиды и циклофосфамид. Возможно, но не доказано, что более эффективный и быстрый противовирусный ответ, наблюдаемый с безынтерфероновыми противовирусными схемами, улучшит результаты.

Имеются некоторые данные об использовании ритуксимаба в лечении ВГС-индуцированной почечной болезни. Рекомендуется междисциплинарный подход.

Рекомендации

Следует рассматривать противовирусную терапию безынтерфероновыми и безрибавириновыми схемами для лечения смешанной криоглобулинемии и почечных заболеваний, связанных с хроническим ВГС, основываясь на вышеуказанных рекомендациях. Тщательный мониторинг побочных эффектов является обязательным (B1).

Назначение ритуксимаба для заболеваний почек, связанных с ВГС, должно обсуждаться многопрофильной медицинской бригадой (B1).

В лечении ВГС-ассоциированной лимфомы следует использовать безынтерфероновые, беривавириновые схемы согласно приведенным рекомендациям в сочетании со специфической химиотерапией, с учетом возможных лекарственных взаимодействий (B1).

14.3. Пациенты с нарушением функции почек, включая пациентов на гемодиализе

ВГС-инфекция широко распространена у пациентов с нарушением функции почек, в том числе с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), а также с терминальной почечной недостаточностью, которым требуется гемодиализ или перитонеальный диализ. Необходимо учитывать различные группы пациентов с почечной недостаточностью при назначении лечения гепатита С. Сюда входят пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) 4 стадии с резко сниженной функцией почек (СКФ = 15-29 мл/мин/1,73 м²) и пациенты с ХБП 5 стадии (СКФ <15 мл/мин/1,73 м² или на диализе); пациенты после трансплантации почек; пациенты с циррозом печени и нарушением функции почек (хроническая почечная недостаточность, гепаторенальный синдром, острое повреждение почек, нарушение функции печени на фоне хронической недостаточности); пациенты после трансплантации печени с нарушением функции почек, вызванной кальциневромом; или пациенты со смешанной эссенциальной криоглобулинемией с поражением почек. В некоторых из этих групп, почечная функция может быть потенциально улучшена или ухудшена противовирусным лечением. Восстановление органа может задержаться после УВО у пациентов с криоглобулинемией [169]. Инфекция ВГС распространена у пациентов на гемодиализе и связана с повышенной общей летальностью и летальностью от печеночных заболеваний. Однако сердечнососудистые заболевания остаются главными причинами смерти у диализных пациентов, независимо от статуса ВГС.

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²), коррективка дозы не требуется для любой из утвержденных схем терапии ППД. Поэтому эти пациенты должны лечиться в соответствии с вышеуказанными рекомендациями.

Данные о безопасности схем лечения на основе софосбувира отсутствуют для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/ 1,73 м²). Софосбувир выводится в основном через почки, и его применение при ХБП стадии 4 или 5 или у гемодиализных пациентов находится вне сертифицированных рекомендаций. Высказывались опасения из-за существенно более высокой концентрации софосбувира и, самое главное, его выводимого через почки метаболита GS-331007 (+103% и +501% AUC, соответственно, в сравнении с пациентами без нарушения функции почек) [62]. HCV-инфицированные пациенты с ХБП стадии 4 или 5 были пролечены схемами на основе софосбувира, когда другие варианты лечения не были доступны, а лечение необходимо, без ухудшения функции почек в большинстве случаев [180]. Однако, в практическом когортном исследовании TARGET 2.0, прогрессирующее ухудшение функции почек и почечные симптомы были зарегистрированы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, получавших схемы на основе софосбувира, хотя эффективность была сопоставима с тем, что наблюдается у пациентов без почечной недостаточности [181]. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) на гемодиализе, концентрация GS-331007 была в 10 раз выше за один час до диализа и в 20 раз выше через час после диализа, чем у пациентов с нормальной функцией почек [182]. В другом исследовании, софосбувир и GS-331007 не накапливались у пациентов, находящихся на гемодиализе [61]. В целом, подходящей терапевтической дозы софосбувира у пациентов с далеко зашедшей или терминальной стадией почечной недостаточности установлено не было.

Таким образом, пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или с терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе, могут лечить ВГС-инфекцию, но предпочтительно использовать безсофосбувирные схемы, когда это возможно. Если нет другого выбора, кроме режима, основанного на софосбувире, требуется тщательный мониторинг и лечение должно быть быстро прервано, если ухудшается функция почек. Для пациентов на диализе с терминальной стадией почечной болезни, оптимальные сроки лечения являются важным фактором, т.е. лечение до или после почечной трансплантации, если пациенты состоят в списке на трансплантацию, или риски и преимущества лечения, если трансплантация не доступна.

Несколько клинических исследований подтвердили эффективность и безопасность безсофосбувирных схем лечения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. В исследовании RUBY-1, пациенты, инфицированные генотипом 1 без цирроза, со стадией 4 или 5 ХБП, принимали в течение 12 недель паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир. Семь пациентов, инфицированных генотипом 1b, лечились без рибавирина, все они достигли УВО12 [183].

В исследовании C-SURFER, 122 пациента, инфицированных генотипом 1 ВГС (включая 6% с циррозом) со стадиями 4 или 5 ХБП, в том числе 75% находящихся на гемодиализе, принимали grazoprevir и элбасвир в течение 12 недель без рибавирина. Уровни УВО12 составили 94% (115/122), только с одной вирусологической неудачей. Наиболее распространенными побочными эффектами были головная боль, тошнота, и усталость, происходящие при аналогичных частотах у пациентов, принимающих grazoprevir и элбасвир, и в группе отсроченной терапии, получавших плацебо. Частота побочных эффектов почечной системы, как правило, была сопоставима между группами лечения. [184]. Сообщалось о данных по безопасности и эффективности лечения группы отсроченного лечения с показателем УВО 98% (97/99) [185]. Реальное исследование с

использованием того же режима у американских пациентов с различными стадиями ХЗП показало частоту УВО 97% (758/781) у пациентов со стадией 3 и 96% (714/747) у пациентов со стадией 4 или 5 ХБП [186].

Фаза III исследования EXPEDITION-4 охватывала пациентов со стадией 4 или 5 ХЗП, получавших комбинацию глекапревира и пибрентасвира в фиксированной дозировке в течение 12 недель.

Среди 104 пациентов 23 были инфицированы генотипом 1a, 29 - генотипом 1b, 2 - другим подтипом генотипа 1, 17 - генотипом 2, 11 - генотипом 3, 20 - генотипом 4, 1 - генотипом 5 и 1 - генотипом 6. Двадцать пациентов (19%) имели компенсированный цирроз, а 42% пациентов получали лечение ранее. Показатель УВО12 составлял 98% (102/104), причем оба пациента, у которых не было УВО, имели причины неудачи, не связанные с вирусологическим ответом [187]. Интегрированный анализ исследований фазы II и III, в которых глекапревир и пибрентасвир вводили в течение 12 недель у 2238 пациентов, инфицированных генотипами от 1 до 6, показал общую частоту УВО 98% (2188 / 2238) без существенных различий у пациентов со стадией ХЗП 1-3 (98%, 2,087 / 2,135) или стадией 4 - 5 (98%, 101 / 103) [188].

Связанное с HCV повреждение печени может быть ускорено иммуносупрессией. По этой причине противовирусную терапию следует рассматривать для всех пациентов на гемодиализе, которые являются кандидатами на трансплантацию почек. Исследования, показывающие высокую эффективность и безопасность безынтерфероновых анти-ВГС схем лечения у реципиентов почечного трансплантата, предполагают, что данные пациенты могут проходить трансплантацию с последующим лечением ВГС-инфекции с высокой вероятностью излечения [189-193]. Решения относительно сроков лечения ВГС в связи с трансплантацией почки следует принимать, учитывая тип донора (трансплантат от живого донора или трупная пересадка, прим. ред.), время в листе ожидания в зависимости от типа донора, политику центра в отношении использования почек от HCV-инфицированных доноров, генотипа HCV и тяжести фиброза печени. Если пересадка от HCV- положительного донора увеличивает вероятность трансплантации, пациент может лечиться от HCV-инфекции после трансплантации [194].

Рекомендации

- Пациенты с HCV-инфекцией и легкой или умеренной почечной недостаточностью (СКФ ≥ 30 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) следует лечить в соответствии с общими рекомендациями. Никаких корректировок доз ППД не требуется, но этих пациентов следует тщательно контролировать (A1).
- Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) и пациенты с терминальной стадией почечного заболевания на гемодиализе должны лечиться в экспертных центрах с тщательным мониторингом многодисциплинарной группой (B1).
- Софосбувир следует использовать с осторожностью у пациентов с СКФ < 30 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ или с терминальной стадией почечной недостаточности только в случаях, если альтернативное лечение недоступно, потому что в настоящее время для этих пациентов не может быть даны рекомендации по дозировке софосбувира (B1)
- Пациенты, инфицированные любыми генотипами с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) или с почечной недостаточностью на стадии гемодиализа, без показаний к трансплантации почки, должны лечиться комбинацией глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 8 или 12 недель, в соответствии с общими рекомендациями (A1).
- Пациентов, инфицированных генотипом HCV 1a и леченых ранее больных, инфицированных генотипом 4 с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$), или с терминальной стадией почечного заболевания на гемодиализе без показаний к трансплантации почек, и с уровнем РНК HCV ≤ 800.000 МЕ / мл ($5,9 \log_{10}$ МЕ / мл), можно лечить комбинацией grazoprevir и elbasvir в течение 12 недель (A1).
- Пациенты, инфицированные генотипом 1b HCV с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) или с терминальной стадией почечного заболевания на гемодиализе без показаний к трансплантации почки, могут принимать комбинацию grazoprevir и elbasvir в течение 12 недель или комбинацию паритапревир, усиленного ритонавиром, омбитасвира и дасабувира в течение 12 недель (A1).
- Риски и преимущества лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и показаниями к трансплантации почек до или после трансплантации почек требуют индивидуальной оценки (B1).

14.4. Реципиенты трансплантатов других паренхиматозных органов

Течение ВГС у реципиентов почек может быть связано с увеличением скорости прогрессирования фиброза печени. Большинство исследований групп пациентов с трансплантатом почек показывают, что у ВГС-позитивных больных снижена почечная функция трансплантата и выживаемость, особенно у пациентов с циррозом. Ухудшение выживаемости трансплантата частично сказывается на повышенной смертности пациентов. Кроме того, конкретные факторы, связанные с ВГС, например гломерулонефрит и увеличенный риск развития диабета, влияют на трансплантат. ВГС-позитивность связана с увеличением общей летальности и летальности от печеночных заболеваний, хотя основной причиной смерти пациентов остаются сердечнососудистые заболевания [195]. Так как цирроз является важным индикатором низкой выживаемости после трансплантации почки, желательно оценить стадию фиброза печени у всех ВГС-позитивных кандидатов на трансплантацию почек [115]. Для пациентов с установленным диагнозом цирроза печени и портальной гипертензией, которым не помогла (или если они не пригодны) анти-ВГС-противовирусная терапия, следует рассмотреть одновременную трансплантацию печени и почек [196].

В рандомизированном клиническом исследовании, комбинация фиксированной дозы софосбувира и ледипасвира дала УВО в 100% (57/57) и 100% (57/57) случаев у пациентов, инфицированных ВГС генотипами 1 или 4, которые лечились течение 12 или 24 недель соответственно, без рибавирина. Лечение хорошо переносилось, и никаких существенных изменений в СКФ не наблюдалось во время и после лечения [192]. Прочие практические исследования указали на высокие уровни УВО и хорошую безопасность у больных, получавших различные схемы лечения после трансплантации почки [189 -200].

Данные о ВГС после трансплантации сердца скудны и спорны, исследования показывают неизменную или уменьшенную выживаемость у пациентов, инфицированных ВГС. Существует ограниченный опыт лечения пациентов после трансплантации легких, но отчеты указывают на то, что комбинации софосбувира с ледипасвиром или даклатасвиром оказались безопасными и эффективными у 12 пациентов с хронической HCV-инфекцией [201]. Нет данных о воздействии инфекции ВГС и ее лечения после трансплантации поджелудочной железы или тонкого кишечника.

Опыт, накопленный при лечении пациентов после трансплантации печени, свидетельствует о том, что этих пациентов можно лечить с расчетом на высокий уровень УВО и приемлемый профиль

безопасности. Необходимо использовать комбинации софосбувира с ингибиторами белка NS5A, такими как, ледипасвир, велпатасвир, потому что они не требуют корректировки дозы иммунодепрессантов. Пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² можно лечить комбинацией глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель, но дозировки иммунодепрессантов должны быть скорректированы по мере необходимости в ходе и после окончания лечения.

Рекомендации

Реципиентам паренхиматозных органов, в том числе почек, сердца, легких, поджелудочной железы или тонкого кишечника, следует лечить ВГС-инфекцию до или после трансплантации, при условии, что их ожидаемая продолжительность жизни превышает один год (A1).

Перед пересадкой почек, сердца, легких, поджелудочной железы или тонкой кишки пациенты в списке ожидания могут лечиться согласно вышеуказанным общим рекомендациям в зависимости от генотипа, тяжести заболевания печени и предшествующего лечения HCV-инфекции (A1).

После трансплантации паренхиматозных органов, в том числе почек, сердца, легких, поджелудочной железы или тонкого кишечника, пациенты, инфицированные ВГС генотипами 1, 4, 5 или 6, должны принимать комбинацию софосбувира и ледипасвира, или софосбувира и велпатасвира (все генотипы) в фиксированной дозировке в соответствии с общими рекомендациями, без коррекции дозы иммунодепрессантов (A1).

После трансплантации паренхиматозных органов, в том числе почек, сердца, легких, поджелудочной железы или тонкого кишечника, пациенты с СКФ <30 мл / мин / 1,73 м², могут принимать комбинацию глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель. Уровень иммунодепрессантов необходимо контролировать и корректировать по мере необходимости во время и после окончания лечения (B1).

14.5. Реципиенты органов от HCV-положительных доноров

Существует огромное несоответствие между количеством пациентов, которым необходима трансплантация органов, и числом потенциальных доноров. Получая органы от анти-HCV- позитивных, включая РНК-позитивных доноров, увеличивается доступ к трансплантации органов. Количество анти-HCV-положительных доноров, у которых не выявляется РНК HCV, значительно увеличивается с появлением высокоэффективных антивирусных терапий на основе ППД.

При трансплантации печени инфекция HCV обычно передается, когда у донора имеется вирусемия. Напротив, передача инфекции HCV нетипична, если донор является анти-HCV-положительным, но HCV-РНК-отрицательным. Сообщалось о редких случаях передачи, возможно, из-за острой инфекции у доноров из группы высокого риска [203]. Данные эпохи интерфероновой терапии показали, что использование HCV-инфицированных печеночных трансплантатов является безопасным и не связано с более частыми или более серьезными осложнениями, за исключением случаев, когда трансплантат принадлежит пожилому донору [204]. Таким образом, оценка качества трансплантата имеет решающее значение при пересадке анти-HCV-положительных трансплантатов посредством визуального осмотра и гистологического обследования. Для этого могут использоваться новые методы, такие как эластография или жидкостная биопсия.

Трансплантаты с продвинутым фиброзом F3 (по шкале METAVIR) отклоняются, тогда как те, у которых нет фиброза или присутствует умеренный фиброз (F0 - F1), принимаются. Пока неясно, следует ли принимать трансплантаты с умеренным фиброзом (F2) для пересадки.

Полученные в будущем данные о развитии фиброза после ранней послетрансплантационной терапии новыми ППД, помогут в принятии решения об использовании таких трансплантатов.

Использование анти-HCV-положительных органов значительно увеличилось с момента утверждения схем комбинированной терапии на основе ППД, хотя значительное количество трансплантатов все еще отклоняется [205]. Некоторые центры, особенно в районах с высокими эпидемиологическими показателями по HCV-инфекции в контексте «опиоидной эпидемии» [206] и высокими показателями смертности в списке ожидания начали использовать РНК- положительные трансплантаты печени у HCV-отрицательных реципиентов с хорошими предварительными результатами. В подобной ситуации необходимо накопить дополнительные данные о безопасности. Между тем, использование HCV-инфицированных органов является приемлемой практикой у пациентов с высоким риском смерти в списке ожидания. В одном из недавних исследований наблюдалось увеличение продолжительности жизни у реципиентов с показателями MELD ≥ 20 , при этом максимальная выгода, наблюдалась у пациентов с оценкой MELD ≥ 28 [59]. Органы от HCV-положительных доноров не должны предлагаться не инфицированным реципиентам с оценкой MELD < 20 , если доступ к HCV-терапии не может быть гарантирован.

В нескольких исследованиях показано, что трансплантация почек от ВГС-положительных доноров HCV-положительным реципиентам сокращает время ожидания, но связана с некоторым повышенным риском смерти, потерей трансплантата и тяжелой болезнью печени по сравнению с трансплантацией почек от HCV-отрицательных доноров. Тем не менее, HCV-положительные реципиенты, получающие HCV-положительные трансплантаты почек, имеют лучшую выживаемость, чем пациенты, оставшиеся в списке ожидания. Напротив, трансплантация HCV- отрицательным реципиентам HCV-положительных почек оказалась нецелесообразной и, таким образом, была формально противопоказана в эпоху лечения интерферонами. Эта тактика может

измениться с учетом новых методов лечения на основе ППД. Действительно, в исследовании, включавшем 10 кандидатов на трансплантацию почки, получивших впоследствии трансплантат, инфицированный генотипом 1 вируса гепатита С, медиана времени в листе ожидания перед включением в исследование была очень короткой (58 дней, интерквартильный интервал: 53-100), и все из них получили УВО после лечения на основе ППД с приемлемой функцией трансплантата через 6 месяцев наблюдения [194].

Письменное согласие должно быть получено у реципиента до трансплантации органа от донора, с положительными анти-НСV, независимо от того, является ли он РНК-положительный или РНК - отрицательный.

Рекомендации

Органы от анти-НСV-положительных и РНК-положительных доноров могут быть трансплантированы РНК-положительным реципиентам (В1).

Органы от анти-НСV-положительных и РНК-положительных доноров могут быть трансплантированы РНК-отрицательным реципиентам, при условии, что это разрешено местным законодательством, получено строгое информированное согласие реципиента и гарантирована быстрая посттрансплантационная терапия ППД (С2).

Использование печеночных трансплантатов с умеренным (F2) или продвинутым (F3) фиброзом не рекомендуется (В2).

14.6. Потребители инъекционных наркотиков и пациенты, получающие опиоидную заместительную терапию

К числу лиц, в прошлом употреблявших инъекционные наркотики, относятся бывшие потребители инъекционных наркотиков (ПИН), которые прекратили инъекцию, и действующие ПИН [207].

Некоторые люди с историей употребления инъекционных наркотиков получают опиоидную заместительную терапию (ОЗТ), например метадон или бупренорфин, для терапии их опиоидной зависимости. В Европе две трети случаев ВГС приходится на потребителей инъекционных наркотиков [208]. Распространенность хронической инфекции ВГС среди людей, которые недавно употребляли наркотики, составляет около 40% [209].

Рекомендации по тестированию на наличие ВГС в этой популяции, основанные на высокой распространенности инфекции, [210 ,211] показывают, что осознание ВГС-статуса вызывает устойчивые защитные поведенческие изменения [212, 213], потенциальную пользу для общественного здравоохранения в снижении риска передачи инфекции в результате лечения текущих потребителей наркотиков [214-218] и доказанные преимущества в снижении заболеваемости и смертности от НCV-инфекции [4, 219]. Доказательства, которые позволили бы обосновать частоту тестирования, ограничены. Из-за высокой заболеваемости НCV-инфекцией у ПИН [211, 220, 221] и вышеприведенных преимуществ, тестирование НCV должно проводиться не реже одного раза в год, а также после эпизодов высокого риска инфицирования у ПИН.

Было показано, что ОЗТ связана с 50% -ным снижением риска новых случаев НCV, и этот эффект увеличивается до 74% за счет использования чистых инъекционных

шприцев и игл [222]. Однако глобальный охват ОЗТ, программ обмена игл и шприцев являются низкими [223]. Сочетание стратегий профилактики, включая лечение ВГС в качестве профилактики, имеет решающее значение для существенного снижения передачи и распространенности HCV-инфекции у этих групп населения, особенно в условиях с высоким потенциалом снижения уровня вреда [224].

Цели лечения ВГС у ПИН - предотвратить осложнения хронического печеночного и внепеченочного HCV-ассоциированного заболевания, как и в любой другой группе пациентов с HCV-инфекцией, а также предотвращение последующей передачи HCV. У этой группы пациентов частота лечения была низкой, особенно во времена интерфероновой терапии [225,226]. Среди пациентов, получавших ОЗТ и у тех, у кого были свежие случаи употребления инъекционных наркотиков, было продемонстрировано, что терапия ППД является безопасной и эффективной и не требует коррекции специфической дозы метадона или бупренорфина. Тем не менее, следует следить за признаками опиоидной токсичности или случаями отказа от терапии [109,227].

Ретроспективный анализ фаз II и III исследований терапии ППД показал сопоставимые показатели УВО у пациентов, получавших и не получавших ОЗТ [228-232]. В исследовании C-EDGE CO-STAR пациентов с ОЗТ, инфицированных генотипом 1 или 4, разделили на группы, начавших лечение гразопревиром и элбасвиром или отсроченного лечения. Люди со случаями недавнего употребления наркотиков имели право на включение. УВО12 был достигнут у 92% (184/201, 7 рецидивов, 5 случаев реинфекций) пациентов в группе, получающей лечение, по сравнению с 90% (85/95, один вирусологический прорыв, один рецидив, отсутствие случаев реинфекции) пациентов в группе отсроченного лечения [109]. Общий показатель УВО12 составлял 91% (269/296), с аналогичной эффективностью и приверженностью к лечению, как и в других исследованиях III фазы с тем же комбинированным режимом, который исключал людей с недавним употреблением наркотиков [83,84]. Важно отметить, что употребление наркотиков на начало терапии (все препараты: 62%, не каннабиноиды: 47%) и во время лечения (все препараты: 60%, не каннабиноиды: 47%) не влияло на УВО или приверженность к лечению [109].

В исследовании D3FEAT пациенты, инфицированные генотипом 1, получавшие ОЗТ и / или со случаями недавнего употреблением инъекционных наркотиков (предыдущие 6 месяцев), получали усиленный ритонавиром паритапревир, омбитасвир и дасабувир с рибавирином или без него в течение 12 недель. Из 87 участников (80% на ОЗТ, 58% с недавним употреблением инъекционных наркотиков) 94% (82/87) завершили 12 недель терапии, а 91% (79/87) достигли УВО без вирусологических неудач. Не было никакого влияния употребления инъекционных наркотиков до или во время терапии на УВО [233].

Другие исследования оценивали результаты терапии у пациентов с недавним употреблением инъекционных наркотиков. В одном из исследований было включено 174 участников, которые употребляли наркотики в прошлом году, в том числе 63% с компенсированным циррозом, 37% леченых и 58% инфицированных генотипом 1. 95% из них завершили терапию и 93% (162/174) достигли УВО. Было 3 вирусологических прорыва и один рецидив [234].

Исследование SIMPLIFY включало только пациентов с недавним (последние 6 месяцев) употреблением инъекционных наркотиков, получавших или не получавших ОЗТ. Их лечили с помощью фиксированной дозы комбинации софосбувир и велпатасвир в течение 12 недель. Приверженность составила 94%, а УВО12 был достигнут в 94% случаев (97/103). Не было зафиксировано вирусологических прорывов при одном повторном заражении. Об употреблении наркотиков в течение месяца, предшествующего

началу терапии, сообщили 74 пациента. УВО12 в этой подгруппе составлял 96% и не отличался от такового у пациентов, которые не сообщили об употреблении наркотиков в предыдущем месяце (94%). Тем не менее, в течение периода исследования было 4 случая смерти из-за передозировки запрещённых препаратов (5,0 на 100 человеко-лет), что подчеркивает риск сопутствующей смертности от употребления наркотиков у этой группы населения [235]. Таким образом, важно, чтобы лечение HCV-инфекции у ПИН было частью комплекса мер, направленных на устранение вреда, связанного с употреблением наркотиков, предотвращение смертности от передозировки, преодоление социального неравенства и улучшение здоровья потребителей наркотиков.

14.7. Гемоглинопатии и нарушения свертываемости крови

Наиболее частой гемоглинопатией, связанной с хроническим гепатитом С, является большая талассемия, которая требует частых переливаний крови и распространена в странах с низким уровнем скрининга кровоснабжения. Хроническая инфекция ВГС также часто встречается у лиц с серповидно-клеточной анемией с более быстрым течением заболевания печени из-за параллельной перегрузки железом [255]. Лечение часто откладывалось у этих пациентов, потому что, как пегилированный интерферон-альфа, так и рибавирин могут вызывать анемию.

В этой популяции было опубликовано несколько исследований с антивирусной терапией, но нет оснований считать, что ППД специфически противопоказаны. Например, в исследовании CLD EDGE IBLD комбинацию grazoprevir и elbasvir в фиксированной дозировке вводили в течение 12 недель без рибавирина у пациентов с гемоглинопатиями, инфицированными генотипами 1a, 1b или 4. Примерно у одного из четырех пациентов был цирроз. Пациенты с уровнем гемоглобина <7 г / дл были исключены из исследования. УВО12 был достигнут у 95% (18/19) пациентов с серповидно-клеточной анемией и у 98% (40/41) пациентов с b-талассемией. При лечении уровни гемоглобина сохранялись [256]. Эти результаты были подтверждены в реальном когортном исследовании, в том числе 139 пациентов, получавших схемы на основе софосбувира, которые достигли УВО в 93% случаев (130/139, 5 рецидивов) [257].

Гемофилия является наследственным нарушением свертываемости крови, вызванным дефицитом фактора VIII или IX при гемофилии А и В соответственно. Пациенты страдают спонтанными и травматическими кровотечениями. Лечение основано на внутривенном замещении этих факторов, которые до недавнего времени выделялись из донорской плазмы. Больные гемофилией, получавшие неинaktivированные концентраты до 1985 г., имели почти 100%-й шанс заразиться ВГС с первого же контакта с концентратом. Есть ряд других наследственных нарушений свертываемости крови, которые подлежат лечению концентратами, в том числе болезнь Виллебранда и дефицит фибриногена и факторов II, VII, X, XI и XIII.

Прогрессирование к конечной стадии заболевания печени у пациентов с гемофилией похоже на таковую у ВГС-позитивных лиц в общей популяции. Исследование хронической болезни печени при гемофилии такое же, как у не страдающих гемофилией лиц. Трансюгулярная биопсия печени повышает безопасность процедуры. Для мониторинга прогрессирования заболевания могут быть использованы неинвазивные методы. Смерть от печеночной недостаточности является одной из основных причин смерти у ВГС-позитивных больных с наследственными нарушениями свертываемости крови. Лечение хронического гепатита С при гемофилии похоже на лечение у не страдающих гемофилией, и к пациентам с гемофилией применимы аналогичные схемы на основе ППД. В исследовании с использованием комбинации фиксированной дозы комбинаций grazoprevira в течение 12 недель без рибавирина, УВО12 был достигнут у 91% (42/ 46) пациентов с болезнью Виллебранда или гемофилией А или В [256].

У пациентов с гемофилией во всем мире было проведено более 100 трансплантаций печени.

Концентрат фактора VIII / IX вводят непосредственно перед операцией либо путем инъекции болюса, либо непрерывной инфузии, а также в течение непосредственно послеоперационного периода в течение 12-48 ч, после чего концентрат не требуется. Коинфекция ВИЧ и ВГС не является противопоказанием для трансплантации печени при гемофилии. Показания для трансплантации печени у пациентов с гемофилией те же, что и у пациентов без гемофилии, но процедура имеет большое преимущество в фенотипическом лечении гемофилии в результате производства фактора VIII трансплантированной печенью.

Рекомендации

Показания для терапии ВГС у пациентов с и без гемоглобинопатии или с нарушениями свертываемости крови такие же, как и без них (A1).

Безынтерфероновые, безрибавириновые схемы терапии HCV-инфекции, которые могут использоваться у пациентов с гемоглобинопатиями или расстройствами кровотечения, такие же, как у пациентов без гемоглобинопатий или расстройств кровотечений (B1).

14.8. Подростки и дети

Считается, что около 3,5 миллиона детей в мире в возрасте 1-15 лет инфицированы хронической HCV-инфекцией. Передача от матерей младенцам является основным путем заражения, но в некоторых странах происходят другие источники инфицирования, включая перенос нозокомиальных клеток. Подростки подвергаются риску в результате употребления инъекционных наркотиков. Опиоидная эпидемия в Соединенных Штатах показала стабильный риск передачи вируса гепатита С от матерей к их детям. Коэффициенты передачи выше у ВИЧ-позитивных матерей, инфицированных HCV. Все дети, рожденные женщинами, инфицированными HCV, должны пройти тестирование на HCV-инфекцию с 18-месячного возраста.

Цирроз и ГЦК редки у детей [258]. Однако заболевание печени может прогрессировать в раннем возрасте [259]. У лиц с талассемией и перегрузкой железом, а также с коинфекцией ВИЧ и гематологическими или солидными опухолями у детей, получающими химиотерапию, может развиваться обширный фиброз печени [260]. Детское ожирение может способствовать развитию болезни печени.

Существует множество исследований терапии пегилированным интерфероном и рибавирином у детей. Эффективность и переносимость этой комбинации аналогична эффективности и переносимости у взрослых. Существующие варианты лечения с ППД ограничены, поскольку оценка и одобрение этих лекарств у детей была отложена. Однако два клинических исследования показали высокую общую эффективность схем, основанных на ППД, у детей и подростков. В первом исследовании 100 детей, инфицированных генотипом 1, получали софосбувир и ледипасвир в течение 12 недель. Средний возраст составлял 15 лет (интерквартильный интервал 12-17). Известно, что только у 1% присутствовал цирроз; 80 пациентов ранее не лечились. Частота УВО составила 98% (98/100). AUC и C_{max} для софосбувира, его метаболита GS-331007 и ледипасвира у подростков были в пределах границ фармакокинетической эквивалентности, обнаруженных у взрослых в клинических исследованиях [261]. Во втором исследовании эффективность софосбувира и рибавирина оценивалась у 52

«наивных» и леченых ранее подростков в возрасте 12-17 лет. Средний возраст составлял 15 лет; 26% из них были инфицированы генотипом 2, 71% - генотипом 3 и 2% - генотипом 4. Показатель УВО составил 98% (51/52) [262].

В апреле 2017 года Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило комбинацию фиксированных доз софосбувира и ледипасвира (для генотипов 1, 4, 5 и 6) и комбинации софосбувира и рибавирина (для генотипов 2 и 3) у подростков в возрасте 12-17 лет или весом более 35 кг с хроническим гепатитом С. Таким образом, схемы на основе интерферона больше не являются предпочтительным. Новые исследования комбинированных схемППД продолжаются у детей 3-12 лет.

14.9. Коинфекция Туберкулёз/ВГС

У лиц с коинфекцией Туберкулёз/ВГС лечение активного туберкулеза следует проводить до лечения ВГС-инфекции. При лечении ТБ у таких пациентов повышен риск развития гепатотоксических явлений.

14.10. Беременные женщины.

Женщинам детородного возраста следует предложить тестирование на беременность и проинформировать их об отсутствии надежных данных в отношении безопасности и эффективности примененияППД в период беременности.

Рекомендации

Подростков в возрасте от 12 лет и старше, инфицированных генотипом 1, 4, 5 или 6, без опыта лечения и ранее леченых, без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А по Чайлд-Пью), следует лечить комбинацией софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) в фиксированной дозировке в течение 12 недель (В1).

Подростки в возрасте 12 лет и старше, инфицированные генотипом 2 или 3, без опыта лечения и ранее леченые, без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А по Чайлд-Пью), могут лечиться другими схемами, одобренными у взрослых, с осторожностью, пока не появится большее количество данных о безопасности и эффективности (С2).

У детей младше 12 лет лечение следует отложить до тех пор, покаППД, включая пан-генотипические схемы, не будут одобрены для этой возрастной группы (В1).

15. Повторное лечение пациентов, не достигших УВО

15.1. Повторное лечение пациентов после неудачного лечения двойной комбинацией пегилированного интерферона-α и рибавирина, тройной комбинацией пегилированного интерферона-α, рибавирина и софосбувира или двойной комбинацией софосбувира и рибавирина

Лечение пациентов после неудачного лечения двойной комбинацией пегилированного интерферона-α и Рибавирина, тройной комбинацией пегилированного интерферона-α,

рибавирина и софосбувира или двойной комбинацией софосбувира и рибавирина приведены выше общих рекомендациях для «леченых» пациентов (Таблица 7, Таблица 8).

15.2. Повторное лечение пациентов, которые потерпели неудачу после терапии с применением ингибитора протеазы и / или NS5A-ингибитора

Предварительные данные показывают, что повторное лечение может быть оптимизировано на основе тестирования замен, связанных с устойчивостью (RAS – Resistance Associated Substitution, прим. ред.) [263]. RAS, которые, как было показано, ведут к пониженной восприимчивости к соответствующему классу лекарств *in vitro* и / или, которые, согласно отчетам, были выбраны в качестве безынтерфероновых терапий для пациентов, не достигших УВО (таблица 9) [53,264]. Перечисленные RAS и ряд альтернативных замен могут присутствовать в начале повторного лечения у пациентов, ранее лечившихся ППД. Основываясь на текущем состоянии знаний, конкретные алгоритмы для принятия решений для повторного лечения не могут быть получены из этих наблюдений. Таким образом, при повторном лечении необходимо руководствоваться как информацией по ранее применимым препаратам при недоступности теста на резистентность, либо если проводится тест на резистентность, полагаясь на вероятность ответа, согласно наблюдаемому профилю резистентности и на опыт лечащей команды.

Таблица 9. Замены, приводящие к снижению восприимчивости к соответствующему классу препарата *in vitro* и / или обнаруженные у пациентов, не достигших УВО на безынтерфероновых, основанных на ППД, схемах лечения (без учета ингибиторов протеаз первого поколения - теллапревир и боцепревир)

Положение аминокислот	Генотип / подтип						
	1a	1b	2	3	4	5	6
Аналог нуклеотида (NS5B)							
159	L159F	L159F	L159F	L159F			
282	S282T / R	S282T	S282T	S282T	S282C / T	S282T	S282T
316	C316F	C316N / F / H					
320	L320I / F / V						
321	V321A			V321A			
Ингибиторы NS5A (NS5A)							
24	K24G / N / R		T24A / S	S24F*			Q24H
26	K26E						
28	M28A/G/T/- / V	L28M / T	L / F28C / S	M28T / K*	L28M / S / V	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	L31F / I / M / V	L31I / M / V	L31F / I / M / V	M / L31I / V	L31F / I / V	L31M / V
32	P32L / S	P32F / L / S				P32L	P32L / S
38	S38F						
58	H58D / L / R	P58D / S / R / T			T58P / S		T58A / N / S
62		Q / E62D		S62L			
92	A92K / T	A92K / T	C92R / S / T / W	E92K			
93	Y93C / F / H / L / N / R / S / T / W	Y93C / H / N / S / T	Y93H	Y93H	Y93C / H / N / S / R / W	T93H	T93H / S
Ингибиторы протеазы (NS3)							
36	V36A / C / G / L / M	V36A / C / G / L / M					V36I
41		Q41R					
43		F43I / S / V					
54	T54A / S	T54A / C / G / S					
55		V55A					
56	Y56H	Y56H / L / F	Y56H	Y56H	Y56H		Y56H
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					
Ненуклеозидные рa1m-1 ингибиторы (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						

Эти RAS и другие замены в тех же позициях могут присутствовать на начало лечения у пациентов, которые не достигли УВО, что указывает на снижение восприимчивости к лекарственным средствам соответствующего класса(ов). Однако существуют различия между препаратами, принадлежащими к одному и тому же классу, так что наличие данных RAS не означает, что все препараты из класса имеют пониженную эффективность.

Адаптировано и обновлено из [53].

*Генотип 3 NS5A S24F + M28K + A30K комбинированные RAS обеспечивают >5000-кратное увеличение пибрентасвира EC50 относительно дикого штамма *in vitro*.

Два исследования III фазы, POLARIS-1 и POLARIS-4, продемонстрировали безопасность и эффективность тройной комбинации софосбувир, велпатасвир и воксилапревир в течение 12 недель у пациентов, которые не смогли достичь УВО после терапии ППД, включая пациентов, лечившихся ингибиторами протеазы и / или NS5A [265]. В POLARIS-1 у пациентов, в том числе у 46% пациентов с циррозом, которые потерпели неудачу после предыдущего лечения ингибиторами NS5A, общий показатель УВО составлял 96% (253/263) у пациентов, получавших софосбувир, велпатасвир и воксилапревир в течение 12 недель. Был один вирусный прорыв во время лечения и 6 рецидивов после повторного лечения. УВО чаще фиксировался у пациентов без цирроза, нежели у пациентов с циррозом (99% и 93% соответственно). Генотип HCV и профиль RAS на начало лечения не влияли на ответ. Среди 7 пациентов с вирусологической неудачей, NS3 RAS (Q80K) присутствовали в 2 случаях и NS5A RAS (в позиции 30 или 93) в 6 случаях до начала лечения. Дополнительные RAS NS5A присутствовали при вирусологическом провале только у двух из них [265].

POLARIS-4 включало пациентов, которые ранее не достигли УВО после курса лечения на основе ППД без ингибиторов NS5A, у 46% из которых был цирроз. Общая частота УВО12 составила 98% (178/182, один рецидив) у пациентов, рандомизированных для приема софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в течение 12 недель, по сравнению с 90% (136/151, один вирусологический прорыв, 14 рецидивов) у аналогичных пациентов, принимавших только софосбувир и велпатасвир в течение того же времени. Ни генотип HCV, ни профиль RAS на начало лечения не влияли на ответ у пациентов, получавших тройную комбинацию. Действительно, УВО был достигнут у 98% (42/43) пациентов без выявляемых RAS и у 97% (199/205) пациентов с любыми NS3 и / или NS5A RAS. Пациенты, которые получили рецидив, не имели выявленных RAS на исходном уровне или после вирусологической неудачи [265].

Таким образом, тройная комбинация софосбувир, велпатасвир и воксилапревир является терапией выбора для перелечивания пациентов, которые не смогли достичь УВО после курса лечения на основе ППД без интерферона.

Исследование MAGELLAN-1 показало, что комбинация глекапревир и пибрентасвир не обладает достаточно высоким барьером резистентности для достижения оптимальных значений УВО у пациентов, ранее лечившихся ингибиторами NS5A [266]. Таким образом, эта комбинация не показана при повторном лечении пациентов, у которых было ранее неудачная терапия ППД, особенно если она включала ингибитор NS5A. Вместо этого тройная комбинация софосбувир с NS3-ингибитором протеазы и ингибитором NS5A, по-видимому, лучше подходит для повторного лечения пациентов, подвергшихся воздействию ППД. Поскольку пибрентасвир обладает более высоким барьером резистентности, чем все другие одобренные ингибиторы NS5A *in vitro* [105], тройная комбинация софосбувир, глекапревир и пибрентасвир в фиксированных дозировках могла бы составить интересную альтернативу для повторного лечения «трудных в лечении» пациентов, таких как те, у которых обнаруживается сложная структура RAS NS5A и / или с прогрессирующим заболеванием печени (за исключением декомпенсированного цирроза), которые имеют опыт нескольких неудачных терапий. Наблюдались отдельные случаи успешного повторного лечения таких пациентов с комбинацией софосбувир, глекапревир и пибрентасвир.

Недавно были получены предварительные результаты непрерывного клинического исследования. Двадцать три пациента, которые не смогли достичь УВО после 8, 12 или 16 недель комбинации фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в исследованиях фазы II и III с этим режимом, перешли на комбинацию софосбувир, глекапревир и пибрентасвир с рибавирином в течение 12 (n = 2) или 16 (n = 21) недель. УВО наблюдался в 96% (22/23, один рецидив) случаях. Комбинация была безопасной и

хорошо переносимой [267].

У «трудных в лечении» пациентов, ранее подвергшихся воздействию ингибиторов NS5A, тройная комбинация софосбувира, велпатасвира и воксилапревира, а также софосбувира, глекапревиара и пибрентасвира теоретически могут выиграть от добавления рибавирина в дозировке, основанной на массе тела и / или продления продолжительности лечения до 16 - 24 недель. Однако нет доказательств для утверждения этого режима лечения, окончательное решение должно приниматься на индивидуальной основе экспертными междисциплинарными группами с учетом многих параметров на начало лечения, в том числе тяжести заболевания печени и / или внепеченочных проявлений, предыдущего опыта лечения, профилей RAS и т. д. Наличие декомпенсированного цирроза предусматривает отказ от использования схем на основе ингибиторов протеазы, не отменяя необходимость как можно скорее начать лечение.

Рекомендации

- Пациенты, которые потерпели неудачу после терапии, основанной на пегилированном интерфероне-а и рибавирине, пегилированном интерфероне-а, рибавирине и софосбувире или софосбувире с рибавирином, должны перелечиваться в соответствии с вышеприведенными рекомендациями для пациентов, прошедших лечение, в соответствии с генотипом вируса. (A1)
- Тестирование на ВГС-резистентность перед повторной терапией у пациентов, которые потерпели неудачу после лечения на основе ППД, полезно для оценки вероятности ответа на терапию в соответствии с профилем резистентности, исходя в каждом случае из решения междисциплинарной группы, включающей опытных лечащих врачей и вирусологов (B2)
- Пациентов без цирроза или с компенсированным (класс А Чайлд-Пью) циррозом, которые потерпели неудачу терапии на основе ППД (ингибитор протеазы и / или NS5A-ингибитор), следует лечить комбинации софосбувир, велпатасвир и воксилапревир в фиксированной дозировке в течение 12 недель, в идеале, исходя в каждом случае из решения междисциплинарной группы, включающей опытных лечащих врачей и вирусологов (A1).
- Пациенты без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А Чайлд-Пью), которые потерпели неудачу после терапии на ППД (ингибитор протеазы и / или ингибитора NS5A) и имели предикторы худшего ответа (прогрессирующее заболевание печени, несколько курсов лечения на основе ППД, профиль с RAS NS5A) можно лечить комбинацией софосбувир, глекапревир и пибрентасвир в фиксированной дозировке в течение 12 недель исходя в каждом случае из решения междисциплинарной группы, включающей опытных лечащих врачей и вирусологов (B2).
- У самой трудной в лечении группы (пациентов с NS5A RAS, больных, которые дважды не достигли УВО после режимов, включающих ингибиторы протеазы и / или ингибитор NS5A), к тройной комбинации софосбувир, велпатасвир и воксилапревир или комбинации софосбувир, глекапревир и пибрентасвир в течение 12 недель можно добавлять рибавирин в дозировке по массе тела (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥ 75 кг соответственно) и / или продлевать лечение до 16-24 недель, исходя в каждом случае из решения междисциплинарной группы, включающей опытных лечащих врачей и вирусологов (C2).
- Пациенты с декомпенсированным (Класс В или С Чайлд-Пью) циррозом, которые потерпели неудачу после ППД-терапии (ингибитор протеазы и / или NS5A-ингибитор) имеют противопоказание для применения ингибиторов протеазы, и поэтому их следует перелечивать с помощью комбинации софосбувира и велпатасвира в фиксированной дозировке рибавирином в дозировке по массе тела (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥ 75 кг соответственно) в течение 24 недель исходя в каждом случае из решения междисциплинарной группы, включающей опытных лечащих врачей и вирусологов (B2).

16. Лечение острого гепатита С

У большинства пациентов острый гепатит С протекает бессимптомно, но характеризуется высоким уровнем хронизации (50-90%). Симптоматическое течение с желтухой, женский пол, молодой возраст и генетические полиморфизмы IL28B были связаны со спонтанным клиренсом вируса, но ни один из этих параметров точно не предсказывает спонтанное разрешение инфекции на индивидуальном уровне.

Пациентов с острым гепатитом С необходимо рассматривать для назначения противовирусной терапии, чтобы предотвратить развитие хронического гепатита С. Действительно, безотлагательное лечение острого гепатита ПДД улучшает клинические исходы и показало высокую рентабельность в сравнении с отложенной до хронического течения инфекции терапией. Идеальный момент для начала терапии еще точно не установлен.

Сообщалось о высоких показателях УВО (> 90%) у небольшого числа пациентов, получавших безынтерфероновые схемы на основе софосбувира. Идеальная продолжительность лечения острого гепатита С безынтерфероновыми схемами лечения остаётся неизвестной. Сочетание софосбувира и рибавирина в течение 6 или 12 недель было недостаточным для достижения высоких показателей УВО у пациентов с острым или ранним хроническим гепатитом С [269,270]. Три исследования проводились с использованием софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозировке у пациентов, инфицированных генотипом 1. Показатели УВО были: 93% (13/14) после 4 недель лечения у потребителей инъекционных наркотиков [271], 77% (20/26) после 6 недель лечения у ВИЧ-положительных лиц [272], и 100% (20 / 20) после 6 недель лечения у ВИЧ-отрицательных потребителей инъекционных наркотиков [273]. Комбинация паритапревира, усиленного ритонавиrom, омбитасвира и дасабувира, вводимого в течение 8 недель, продемонстрировала частоту УВО 97% (29/30, один невирусологическая неудача) у пациентов с острым или недавним гепатитом С в исследовании TARGET-3D [274].

Из-за небольшого числа пациентов, включенных в эти исследования, различий в их результатах и сходства с хроническим гепатитом С, для которого требуется как минимум 8 недель терапии для максимальной частоты УВО, пациентов с острым гепатитом С следует лечить комбинациями ППД в течение 8 недель, пока не появятся дополнительные данные, устанавливающие идеальный режим лечения и его продолжительность. Несмотря на то, что самые новые комбинации ППД не были протестированы у пациентов с острым гепатитом С, нет оснований полагать, что они не были бы весьма эффективны у этих пациентов, учитывая их эффективность у пациентов с хроническим гепатитом С. В настоящее время нет показаний к противовирусной терапии как постконтактной профилактике в отсутствие документированной передачи HCV-инфекции.

Рекомендации

Пациентов с острым гепатитом С следует лечить комбинацией софосбувир и ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6) или комбинацией паритапревир + ритонавир + омбитасвир + дасабувир (генотип 1b) в течение 8 недель (B1).

Основываясь на сходстве с хроническим гепатитом С, пациентов с острым гепатитом С можно лечить комбинацией софосбувир и велпатасвир (все генотипы), комбинацией глекапревир и пибрентасвир (все генотипы) или комбинацией grazoprevir и элбасвир (генотипы 1b и 4) в течение 8 недель (C2).

УВО следует оценивать через 12 и 24 недели после лечения, поскольку сообщалось о поздних рецидивах (B2).

Нет никаких показаний для противовирусной терапии как постконтактной профилактики при отсутствии документированной передачи ВГС-инфекции (B1).

17. Мониторинг лечения

Мониторинг лечения включает мониторинг эффективности лечения, безопасности, побочных эффектов и взаимодействия лекарственных средств.

17.1. Мониторинг эффективности лечения

Мониторинг эффективности лечения основан на измерении уровней РНК HCV в сыворотке или плазме. Этот же анализ, в идеале в той же лаборатории, должен использоваться у каждого пациента для измерения РНК ВГС в разные моменты времени, чтобы убедиться в последовательности результатов [275-277]. Измерение уровней корового антигена HCV в сыворотке или плазме с помощью ELISA может быть использовано в качестве альтернативы измерению уровня РНК HCV в условиях, когда анализы на РНК HCV недоступны и / или являются дорогостоящими [23,24,26].

Для мониторинга эффективности лечения необходимо провести измерения уровней РНК HCV (или корового антигена HCV) в определенные моменты времени, включая исходную точку, и через 12 или 24 недели после окончания терапии (для оценки УВО12 или УВО24, соответственно). Во всех случаях мониторинг уровня HCV РНК (или корового антигена HCV) показывает, было ли лечение успешным.

Рекомендации

Для контроля уровня РНК HCV в сыворотке или плазме следует использовать чувствительный молекулярный метод с нижним пределом обнаружения ≤ 15 МЕ / мл. (A1)

В странах с низким или средним уровнем дохода и в конкретных условиях в странах с высоким доходом может быть использован качественный анализ РНК HCV с более низким пределом обнаружения ≤ 1000 МЕ / мл ($3,0 \log_{10}$ МЕ / мл) для обеспечения широкого доступного доступа к диагностике и лечению HCV-инфекции (B1).

Измерение уровней корового антигена HCV в сыворотке или плазме с помощью ИФА может быть использовано в качестве альтернативы измерению уровня РНК HCV для мониторинга эффективности лечения, когда анализы РНК HCV недоступны и / или являются дорогостоящими (A1).

У пациентов, получающих безынтерфероновые схемы лечения, уровни РНК HCV или корового антигена должны быть измерены перед терапией, и через 12 или 24 недели после окончания лечения (для оценки УВО12 или УВО24 соответственно) (A1).

В некоторых странах, учитывая высокие показатели УВО12, ожидаемые с помощью схем на основе ППД, оценка УВО может не проводиться, за исключением пациентов с риском реинфекции (B2).

17.2. Мониторинг безопасности лечения

Новые схемы ППД обычно хорошо переносятся. Частота выраженных или тяжелых побочных эффектов, приводящих к прекращению приема препаратов, являются низкими. Однако данные у пациентов с декомпенсированным циррозом или реципиентов трансплантата печени недостаточны.

17.2.1. Софосбувир и велпатасвир (без или с воксилапревиром)

Доля пациентов, которые полностью прекратили лечение из-за побочных эффектов во время лечения, составила $<1\%$ у пациентов, получавших софосбувир и велпатасвир в течение 12 недель.

В клинических исследованиях не наблюдалось никакой разницы с плацебосодержащими группами. Усталость и головная боль были наиболее частыми побочными эффектами у пациентов, получавших софосбувир и велпатасвир. Почечная функция должна быть оценена у пациентов, получающих софосбувир.

Добавление воксилапревира ассоциировалось с более частой доброкачественной диареей (18% и 15% у пациентов, получавших тройную комбинацию, и 7% и 5% у тех, кто получал только софосбувир и велпатасвир в исследованиях POLARIS-2 и POLARIS-3, соответственно) [71].

17.2.2. Глекапревир и пибрентасвир

Доля пациентов, которые окончательно прекратили лечение из-за неблагоприятных событий, составила <0,5% для пациентов, получавших глекапревир и пибрентасвир в течение 8 или 12 недель [278].

В комплексном анализе 2265 пациентов, получавших комбинацию глекапревира и пибрентасвира в клинических испытаниях II и III фазы, наиболее частыми побочными эффектами были усталость и головная боль [278].

17.2.3. Софосбувир и ледипасвир

Доля пациентов, которые полностью прекратили лечение из-за неблагоприятных событий во время лечения, составляла 0%, <1% и 1% для пациентов, получавших софосбувир и ледипасвир в течение 8, 12 и 24 недель, соответственно. В клинических исследованиях усталость и головная боль чаще встречались у пациентов, получавших софосбувир и ледипасвир по сравнению с плацебо. Перед приёмом софосбувира должна быть оценена почечная функция. Сообщалось о нескольких случаях тяжелой артериальной гипертензии легких у пациентов, получавших схемы на основе софосбувира, но причинно-следственная связь не была достоверно установлена [279].

17.2.4. Гразопревир и элбасвир

Тяжелые побочные явления наблюдались у 2,4% пациентов, получавших гразопревир и элбасвир.

Они привели к прерыванию лечения в 0,1% случаев. Наиболее частыми побочными эффектами были усталость, головная боль и тошнота, не чаще, чем в группах плацебо. Во время испытаний фазы II и III у 0,8% (13/1690) пациентов наблюдались бессимптомные подъемы уровня АЛТ до 5-кратной верхней границы нормы, в среднем - через 10 недель после начала лечения. Эти события разрешались спонтанно с продолжением терапии или прекращением лечения (три пациента (0,18%) прекратили лечение из-за повышения АЛТ.)

17.2.5. Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир

Основываясь на комплексном анализе безопасности, зуд, усталость, тошнота, астения и бессонница были наиболее частыми побочными эффектами, встречающимися в клинических испытаниях с этой комбинацией. Тем не менее, в этих исследованиях более частые побочные эффекты ассоциировались с рибавирином, который использовался у всех пациентов, инфицированных генотипом 1a, и у некоторых пациентов, инфицированных генотипом 1b. Зуд ассоциировался с тройным режимом ППД. Тяжелые неблагоприятные события произошли в <2,5% случаев. Прекращение лечения из-за неблагоприятных событий зафиксировано у 1-2% пациентов за время исследования.

Бессимптомное повышение АЛТ в сыворотке обычно происходило в течение первых 4 недель лечения, которое разрешалось без вмешательства на протяжении лечения ППД, при этом ни один из случаев не был связан с подъемами билирубина. Временное увеличение непрямого билирубина в сыворотке наблюдалось у пациентов с рибавирином и без него, и было связано с ингибированием транспортеров билирубина OATP1B1 и OATP1B3 паритапревиром и связанным с ним гемолизом. Более высокая частота роста общего билирубина наблюдалась у пациентов с циррозом. Использование препаратов,

содержащих эстроген, было связано с большим риском подъема АЛТ.

Рекомендации

Пациенты, получающие схему, содержащую ППД, должны оцениваться на предмет клинических побочных эффектов при каждом посещении врача (A1).

Уровни АЛТ следует оценивать, по крайней мере, на начальном этапе и через 12 или 24 недели после лечения, а также в случае выявления симптомов (B1).

Мониторинг увеличения непрямого билирубина должен проводиться у пациентов, получающих комбинацию паритапревира, усиленного ритонавиrom, омбитасвира и дасабувира (A1).

Функцию почек следует проверять ежемесячно у пациентов со сниженной СКФ, получающих софосбувир (A1).

Более высокие экспозиции ингибиторов протеазы наблюдались у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью при использовании схем, содержащих ингибиторы протеазы (глекапревир + пибрентасвир, grazопревир + элбасвир, паритапревир + ритонавир + омбитасвир + дасабувир, софосбувир + велпатасвир + воксилапревир), которые противопоказаны у пациентов с декомпенсированным циррозом (класс Чайлд- пью В и С) (B1).

17.3. Мониторинг взаимодействий между лекарственными препаратами

Эффективность и токсичность препаратов, назначаемых дополнительно для лечения сопутствующих заболеваний и потенциальные взаимодействия между лекарственными средствами, следует контролировать во время лечения. Важно учитывать все лекарства, принимаемые пациентом, включая безрецептурные препараты и рекреационные наркотические средства. Кроме того, следует выяснить следующий ряд вопросов: все ли совместно используемые лекарства необходимы в течение периода лечения HCV-инфекции (возможно ли прекратить использование препарата, например, как статины, в течение 8-12 недель)? Если нет, есть ли альтернатива в этом же терапевтическом классе без взаимодействия с используемыми для терапии препаратами? Наконец, можно ли управлять лекарственными взаимодействиями путем изменения дозы или четкого плана мониторинга? Во избежание потенциальных лекарственных взаимодействий (см. выше) пациент должен проинформировать команду лечащих врачей перед началом приема любого нового препарата во время лечения.

Рекомендации

Эффективность и токсичность дополнительных препаратов, назначаемых для лечения сопутствующих заболеваний и потенциальные взаимодействия между лекарственными средствами, следует контролировать во время лечения (A1).

Когда это возможно, приём сопутствующего лекарственного средства, которое может вступать во взаимодействия с основным, должен быть прекращен на время лечения ВГС, или это лекарственное средство должно быть заменено на альтернативный препарат с меньшим потенциалом взаимодействия (B1).

17.4. Уменьшение дозировки

Никакие корректировки дозы не рекомендуются ни для одной из рекомендованных комбинаций препаратов ППД, включая схемы на основе ингибиторов протеазы при почечной недостаточности и схемы софосбувир и ледипасвир для детей старше 12 лет. Лечение должно быть прекращено в случае тяжелых побочных эффектов или в случае активизации гепатита (десятикратное превышение уровней АЛТ, если они не были таковыми на начало лечения). Если у пациентов, получающих рибавирин (у пациентов с декомпенсированным циррозом [Класс В или С по Чайлд-Пью]) наблюдается значительная анемия (гемоглобин <10 г / дл), дозировку рибавирина следует уменьшать постепенно по 200 мг. Более быстрое уменьшение дозы может потребоваться для пациентов с быстро снижающимся гемоглобином, особенно если исходный уровень гемоглобина был низким. Приём рибавирина следует прекратить, если уровень гемоглобина падает ниже 8,5 г / дл [280-288].

Рекомендации

Лечение следует прекратить в случае тяжелых побочных эффектов или в случае активизации гепатита (десятикратное превышение уровней АЛТ) (B1).

У пациентов, которым необходим рибавирин (пациенты с декомпенсированным циррозом [Класс В или С Чайлд-Пью]), дозу рибавирина следует уменьшать постепенно по 200 мг, если уровень гемоглобина падает ниже 10 г / дл. Приём рибавирина должна быть прекращён, если уровень гемоглобина падает ниже 8,5 г / дл (A1).

18. Меры по улучшению приверженности к лечению

Полное соблюдение режима приема лекарств позволяет достичь высокого уровня УВО. И напротив, неполное соблюдение связано с вирусологическим прорывом или рецидивом после лечения и возникновением резистентности, особенно на ранней стадии лечения. Таким образом, следует применить простые меры для повышения приверженности терапии. Перед началом противовирусной терапии пациентов нужно проинструктировать о ежедневном графике и ожидаемых побочных эффектах. Имеются

фактические данные по контролируемой терапии для пациентов с ОЗТ с высоким уровнем завершения лечения и показателями УВО [289,290].

Ключевой элемент эффективного управления терапией ВГС – это ведение больных многопрофильной командой, как правило, включающей врача, клиническое обследование и мониторинг, службу вирусологии, наркологическую службу, службу по ВИЧ-инфекции, психиатрическую поддержку в отдельных случаях, фармацевтов и социальных работников и другие службы социальной поддержки (в том числе группы взаимной поддержки, если таковые имеются).

Меры по повышению приверженности лечению носят многопрофильный характер. Они включают информирование о ВГС и контроль службами мониторинга, в частности, помощь специальной медсестры [291, 292]. Языковые проблемы с пониманием иностранных пациентов должны быть решены до начала лечения. Чтобы максимизировать вероятность пользы для пациентов, которые начинают новые схемы лечения ВГС, следует уделить внимание предварительной оценке и подготовке, а также мониторингу и поддержке соблюдения режима приема препаратов, что стало проще с новыми безынтерфероновыми схемами. Доступны инструменты оценки, использующиеся при хроническом заболевании [293].

Чрезмерное употребление алкоголя (балы > 4 по Audit-C) было связано с небольшим снижением УВО; однако показатели УВО были высокими независимо от показателя Audit-C, а чрезмерное употребление алкоголя не должно приводить к отказу от лечения [294]. Пациенты с гепатитом С с текущим потреблением алкоголя во время лечения должны получать дополнительную поддержку во время антивирусной терапии [295-298]. Фармацевты должны проводить консультации на предмет потенциальных лекарственных взаимодействий.

Рекомендации

Лечение ВГС должно осуществляться многопрофильной группой врачей, имеющих опыт оценки и лечения HCV (A1).

Пациенты с HCV-инфекцией должны быть проинформированы о важности приверженности к лечению для достижения УВО (A1).

У социально-экономически неблагополучных пациентов и иммигрантов в терапии ВГС должна принимать участие служба социальной поддержки (B1).

Следует рассмотреть использование групп взаимной поддержки для улучшения терапии ВГС (B2).

Пациенты с чрезмерным употреблением алкоголя во время лечения должны получать дополнительную поддержку во время антивирусной терапии (B1).

19. Последующее наблюдение за пациентами, достигшими УВО

У пациентов без цирроза, которые достигли УВО, инфекция HCV может считаться окончательно вылеченной. Пациенты с ранее существовавшими сопутствующими факторами заболевания печени (в частности, история чрезмерного употребления

алкоголя, ожирение и / или диабет второго типа) должны тщательно и периодически подвергаться тщательной клинической оценке, в случае необходимости.

Больные с продвинутым фиброзом (F3 по METAVIR) и циррозом печени, которые достигли УВО, должны оставаться под наблюдением на предмет ГЦК каждые 6 месяцев с помощью УЗИ, а варикозное расширение вен пищевода проверяется с помощью эндоскопии, если варикоз присутствовал на предварительной эндоскопии (первичные варикозные кровотечения редко наблюдаются после УВО).

От наличия кофакторов заболевания печени, таких как история употребления алкоголя, метаболический синдром, возможно связанный с ожирением и / или сахарным диабетом 2-го типа, зависит, нужны ли дополнительные обследования. Долгосрочные исследования после достижения УВО показали, что, хотя риск развития ГЦК значительно снижается по сравнению с не получавшими лечение пациентами или пациентами, которые не достигли УВО, он остается у пациентов с циррозом печени и вылеченной HCV-инфекцией [3], [4], [8], [152], [299]. Таким образом, продолжительность наблюдения на предмет ГЦК у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени, достигших УВО, является пожизненным.

Согласно некоторым данным, показатели реинфекции после успешного лечения ВГС среди пациентов высокого риска, например людей, употребляющих инъекционные наркотики, или мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, невысоки - около 1-8% в год. [246], [247], [248], [249], [251], [300], [301], [302], [303], [304]. По недавним предположениям, простота безынтерфероновой терапии может увеличить вероятность повторного заражения [305]. Для того чтобы максимизировать пользу терапии, информацию о рисках повторного инфицирования следует донести до пациентов группы риска и поддерживать положительные изменения в их поведении. Пациенты, подвергающиеся риску, должны быть проверены на реинфекцию, а реинфицированным пациентам через 3 месяца, в случае развития хронической инфекции, должно быть снова предложено лечение.

Рекомендации

Пациенты с умеренным фиброзом (F0-F2 по METAVIR), достигшие УВО и не находящиеся в группе риска реинфекции, могут быть сняты с наблюдения по поводу HCV-инфекции, при условии, что у них нет других сопутствующих заболеваний (A1).

Пациенты с продвинутым фиброзом (F3 по METAVIR) или циррозом (F4 по METAVIR), достигшие УВО, должны наблюдаться по поводу ГЦК каждые 6 месяцев с помощью УЗИ (A1).

У пациентов с циррозом рекомендовано наблюдение по поводу варикозного расширения вен пищевода путем эндоскопии в случаях, когда варикоз присутствовал при эндоскопии до лечения, хотя портальная гипертензия редко наблюдалась у пациентов после достижения УВО (при отсутствии дополнительных причины заболевания печени) (A1).

Риск реинфекции должен быть доведен до пациента для предотвращения рискованного поведения (B1).

После УВО мониторинг на предмет реинфекции ВГС в идеале должен проводиться каждые полгода или, по крайней мере, рекомендуется ежегодная оценка у ПИН или мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами и продолжающимся рискованным поведением (A1).

Повторное лечение показано при выявлении реинфекции после УВО (A1).

20. Наблюдение за пациентами, не прошедшими лечение и пациентами с неудачным лечением

Нелеченные пациенты с хроническим гепатитом С и те, кто не ответил на предыдущее лечение, должны регулярно обследоваться. Причина отказа от лечения должна быть четко задокументирована. Нелеченные пациенты должны обследоваться каждые 1-2 года с помощью неинвазивного метода (по поводу фиброза печени, прим. ред.) [41]. Пациенты с продвинутым фиброзом (F3 по METAVIR) и циррозом печени должны обследоваться через каждые 6 месяцев с помощью УЗИ.

Рекомендации

Нелеченные пациенты с хроническим гепатитом С и те, кто не ответил на предыдущее лечение, должны регулярно обследоваться (A1).

Неинвазивные методы должны использоваться для оценки фиброза каждые 1 - 2 года (A1).

Наблюдение по поводу ГЦК должно продолжаться каждые 6 месяцев пожизненно у пациентов с продвинутым фиброзом (F3) и циррозом (A1).

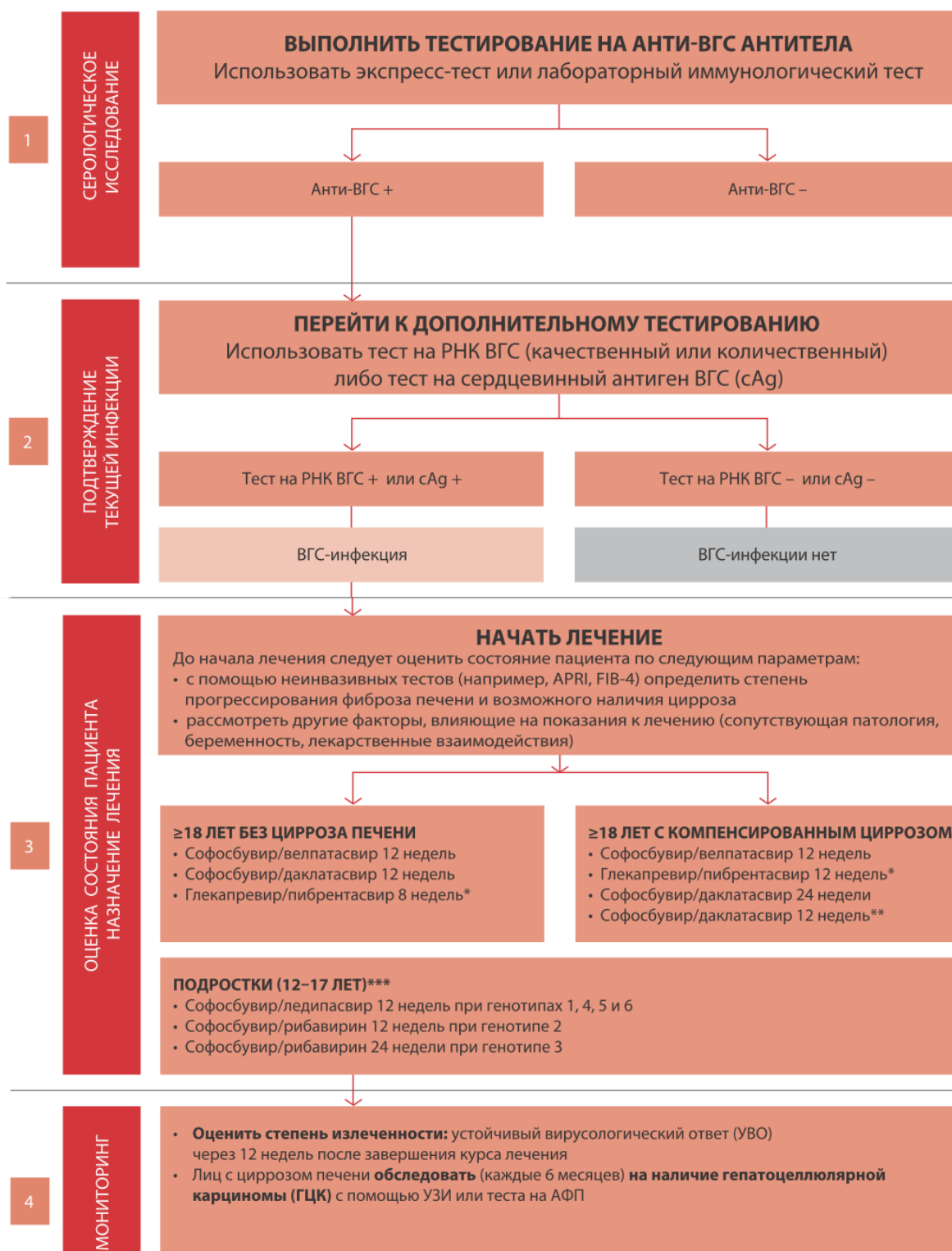
21. Источники современной информации

Учитывая гигантский объём информации по данной теме, а также динамическое развитие новых схем и методов лечения, рекомендуемознакамливаться со свежей информацией из следующих источников:

- 1) Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) <https://easl.eu/publications/clinical-practice-guidelines/>
- 2) ВОЗ <https://www.who.int/ru>
- 3) Американская Ассоциация по изучению печени (AASLD) - <https://www.aasld.org/> (И их сайт, посвящённый гепатиту С <https://www.hcvguidelines.org/>)

22. Сводный алгоритм Всемирной Организации Здравоохранения. ⁽³⁰⁴⁾

Сводный алгоритм для диагностики, лечения и мониторинга хронической ВГС-инфекции у взрослых и подростков



* Длительность курса лечения для лиц с ВГС генотипа 3, получавших в прошлом интерферон и/или рибавирин, должна составлять 16 недель.

** Может использоваться в странах с известным распределением генотипов, где распространенность генотипа 3 <5%.

*** При лечении подростков для выбора оптимальной комбинации препаратов все еще требуется проводить генотипирование.

АФП– альфа-фетопроtein; APRI – индекс отношения уровня АСТ к числу тромбоцитов; FIB-4 – тест для оценки степени прогрессирования фиброза печени; УЗИ – ультразвуковое исследование.

23. Список литературы:

- [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, Comarmond 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 metaanalysis. *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. Costeffectiveness 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 metaanalysis. *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. Noninvasive 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. Ледипасвир and софосбувир 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. Ледипасвир and софосбувир 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 софосбувир-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 ледипасвир/софосбувир (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 ледипасвир-софосбувир 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. Софосбувир and велпатасвир for HCV gGenotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–2607.
- [68] Tsai N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, et al. Utilization of DAA therapies ледипасвир/софосбувир and софосбувир/ велпатасвир 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 велпатасвир and софосбувир-based regimens for the treatment of HCV genotype 1–6: results of the HCVTARGET study. *Hepatology* 2017;66:587A.
- [70] Wyles D, Brau N, Kottlilil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Софосбувир and велпатасвир 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 софосбувир, велпатасвир, and воксилепревир 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. Глекапревир-пибрентасвир 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. Глекапревир plus пибрентасвир 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. Ледипасвир and софосбувир 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. Ледипасвир and софосбувир 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. Ледипасвир and софосбувир 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. Ледипасвир and софосбувир 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. Ледипасвир and софосбувир 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, Katkukuzhy S, Qureshi K, Sundaram V, et al. Real-world effectiveness of 8 vs 12 weeks of ледипасвир/софосбувир (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 ледипасвир/софосбувир 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 ледипасвир/софосбувир 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 ледипасвир/софосбувир 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. Гразопревир-элбасвир 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 гразопревир (МК-5172) and элбасвир (МК-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE COINFECTION): 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 элбасвир and гразопревир 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 элбасвир/гразопревир 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 элбасвир and гразопревир 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 гразопревир and элбасвир 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. АВТ450/р-омбитасвир and дасабувир 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 омбитасвир/паритапревир/r and дасабувир 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: омбитасвир/паритапревир/ritonavir and дасабувир 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.

Омбитасвир, паритапревир, and ritonavir plus дасабувир 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, омбитасвир, and дасабувир 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 омбитасвир/паритапревир/ritonavir and дасабувир ± 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 омбитасвир, паритапревир/ritonavir and дасабувир 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 омбитасвир/паритапревир/ritonavir and дасабувир 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 омбитасвир/паритапревир/r and дасабувир for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64:301–307.

[98] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al.

Софосбувир and велпатасвир 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.

Глекапревир and пибрентасвир 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 глекапревир/пибрентасвир 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 глекапревир/пибрентасвир in patients coinfecting 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 глекапревир/пибрентасвир compared to софосбувир plus даклатасвир 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 глекапревир/пибрентасвир 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. Глекапревир/пибрентасвир 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 глекапревир/пибрентасвир 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 глекапревир/пибрентасвир 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. Ледипасвир and софосбувир 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. Ледипасвир plus софосбувир 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. Элбасвир-гразопревир 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. Ледипасвир-софосбувир 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 софосбувир/велпатасвир 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 ледипасвир and софосбувир, 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 омбитасвир/паритапревир/ритонавир±дасабувир±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. Ледипасвир/софосбувир + 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. Софосбувир and велпатасвир 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 transplanteligible 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. 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.
- [124] 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.
- [125] 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.
- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] 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.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, Rosenberg WM, McNabb BL, Arterburn S, et al. Софосбувир/велпатасвир for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol* 2017;66:571A.
- [134] Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of глекапревир/пибрентасвир in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1–6 infection. *J Hepatol* 2017;66:S90.
- [135] Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, BrandtSarif T, et al.

- Ледипасвир/софосбувир with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:320A.
- [136] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Даклатасвир with софосбувир and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493–1505. 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.
- [137] 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.
- [138] 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.
- [139] 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.
- [140] Muir AJ, Buti M, Nahass R, Agarwal K, Gane EJ, Strasser SI, et al. Longterm follow-up of patients with chronic HCV infection and compensated or decompensated cirrhosis following treatment with софосбувирbased regimens. *Hepatology* 2016;64:437A.
- [141] Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re V, et al. The shortterm incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* 2018, in press.
- [142] Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCVrelated cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727–733.
- [143] Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCVrelated HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719–726.
- [144] 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.
- [145] 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.
- [146] 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.
- [147] 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.
- [148] 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.
- [149] 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.
- [150] 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.

- [151] 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.
- [152] 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.
- [153] 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.
- [154] 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.
- [155] 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.
- [156] 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.
- [157] 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.
- [158] 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.
- [159] 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.
- [160] 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.
- [161] 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.
- [162] 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.
- [163] 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.
- [164] 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.
- [165] Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, Wang HY, Chen CY, Tseng KC, et al. Efficacy of ледипасвир and софосбувир treatment of HCV infection in patients coinfecting with HBV. *Gastroenterology* 2018;154:989–997.
- [166] Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, et al.

- Софосбувир plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1777–1782.
- [167] 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.
- [168] 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 directacting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:575–583, e571.
- [169] Comarmond C, Garrido M, Pol S, Desbois AC, Costopoulos M, Le GarffTavernier 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.
- [170] 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.
- [171] 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.
- [172] Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al. Efficacy and safety of софосбувир plus даклтасвир for treatment of HCVassociated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017;153:49–52, e45.
- [173] 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.
- [174] Sultanik P, Klotz C, Brault P, Pol S, Mallet V. Regression of an HCVassociated disseminated marginal zone lymphoma under IFN-free antiviral treatment. *Blood* 2015;125:2446–2447.
- [175] 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.
- [176] 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 virusinfected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin’s lymphoma. *Hepatology* 2018;67:48–55.
- [177] 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.
- [178] Cox-North P, Hawkins KL, Rossiter ST, Hawley MN, Bhattacharya R, Landis CS. Софосбувир-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatol Commun* 2017;1:248–255.
- [179] Saxena V, Koraisly FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of софосбувир-containing regimens in hepatitis Cinfected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807–816.
- [180] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
- [181] 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 orend-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016;150:1590–1598.
- [182] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, et al. Гразопревир plus элбасвир in treatment-naive 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.

- [183] Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londono MC, et al. Элбасвир plus гразопревир in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and healthrelated quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:585–594.
- [184] Kramer JR, Puenpatom A, Erickson K, Cao Y, Smith DL, El-Serag HB, et al. Effectiveness of элбасвир/гразопревир in patients with chronic hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Veterans Affairs system. *Hepatology* 2017;66:597A.
- [185] Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Глекапревир and пибрентасвир in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448–1455.
- [186] Pol S, Pockros P, Pugatch D, Brau N, Landis C, Elkhashab M, et al. Safety and efficacy of глекапревир/пибрентасвир in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1–6 and chronic kidney disease: an integrated analysis. *J Hepatol* 2017;66:S738.
- [187] 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.
- [188] Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L, et al. Efficacy and safety of софосбувир-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:1474–1479.
- [189] 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.
- [190] Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment with ледипасвир-софосбувир 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.
- [191] 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.
- [192] Goldberg DS, Abt PL, Reese PP. Transplanting HCV-infected kidneys into uninfected recipients. *N Engl J Med* 2017;377:1105.
- [193] 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.
- [194] van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liverkidney transplantation. *J Hepatol* 2009;51:874–880.
- [195] Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K, Bienholz A, Kribben A, Gerken G, et al. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection with софосбувир and ледипасвир in renal transplant recipients. *Transplantation* 2017;101:980–986.
- [196] 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.
- [197] 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.
- [198] Morales AL, Liriano-Ward L, Tierney A, Sang M, Lalos A, Hassan M, et al. Ледипасвир/софосбувир is effective and well tolerated in postkidney transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Clin Transplant* 2017;31:e12941.

- [199] Liu CH, Chen YS, Wang SS, Liu CJ, Su TH, Yang HC, et al. Софосбувирbased interferon-free direct acting antiviral regimens for heart transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;66:289–292.
- [200] D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M. Софосбувир-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.
- [201] 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.
- [202] 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.
- [203] 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.
- [204] 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.
- [205] 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.
- [206] 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.
- [207] 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.
- [208] 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.
- [209] Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Metaregression 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.
- [210] 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.
- [211] 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.
- [212] 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.
- [213] 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.
- [214] 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.
- [215] 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.

- [216] 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.
- [217] 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.
- [218] 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.
- [219] 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.
- [220] 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.
- [221] 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.
- [222] 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.
- [223] Alavi M, Raffa JD, Deans GD, Lai C, Kraiden 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.
- [224] 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.
- [225] Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Софосбувир and велпатасвир for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an openlabel, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018, in press.
- [226] Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, et al. Efficacy and safety of софосбувир/велпатасвир 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.
- [227] 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 YBO12 rates in patients receiving opioid substitution therapy. *J Hepatol* 2017;66:S513.
- [228] Grebely J, Mauss S, Brown A, Bronowicki JP, Puoti M, Wyles D, et al. Efficacy and safety of ледипасвир/софосбувир 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.
- [229] Grebely J, Puoti M, Wedemeyer H, Cooper C, Sulkowski MS, Foster G, et al. Safety and efficacy of омбитасвир, паритапревир/ritonavir and дасабувир 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.
- [230] Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, et al. Омбитасвир/паритапревир/r and дасабувир plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol* 2015;63:364–369.
- [231] Conway B, Grebely J, Fraser C, Moriggia A, Cunningham EB, Gane E, et al. Паритапревир/ritonavir/омбитасвир, дасабувир + 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.
- [232] Boglione L, Pinna SM, De Nicolo A, Cusato J, Cariti G, Di Perri G, et al. Treatment with direct-acting antiviral agents of hepatitis C virus infection in injecting drug users: a prospective study. *J Viral Hepat* 2017;24:850–857.
- [233] Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggman P, Hajarizadeh B, et al. Efficacy and safety of софосбувир/велпатасвир in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. *J Hepatol* 2017;66:S513.
- [234] 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.
- [235] 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.
- [236] 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.
- [237] 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.
- [238] 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.
- [239] 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.
- [240] 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.
- [241] 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.
- [242] 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.
- [243] 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.
- [244] 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.
- [245] 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.
- [246] 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.
- [247] 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.
- [248] 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.

- [249] 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.
- [250] Dore GJ, Grebely J, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, et al. Hepatitis C virus (HCV) reinfection and injecting risk behavior following элбасвир (EBR)/гразопревир (GZR) treatment in participants on opiate agonist therapy (OAT): CO-STAR Part B. *Hepatology* 2017;66:112A.
- [251] 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.
- [252] 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.
- [253] 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.
- [254] Hezode C, Colombo M, Bourliere M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser SI, et al. Элбасвир/гразопревир for patients with hepatitis C virus infection
- [255] 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.
- [256] 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.
- [257] 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.
- [258] 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.
- [259] Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ледипасвир-софосбувир in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66:371–378.
- [260] Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, et al. Софосбувир and ribavirin in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102–1110.
- [261] 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.
- [262] 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.
- [263] Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Софосбувир, велпатасвир, and воксилапревир for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134–2146.
- [264] Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al. Глекапревир/пибрентасвир in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253–1260.
- [265] http://www.natap.org/2018/CROI/croi_57.htm.
- [266] Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2018;67:837–848.
- [267] Martinello M, Gane E, Hellard M, Sasadeusz J, Shaw D, Petoumenos K, et al.

- Софосбувир 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.
- [268] Naggie S, Marks KM, Hughes M, Fierer DS, Macbrayne C, Kim A, et al. Софосбувир 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.
- [269] Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Софосбувир and ледипасвир versus софосбувир and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT: SLAM C study. *Hepatol Int* 2016;10:S14–S15.
- [270] Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Dvory-Sobol H, Zheng W, et al. Ледипасвир-софосбувир for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an openlabel, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:347–353.
- [271] Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, et al. Ледипасвир plus софосбувир 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.
- [272] Martinello M, Bhagani S, Gane EJ, Orkin C, Cooke GS, Kulasegaram R, et al. Shortened therapy of 8 weeks duration with паритапревир/ritonavir/омбитасвир and дасабувир is highly effective in people with acute and recent genotype 1 HCV infection: the TARGET3D Study. *Hepatology* 2017;66:574A.
- [273] 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.
- [274] 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.
- [275] 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.
- [276] Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, Hezode C, Paik SW, Andreone P, et al. Safety of глекапревир/пибрентасвир in adults with chronic genotype 1–6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. *J Hepatol* 2017;66:S515.
- [277] Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with софосбувир. *Chest* 2016;149:e69–e73.
- [278] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- [279] 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.
- [280] 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.
- [281] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
- [282] 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 alfa. *Hepatology* 2007;46:371–379.
- [283] 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.
- [284] 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.
- [285] 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.
- [286] 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.
- [287] Marra F, Datta S, Priest M, Heydtmann M, Fox R, Barclay ST. Introduction of directly observed community pharmacy dispensing of directacting antivirals achieves high sustained viral response rates in a difficult to treat cohort. *J Hepatol* 2016;64:S766.
- [288] Boyle A, Marra F, Fox R, Morris J, Fleming C, Reilly E, et al. Partial directly observed therapy with омбитаcвир/паритапревир-based regimens allows for successful treatment of patients on daily supervised methadone. *J Hepatol* 2017;66:S282.
- [289] 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.
- [290] 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.
- [291] 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.
- [292] 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.
- [293] 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.
- [294] 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.
- [295] 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.
- [296] Siu L, Font J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009;29:188–199.
- [297] 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.
- [298] 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.
- [299] 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.
- [300] Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005;40:S336–S338.
- [301] 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.
- [302] 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.

[303] 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.

[304] Всемирная организация здравоохранения. «Руководство по оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С». Июль, 2018. стр 24.