

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

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Клінічна настанова, заснована на доказах

СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

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

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

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Андрейчин
Михайло
Антонович

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

Чемич Микола
Дмитрович

завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2023 рік

ЗМІСТ

ЗМІСТ	4
СКОРОЧЕННЯ	6
ВСТУП	7
ПІДСУМОК	9
ВСТУП	9
МЕТОДОЛОГІЯ	9
ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С	10
СКРИНІНГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С	11
ЦІЛІ ЛІКУВАННЯ ВГС-ІНФЕКЦІЇ	18
ПОПЕРЕДНЯ ТЕРАПЕВТИЧНА ОЦІНКА	19
Пошук інших причин захворювання печінки	19
Оцінка тяжкості захворювання печінки	19
Якісні/кількісні аналізи на ВГС РНК або core Ag ВГС	22
Визначення генотипу ВГС	22
Аналізи для визначення резистентності ВГС	22
ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ТЕРАПІЇ	23
ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ: КОМУ СЛІД ПРИЗНАЧАТИ ЛІКУВАННЯ?	23
НАЯВНІ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ В ЄВРОПІ В 2018 РОЦІ	25
Софосбувір	25
Софосбувір і ледіпасвір	26
Софосбувір і велпатасвір	31
Софосбувір, велпатасвір і воксілапревір	33
Омбітасвір, паритапревір, ритонавір і дасабувір	35
Гразопревір та ельбасвір	36
Глекапревір і пібрентасвір	37
«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016»	39
«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018»	51
ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С, У ТОМУ ЧИСЛІ ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ЦИРОЗУ, ТА ПАЦІЄНТІВ З КОМПЕНСОВАНИМ (CHILD–PUGH A) ЦИРОЗОМ	51
Лікування генотипу 1a	55
Лікування інфекції ВГС генотипу 1b	58
Лікування інфекції ВГС генотипу 2	60
Лікування пацієнтів з 3 генотипом ВГС	61
Лікування пацієнтів з 4 генотипом ВГС	63
Лікування пацієнтів з 5 генотипом ВГС	65
Лікування пацієнтів із 6 генотипом ВГС	66
СПРОЩЕНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПАНГЕНОТИПНИМИ СХЕМАМИ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ЦИРОЗУ ТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМПЕНСОВАНИМ ЦИРОЗОМ (КЛАС А ЗА CHILD–PUGH)	67

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ТЯЖКИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ПЕЧІНКИ З ПОКАЗАННЯМИ АБО БЕЗ ПОКАЗАНЬ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ ТА ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ	68
Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки, без ГКЦ, із показаннями до трансплантації печінки	68
Пацієнти з ГЦК, без цирозу або з компенсованим цирозом, з показаннями до трансплантації печінки	71
Рецидиви після трансплантації печінки	72
ПАЦІЄНТИ З ДЕКОМПЕНСОВАНИМ ЦИРОЗОМ БЕЗ ПОКАЗАНЬ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ	73
Пацієнти з ГЦК без показань до трансплантації печінки	74
ЛІКУВАННЯ ОКРЕМИХ ГРУП	75
Коінфекція ВГВ	75
Позапечінкові прояви хронічного гепатиту С, пов'язані з наявністю імунних комплексів	76
Пацієнти з порушеннями функції нирок, у тому числі пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	76
Реципієнти трансплантатів паренхіматозних органів, крім печінки	79
Реципієнти органів від ВГС-позитивних донорів	80
Люди, які вживають ПАР, та пацієнти, які отримують замісну підтримуючу терапію	81
Гемоглобінопатія та порушення згортання крові	83
Американська асоціація з вивчення захворювань печінки – Суспільство з інфекційних захворювань США, Рекомендації Керівної групи з лікування ВГС, журнал Гепатологія, лютий 2020 стор. 697-702	84
«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020»	90
Лікування хронічного гепатиту С у спеціальних епідеміологічних групах	90
«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018»	92
ПОВТОРНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ НЕ ДОСЯГЛИ СВВ	92
Повторне лікування пацієнтів, які зазнали невдачі після лікування подвійною комбінацією пегільованого IFN–альфа та рибавіріну, потрійною комбінацією пегільованого IFN–альфа, рибавіріну та софосбувіру або подвійною комбінацією софосбувіру та рибавіріну	92
Повторне лікування пацієнтів, які зазнали невдачі після терапії із застосуванням інгібіторів протеази та/або інгібіторів NS5A	92
ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ С	97
МОНІТОРИНГ ЛІКУВАННЯ	98
Моніторинг ефективності лікування	98
Моніторинг безпеки лікування	99
Моніторинг взаємодії між ЛЗ	100
Зменшення дозування	101
Заходи щодо покращення дотримання режиму лікування	101
Подальше лікування пацієнтів, які досягають СВВ	102
Моніторинг пацієнтів, які не пройшли лікування та пацієнтів з невдалими результатами лікування	103
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	104

СКОРОЧЕННЯ

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

ВСТУП

Актуальність для України

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

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

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

МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Робочу групу створено наказом МОЗ України від 18.08.2020 №1908.

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

Додаткова інформація була включена з настанов:

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

- *Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases — Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection;*
- *«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020».*

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018»

Підсумок

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

Вступ

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

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

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

МЕТОДОЛОГІЯ

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

питаннях вибору та переваг пацієнтів, чи більша невизначеність, тим більш ймовірне обґрунтування, що рекомендація є слабкою. Рекомендації були схвалені Правлінням EASL.

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

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

ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

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

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

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

Діагноз гострого гепатиту С може бути поставлений з впевненістю, якщо нещодавно була задокументована сероконверсія до антитіл ВГС, оскільки не існує серологічного маркера, який

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

Реінфекція ВГС може настати після спонтанного кліренсу або кліренсу внаслідок лікування, особливо, якщо пацієнти з високим рівнем ризику інфікування повторно піддаються ризику. Реінфекція визначається повторним виявленням РНК ВГС (або ядерного антигену ВГС) після СВВ та демонстрації того, що інфекція обумовлена іншим штамом ВГС (інший генотип або пов'язаний штамом за результатом філогенетичного аналізу, у випадку такого ж генотипу). Реінфекцію треба підозрювати у випадках рецидиву інфекції ВГС після СВВ12 або -СВВ24, якщо ризикована поведінка продовжується.

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

Рекомендації

- Всі пацієнти з підозрою на ВГС-інфекцію повинні пройти тестування на визначення антитіл до ВГС в сироватці або плазмі крові, як першого діагностичного тесту першого ряду (A1).
- У випадку підозри на гострий гепатит С у пацієнтів з порушеною імунологічною реакцією та у пацієнтів на гемодіалізі треба провести аналіз на визначення РНК ВГС в сироватці або плазмі крові, що є частиною первинної оцінки (A1).
- • Якщо анти-ВГС антитіла виявляються, РНК ВГС слід визначати за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл (A1).
- У країнах з низьким і середнім рівнем доходу та в окремих регіонах у країнах з високим рівнем доходу може бути використаний якісний аналіз РНК ВГС з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл) для забезпечення можливості широкого доступу до діагностики та лікування ВГС (B2).
- Пацієнти з позитивним результатом на антитіла та негативним результатом на РНК ВГС, повинні бути повторно протестовані на РНК ВГС через 12 та 24 тижні для підтвердження кліренсу (A1).
- Визначення антигену вірусу гепатиту С у сироватці або плазмі крові як маркеру реплікації ВГС, може використовуватися замість визначення РНК ВГС для діагностики гострої або хронічної інфекції ВГС, коли обстеження на виявлення РНК ВГС не доступні. (A1).

СКРИНІНГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Основним бар'єром для елімінації ВГС все ще є той факт, що значна частина хворих з хронічною інфекцією ВГС не знає про свій статус, при цьому існує велика різниця у відповідній статистиці між регіонами, країнами та групами ризику. Точні дані про поширеність та захворюваність ВГС необхідні для аналізу масштабів пандемії в різних регіонах та розробки заходів охорони громадського здоров'я. Таким чином, скринінг ВГС необхідний для виявлення інфікованих осіб та залучення їх до програм догляду та лікування.

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

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

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

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

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

Рекомендації

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

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

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

WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection

Короткий огляд поточних рекомендацій ВООЗ

Кого тестувати на інфекцію ВГС?

(Настанова з тестування 2017 р.) (3)

1. Цілеспрямоване тестування найбільш вразливих груп населення. За будь-яких умов (незалежно від того, проводиться тестування у медичному закладі чи на рівні громади) рекомендовано пропонувати серологічне тестування на антитіла до ВГС¹ з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду наступним особам:

- дорослим та підліткам з популяцій, найбільш уражених інфекцією ВГС² (тобто особам, які є представниками популяції з високим рівнем серопревалентності ВГС, мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГС та/або дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування);
- дорослим, підліткам та дітям із клінічною підозрою на хронічний вірусний гепатит³ (тобто особам з симптомами, ознаками, лабораторними маркерами вірусного гепатиту).

(Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)

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

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

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

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

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

Підходи до загального тестування населення повинні передбачати використання наявних можливостей тестування на рівні громад, у медичних закладах, клініках з лікування ВІЛ або ТБ, закладах, що надають послуги з лікування наркотичної залежності, та жіночих консультаціях⁵.

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

3. Тестування вікових когорт. Такий підхід можна застосовувати до певних вікових когорт, що мають більш високий ризик інфікування⁶ порівняно із загальною популяцією, де спостерігають нижчі показники загальної поширеності захворювання.

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

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

(Настанова з тестування 2017 р.) (3)

1. Яке серологічне тестування використовувати? Для визначення серологічних даних щодо перенесеної у минулому або виявлення поточної інфекції у дорослих, підлітків та дітей (віком >18 міс)⁷ рекомендовано проводити серологічне дослідження на ВГС (антитіла чи антитіла/антиген) із використанням швидкого діагностичного тесту (ШДТ) або лабораторного імунологічного дослідження⁸, що відповідатиме мінімальним стандартам безпеки, якості та продуктивності⁹ (з урахуванням як аналітичної, так і клінічної чутливості та специфічності).

В умовах обмеженого доступу до лабораторної інфраструктури і тестування та/або в групах населення, де доступ до швидкого тестування полегшить перехід до лікування та догляду, рекомендовано проводити ШДТ.

(Наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до помірної)

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

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

3. Виявлення вірусної інфекції

⁴ Поріг серопревалентності $\geq 2\%$ або $\geq 5\%$ було визначено на підставі декількох опублікованих порогових значень середнього та високого рівнів серопревалентності. Поточне визначення порогу залежатиме від інших міркувань на рівні країни й епідеміологічного контексту.

⁵ Планове дослідження щодо інфекції ВГС у вагітних жінок на сьогодні проводити не рекомендовано.

⁶ Внаслідок наявності в анамнезі контактів із неперевіреними або неналежним чином перевіреними продуктами крові та/або низького рівня безпеки ін'єкцій.

⁷ У дітей віком до 18 міс наявність інфекції ВГС може бути підтверджена лише шляхом проведення вірусологічних аналізів на виявлення РНК ВГС, оскільки трансплацентарні материнські антитіла залишаються у крові дитини до 18 міс, що робить результати серологічних аналізів недостовірними.

⁸ Лабораторні імунологічні дослідження включають імуноферментний аналіз (ІФА), хемілюмінесцентний імуоаналіз (CLIA) та електрохемілюмінесцентний аналіз (ECL).

⁹ Дослідження повинні відповідати мінімальним критеріям прийнятності за прекваліфікацією ВООЗ або органу державного контролю лікарських засобів щодо засобів для проведення діагностики *in vitro*. Всі засоби для проведення діагностики *in vitro* повинні використовуватися відповідно до інструкцій виробників і, за можливості, у місцях тестування, зареєстрованих у національній або міжнародній системі зовнішнього оцінювання якості.

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

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

**Скринінг на вживання алкоголю та консультування для зниження середнього та високого рівня споживання алкоголю
(Настанова з лікування ВГС 2016 р.) (2)**

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

**Визначення ступеня фіброзу та цирозу печінки
(Настанова з лікування ВГС 2016 р.) (2)**

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

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

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

1. Серологічна діагностика	<p align="center">Обстеження на антитіла ANTI-HCV</p> <p align="center">Використовуйте швидкі діагностичні тести або лабораторний імуноферментний аналіз</p>
	<p align="center">Anti-HCV +</p>
	<p align="center">Anti-HCV –</p>
2. Підтвердження інфікування	<p align="center">Перейдіть до додаткового обстеження</p> <p align="center">Використовуйте HCV РНК (якісний або кількісний) або HCV core antigen (сAg)</p>
	<p align="center">HCV РНК+ або сAg+</p>
	<p align="center">HCV РНК- або сAg-</p>
	<p align="center">HCV інфекція</p>
	<p align="center">відсутність HCV інфекції</p>
3. Лікування Оцінка стану	<p align="center">Початок лікування</p> <p>Перед початком лікування слід оцінити наступне:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити фіброз печінки з використанням неінвазивних тестів, APRI, FIB-4 з метою визначення наявності цирозу • Оцінити інші фактори для прийняття рішення про лікування (супутню патологію, вагітність, потенційну взаємодію лікарських засобів)
	<p>≥18 років без цирозу</p> <ul style="list-style-type: none"> • Софосбувір/велпатасвір 12 тижнів • Софосбувір /даклатасвір 12 тижнів • Глекапревір/пібрентасвір 8 тижнів*
	<p>≥18 років з компенсованим цирозом</p> <ul style="list-style-type: none"> • Софосбувір /велпатасвір 12 тижнів • Глекапревір/пібрентасвір 12 тижнів* • Софосбувір /даклатасвір 24 тижні • Софосбувір /даклатасвір 12 тижнів**
	<p>Підлітки (12–17 років)***</p> <ul style="list-style-type: none"> • Софосбувір /ледіпасвір 12 тижнів для генотипів 1, 4, 5 та 6 • Софосбувір /рибавірин 12 тижнів для генотипу 2 • Софосбувір /рибавірин 24 тижнів для генотипу 3
4. Моніторинг	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінка лікування: стійка вірусологічна відповідь (SVR) на 12 тижні після завершення лікування (HCV РНК SVR, якісне чи кількісне визначення нуклеїнової кислоти [NAT]) • Виявлення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у пацієнтів із цирозом (кожні 6 місяців) шляхом проведення УЗД або визначення альфафетопротеїну

* Особи з генотипом 3 ВГС, які раніше лікувалися інтерфероном та/або рибавірином повинні лікуватися впродовж 16 тижнів.

** Може розглядатися в країнах, в яких відома інформація про розподіл генотипів і поширеність генотипу 3 не перевищує 5%.

*** Лікування підлітків в даний час все ще потребує генотипування для обрання схеми лікування.

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

Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases — Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection

Рекомендації щодо одноразового тестування на ВГС	
Рекомендація	Градація
Одноразове планове тестування на ВГС рекомендується для всіх осіб у віці 18 років і старше.	I, B
Одноразове тестування на ВГС необхідно проводити для всіх осіб молодше 18 років, поведінкові практики, умови або обставини життя яких, пов'язані з підвищеним ризиком зараження ВГС.	I, B
Необхідно пропонувати періодичне повторне тестування на ВГС усім людям поведінкові практики, умови або обставини життя яких, пов'язані з підвищеним ризиком зараження ВГС.	IIa, C
Рекомендується застосовувати щорічне тестування на ВГС усіх осіб, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом, та чоловіків з ВІЛ-інфекцією, які практикують незахищений секс із чоловіками	IIa, C
<p>Поведінкові ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вживання наркотиків ін'єкційним шляхом (поточне або коли-небудь у минулому, навіть ті, хто вживав наркотики ін'єкційним шляхом лише один раз) • Інтраназальне вживання заборонених препаратів • Чоловіки, які мають сексуальні контакти з чоловіками (ЧСЧ) <p>Ризикова експозиція</p> <ul style="list-style-type: none"> • Особи, які перебувають або коли-небудь перебували на тривалому гемодіалізі • Особи, які зазнали черезшкірну/парентеральну експозицію в нерегульованих умовах • Медичні працівники, працівники швидкої медичної допомоги та служби громадської безпеки, які зазнали травмування голкою, гострими предметами або експозиції до інфікованої ВГС крові через слизову оболонку • Діти, народжені інфікованими ВГС жінками • Особи, які коли-небудь перебували в ув'язненні • Особи, яким у минулому робили переливання крові або трансплантацію органів, в тому числі особи, які: <ul style="list-style-type: none"> ○ Були поінформовані про те, що вони отримали кров від донора, який пізніше за результатами тесту виявився ВГС-позитивним ○ Отримали кров або компоненти крові, або трансплантати органів до липня 1992 року ○ Отримали концентрати фактора згортання крові, виготовлені до 1987 року • Особи, які коли-небудь перебували в ув'язненні <p>Ризики, пов'язані з умовами та обставинами</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВІЛ-інфекція • Сексуально активні особи, які збираються розпочати перед експозиційну профілактику ВІЛ • Нез'ясована етіологія хронічного захворювання печінки та/або хронічного гепатиту, у т.ч. підвищені рівні АЛТ • Донори паренхіматозних органів (органи від померлих та живих донорів) та реципієнти паренхіматозних органів 	

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018»

ЦІЛІ ЛІКУВАННЯ ВГС-ІНФЕКЦІЇ

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

Кінцевою точкою терапії є досягнення СВВ, що визначається як відсутність ВГС РНК у сироватці або плазмі крові через 12 (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після закінчення лікування. Оцінка відбувається за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл. Як СВВ12, так і СВВ24 були прийняті регуляторними органами в Європі та США як кінцеві точки терапії, враховуючи те, що їх узгодженість становить $>99\%$.³⁸ У регіонах, де чутливі тест-системи для виявлення ВГС РНК недоступні та/або занадто дорогі, для оцінки вірусологічної відповіді можна використовувати якісні аналітичні системи з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл); у цьому випадку відповідь на лікування слід оцінювати через 24 тижні після завершення лікування (СВВ24).

Довгострокові дослідження зі спостереженням за пацієнтами продемонстрували, що СВВ відповідає остаточному подоланню ВГС-інфекції у переважній більшості випадків.³⁹ Визначення core Ag ВГС через 24 тижні після завершення лікування може бути використано як альтернатива аналізу на ВГС РНК, для того щоб визначити СВВ24, відповідно, у пацієнтів, у яких було виявлено core Ag до початку лікування.^{23, 24, 26, 40}

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

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

Рекомендації

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

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

ПОПЕРЕДНЯ ТЕРАПЕВТИЧНА ОЦІНКА

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

Пошук інших причин захворювання печінки

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

Оцінка тяжкості захворювання печінки

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

При хронічному гепатиті С для оцінки тяжкості захворювання печінки до початку лікування слід застосовувати неінвазивні методи діагностики замість біопсії печінки. Визначення щільності печінки можна використовувати для оцінки фіброзу та наявності портальної гіпертензії у пацієнтів з хронічним гепатитом С. Слід враховувати фактори, які можуть негативно впливати на проведення обстеження, такі як, наприклад, ожиріння, високий рівень АЛТ тощо. Також можна використовувати добре вивчені біомаркери фіброзу. Як визначення щільності печінки, так і біомаркери успішно використовують для встановлення цирозу або відсутності фіброзу, але вони менш точні при визначенні проміжних стадій фіброзу.⁴¹ Показники неінвазивних маркерів на основі яких встановлюють стадії фіброзу у пацієнтів з хронічним гепатитом С до початку лікування, продемонстровано в таблиці 2.⁴²⁻⁴⁷ У країнах з низьким і середнім рівнем доходу, а також у місцях, де лікування проводиться поза межами спеціалізованих клінік, тести для визначення індексу співвідношення рівня аспартатамінотрансферази (далі – АСТ) до тромбоцитів (APRI) та фіброзу (FIB-4), як правило, доступні, прості у виконанні та дешеві, а отримані з їх допомогою дані достатньо достовірні. Неінвазивні методи не слід використовувати для визначення стадії фіброзу після проведення лікування, оскільки вони недостовірні на даному етапі.

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

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

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

Рекомендації

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

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

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

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

APRI – індекс відношення аспаратамінотрансферази до тромбоцитів; ARFI – acoustic radiation force impulse; FIB-4 – фіброз стадії 4; NPV – прогностичне значення негативного результату; PPV – прогностичне значення позитивного результату.

^a Шкали з граничними показниками щільності печінки (у кПа) відрізняються для FibroScan® та Aixplorer®.

^b Існує два граничних показники для FIB-4 та APRI, відповідно, з їх власними чутливістю та специфічністю.

* Медіана (діапазон)

Якісні/кількісні аналізи на ВГС РНК або core Ag ВГС

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

Визначення генотипу ВГС

Зважаючи на попередній досвід лікування та наявність цирозу печінки, для того щоб підібрати лікування та визначити його тривалість, необхідне визначення генотипу ВГС, у тому числі субтипу 1-го генотипу (1a або 1b). Генотипування/субтипуювання слід виконувати за допомогою аналізу, який дає змогу точно розрізнити субтипи 1a та 1b, тобто аналізу, в якому використовується 5' нетрансльована ділянка плюс частина іншої ділянки геному, як правило, та, що кодує core Ag або ділянки, що кодують NS5B (не структурний білок 5B).⁵⁰ Найбільш широко використовується метод, що ґрунтується на зворотній гібридизації за допомогою аналізу з використанням олігонуклеотидних зондів. Незабаром також буде доступним аналіз на основі глибокого секвенування.⁵¹

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

Аналізи для визначення резистентності ВГС

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

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

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

Рекомендації

- Якісне/кількісне визначення ВГС РНК у сироватці або плазмі крові повинно проводитися за допомогою чутливого аналізу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл (A1).
- У країнах з низьким і середнім рівнем доходу, а також за певних умов, у країнах з високим рівнем доходу, може використовуватися якісний аналіз на ВГС РНК з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл, якщо більш чутливі кількісні аналізи недоступні і/або занадто дорогі (B1).

- Якщо аналіз на ВГС РНК недоступний та/або занадто дорогий, може бути використано якісне/кількісне виявлення core Ag ВГС як сурогатного маркера реплікації вірусу методом ІФА (A1).
- Для того щоб підібрати лікування та його тривалість, окрім інших параметрів до початку терапії слід визначити генотип ВГС, у тому числі субтип 1-го генотипу (1a або 1b) (A1).
- Може бути призначено пангенотипну схему лікування гепатиту С у пацієнтів без ідентифікації генотипу та субтипу ВГС у тих регіонах, де генотипування є недоступним або занадто дорогим, а також для того, щоб полегшити доступність лікування (B1).
- Виконання аналізів на резистентність ВГС до початку лікування не рекомендується (B1).
- Відповідно до Рекомендацій EASL щодо лікування гепатиту С редакції 2016 р., у тих регіонах, де доступні лише схеми лікування, що потребують попереднього визначення резистентності вірусу, а лікарі мають доступ до достовірних тестів, які визначають резистентність вірусу до інгібіторів NS5A (охоплюючи амінокислоти з 24 до 93), для прийняття рішень щодо лікування можна керуватися результатами цих аналізів (B2).

ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ТЕРАПІЇ

Противопоказань до лікування противірусними ЛЗ прямої дії небагато. Використання певних ЛЗ, які індукують цитохром Р450 (СYP)/Р-глікопротеїн (Р-gp) (такі як карбамазепін та фенітоїн), протипоказане у всіх схемах лікування через ризик значного зменшення концентрації противірусних ЛЗ, а тому, відповідно, високий ризик неефективності лікування. Про інші протипоказання, пов'язані з ЛЗ, йдеться нижче. Схеми лікування, що включають інгібітори протеази NS3–4А, такі як потенційовані за допомогою ритонавіру паритапревір, гразопревір, глекапревір або воксілапревір, не повинні використовуватися у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, В або С за Чайлдом-П'ю, через істотне підвищення концентрації інгібіторів протеаз у цих пацієнтів та пов'язаний з цим ризик токсичності.

Софосбувір слід використовувати з обережністю у хворих з вираженою нирковою недостатністю (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²), якщо немає альтернативного варіанту лікування, оскільки фармакокінетика та безпека метаболітів софосбувіру у пацієнтів з тяжкою дисфункцією нирок усе ще встановлюється.

Рекомендації

- Використання ЛЗ, які індукують цитохром Р450 (СYP)/Р-глікопротеїн (Р-gp) (такі як карбамазепін та фенітоїн), протипоказано у всіх схемах лікування через ризик значного зменшення концентрації противірусних ЛЗ (A1).
- Схеми лікування, що містять інгібітори протеаз, не повинні використовуватися у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, класу В або С за Чайлдом-П'ю, а також у пацієнтів з епізодами декомпенсації захворювання в минулому (A1).
- У пацієнтів з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² софосбувір слід використовувати лише у випадках, якщо немає альтернативного варіанту лікування, який був затверджений для застосування у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (B1).

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ: КОМУ СЛІД ПРИЗНАЧАТИ ЛІКУВАННЯ?

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

Можливість термінового лікування слід розглядати у пацієнтів з вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR F2 або F3) або цирозом печінки (за шкалою METAVIR F4), у тому числі з декомпенсованим цирозом печінки; пацієнтів з клінічно вираженими позапечінковими проявами (наприклад, у випадку безсимптомного васкуліту, пов'язаного з ВГС-кріоглобулінемією, нефропатії, пов'язаної з ВГС-імуниними комплексами і неходжкінською В-клітинною лімфомою); пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації печінки; пацієнтів з ризиком швидкого розвитку захворювання печінки внаслідок супутніх захворювань (реципієнти трансплантатів інших органів, окрім печінки, або стовбурових клітин, ВГВ-коінфекція, цукровий діабет); а також осіб, які належать до групи ризику щодо передачі ВГС

(люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом (далі – ЛВІН), чоловіки, які мають статеві стосунки з чоловіками (далі – ЧСЧ), жінки репродуктивного віку, які планують вагітність, пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, ув'язнені особи. ЛВІН та ЧСЧ повинні знати про ризик реінфікування і застосовувати профілактичні заходи після успішного лікування.

Пацієнтам з декомпенсованим цирозом, які мають показання до трансплантації печінки з оцінкою за шкалою MELD $\geq 18-20$, перш за все необхідна трансплантація печінки з наступним противірусним лікуванням, тому що ймовірність значного покращення функції печінки та виключення пацієнта з переліку пацієнтів, яким необхідна трансплантація, є низькою.⁵⁵⁻⁶⁰

Однак пацієнтам з оцінкою за шкалою MELD $\geq 18-20$ та ймовірною тривалістю очікування трансплантації більше ніж 6 міс може бути призначено лікування ВГС.

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

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

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

Рекомендації

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

шкалою MELD $\geq 18-20$ можна призначати лікування до трансплантації, хоча клінічна ефективність лікування у цих пацієнтів не була точно встановлена (B2).

- Лікування, як правило, не рекомендовано для пацієнтів з обмеженою очікуваною тривалістю життя у зв'язку з супутніми захворюваннями, які не пов'язані із захворюваннями печінки (B2).

НАЯВНІ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ В ЄВРОПІ В 2018 РОЦІ

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

Софосбувір

Софосбувір слід вживати у дозі 400 мг (одна таблетка) один раз на день незалежно від прийому їжі. Приблизно 80% софосбувіру виводиться нирками, тоді як 15% виділяється з фекаліями. Більша частина дози софосбувіру, виявлена в сечі, – це метаболізм нуклеотидів GS–331007 внаслідок дефосфорилування (78%), тоді як 3,5% відновлюється як софосбувір. Нирковий кліренс – основний шлях виведення GS–331007, причому значна частина активно секретується. Тому, на даний час не існує рекомендацій щодо дози софосбувіру для пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²) або з термінальною стадією ниркової недостатності через високий рівень експозиції (до 20 разів) GS–331007. Проте існують докази щодо безпечного використання схеми лікування на основі софосбувіру у пацієнтів з ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², у тому числі пацієнтів на гемодіалізі.⁶¹ Експозиція софосбувіру не помітно змінюється у пацієнтів з легкою формою ниркової недостатності, але вона збільшується у 2,3 рази у пацієнтів з нирковою недостатністю середньої важкості.

Софосбувір добре переноситься протягом від 12 до 24 тижнів прийому. Найбільш поширені побічні реакції (далі – ПР) ($\geq 20\%$), що спостерігалися при прийомі рибавіріну, були в тому та головний біль. Також спостерігалось незначне підвищення креатинінази, амілази та ліпази без клінічного впливу.

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

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

Софосбувір і ледіпасвір

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

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

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

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

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

Таблиця 4А. Взаємодія між ПППД та антиретровірусними ЛЗ

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

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

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

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

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

Незважаючи на те, що для пацієнтів з легким або середнім ураженням нирок не потрібна корекція дози софосбувіру і ледіпасвіру, безпека комбінації софосбувір-ледіпасвір не була оцінена у хворих з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або термінальними стадіями захворювання нирок, що потребують гемодіалізу, але спостерігається все більша кількість доказів прийнятності з точки зору шкоди та користі.⁶² Відносно пацієнтів з нормальною функцією нирок (ШКФ >80 мл/хв/1,73 м²), AUC софосбувіру була на 61%, 107% та 171% вищою у хворих з легким, помірним та важким захворюванням нирок, тоді як AUC GS-331007 становила 55%, 88% та 451% відповідно. Таким чином, пацієнти з легким або середнім захворюванням нирок не потребують корекції дози, проте наразі немає рекомендацій щодо дозування для пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової недостатності. На сьогодні, є доступними пангенотипні комбінації ЛЗ, які не виводяться нирками, таким чином виключається необхідність у схемах, заснованих на софосбувірі.

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

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

Таблиця 4В. Взаємодія між ЛЗ: між ПППД та наркотичними ЛЗ

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Амфетамін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Канабіс	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Кокаїн	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Діаморфін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Діазепам	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Фентаніл	◆	◆	◆	◆	■	◆	■
Гамма- гідроксибутират	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Кетамін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
МДМА (екстазі)	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Мефедрон	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Метадон	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Метамфетамін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Оксикодон	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Фенциклідин	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Темазепам	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.						

■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.
<p><i>Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту.</i></p>	

Таблиця 4С. Взаємодія між ЛЗ: між ПППД та гіполіпідемічними ЛЗ

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Аторвастатин	◆	■	■	●	■	●	●
Безафібрат	◆	◆	◆	◆	◆	◆	
Езатіміб	◆	◆	◆	■	◆	■	■
Фенофібрат	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Флувастатин	◆	■	■	■	■	●	■
Гемфіброзил	◆	◆	◆	●	■	◆	■
Ловастатин	◆	■	■	●	■	●	●
Пітавастатин	◆	■	■	■	◆	●	■
Правастатин	◆	■	◆	■	◆	■	■
Розувастатин	◆	●	■	■	■	●	■
Симвастатин	◆	■	■	●	■	●	●
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.						
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.						
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.						
<p><i>Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту.</i></p>							

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

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
	Амітриптилін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Циталопрам	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Дулоксетин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Ескілатопрам	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Флуоксетин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Антидепресанти	Пароксетим	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Сертралін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Тразодон	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Венлафаксін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Антипсихотичні	Амісульпірид	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Аріпіпразол	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Хлорпромазин	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Клозапін	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Флупентіксол	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Галоперідол	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Оланзапін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Паліперідон	◆	■	◆	◆	◆	■	■
	Кветіапін	◆	◆	◆	●	■	◆	■
	Рісперидон	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Циклопентіксол	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.							
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.							
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.							
<p><i>Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту.</i></p>								

Ледіпасвір також може взаємодіяти з іншими ЛЗ шляхом інгібування P-gp та/або BCRP, що потенційно збільшує кишкове всмоктування супутніх ліків. Таким чином, обережність є виправданою щодо добре вивчених P-Gp субстратів, таких як дигоксин і дабігатран, але також можливо, з іншими ЛЗ, які, зокрема, транспортуються цими білками (наприклад, аліскірен, амлодипін, бупренорфін, карведилол, циклоспорин). Спільне введення аміодарону з софосбувіром/ледіпасвіром протипоказане через серйозний ризик симптоматичної або навіть смертельної брадикардії або асистолії (див. вище); механізм взаємодії ЛЗ невідомий. Застосування розувастатину також не рекомендовано (через потенційне інгібування поліпептиду, який транспортує органічні аніони (OATP) ледіпасвіром), і взаємодія з іншими статинами не може бути виключеною. Важливо уважно стежити за ПР, пов'язаними із статинами. Оскільки розчинність ледіпасвір зменшується при підвищенні рН, ЛЗ, які підвищують рН шлунку (антациди, антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори протонної помпи), можуть зменшити концентрацію ледіпасвіру. Антагоністи H₂-рецепторів, можуть прийматися одночасно або через 12 год один від одного в дозі, що не перевищує 40 мг фамотидина, а інгібітори протонної помпи одночасно, в дозі, порівнянної з 20 мг омепразолу (таблиця 5). Реальні дані демонструють дещо зменшену частоту СВВ у пацієнтів, які отримують високі

доза інгібіторів протонної помпи, що посилює необхідність бути обережними при застосуванні таких ЛЗ у пацієнтів, які приймають софосбувір та ледіпасвір.⁶³

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

Софосбувір і велпатасвір

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

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

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

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Антиаритмічні	Аміодарон	●	●	●	●	■	●	■
	Дигоксин	◆	■	■	■	◆	■	■
	Вернакалант	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Флекаїнід	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Бета-блокери	Атенолол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Бісопролол	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Карведілол	◆	■	■	■	◆	■	■
	Пропранолол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Блокатори кальцієвих каналів	Амлодипін	◆	■	■	■	◆	◆	◆
	Дилтіазем	◆	■	■	■	◆	■	■
	Ніфедипін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
ЛЗ, що застосовуються при серцевій недостатності	Аліскірен	◆	■	■	●	◆	●	●
	Лозартан	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Доксазосін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Еналаприл	◆	◆	◆	■	◆	■	■
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.							
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.							
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.							

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

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

Фармакокінетика велпатасвіру вивчалася у хворих ВГС–негативних пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). Відносно осіб з нормальною функцією нирок, AUC велпатасвіру була на 50% вище, що не вважалось клінічно значущим.

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

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

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

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

Розчинність велпатасвіру, як і ледіпасвіру, зменшується при підвищенні рН. Тому важливо володіти інформацією щодо спільного введення антацидів, антагоністів H₂-рецепторів та інгібіторів протонної помпи. Для більшості пацієнтів, слід уникати прийому інгібіторів протонної помпи під час терапії софосбувіром/велпатасвіром. При необхідності, софосбувір/велпатасвір слід приймати разом з їжею за 4 години до прийому інгібітора протонної помпи, при максимальній дозі, що співставна омепразолу 20 мг (табл. 5).

Пацієнтам із коінфекцією ВІЛ/ВГС можна приймати софосбувір/велпатасвір разом з більшістю антиретровірусних ЛЗ, за винятком таких ЛЗ як ефавіренц, етравірін та невірапін. Ефавіренц призводить до 50% зменшення ефективності велпатасвіру. Софосбувір/велпатасвір також підвищує експозицію тенофовіру, інгібуючи Р–гр. Це означає, що у пацієнтів, які отримують TDF, необхідно здійснювати контроль за функцією нирок.

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

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Азатіоприн	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Циклоспорин	◆	◆	◆	■	●	●	■
Етанерцепт	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Мікофенолят	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Сіролімус	◆	◆	◆	■	■	■	■
Такролімус	◆	◆	◆	■	■	■	■
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.						
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.						
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.						
<p><i>Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, звертайтеся до інформації, яка вказана в інформаційному листку ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ліків створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту</i></p>							

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

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Клопідогрель	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Дабігатран	◆	■	■	■	■	●	●
Тікагрелор	◆	■	■	●	■	■	■
Рівароксабан	◆	■	■	●	■	■	■
Апіксибан	◆	■	■	●	■	■	■
Едоксабан	◆	■	■	■	■	●	■
Варфарин	■	■	■	■	■	■	■
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.						
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.						
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.						
<p><i>Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, звертайтеся до інформації, яка вказана в інформаційному листку ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ліків створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту</i></p>							

Софосбувір, велпатасвір і воксілапревір

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

воксілапревіру становили від 112% та 435%, і відповідно від 147% до 680% під час прийому їжі.

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

Таблиця 5. Еквівалентність дозування серед інгібіторів протонної помпи та H₂ антагоністами

Група ЛЗ	ЛЗ	Дозування
Інгібітори протонної помпи (омепразол у дозуванні, еквівалентному 20 мг один раз на день)	Омепразол	20 мг один раз на день
	Лансопризол	30 мг один раз на день
	Езомепразол	20 мг один раз на день
	Пантопризол	40 мг один раз на день
	Рабепразол	20 мг один раз на день
H ₂ антагоністи (у дозуванні, еквівалентному 20 мг фамотидина два рази на день)	Фамотидин	20 мг два рази на день
	Ранітидин	150 мг два рази на день
	Циметидин	300 мг 3–4 рази на день
	Нізатидин	150 мг два рази на день

Дози інгібітора протонної помпи, показані в таблиці, вважаються еквівалентними. Дози антагоніста H₂, показані в таблиці, вважаються еквівалентними.

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

Фармакокінетика воксілапревіру вивчалась серед ВГС-негативних пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). Відносно осіб з нормальною функцією нирок, AUC у пацієнтів з серйозним порушенням функції нирок був на 71% вищим, що не вважається клінічно значущим.

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

Оскільки велпатасвір і воксілапревір є інгібіторами P-гр, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3, одночасне введення софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру з ЛЗ, які є субстратами цих транспортерів, може збільшити експозицію додаткових ЛЗ, що застосовуються. Це означає, що ті ЛЗ, для яких їх підвищені рівні у плазмі пов'язані з ПР, є протипоказаними, а інші можуть вимагати корекції дози або додаткового контролю. Розувастатин протипоказаний через 19-кратне збільшення AUC статину в плазмі. Оскільки цей ефект, ймовірно, більшою мірою пов'язаний з транспортером BCRP, також не рекомендується використовувати інші ЛЗ, які є субстратом BCRP, включаючи метотрексат, мітоксантрон, імаїніб, іринотекан, лапатиніб, сульфасалазін і топотекан. Дабігатран протипоказаний через майже 3-кратне збільшення AUC. Це зумовлене інгібуванням P-гр як велпатасвіром, так і воксілапревіром. Для інших субстратів P-гр, можливо, доведеться регулювати дозу або проводити моніторинг збільшення AUC, включаючи дигоксин, тикагрелор, карведілол, дилтіазем та аліскірен. Подібна обережність необхідна при застосуванні інгібіторів OATP1B, таких як циклоспорин, оскільки AUC воксілапревіру в плазмі збільшується в 19 разів з субстратами OATP1B, такими як едоксабан, оскільки очікується, що інгібіція воксілапревіру збільшує експозицію інгібіторів фактора Ха. Жодна з цих комбінацій ПППД із вищенаведеними ЛЗ не рекомендована.

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

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

Розчинність велпатасвіру зменшується при збільшенні рН. Тому важливо ознайомитися з рекомендаціями щодо спільного введення антацидів, антагоністів H₂-рецепторів та інгібіторів протонної помпи. Інгібітори протонної помпи можуть бути введені з софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром у дозуванні, що не перевищує дози у порівнянні з омепразолом 20 мг (табл. 5). Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір слід приймати разом з їжею і, якщо це можливо, за 4 години до прийому інгібітора протонної помпи.

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

Омбітасвір, паритапревір, ритонавір і дасабувір

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

Паритапревір виводиться переважно з фекаліями. Омбітасвір демонструє лінійну кінетику і переважно виводиться з фекаліями. Дасабувір метаболізується в печінці, і його домінуючий метаболіт переважно виводиться з жовчю та фекаліями з мінімальним кліренсом у нирках.

Фармакокінетичні результати досліджень показали, що у пацієнтів з важкими порушеннями печінки (Child–Pugh C) AUC паритапревіру збільшувався в 9,5 разів, тоді як омбітасвіру знизився на 54%, а дасабувіру – у 3,3 рази. У пацієнтів із Child–Pugh B спостерігається збільшення експозиції паритапревіру на 62% при зменшенні омбітасвіру на 30%. Таким чином, для пацієнтів з легким порушенням печінкової функції (Child–Pugh A) коригування дози не потрібно, однак комбінація ЛЗ не повинна застосовуватися у пацієнтів з помірними порушеннями печінки (Child–Pugh B) або у пацієнтів з важкими порушеннями печінки (Child–Pugh C).

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

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

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

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

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

Гразопревір та ельбасвір

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

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

Фармакокінетичні дані досліджень щодо порушень функції печінки серед неінфікованих ВГС пацієнтів продемонстрували зниження AUC ельбасвіру у хворих з цирозом печінки Child-Pugh A (40%), Child-Pugh B (28%) та Child-Pugh C (12%). Водночас, експозиція гразопревіру збільшується у хворих з цирозом Child-Pugh A (70%), Child-Pugh B (у 5 разів) та Child-Pugh C (у 12 разів). На підставі цих даних існує протипоказання до застосування ельбасвіру/гразопревіру у пацієнтів з помірними (Child-Pugh B) або важкими (Child-Pugh C) печінковими порушеннями.

Пацієнти з легкими, помірними або важкими порушеннями функції нирок (включаючи пацієнтів на гемодіалізі або перитонеальному діалізі) не потребують корекції дози. Спостерігається збільшення експозиції ельбасвіру (65%) та гразопревіру (86%) в осіб неінфікованих ВГС з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², але це не вважається клінічно значущим.

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

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

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

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

Глекапревір і пібрентасвір

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

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

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

Застосування глекапревіру/пібрентасвіру вивчали серед ВГС-негативних осіб з легкою, середньою, важкою або термінальною стадією ниркової недостатності, які не знаходилися на діалізі, і в порівнянні з тими, що мають нормальну функцію нирок. АUC була збільшена у менш ніж 56% пацієнтів, що не було клінічно значущим. АUC глекапревіру/пібрентасвіру була схожа у пацієнтів на діалізі і без нього.

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

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

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

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

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

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

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

Рекомендації

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

- Пацієнти повинні бути поінформовані щодо важливості дотримання терапії, дотримуватися рекомендацій щодо дозування та повідомляти про застосування інших ЛЗ та наркотиків (A1).

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016»

Даклатасвір

Даклатасвір слід вживати у дозі 60 мг (одна таблетка) або 30 мг (одна таблетка), коли є необхідність у зменшеній дозі, один раз на добу, незалежно від прийому їжі. Приблизно 90% даклатасвіру виводиться з калом (половина у вигляді незмінного препарату), а менше 10% виводиться із сечею (переважно у вигляді незмінного препарату).

Фармакокінетика даклатасвіру у пацієнтів, які не мають інфекції ВГС, з легким (Child-Pugh A), середнім (Child-Pugh B) та тяжким (Child-Pugh C) порушенням функцій печінки свідчить про те, що загальний вплив даклатасвіру (лікарського препарату, зв'язаного та незв'язаного з білками плазми крові) є нижчим у осіб із порушеннями функцій печінки. Однак порушення функцій печінки не мають клінічно значущого впливу на концентрацію даклатасвіру, незв'язаного з білками плазми крові. Отже, корекція дози даклатасвіру для пацієнтів з легкою (Child-Pugh A), середньою (Child-Pugh B) або важкою (Child-Pugh C) печінковою недостатністю не потрібна.

Фармакокінетика даклатасвіру після прийому одноразової дози 60 мг перорально вивчалась у осіб без інфекції ВГС та без порушень функцій нирок. За оцінками, AUC незв'язаного даклатасвіру була вищою на 18%, 39% та 51% серед пацієнтів із значеннями кліренсу креатиніну 60, 30 та 15 мл/хв відповідно, порівняно із особами з нормальною функцією нирок. У осіб, які потребували гемодіалізу, AUC даклатасвіру збільшився на 27%, а AUC незв'язаного даклатасвіру – на 20% порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Отже, пацієнтам із будь-яким ступенем ниркової недостатності коригування дози даклатасвіру не потрібне.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні ефекти при застосуванні даклатасвіру, як втома, головний біль та нудота.

Даклатасвір є субстратом CYP3A4 та субстратом та інгібітором P-гр. Крім того, він є інгібітором OATP1B1 та BCRP. Одночасне застосування даклатасвіру з препаратами, які сильно індукують CYP3A4 та P-гр і Отже зменшують вплив даклатасвіру, протипоказане. Сюди входять антиконвульсанти (карбамазепін, фенітоїн, окскарбазепін, фенобарбітал), антимікобактеріальні засоби (рифампіцин, рифабутин, рифапентин), системний дексаметазон та звіробій. Сильні інгібітори CYP3A4 підвищують рівень даклатасвіру в плазмі; тому рекомендується коригування дози даклатасвіру. Дозу даклатасвіру слід зменшити до 30 мг один раз на добу із застосуванням атазанавіру/ритонавіру та антиретровірусних схем, що містять кобіцистат. Проте, останні дані свідчать про те, що не потрібно коригувати дозу ні дарунавіру/ритонавіру, дарунавіру/кобіцистату, ні лопінавіру/ритонавіру. У дослідженні ALLY-2 у пацієнтів з ВІЛ-коінфекцією, які отримували софосбувір та даклатасвір, у пацієнтів, які отримували схеми лікування на основі дарунавіру, у яких доза даклатасвіру була зменшена до 30 мг (на основі вихідних даних дослідження атазанавіру/ритонавіру), знизився рівень SVR12, особливо на 8 тиждень лікування групи, вказуючи на необхідність застосування стандартної дози даклатасвіру для пацієнтів, які отримують посилений інгібітор протеази. При застосуванні ефавіренцу (індуктора ферментів) дозу даклатасвіру рекомендується збільшити до 90 мг. Через відсутність даних, те саме не рекомендується застосовувати з етравірином та невірапіном, обидва з яких є індукторами ферментів. Відсутня лікарська взаємодія з тенофовіром, емтрицитабіном, абакавіром, ламівудином, зидовудином, ставудіном, рилпівірином, ралтегравіром, долутегравіром або маравіроком.

Дозу даклатасвіру також слід зменшити до 30 мг із застосуванням антибактеріальних засобів – кларитроміцину, телітроміцину, еритроміцину, та протигрибкових засобів – кетоконазолу, ітраконазолу, позаконазолу та вориконазолу. Дослідження проводили із застосуванням кислоторедуруючих речовин (фамотидину, омепразолу), есциталопраму та

пероральних контрацептивів без коригування дози даклатавіру та комедикації. Однак через те, що даслатавір інгібує деякі транспортні білки, необхідний моніторинг при застосуванні дабігатрану та дигоксину та інших субстратів P-гр.

Рибавірин

Доза рибавіріну повинна становити 1000 або 1200 мг/добу, виходячи з маси тіла (<75 кг або ≥75 кг відповідно), розділеної на два прийоми.

Основні побічні реакції, які виникають в зв'язку з прийомом рибавіріну, це – висипи, кашель та гемолітична анемія, їхні прояви можна зменшити шляхом поступового зменшення дози препарату. Рибавірин має низький потенціал лікарської взаємодії, і коригування дози необхідне пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю або термінальною стадією хронічної печінкової недостатності, яким потрібен рибавірин.

Генотип 1, варіант 3: посилений ритонавіром парітапревір, омбітасвір та дасабувір

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, можна лікувати за допомогою фіксованої дози комбінації омбітасвіру (12,5 мг), парітапревіру (75 мг) та ритонавіру (50 мг) в одній таблетці (дві таблетки один раз на день під час їжі) та дасабувіру (250 мг) (одна таблетка двічі на день) (A1).

- Пацієнти, інфіковані генотипом 1b, з або без компенсованого цирозу, повинні отримувати комбінацію омбітасвіру, парітапревіру та ритонавіру та дасабувіру протягом 12 тижнів без рибавіріну (A1).

- «Наївні» пацієнти, інфіковані генотипом 1b, без цирозу, можуть отримувати комбінацію омбітасвіру, парітапревіру та ритонавіру та дасабувіру протягом 8 тижнів без рибавіріну, обережно застосовувати серед пацієнтів із фіброзом F3 (B1).

- Пацієнти, інфіковані генотипом 1a, без цирозу, повинні отримувати комбінацію омбітасвіру, парітапревіру та ритонавіру та дасабувіру протягом 12 тижнів з добовою дозою рибавіріну з розрахунку ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) (A1)

- Пацієнти, інфіковані генотипом 1a, із компенсованим цирозом, повинні отримувати комбінацію омбітасвіру, парітапревіру та ритонавіру та дасабувіру протягом 24 тижнів із добовою дозою рибавіріну з розрахунку ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) (A1).

Генотип 1, варіант 5: Софосбувір та даклатасвір

Пацієнтів, інфікованих генотипом 1 ВГС, можна лікувати комбінацією софосбувіру (400 мг) в одній таблетці та даклатасвіру (60 мг) в іншій таблетці, які необхідно приймати один раз на добу (A1).

- Дозу даклатасвіру необхідно відкоригувати до 30 мг для пацієнтів з ВІЛ-коінфекцією, які отримують атазанавір, посилений ритонавіром або кобіцистатом, або ельвітегравір, посилений кобіцистатом, і до 90 мг для пацієнтів з ВІЛ-коінфекцією, які отримують ефавіренц (B1).

- «Наївні» пацієнти з компенсованим цирозом або без нього, повинні отримувати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів без рибавіріну (A1).

- Досвідчені пацієнти, які не отримували лікування ПППД, інфіковані генотипом 1b із компенсованим цирозом або без нього, повинні отримувати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів без рибавіріну (A1).

- На основі даних про еквівалентну комбінацію софосбувіру та ледіпасвіру, рекомендується додавати добову дозу рибавіріну з розрахунку ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) досвідченим пацієнтам, які не отримували лікування ПППД, інфікованим генотипом 1a з компенсованим цирозом або без нього, які отримують комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів (C2).

- Якщо проводиться достовірне тестування на резистентність до NS5A, пацієнти, що не отримували лікування ПППД, інфіковані генотипом 1a із компенсованим цирозом або без нього з RAS класу NS5A, виявлені на початковому рівні, повинні отримувати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів з рибавірином, тоді як пацієнти, які не

мають RAS класу NS5A, виявлені на початковому рівні, можуть отримувати лікування комбінацією софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів без рибавіріну (C2).

- Досвідчені пацієнти, які не отримували лікування ПППД та мали протипоказання до застосування рибавіріну або погано переносили лікування рибавірином, повинні отримувати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 24 тижнів без рибавіріну (B1).

Генотип 2, варіант 2: Софосбувір та даклатасвір

- Пацієнтів, інфікованих генотипом 2 ВГС, можна лікувати комбінацією добової дози софосбувіру (400 мг) та добової дози даклатасвіру (60 мг) (B1).

- «Наївні» та досвідчені пацієнти із компенсованим цирозом або без нього повинні отримувати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів без застосування рибавіріну (B1).

Генотип 3, варіант 2: Софосбувір та даклатасвір

- Пацієнтів, інфікованих генотипом 3 ВГС, можна лікувати комбінацією добової дози софосбувіру (400 мг) та добової дози даклатасвіру (60 мг) (A1).

- «Наївні» пацієнти, інфіковані генотипом 3 ВГС без цирозу, повинні отримувати лікування з використанням комбінації софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів без рибавіріну (B1).

- Якщо тестування на стійкість до NS5A не проводиться, пацієнти з досвідом лікування, інфіковані генотипом 3 ВГС без цирозу, повинні отримувати лікування із застосуванням комбінації софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів та добової дози рибавіріну з розрахунку ваги (1000 або 1200 мг для пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) (B1).

- Якщо проводиться достовірне тестування на резистентність до NS5A, досвідчені пацієнти без цирозу із NS5A RAS Y93H, що виявляється на початковому етапі, повинні отримувати лікування комбінацією софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів з добовою дозою рибавіріну з розрахунку ваги (1000 або 1200 мг для пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно). Пацієнтам, у яких на початковому рівні не було NS5A RAS Y93H, слід приймати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів без рибавіріну (B1).

- «Наївні» та досвідчені пацієнти, інфіковані генотипом 3 ВГС із цирозом, повинні лікуватися комбінацією софосбувіру та даклатасвіру протягом 24 тижнів із добовою дозою рибавіріну з розрахунку ваги (1000 або 1200 мг для пацієнтів <75 кг або ≥75 кг, відповідно) (C1).

- Пацієнти з протипоказаннями до застосування рибавіріну або з поганою переносимістю лікування рибавірином повинні отримувати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 24 тижнів без рибавіріну (C1).

Генотип 4, варіант 3: Омбітасвір/паритапревір/ритонавір

- Пацієнтів, інфікованих генотипом 4 ВГС, можна лікувати фіксованою дозою комбінації омбітасвіру (12,5 мг), паритапревіру (75 мг) та ритонавіру (50 мг) в одній таблетці (дві таблетки один раз на добу під час їжі) без дасабувіру (A1).

- Пацієнтів, інфікованих генотипом 4 ВГС із компенсованим цирозом та без нього, слід лікувати фіксованою дозою комбінації омбітасвіру, паритапревіру та ритонавіру протягом 12 тижнів із добовою дозою рибавіріну з розрахунку ваги (1000 або 1200 мг для пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) (A1).

Генотип 4, варіант 5: Софосбувір та даклатасвір

- Пацієнтів, інфікованих генотипом 4 ВГС, можна лікувати комбінацією добової дози софосбувіру (400 мг) та добової дози даклатасвіру (60 мг) (B2).

- «Наївні» пацієнти з цирозом або без повинні отримувати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів без рибавіріну (B2).

- На основі даних з іншими комбінаціями, досвідчені пацієнти із компенсованим цирозом або без повинні отримувати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів із добовою дозою рибавіріну з розрахунку ваги (1000 або 1200 мг для пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) (B2).

- Для пацієнтів із досвідом лікування із компенсованим цирозом або без нього, які мають протипоказання до застосування рибавіріну, слід розглянути можливість продовження тривалості лікування до 24 тижнів (B2).

Генотип 5 або 6, варіант 3: Софосбувір та даклатасвір

- Пацієнтів, інфікованих генотипом 5 або 6 ВГС, можна лікувати комбінацією добової дози софосбувіру (400 мг) та добової дози даклатасвіру (60 мг) (B1).
- «Наївні» пацієнти без цирозу і з цирозом повинні отримувати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів без рибавіріну (B2).
- На підставі даних з іншими комбінаціями, досвідчені пацієнти із компенсованим цирозом або без компенсованого цирозу, повинні отримувати комбінацію софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів із добовою дозою рибавіріну з розрахунку ваги (1000 або 1200 мг для пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) (B2).
- Для пацієнтів із досвідом лікування із компенсованим цирозом або без компенсованого цирозу, які мають протипоказання до застосування рибавіріну, слід розглянути можливість продовження тривалості лікування до 24 тижнів (B2).

Рекомендації

Пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня (коефіцієнт РШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м²) з ВГС-інфекцією слід лікувати відповідно до загальних рекомендацій. Не потрібно коригувати дозу ПППД при ВГС, але за цими пацієнтами слід ретельно спостерігати (A1).

- Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (коефіцієнт РШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) та пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, повинні проходити лікування в експертних центрах під ретельним наглядом мультидисциплінарної команди (B1).
- Софосбувір слід застосовувати з обережністю для пацієнтів із коефіцієнтом РШКФ <30 мл/хв/1,73 м² або з термінальною стадією ниркової недостатності, оскільки наразі рекомендація щодо дози для цих пацієнтів не надається (B1).
- Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (РШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, без показань до трансплантації нирок, інфіковані генотипом 1a ВГС, мають отримувати лікування комбінацією посиленого ритонавіром паритапревіру, омбітасвіру та дасабувіру протягом 12 тижнів або комбінацією гразопревіру та ельбасвіру протягом 12 тижнів, з добовою дозою рибавіріну (200 мг/добу), якщо рівень гемоглобіну складає >10 г/дл на початковому рівні (B1).
- Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (РШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, без показань до трансплантації нирок, інфіковані генотипом 1b ВГС, мають отримувати лікування комбінацією посиленого ритонавіром паритапревіру та омбітасвіру. і дасабувіру протягом 12 тижнів або комбінацією гразопревіру та ельбасвіру протягом 12 тижнів, без рибавіріну (A1).
- Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (РШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, без показань до трансплантації нирок, інфіковані генотипом 4 ВГС, мають отримувати лікування комбінацією посиленого ритонавіром паритапревіру з омбітасвіром протягом 12 тижнів з добовою дозою рибавіріну (200 мг/добу), якщо рівень гемоглобіну становить >10 г/дл на початковому рівні, або комбінацією гразопревіру та ельбасвіру протягом 12 тижнів без рибавіріну (B1).
- Для пацієнтів, які отримують рибавірін, слід проводити ретельний та частий моніторинг рівня гемоглобіну, а також переривати прийом рибавіріну у разі розвитку анемії тяжкого ступеню (гемоглобін <8,5 г/дл). Застосування еритропоетину та потенційне переливання крові може бути корисним для пацієнтів із тяжким ступенем анемії, яка виникла на фоні прийому рибавіріну (B1).

- Пацієнти з цирозом та пацієнти, які мають протипоказання або не переносять рибавірин, можуть отримати користь від 24 тижнів лікування без рибавірину (**B2**).
- Якщо необхідне невідкладне лікування серед пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (РШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, без показань до трансплантації нирок, інфікованих генотипом 2 ВГС, ці пацієнти мають отримувати фіксовану дозу комбінації софосбувіру та велпатасвіру або комбінації софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів без рибавірину. Функції нирок можуть погіршитися, тож слід проводити ретельний моніторинг їхньої роботи, а лікування слід негайно припинити у разі погіршення стану пацієнта (**B1**).
- Якщо необхідне невідкладне лікування серед пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (РШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, без показань до трансплантації нирок, інфікованих генотипом 3 ВГС, ці пацієнти повинні отримувати фіксовану дозу комбінації софосбувіру та велпатасвіру або комбінації софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів із добовою дозою рибавірину (200 мг/добу), якщо рівень гемоглобіну складає >10 г/дл на початковому рівні, або протягом 24 тижнів без прийому рибавірину. Функції нирок можуть погіршитися, тож слід проводити ретельний моніторинг їхньої роботи, а лікування слід негайно припинити у разі погіршення стану пацієнта (**B1**).
- Ризики та переваги лікування пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності та показання до трансплантації нирок до або після трансплантації нирок потребують проведення окремої оцінки (**B2**).

Посилений ритонавіром паритапревір, омбітасвір та дасабувір

На основі інтегрованого аналізу безпеки препаратів, найпоширенішими побічними реакціями, що зустрічалися в клінічних випробуваннях з використанням даної комбінації лікарських засобів, були свербіж, втома, нудота, астенія та безсоння. Найчастіше виникнення побічних реакцій пов'язували з прийомом рибавірину, а виникнення свербіжів – з використанням схеми на основі 3х ПППД. Тяжкі побічні реакції спостерігались у <2,5% випадків. Припинення лікування через небажані явища спостерігалось у 1-2% пацієнтів у рамках одного дослідження. Зниження рівня гемоглобіну пояснювалося виникненням гемолізу внаслідок прийому рибавірину, і ця проблема здебільшого вирішувалася на 4 тиждень після лікування. У випадку зниження гемоглобіну може знадобитися зменшення дози рибавірину. Безсимптомне підвищення рівня АЛТ у сироватці крові, як правило, спостерігалось протягом перших 4 тижнів лікування, але ця проблема вирішувалася без втручання та при продовженні лікування із застосуванням ПППД – жодне з цього не відбувалося одночасно з підвищенням рівня білірубіну. Транзиторне підвищення рівня вільного білірубіну в сироватці крові спостерігалось у пацієнтів, які приймали чи не приймали рибавірин, яке пов'язувалося з інгібуванням транспортерів білірубіну ОАТР1В1 та ОАТР1В3 паритапревіром та супутнім гемолізом. Більша частота збільшення загального рівня білірубіну спостерігалася у пацієнтів з цирозом. Вживання ліків, що містять естроген, було пов'язане з вищим ризиком підвищення рівня АЛТ.

Гразопревір та ельбасвір

Тяжкі побічні реакції спостерігались у 2,4% та 2,6% пацієнтів, які отримували гразопревір та ельбасвір без рибавірину або з рибавірином відповідно, що призвело до переривання лікування у 0,1 та 0,3% випадків відповідно. Загальний профіль переносимості був сприятливішим у пацієнтів, які не отримували рибавірин у комбінації з гразопревіром та ельбасвіром. Найчастішими побічними реакціями були втома, головний біль та нудота, але вони не були частішими, ніж у групі пацієнтів, які отримували плацебо. Під час II та III фази клінічних досліджень у 0,8% (13/1690) пацієнтів спостерігалось безсимптомне підвищення рівня АЛТ до >5 разів верхньої межі норми, в середньому через 10 тижнів після початку лікування. Ці реакції самостійно припинилися при продовженні терапії або

закінченні лікування. Троє пацієнтів (0,18%) припинили лікування через підвищення рівня АЛТ.

Даклатасвір

Загальний профіль безпеки даклатасвіру в комбінації з софосбувіром свідчить про те, що найпоширенішими побічними реакціями, пов'язаними з цим препаратом, є втома, головний біль та нудота. Коли софосбувір та даклатасвір вводились з рибавірином, найчастіші побічні реакції відповідали відомому профілю безпеки рибавірину. У пацієнтів, які отримують софосбувір, слід регулярно перевіряти функції нирок.

Симепревір

Найпоширенішими побічними реакціями, про які повідомляли протягом 12 тижнів лікування симепревіром у комбінації з софосбувіром, були втома, головний біль, нудота, безсоння та свербіж. У пацієнтів, які отримують симепревір, можуть спостерігатися легкі та помірні висипання та світлочутливість; необхідно застосовувати заходи захисту від сонця та обмежувати час перебування на сонці. Може виникнути непряма гіпербілірубінемія, але збільшення концентрації білірубіну менше спостерігається у пацієнтів, які не отримують рибавірин. Серед пацієнтів східноазійського походження лікування симепревіром призводить до більш значного ефекту. У клінічних випробуваннях більш значний ефект від лікування симепревіром був пов'язаний зі збільшенням частоти побічних реакцій, включаючи висип та фоточутливість. Безпека та ефективність симепревіру не вивчалась у пацієнтів, інфікованих ВГС із тяжкою нирковою недостатністю або термінальною хронічною нирковою недостатністю, включаючи пацієнтів, які потребують діалізу.

Рибавірин

Легка анемія може спостерігатися під час прийому схем лікування без вмісту IFN та з вмістом рибавірину. Так, зниження рівня гемоглобіну було більшим і частішим при застосуванні комбінацій ПППД з рибавірином порівняно зі схемами лікування без рибавірину.

Значні тератогенні та/або ембріоцидні ефекти були продемонстровані у всіх видів тварин, які зазнали дії рибавірину. Жінки дітородного віку та/або їхні партнери-чоловіки повинні застосовувати ефективну форму контрацепції під час лікування та протягом 6 місяців після завершення лікування.

Рекомендації

Пацієнти, які зазнали невдачі після комбінованого лікування пегільованим IFN- α та рибавірином, повинні отримувати лікування відповідно до вищезазначених рекомендацій за генотипом ВГС (A1).

- Пацієнтів, інфікованих на ВГС генотипу 1, які зазнали невдачі після режиму потрійної комбінації пегільованого IFN- α , рибавірину та теллапревіру, боцепревіру або симепревіру, слід повторно лікувати комбінацією препаратів без інтерферону, а саме софосбувіром та ледіпасвіром, софосбувіром та вельпатасвіром, або софосбувіром та даклатасвіром, з рибавірином протягом 12 тижнів (A1).

- Пацієнтам, які зазнали невдачі після терапії, що містила ПППД, протягом 12 тижнів слід призначати повторне лікування без препаратів з інтерфероном, а саме рибавірин розрахований відповідно маси тіла пацієнтів, якщо у них немає фіброзу легкого або середнього ступеня тяжкості (оцінка METAVIR F0 до F2), та протягом 24 тижнів рибавірином у випадку, якщо вони мають розширений фіброз (F3) або цироз, якщо інше не зазначено нижче (B1).

- Пацієнти, які зазнали невдачі після терапії лише софосбувіром або комбінації софосбувір плюс рибавірин або софосбувір плюс пегільований IFN- α та рибавірин, можуть пройти повторний курс лікування комбінацією софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6), софосбувіру та вельпатасвіру (усі генотипи), паритапревіром посиленням ритонавіром, омбітасвіром і дасабувіром (генотип 1), паритапревіром, посиленням ритонавіром та омбітасвіром (генотип 4), гразопревіром та ельбасвіром (генотипи 1 або 4; 24 тижні для

пацієнтів з F0-F2 з РНК ВГС >800000 МО/мл), софосбувіром плюс даклатасвіром (усі генотипи), або софосбувіром плюс симепревіром (генотип 4) (B2).

- Пацієнтам, інфікованим ВГС генотипу 1 або 4, які зазнали невдачі після терапії, що містить софосбувір та симепревір, слід призначати комбінації софосбувіру з ледіпасвіром, софосбувіру та велпатасвіру або софосбувіру та даклатасвіру (B1).

- Пацієнтам, інфікованим ВГС генотипу 1 або 4, які зазнали невдачі після терапії, що містить інгібітор NS5A, такий як ледіпасвір, вельпатасвір, омбітасвір, ельбасвір або даклатасвір, слід призначати повторне лікування комбінаціями софосбувіру, парітапревіру, посиленого ритонавіром, омбітасвіру та дасабувіру (генотип 1), із комбінацією софосбувіру, посиленого ритонавіром парітапревіру та омбітасвіру (генотип 4), із комбінацією софосбувіру, гразопревіру та ельбасвіру (генотипи 1 та 4) або із комбінацією софосбувіру, симепревіру та даклатасвіру (генотипи 1 або 4), протягом 12 тижнів (генотип 1b або 4 пацієнтам зі стадією фіброзу за шкалою METAVIR від F0 до F2) або 24 тижні (всім пацієнтам з генотипом 1a; генотипом 1b та 4 пацієнтам зі стадією фіброзу за шкалою METAVIR F3 або з компенсованим цирозом) з рибавірином. Лікування повинно призначатися з обережністю пацієнтам з розширеним фіброзом (стадія фіброзу за шкалою METAVIR F3) або компенсованим цирозом через можливий ризик серйозних побічних реакцій внаслідок прийому цих комбінацій (B1).

- Пацієнтам, інфікованим ВГС генотипу 2, 3, 5 або 6, які зазнали невдачі після лікування курсом, що містить інгібітор NS5A, наприклад ледіпасвір, велпатасвір або даклатасвір, слід призначати повторне лікування комбінаціями софосбувіру та велпатасвіру протягом 24 тижнів з рибавірином (B1).

- Альтернативним варіантом може бути, що пацієнти без нагальної потреби в лікуванні можуть почекати появи більшої кількості даних та/або поки з'являться альтернативні варіанти терапії (A1).

- Доцільність тестування на резистентність до ВГС перед початком повторного лікування у пацієнтів, які зазнали невдачі після лікування будь-яким курсом, що містять ПППД, невідома. Якщо тестування на резистентність є надійним, під час призначення повторного лікування можна керуватися ймовірністю відповіді на терапію відповідно до профілю резистентності, який спостерігається в контексті досвідченої мультидисциплінарної команди (B2).

Таблиця 3. Препарати прямої противірусної дії затверджені в Європі в 2016 році та рибавірин

ЛЗ	Форма	Дозування
Софосбувір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру	Одна таблетка раз на день (зранку)
Софосбувір/ледіпасвір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру і 90 мг ледіпасвіру	Одна таблетка раз на день (зранку)
Софосбувір/велпатасвір	Таблетки, що містять 400 мг софосбувіру і 100 мг велпатасвіру	Одна таблетка раз на день (зранку)
Омбітасвір/парітапревір/ритонавір	Таблетки, що містять 75 мг парітапревіру, 12,5 мг омбітасвіру та 50 мг ритонавіру	Дві таблетки раз на день (зранку)
Дасабувір	Таблетки, що містять 250 мг дасабувіру	Одна таблетка двічі на день (зранку та ввечері)
Гразопревір/ельбасвір	Таблетки, що містять 100 мг гразопревіру та 50 мг ельбасвіру	Одна таблетка раз на день (зранку)

ЛЗ	Форма	Дозування
Даклатасвір	Таблетки, що містять 30 або 60 мг даклатасвіру	Одна таблетка раз на день (зранку)
Симепревір	Капсули, що містять 150 мг симепревіру	Одна капсула раз на день (зранку)
Рибавірин	Капсули, що містять 200 мг рибавірину	Дві капсули зранку і три капсули ввечері, якщо вага складає менше 75 кг або Три капсули зранку і три капсули ввечері, якщо вага складає 75 кг або більше (або менше, якщо потрібно зменшення дози)
ПППД – противірусний препарат прямої дії; ВГС – вірус гепатиту С.		

Таблиця 4А. Взаємодія між ПППД та антиретровірусними ЛЗ

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	DCV	SIM
НІЗТ	Абакавір	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Емтрицитабін	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Ламівудин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Тенофовір	◆	■	■	◆	◆	◆	◆
ННІЗТ	Ефавіренц	◆	■*	●	●	●	■	●
	Етравірин	◆	◆	●	●	●	■	●
	Невірапін	◆	◆	●	●	●	■	●
	Рилпівірин	◆	◆*	◆*	■	◆	◆	◆
Інгібітори протеази	Атазанавір; Атазанавір/ ритонавір; Атазанавір/ кобіцистат	◆	◆*	◆*	■*	●	■	●
	Дарунавір/ритонавір; Дарунавір/кобіцистат	◆	◆*	◆*	■*	●	◆	●
	Лопінавір/ритонавір	◆	◆*	◆*	●	●	◆	●
Інгібітори інтегрази	Долутегравір	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Елвітегравір/кобіцистат/е мтрицитабін/тенофовір дизопроксил фумарат	◆	■*	■*	●	●	■	●
	Елвітегравір/кобіцистат/е мтрицитабін/тенофовір алафенамід	◆	◆	◆	●	●	■	●
	Маравірок	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Ралтегравір	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази; ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази; SOF – софосбувір; SOF/LDV – софосбувір/ледіпасвір; SOF/VEL – софосбувір/велпатасвір; 3D – паритапревір+ритонавір/омбітасвір/дасабувір; GZR/EBR – гразопревір/ельбасвір; DCV – даклатасвір; SIM – симепревір; r – ритонавір; ВГС – вірус гепатиту С.

◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.
<p><i>Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодії між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту. * Відоме або очікуване збільшення концентрації тенофовіру у схемах, що містять тенофовір дизопроксил фумарат. Обережність та постійний моніторинг нирок.</i></p>	

Таблиця 4В. Взаємодія між ЛЗ: між ПППД та наркотичними ЛЗ

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Амфетамін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Канабіс	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Кокаїн	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Діаморфін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Діазепам	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Гамма-гідроксибутират	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Кетамін	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
МДМА (екстазі)	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Метамфетамін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Фенциклідин	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Темазепам	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
<p>SOF – софосбувір; SOF/LDV – софосбувір/ледіпасвір; SOF/VEL – софосбувір/велпатасвір; 3D – паритапревір+ритонавір/омбітасвір/дасабувір; GZR/EBR – гразопревір/ельбасвір; DCV – даклатасвір; SIM – симепревір.</p>							
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.						
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.						
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.						
<p><i>Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодії між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту.</i></p>							

Таблиця 4С. Взаємодія між ЛЗ: між ППІД та гіполіпідемічними ЛЗ

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Аторвастатин	◆	■	■	●	■	■	■
Безафібрат	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Езатіміб	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Фенофібрат	◆	■	■	◆	■	◆	◆
Флувастатин	◆	■	■	■	■	■	◆
Гемфіброзил	◆	◆	◆	●	■	◆	◆
Ловастатин	◆	■	■	●	■	■	■
Пітавастатин	◆	■	■	■	◆	■	■
Правастатин	◆	■	◆	■	◆	■	■
Розувастатин	◆	●	■	■	■	■	■
Симвастатин	◆	■	■	●	■	■	■
SOF – софосбувір; SOF/LDV – софосбувір/ледіпасвір; SOF/VEL – софосбувір/велпатасвір; 3D – паритапревір+ритонавір/омбітасвір/дасабувір; GZR/EBR – гразопревір/ельбасвір; DCV – даклатасвір; SIM – сімепревір.							
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.						
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.						
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.						
<i>Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодії між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту.</i>							

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

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Антидепресанти	Амітриптилін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Циталопрам	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Дулоксетин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Ескілатопрам	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Флуоксетин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Пароксетим	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Сертралін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Тразодон	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Триміпрамін	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Венлафаксін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Амісульпірид	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Аріпіпразол	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Хлорпромазин	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Клозапін	◆	◆	◆	■	◆	◆	■

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
АНТИПСИХОТИЧНІ	Флупентіксол	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Галоперідол	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Оланзапін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Паліперідон	◆	■	◆	■	◆	■	■
	Кветіапін	◆	◆	◆	●	■	◆	■
	Рісперидон	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Циклопентіксол	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
SOF – софосбувір; SOF/LDV – софосбувір/ледіпасвір; SOF/VEL – софосбувір/велпатасвір; 3D – паритапревір+ритонавір/омбітасвір/дасабувір; GZR/EBR – гразопревір/ельбасвір; DCV – даклатасвір; SIM – сімепревір.								
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.							
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.							
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.							
<i>Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту.</i>								

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

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Антиаритмічні	Аміодарон	●	●	●	●	■	●	■
	Дигоксин	◆	■	■	■	◆	■	■
	Флекаїнід	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Вернакалант	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Антитромбоцитарні та антикоагулянти	Клопідогрель	◆	◆	◆	■	◆	■	■
	Дабігатран	◆	■	■	■	■	■	■
	Тикагрелор	◆	■	■	●	■	◆	■
	Варфарин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Бета-блокатори	Атенолол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Бісопролол	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Карведілол	■	■	■	■	◆	■	■
	Пропранолол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Блокатори кальцієвих каналів	Амлодіпін	◆	■	■	■	■	■	■
	Дилтіазем	◆	■	■	■	◆	■	■
	Ніфедипін	◆	◆	◆	■	◆	■	■
ЛЗ, що застосовуються	Аліскірен	◆	■	■	●	◆	■	■
	Кандесартан	◆	◆	◆	■	■	◆	◆

при серцевій недостатності	Доксазосін	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Еналаприл	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
SOF – софосбувір; SOF/LDV – софосбувір/ледіпасвір; SOF/VEL – софосбувір/велпатасвір; 3D – парітапревір+ритонавір/омбітасвір/дасабувір; GZR/EBR – гразопревір/ельбасвір; DCV – даклатасвір; SIM – сімепревір.								
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.							
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.							
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.							
Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту.								

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

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Азатіоприн	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Циклоспорин	◆	◆	◆	■	●	◆	●
Етанерцепт	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
Еверолімус	◆	■	■	●	■	■	■
Мікофенолат	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Сіролімус	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Такролімус	◆	◆	◆	■	■	◆	■
SOF – софосбувір; SOF/LDV – софосбувір/ледіпасвір; SOF/VEL – софосбувір/велпатасвір; 3D – парітапревір+ритонавір/омбітасвір/дасабувір; GZR/EBR – гразопревір/ельбасвір; DCV – даклатасвір; SIM – сімепревір.							
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.						
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.						
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.						
Примітки. Деякі ЛЗ можуть вимагати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, звертайтеся до інформації, яка вказана в інформаційному листку ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ліків створені на основі www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). У випадку потреби у додатковій інформації стосовно взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також щодо докладних даних про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз, звертайтеся до вищезазначеного веб-сайту.							

Таблиця 5. Комбіновані схеми лікування без інтерферонів доступні як варіанти для кожного генотипу ВГС

Комбіновані схеми	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 4	Генотипи 5 та 6
Софосбувір + рибавірин	Ні	Неоптимальна	Неоптимальна	Ні	Ні
Софосбувір/ледіпасвір ± рибавірин	Так	Ні	Ні	Так	Так

Комбіновані схеми	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 4	Генотипи 5 та 6
Софосбувір/велтапасвір ± рибавірин	Так	Так	Так	Так	Так
Омбігасвір/паритапревір/ритонавір + дасабувір ± рибівірин	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
Омбігасвір/паритапревір/ритонавір ± рибівірин	Ні	Ні	Ні	Так	Ні
Гразопревір/ельбасвір ± рибівірин	Так	Ні	Ні	Так	Ні
Софосбувір даклатасвір ± рибівірин	Так	Так	Так	Так	Так
Софосбувір сімепаревір ± рибівірин	Неоптимальна	Ні	Ні	Так	Ні

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018»

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С, У ТОМУ ЧИСЛІ ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ЦИРОЗУ, ТА ПАЦІЄНТІВ З КОМПЕНСОВАНИМ (CHILD–PUGH A) ЦИРОЗОМ

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

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

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

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

Завдяки співпраці Міністерства охорони здоров'я України, міжнародних організацій та неурядових організацій, протягом останніх років закуповується велика кількість ефективних пангенотипних схем ЛЗ для лікування ВГС. Так, завдяки доступу до ефективних генеричних

схем препаратів значно збільшилися обсяги закупівлі ЛЗ за кошти державного бюджету. Наприклад, у 2019 році розпочали лікування від ВГС 9600 осіб, порівняно із 1730 особами у 2018 році.

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

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

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

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

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

Рекомендації

- Схеми лікування без інтерферону, без рибавірину, засновані на ПППД, повинні застосовуватися у пацієнтів з ВГС-інфекцією без цирозу печінки або з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), включаючи «наївних» пацієнтів (пацієнти, які ніколи не отримували лікування проти ВГС) та пацієнтів з досвідом лікування (визначаються як пацієнти, які раніше отримували пегінтерферон-альфа та рибавірин, або пегінтерферон-альфа, рибавірин та софосбувір, або софосбувір та рибавірин) через їх вірусологічну ефективність, легкість використання, безпеку та переносимість (A1).
- Такі ж схеми лікування, що не містять IFN і рибавірин, слід застосовувати у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ, що й у пацієнтів без ВІЛ-інфекції, оскільки вірусологічні результати терапії ідентичні. Зміни в лікуванні або коригування дози слід проводити у разі взаємодії з антиретровірусними ЛЗ (A1).
- Якщо можливо (однакова тривалість лікування, еквівалентні показники швидкості СВВ), для зменшення ризику ПР та взаємодій між ЛЗ краще віддавати перевагу комбінованим схемам, що складаються з двох ЛЗ, аніж з трьох (B1)

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

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

Генотип	Пангенотипні ЛЗ			Генотип-специфічні схеми		
	SOF/ VEL	GLE/ PIB	SOF/ VEL/ VOX	SOF/ LDV	GZR/ EBR	OBV/ PTV/ r+ DSV
Генотип 6	Так	Так	Ні*	Так ^a	Ні	Ні
d Treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis.						
e Treatment-naïve patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis with an HCV RNA level $\leq 800,000$ IU/ml (5.9 Log ₁₀ IU/ml).						
DSV – дасабувір; EBR – ельбасвір; GLE – глекапревір; GZR – гразопревір; IFN – інтерферон; LDV – лідеспавір; OBV – омбітисвір; PIB – пібрентасвір; PTV – паритапревір; r – ритонавір; SOF – софосбувір; VEL – велпатасвір; VOX – воксілапревір.						
* Потрійна комбінована терапія ефективна (efficacious), але не є доцільною через ефективність (efficacy) подвійних комбінованих схем.						
a «наївні» пацієнти без цирозу печінки або з компенсованим (Child-Pugh A) цирозом печінки.						
b «наївні» пацієнти та пацієнти з досвідом лікування без цирозу печінки або з компенсованим (Child-Pugh A) цирозом печінки з рівнем вірусної РНК ≤ 800000 МО/мл (5,9 Log ₁₀ МО/мл).						
c «наївні» пацієнти та пацієнти з досвідом лікування без цирозу.						
d «наївні» пацієнти та пацієнти з досвідом лікування з компенсованим (Child-Pugh A) цирозом печінки						
e «наївні» пацієнти без цирозу печінки або з компенсованим (Child-Pugh A) цирозом печінки з рівнем вірусної РНК ≤ 800000 МО/мл (5,9 Log ₁₀ МО/мл)						

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

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

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

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

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

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

Пацієнти	Попередній досвід лікування	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/г+DSV
	3 досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
Генотип 5	«Наївні» пацієнти	12 тиж	12 тиж	Ні	12 тиж	Ні	Ні
	3 досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні
Генотип 6	«Наївні» пацієнти	12 тиж	12 тиж	Ні	12 тиж	Ні	Ні
	3 досвідом лікування	12 тиж	12 тиж	Ні	Ні	Ні	Ні

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

Лікування генотипу 1a

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

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

Рекомендації

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

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

Генотип 1a, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

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

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

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

Потрійна комбінація софосбувір/велпатасвір/воксілапревір, які приймаються протягом 8 тижнів, не продемонструвала результатів, аналогічних схемі софосбувір/велпатасвір протягом 12 тижнів у дослідженні III фази дослідження POLARIS–2, яка включала приблизно 20% хворих на цироз та 25% пацієнтів з досвідом лікування. Частота СВВ12 у пацієнтів, інфікованих генотипом 1a, становила 92% (155/169; 14 рецидивів) через 8 тижнів лікування

софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром та 99% (170/172; один рецидив) через 12 тижнів лікування софосбувіром/велпатасвіром.⁷¹ Таким чином, потрібна комбінація софосбувіру/велпатасвіру/воксілапревіру протягом 8 тижнів прийому не рекомендується пацієнтам з генотипом 1a.

Генотип 1a, Пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

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

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

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

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

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах трьох досліджень фази III ION–1, ION–3 та ION–4^{74–77}, *post-hoc* аналізах об'єднаних даних досліджень фази II та III, а також на реальних даних, представлених на міжнародних медичних конференціях або опублікованих. У ION–1, «наївні» пацієнти із генотипом 1a, у тому числі приблизно 15% з компенсованим цирозом печінки, досягли СВВ12 у 98% (141/144; один рецидив) випадків після 12 тижнів прийому фіксованої дози комбінації софосбувіру та ледіпасвіру.⁷⁴ Інтегрований аналіз пацієнтів з компенсованим цирозом з генотипом 1a, що отримували лікування з використанням софосбувіру/ледіпасвіру протягом 12 тижнів у різних дослідженнях фази II та III, показали загальну частоту СВВ12 98% (84/86).⁷⁸

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

У ION–3 при лікуванні «наївних» пацієнтів з генотипом 1a без цирозу печінки, СВВ12 було досягнуто у 93% випадків (159/171; 10 рецидивів) при лікуванні схемою софосбувір/ледіпасвір протягом 8 тижнів та у 95% випадків (163/172; 2 рецидиву) при лікуванні схемою софосбувір/ледіпасвір протягом 12 тижнів.⁷⁶ Ці результати були підтверджені дослідженнями в Європі та США в тій самій підгрупі пацієнтів, та продемонстрували такі ж високі показники СВВ12. Одне з досліджень показало, що короткочасна тривалість лікування софосбувіром та ледіпасвіром може бути застосована для пацієнтів з початковим рівнем вірусної РНК <6000000 МО/мл (6,8 Log₁₀ МО/мл).⁷⁹ Було проведено об'єднаний аналіз пацієнтів з різних досліджень, що включав 566 «наївних» пацієнтів з генотипом 1a без цирозу; 527 з них відповідали критеріям на лікування впродовж 8 тижнів софосбувіром/ледіпасвіром відповідно до маркування FDA. Частота СВВ12 становила 98% (518/527; 9 рецидивів). За допомогою регресійного аналізу було виявлено, що чоловіча стать, афро-американське походження та стадія фіброзу F3 є незалежними прогностичними факторами рецидиву після лікування.⁸⁰ Вплив стадії фіброзу F3 не був підтверджений у подальших дослідженнях.^{81,82}

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

Комбінація софосбувіру та ледіпасвіру не рекомендується серед пацієнтів з досвідом лікування із генотипом 1a, тому що ця схема потребує додавання рибавіріну, як це вказано в рекомендаціях EASL для лікування гепатиту С 2016.⁵⁴

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

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

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

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

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

У пацієнтів з попереднім досвідом лікування, включених до дослідження фази III C–EDGE–TE, у тому числі приблизно 30% пацієнтів з компенсованим цирозом, частота СВВ12 для генотипу 1a становила 92% (55/60) після 12 тижнів прийому гразопревіру/ельбасвіру.⁸⁵ В об'єднаній популяції пацієнтів з генотипом 1a та попереднім досвідом лікування (дані з досліджень фази II та III), які отримували лікування протягом 12 тижнів, частота СВВ12 склала 100% (14/14) у пацієнтів з рівнем вірусної РНК ≤ 800000 МО/мл (неопубліковані дані, надані Merck).

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

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

Лікування інфекції ВГС генотипу 1b

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

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

Рекомендації

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

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

Генотип 1b, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

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

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

Генотип 1b, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах дослідження III. У дослідженні PEARL–3 частота СВВ12 становила 99% (207/209) серед «наївних» пацієнтів з генотипом 1b, без цирозу, які отримували комбінацію омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру, протягом 12 тижнів.⁸⁹ У MALACHITE–1, частота СВВ12 у пацієнтів без цирозу, які раніше не проходили лікування, становила 98% (81/83). У дослідженні TURQUOISE–1 серед «наївних» пацієнтів без цирозу, з коінфекцією ВІЛ/ВГС та які отримують безперервне антиретровірусне лікування атазанавіром або ралтегравіром, СВВ12 була досягнута у 100% (7/7) пацієнтів з генотипом 1b⁹¹. Нарешті, у дослідженні GARNET, частота СВВ12 становила 97% (161/166) у пацієнтів з генотипом 1b, серед «наївних» пацієнтів, без цирозу (оцінка METAVIR F0 – F3) після 8 тижнів лікування комбінацією омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру. Серед 15 пацієнтів з фіброзом F3, включеними у дане дослідження, обоє не мали вірусологічної відповіді.⁹²

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

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

Лікування інфекції ВГС генотипу 2

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

Софосбувір/велпатасвір
Глекапревір/пібрентасвір

Рекомендації

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

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

Генотип 2, пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

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

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах дослідження фази III ASTRAL–2 у пацієнтів з 2 генотипом ВГС (14% з компенсованим цирозом печінки, 86% «наївних» та 14% з досвідом лікування), які отримували комбінацію фіксованої дози софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів без рибавірину і досягли СВВ12 у 99% (133/134).⁹⁸ У ASTRAL –1 частота СВВ12 склала 100% (104/104) у «наївних» пацієнтів (дві третини) та з досвідом лікування (одна третина) пацієнтів, які включали приблизно 30% з цирозом печінки.⁶⁶ У дослідженні ASTRAL–5 у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС частота СВВ12 становила 100% (11/11) для генотипу 2.⁷⁰

Генотип 2, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

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

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

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

Лікування пацієнтів з 3 генотипом ВГС

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

- софосбувір/велпатасвір;
- глекапревір/пібрентасвір;
- софосбувір/велпатасвір/воксілапревір.

Рекомендації

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

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

Генотип 3, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

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

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

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

Генотип 3, Пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

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

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

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

Генотип 3, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір/воксілапревір

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

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

Лікування пацієнтів з 4 генотипом ВГС

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

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

Рекомендації

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

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

Генотип 4, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

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

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

Генотип 4, пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

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

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

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

Генотип 4, специфічна до генотипу схема: софосбувір/ледіпасвір

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

Коментарі: дослідження SYNERGY оцінювало ефективність та безпечність комбінації софосбувіру та ледіпасвіру у пацієнтів з 4 генотипом ВГС. Після 12 тижнів терапії 95% (20/21; без вірусологічних невдач) пацієнтів досягли СВВ.¹⁰⁷ У іншому дослідженні фази II, пацієнти лікувалися комбінацією софосбувіру та ледіпасвіру протягом 12 тижнів. Частота СВВ12 склала 96% (21/22) серед «наївних» пацієнтів та 91% (20/22) серед пацієнтів з досвідом лікування, з яких 91% (31/34) у хворих без цирозу печінки та 100% (10/10) у хворих з цирозом печінки.¹⁰⁸

Генотип 4, специфічна до генотипу схема: гразопревір/ельбасвір

- «Наївні» пацієнти, інфіковані генотипом 4, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, з початковим рівнем РНК ВГС ≤ 800000 МО/мл (5,9 Log₁₀ МО/мл) повинні лікуватися фіксованою комбінацією гразопревіру та ельбасвіру впродовж 12 тижнів (A1).
- Комбінація гразопревіру та ельбасвіру не рекомендована «наївним» пацієнтам, інфікованим 4 генотипом ВГС, з початковим рівнем РНК ВГС > 800000 МО/мл (5,9 Log₁₀ МО/мл) або пацієнтам з досвідом лікування, незалежно від їх початкового рівня РНК ВГС (A1).

Коментарі: Ця рекомендація базується на результатах трьох досліджень фази III, включаючи невелику кількість пацієнтів, інфікованих генотипом 4, і за аналогією з даними пацієнтів, інфікованих генотипом 1. У дослідженні C–EDGE–TN показник СВВ12 склав 100% (18/18) у

пацієнтів із генотипом 4, які отримували гразопревір та ельбасвір, протягом 12 тижнів (у тому числі 12% з цирозом печінки) серед «наївних» пацієнтів.⁸³ У відкритому дослідженні C–EDGE– COINFECTION, «наївні» пацієнти, з коінфекцією ВІЛ/ВГС, з або без компенсованого цирозу, отримували лікування гразопревіром та ельбасвіром протягом 12 тижнів. Частота СВВ12 становила 96% (27/28; один рецидив).⁸⁴ У дослідженні C–CORAL, 3/3 «наївних» пацієнтів досягли СВВ 12 через 12 тижнів використання гразопревіру/ельбасвіру.⁸⁶ Частота досягнення СВВ 12 склала 100% (11/11) у дослідженні C–EDGE CO–STAR у ЛВІН на опіоїдній замісній терапії, які приймали таку ж схему лікування.¹⁰⁹

Лікування пацієнтів з 5 генотипом ВГС

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

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

Рекомендації

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

Генотип 5, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

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

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

Генотип 5, Пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

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

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

Генотип 5, специфічна до генотипу схема: софосбувір/ледіпасвір

- «Наївні» пацієнти, інфіковані 5 генотипом ВГС без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, повинні отримувати комбінацію із фіксованою дозою протягом 12 тижнів (**B1**).

- Комбінація софосбувіру та ледіпасвіру не рекомендується для хворих, інфікованих генотипом 5, які вже отримували лікування (**B1**).

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

Лікування пацієнтів із 6 генотипом ВГС

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

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

Рекомендації

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

Генотип 6, Пангенотипна схема: софосбувір/велпатасвір

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

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

Генотип 6, Пангенотипна схема: глекапревір/пібрентасвір

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

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

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

Генотип 6, специфічна для генотипу схема: софосбувір/ледіпасвір

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

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

СПРОЩЕНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПАНГЕНОТИПНИМИ СХЕМАМИ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ЦИРОЗУ ТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМПЕНСОВАНИМ ЦИРОЗОМ (КЛАС А ЗА CHILD-PUGH)

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

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

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

Рекомендації

- Спрощені, пангенотипні схеми лікування наразі є доступними завдяки затвердженню високоєфективних, безпечних пангенотипних ЛЗ проти ВГС, які добре переносяться (B1).
- Попереднє обстеження пацієнта може бути обмежене підтвердженням реплікації ВГС (присутність РНК ВГС або core Ag ВГС в плазмі або сироватці крові) та оцінки наявності або відсутності цирозу за допомогою простого неінвазивного тесту (наприклад, FIB-4 або APRI), що визначає, чи потрібно пацієнту перебувати під подальшим спостереженням (B1).
- «Наївні» і пацієнти з досвідом лікування без цирозу печінки або з компенсованим (Child-Pugh A) цирозом печінки можуть лікуватися фіксованою комбінацією софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів або фіксованою комбінацією глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів без визначення генотипу (B1).

- Якщо цироз можна надійно виключити за допомогою неінвазивних маркерів у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, комбінацію глекапревіру та пібрентасвіру можна приймати протягом 8 тижнів (A1).
- Генеричні ЛЗ можуть бути використані, за умови, що контроль їх якості виконується та гарантується постачальником (A1).
- Можлива взаємодія між ЛЗ повинні бути ретельно перевірена, і, коли це необхідно, дозування необхідно змінювати (A1).
- З огляду на високі показники СВВ12 у всіх групах пацієнтів, якщо вони сформували прихильність до лікування, перевірка СВВ12 через 12 тижнів після закінчення лікування є не обов'язковою (B1).
- Пацієнти, які мають підвищений ризик щодо реінфекції повинні перевірятися на досягнення СВВ12 та проходити щорічне тестування після закінчення лікування, якщо це можливо (B1).
- У пацієнтів із вираженим фіброзом (F3) або компенсованим цирозом (F4) слід проводити спостереження після досягнення СВВ щодо можливої ГЦК, якщо лікування ГКЦ є доступним (A1).

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

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

Рекомендації

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

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

Трансплантація печінки – це вибір для пацієнтів з термінальною стадією хвороби печінки. Рецидив гепатиту С внаслідок інфікування трансплантованої печінки є розповсюдженим явищем після трансплантації за відсутності профілактики,¹¹⁴ а тривалість життя хворого після трансплантації зменшується у пацієнтів з рецидивуючим гепатитом С.

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

Інгібітори протеази протипоказані пацієнтам з декомпенсованим цирозом (класу B та C Child–Pugh) через значно вищий рівень експозиції у плазмі крові цих ЛЗ, що пов'язано з токсичністю цих ЛЗ. Оскільки під час лікування інгібіторами протеази були зареєстровані випадки декомпенсації печінки, ці ЛЗ не повинні використовуватися також у пацієнтів з компенсованим цирозом і в яких в анамнезі були епізоди декомпенсації.¹¹⁶ Таким чином, лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом, які перебувають у списку очікування

трансплантата, повинно ґрунтуватися на комбінації софосбувіру і інгібітору NS5A, а саме софосбувір/ледіпасвір або софосбувір/велпатасвір. Якщо ці схеми недоступні, комбінація софосбувіру і даклатасвіру залишається прийнятним варіантом відповідно до Рекомендацій EASL для лікування гепатиту С 2016.⁵⁴

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

У дослідженні, заснованому на програмі раннього доступу Об'єднаного Королівства, пацієнти з декомпенсованим цирозом, інфіковані 1 генотипом ВГС, лікувалися софосбувіром і ледіпасвіром або софосбувіром і даклатасвіром протягом 12 тижнів з або без рибавірину. Показники СВВ12 склали: 85% (11/13) після 12 тижнів прийому софосбувіру і ледіпасвіру без рибавірину; 91% (136/149) після 12 тижнів використання софосбувіру і ледіпасвіру з рибавірином; 50% (2/4) після 12 тижнів софосбувіру і даклатасвіру без рибавірину; і 88% (30/34) після 12 тижнів софосбувіру і даклатасвіру з рибавірином. Однак у хворих з декомпенсованим цирозом, інфікованих генотипом 3, частота СВВ12 складала 60 % (3/5) після 12 тижнів використання софосбувіру і даклатасвіру без рибавірину та 71% (75/105) після 12 тижнів використання софосбувіру та даклатасвіру з рибавірином.¹¹⁷ Приблизно одна третина пацієнтів покращили свої оцінки MELD, в одній третині показники не змінилися, а третина мала погіршення функції печінки через 12 тижнів після лікування. Поліпшення показника MELD частіше спостерігалось у пацієнтів з досвідом лікування, ніж у «наївних» пацієнтів. Частка пацієнтів, у яких був хоча б один випадок декомпенсації, протягом досліджуваного періоду (базовий рівень 12-й тиждень після лікування), була меншою у групі пацієнтів, які мали досвід лікування, порівнюючи з групою «наївних» пацієнтів, за винятком підгрупи з базовим показником MELD ≥ 15 . Показники нової декомпенсації у пацієнтів з декомпенсованим захворюванням на початковому етапі були значно нижчими у когорті, яка пройшла лікування (4% проти 10%).¹¹⁷ Тривалі спостереження за тією ж групою пацієнтів підтвердили, що лікування є клінічно корисним у пацієнтів з розвиненою печінковою хворобою.¹¹⁸

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

У дослідженні ASTRAL–4 пацієнти з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B), які інфіковані генотипами від 1 до 4, були рандомізовані в 3 групи та отримували комбінацію з

фіксованою дозою софосбувіру і велпатасвіру протягом 12 тижнів без рибавіріну; протягом 12 тижнів, на основі дозованого згідно маси тіла рибавіріну; протягом 24 тижнів без рибавіріну. Відсоткові показники СВВ12 за цими трьома схемами лікування відповідно були: 88% (44/50), 94% (51/54) та 93% (51/55) у пацієнтів з інфекцією генотипу 1a; 89% (16/18), 100% (14/14) та 88% (14/16) у пацієнтів з інфекцією генотипу 1b; 100% (4/4), 100% (4/4) та 75% (3/4) у хворих із генотипом 2; 50% (7/14), 85% (11/13) та 50% (6/12) у пацієнтів з інфекцією генотипу 3; 100% (4/4), 100% (2/2) та 100% (2/2) у хворих з інфекцією генотипу 4. У дослідження не була включена група з софосбувіром, велпатасвіром та рибавіріном.¹²⁰ У пацієнтів з вихідним показником MELD <15, 51% (114/223), показник поліпшився через 12 тижнів після лікування у 22% (49/223) MELD не змінився, а 27% (60/223) мали гірший показник MELD. У цих дослідженнях медіана поліпшення показника MELD складала 2 бали (діапазон: 1–17). Важливо відзначити, що майже не існує даних щодо пацієнтів з розвинутими стадіями захворювання (показник Child–Pugh > 12 або MELD >20), які були виключені з досліджень.

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

У французькому когортному дослідженні, у тому числі у 18 центрах трансплантації із середнім спостереженням 68 тижнів (діапазон: 12–95 тижнів), 18% пацієнтів (14/77) були виключені зі списку очікування та у 16% (12/77) відбулося покращення. У подібному іспанському дослідженні 24% (29/122) пацієнтів були виключені зі списку очікування після терапії на основі ПППД. Жоден пацієнт з базовим показником MELD >20 не був виключеним.⁶⁰ Загалом, короткострокові вигоди, повинні порівнюватися з відповідними ризиками та вірогідністю трансплантації. Нещодавнє дослідження в США, в якому поєднувалися реальні дані та дані моделювання, показало, що лікування ВГС перед трансплантацією печінки, збільшило б тривалість життя у пацієнтів з оцінкою MELD ≤ 23 –27, залежно від регіону. Коли показник MELD вище 20, очікувана тривалість життя перед трансплантацією печінки в моделі завжди була меншою, ніж один рік, що свідчить на захист пересадки печінки до терапії в осіб з дуже важким захворюванням.⁵⁹ Нарешті, лікування до пересадки печінки було ефективним для пацієнтів без ГКЦ з оцінкою MELD ≤ 20 , тоді як противірусна терапія після трансплантації печінки була економічно ефективною у пацієнтів з оцінкою MELD >20.¹²²

Рекомендації

- Хворих з декомпенсованим цирозом печінки (Child–Pugh B або C) слід лікувати в спеціалізованих центрах з легким доступом до трансплантації печінки, і необхідно проводити пильний моніторинг під час терапії, з можливістю припинення терапії у разі підтвердження погіршення декомпенсації під час лікування (A1).
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C) без ГКЦ, які очікують на трансплантацію печінки з оцінкою MELD <18–20, слід лікувати перед трансплантацією печінки. Лікування слід розпочати якнайшвидше, щоб завершити повний курс лікування до трансплантації та оцінити вплив СВВ на функцію печінки, оскільки значне покращення функції печінки може призвести до вилучення пацієнта зі списку очікування на трансплантацію в окремих випадках (A1).
- Інгібітори протеази протипоказані пацієнтам з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C) (A1).

- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C) без ГЦК, що очікують на трансплантацію печінки з оцінкою MELD <18–20, можна лікувати софосбувіром і ледіпасвіром (генотипи 1, 4, 5 і 6) або софосбувіром і велпатасвіром (всі генотипи) з щоденним прийомом рибавіріну залежно від ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг, відповідно) протягом 12 тижнів (**A1**).
- У хворих з декомпенсованим цирозом без ГЦК (Child–Pugh B або C), які очікують трансплантації печінки з оцінкою MELD <18–20, та отримують софосбувір і ледіпасвір з рибавірином, або софосбувір і велпатасвір з рибавірином, рибавірін можна почати у дозуванні 600 мг на добу, з подальшою корекцією дози залежно від переносимості (**B1**).
- Пацієнти з декомпенсованими (Child–Pugh B або C) цирозом з протипоказами до застосування рибавіріну або з низькою переносимістю рибавіріну, повинні отримувати комбінацію фіксованої дози софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6), або комбінацію фіксованої дози софосбувіру і велпатасвіру (всіх генотипи) протягом 24 тижнів без рибавіріну (**A1**).
- Вищий ризик ПР, про які повідомляють у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, що очікують на трансплантацію печінки, вимагає належного періодичного клінічного та лабораторного обстеження під час та після терапії ВГС (**B1**).
- Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки без ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки з оцінкою MELD ≥18–20, спочатку повинні отримати операцію з трансплантації органу. ВГС-інфекцію слід лікувати після трансплантації печінки (**B1**).
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом без ГЦК, які очікують на трансплантацію печінки з оцінкою MELD ≥18–20, можна лікувати до трансплантації, якщо час перебування в списку очікування на пересадку печінки перевищує 6 місяців, залежно від конкретної ситуації (**B2**).

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

У хворих з ГЦК, без цирозу печінки або з компенсованим цирозом, які мають показання до трансплантації печінки, вибір оптимального варіанту противірусної терапії (до або після трансплантації печінки) все ще обговорюється.^{123, 124} Нижчі показники СВВ були зареєстровані у пацієнтів з ГЦК, які отримували схеми, що включали софосбувір, софосбувір і ледіпасвір, або комбінація омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру з або без рибавіріну, ніж у пацієнтів без ГЦК або у пацієнтів з ГЦК, які отримували лікування після трансплантації печінки (74% проти 91% та 94% відповідно).¹²⁵ Посттрансплантаційне лікування виявилось економічно ефективним у пацієнтів з ГЦК.¹²² У пацієнтів з ГЦК, без цирозу або з компенсованим цирозом, які мають показання до трансплантації печінки, показання до противірусної терапії до і після трансплантації подібні показникам пацієнтів, які не мають ГЦК, і залежать від генотипу ВГС, попередньої терапії та важкості захворювання печінки (див. загальні рекомендації).

Рекомендації

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

трансплантації печінки відповідно до загальних рекомендацій щодо пацієнтів без ГЦК (A1).

Рецидиви після трансплантації печінки

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

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

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

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

Через часту взаємодію між ЛЗ та потребу у регулюванні дози імуносупресивних ЛЗ, схеми лікування, що включають інгібітори протеази, не є оптимальними для лікування ВГС після трансплантації печінки. Проте у реципієнтів з порушенням функції нирок комбінація глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів є альтернативою схемам на основі софосбувіру. У дослідження MAGELLAN–2 були включені 80 пацієнтів після трансплантації печінки та 20 реципієнтів трансплантатів нирок, які отримували постійну імуносупресивну терапію. Преднізон/преднізолон призначався у дозуванні ≤ 10 мг/добу та циклоспорин А при ≤ 100 мг/добу під час скринінгу. Усі, окрім одного пацієнта, досягли СВВ12.¹³⁵

Рекомендації

- Всі пацієнти з рецидивами інфекції ВГС після трансплантації повинні розглядатися для терапії (A1).
- Лікування слід розпочати на ранній стадії після трансплантації печінки, в ідеалі якомога раніше, коли пацієнт стабілізується (як правило, після перших 3 місяців після трансплантації), оскільки показники СВВ12 зменшуються у пацієнтів з розвинутою хворобою печінки після трансплантації (A1).

- Фіброзно-холестатичний гепатит або наявність помірного фіброзу чи портальної гіпертензії через рік після трансплантації вказують на необхідність термінового противірусного лікування, оскільки передбачається швидке прогресування захворювання та втрата трансплантата (A1).
- Необхідно контролювати рівень імуносупресантів під час і після анти-ВГС терапії (A1).
- Пацієнтів із рецидивом ВГС після трансплантації без цирозу печінки, з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом печінки або з декомпенсованим (Child–Pugh B або C) цирозом можна лікувати комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6) або комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та велпатавіру (всі генотипи) (A1).
- Пацієнтів із рецидивом ВГС інфекції після трансплантації з генотипами 1, 4, 5, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, слід лікувати комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та ледіпасвіру або комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру і велпатавіру протягом 12 тижнів, без необхідності попереднього корегування дози імуносупресантів (A1).
- Пацієнтів із рецидивом ВГС 2 або 3 генотипу, що відбувся після трансплантації, без цирозу або з компенсованим цирозом (Child–Pugh A), слід лікувати фіксованою комбінацією софосбувіру/велпатавіру протягом 12 тижнів без необхідності попереднього коригування дози імунодепресантів (A1).
- Пацієнти з різними генотипами, із рецидивом ВГС інфекції після трансплантації, без цирозу або з компенсованим (Child–Pugh A) цирозом, з ШКФ <30мл/хв/1,73м² можуть отримувати лікування комбінацією з фіксованою дозою глекапревіру та пібрентасвіра протягом 12 тижнів. Дози імуносупресивних ЛЗ слід контролювати та, за необхідності, коригувати під час та після закінчення лікування (B1).
- Пацієнтів із рецидивом ВГС інфекції після трансплантації з декомпенсованим цирозом печінки (Child–Pugh B або C) слід лікувати комбінацією фіксованих доз софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6) або комбінацією фіксованих доз софосбувіру і велпатавіру (усі генотипи) протягом 12 тижнів з щоденним рибавірином згідно ваги тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг, відповідно). Для цих пацієнтів прийом рибавірину може починатись у дозі 600 мг на добу, а в подальшому регулюватися залежно від переносимості (B1).
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом (Child–Pugh B або C) та протипоказами до рибавірину або з низькою переносимістю рибавірину слід лікувати комбінацією з фіксованою дозою софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 або 6) або фіксованою дозою софосбувіру і велпатавіру (всі генотипи) протягом 24 тижнів без рибавірину (B1).

ПАЦІЄНТИ З ДЕКОМПЕНСОВАНИМ ЦИРОЗОМ БЕЗ ПОКАЗАНЬ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ

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

Рекомендації

- Пацієнти з декомпенсованим (Child–Pugh B та Child–Pugh C до 12 балів) цирозом, які не перебувають у черзі очікування трансплантації печінки і без супутніх захворювань, які могли б вплинути на їх виживання, потребують термінового лікування (A1).

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

Пацієнти з ГЦК без показань до трансплантації печінки

ВГС-інфекція є основною причиною ГЦК у всьому світі, і захворюваність та смертність від ГЦК пов'язаної з ВГС, зростають, особливо в районах з високим рівнем доходу. ГЦК виникає в середньому у 1-7% у пацієнтів з цирозом печінки, але існує значна різниця у ризику виникнення ГЦК. Серед інших чинників, ризик виникнення ГЦК пов'язаний з тяжкістю фіброзу, статтю, віком, діабетом та рівнем альфафетопротеїну. Було з'ясовано, що СВВ пов'язано зі зниженням смертності від усіх причин, смертності від печінкових захворювань та зниженням ризику ГЦК. Проте ризик ГЦК, не усувається СВВ. Лікування на основі ПППД у хворих з цирозом печінки призводить до значного числа пацієнтів, які потребують подальшого спостереження. Кілька великих когортних досліджень та метааналізу вивчили зв'язок між СВВ та зменшенням ризику ГЦК. Вони показують, що СВВ пов'язано з суттєвим зниженням частоти ГЦК в середньостроковій та довгостроковій перспективі.^{8,15,140–142} У ретроспективному когортному дослідженні був проведений аналіз 17836 ВГС-позитивних пацієнтів, та пацієнтів, які отримували ПППД (СВВ у 66,6% та 96,2% пацієнтів, які отримували терапію на основі IFN або ПППД, відповідно) у лікарнях *Veterans Administration*. Порівнюючи з пацієнтами без СВВ, у пацієнтів з СВВ було значущо знижено ризик розвитку ГЦК.¹⁴³

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

Неоднозначні результати потім були опубліковані іншими групами. Під час написання цих рекомендацій декілька досліджень свідчать про збільшення рецидивів ГЦК або нові випадки захворюваності після ПППД-індукованого СВВ,^{144,145,147–150} тоді як інші не повідомляють про будь-які зміни.^{118,151–164} Найбільш науково обґрунтованим оцінюванням ризику ГЦК від ПППД-терапії були б рандомізовані контрольні дослідження у пацієнтів з цирозом печінки (за ризиком виникнення) та пацієнтів з ГЦК після лікування ГЦК (для ризику рецидиву). Однак такі дослідження піднімуть важливі етичні проблеми. Значна частина даних дає підстави вважати, що випадки ГЦК зменшується після досягнення СВВ в результаті лікування ПППД. Для забезпечення більш точної оцінки ризику рецидиву та загального результату при лікуванні ГЦК, після терапії на основі ПППД потрібно більше перспективне дослідження з відповідною стратифікацією ризику та довгостроковими спостереженнями. Оскільки декомпенсація печінки є основною причиною смерті у хворих на ГЦК, і функція печінки може поліпшуватися у пацієнтів з цирозом печінки, в даний час припинення лікування пацієнтами з ВГС, які лікуються від ГЦК, не є доцільним. Проте для цих пацієнтів потрібне постійне спостереження.

Рекомендації

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

ЛІКУВАННЯ ОКРЕМИХ ГРУП

Коінфекція ВГВ

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

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

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

Рекомендації

- Пацієнтам з коінфекцією ВГВ/ВГС слід застосовувати ті самі схеми ВГС терапії, що застосовуються до моноінфікованих пацієнтів з ВГС (**B1**).
- Пацієнти, які інфіковані ВГВ/ВГС, та які відповідають стандартним критеріям лікування ВГВ, повинні отримувати лікування нуклеоз(т)идними аналогами відповідно до Клінічної практики EASL 2017 щодо лікування вірусу гепатиту В (**A1**).

- Пацієнти, які є HBsAg-позитивними, повинні отримувати аналоги нуклеозидів/нуклеотидів принаймні ще 12 тижнів після закінчення ВГС-терапії із щомісячним розглядом питання щодо припинення лікування ВГВ (В1).
- У хворих, які є HBsAg-негативними, але HBc-позитивними, рівень АЛТ в сироватці крові повинен контролюватися щомісяця, а антиген HBsAg та ДНК ВГВ слід перевіряти, якщо рівень АЛТ не нормалізується або підвищується протягом або після ВГС терапії, і нуклеозид/нуклеотидна аналогова терапія повинна бути розпочата, якщо присутні антиген HBsAg та/або ДНК ВГВ (В1).
- У HBsAg-негативних, але HBc-позитивних пацієнтів, які проходять ВГС-терапію, необхідно щомісяця контролювати АЛТ та перевіряти наявність HBsAg та ДНК ВГВ при підвищенні АЛТ (В1).

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

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

Встановлено зв'язок між хронічною інфекцією ВГС та хронічним захворюванням нирок.¹⁷⁹ Було повідомлено про низку гістопатологічних уражень, однак найчастішим є мембранозний проліферативний гломерулонефрит типу I, що розвивається, зазвичай на фоні змішаної кріоглобулінемії типу II. Може також виникати фокальний сегментарний гломерулосклероз та інтерстиціальний нефрит. Терапевтичні підходи до асоційованої з ВГС ниркової патології включають протівірусну терапію, призначення ритуксимабу, плазмаферезу, кортикостероїдів та циклофосфаміду. Цілковито можливо, що швидка відповідь на лікування, що спостерігається при протівірусних схемах без IFN, покращить результат, хоча це не підтверджено. Існують докази про використання ритуксимабу при лікуванні захворювань нирок, викликаних ВГС. Рекомендується використовувати міждисциплінарний підхід.

Рекомендації

- Для лікування змішаної кріоглобулінемії та захворювання нирок, що пов'язані з хронічною інфекцією ВГС, слід розглядати протівірусну терапію ЛЗ, що не містять IFN, без рибавіріну, та засновану на вищезазначених рекомендаціях з ретельним спостереження за ПР (В1).
- Призначення ритуксимабу при захворюванні на ниркову недостатність з ВГС повинно обговорюватися міждисциплінарною командою (В1).
- При лікуванні ВГС-асоційованої лімфоми слід використовувати схеми, без інтерферону та рибавіріну відповідно до вищезгаданих рекомендацій, у поєднанні із хіміотерапією з урахуванням можливих взаємодій між ЛЗ (В1).

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

ВГС-інфекція поширена у хворих з порушеннями функції нирок, у тому числі з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) та у людей з термінальною стадією

ниркової недостатності, які потребують гемодіалізу або перитонеального діалізу. Необхідно враховувати різноманітні групи пацієнтів з захворюваннями нирок, коли призначається лікування гепатиту С. До них відносяться: пацієнти з 4 стадією хронічної хвороби нирок (далі – ХХН) (ШКФ = 15–29 мл/хв/1,73 м²) або з 5 стадією ХХН (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² або на діалізі); пацієнти після трансплантації нирок; пацієнти з цирозом печінки з порушеннями функції нирок (хронічне захворювання нирок, гепаторенальний синдром, гостре ураження нирок, гостра хронічна ниркова недостатність); пацієнти після трансплантації печінки з кальциневрин-індукованими порушеннями нирок; або пацієнти зі змішаною криоглобулінемією з ураженням нирок. У деяких з цих груп пацієнтів функція нирок може потенційно поліпшуватися у результаті противірусного лікування. Проте, відновлення органу може бути відкладено після СВВ у пацієнтів з криоглобулінемією.¹⁶⁹ У осіб на гемодіалізі ВГС-інфекція пов'язана з підвищеним ризиком смертності від усіх причин. Проте серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смерті хворих на діалізі незалежно від статусу щодо ВГС.

У хворих з легким та помірним ураженням нирок (ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м²), коригування дози не потрібно для будь-яких схвалених ПППД. Тому цих пацієнтів потрібно лікувати відповідно до загальних рекомендацій, наданих раніше.

У пацієнтів із вираженою дисфункцією нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) безпечність схем на основі софосбувіру була поставлена під сумнів. Софосбувір виводиться в основному нирками, і його застосування у пацієнтів з 4 або 5 стадією ХХН або у тих, хто знаходиться на гемодіалізі не відповідає рекомендаціям. Виникли занепокоєння через значно більшу концентрацію софосбувіру і, найголовніше, виведення його метаболіту GS-331007 у пацієнтів з порушеннями функції нирок, порівнюючи з тими, у кого не було порушень функції нирок (+ 103% та 501% АУСТ, відповідно).⁶² ВІІ-інфіковані пацієнти з 4 або 5 стадіями ХХН отримували схеми, розроблені на основі софосбувіру, коли інших варіантів не було, і лікування було необхідним, без погіршення їх ниркової функції у більшості випадків.¹⁸⁰ Однак у когортному дослідженні TARGET 2.0 прогресуюче погіршення функції нирок спостерігалися у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок, які отримували схеми на основі софосбувіру, хоча ефективність лікування була такою ж, як і у пацієнтів без порушення функції нирок.¹⁸¹ У пацієнтів з термінальними стадіями захворювання нирок, що перебувають на гемодіалізі концентрація метаболіту GS-331007 була в 10 разів вище впродовж однієї години до діалізу і у 20 разів вище через годину після діалізу, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.¹⁸² В іншому дослідженні накопичення софосбувіру та його основного метаболіту GS-331007 не відбувалося у пацієнтів, які проходили гемодіаліз.⁶¹ Загалом, відповідна терапевтична доза софосбувіру у пацієнтів з вираженою або термінальною стадією ниркової недостатності не встановлена.

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

Кілька клінічних досліджень підтвердили ефективність та безпечність схем, що не містять софосбувіру, у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок. У дослідженні RUBY-1 пацієнти, інфіковані генотипом 1 без цирозу, з 4 або 5 стадією ХХН, протягом 12 тижнів проходили лікування комбінацією омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру. Сім пацієнтів, інфікованих генотипом 1b, лікувалися без рибавірину, і всі вони досягли СВВ.¹⁸³ У дослідженні C-SURFER 122 пацієнта, інфікованих 1 генотипом ВГС (у тому числі 6% з цирозом печінки) з 4 або 5 стадіями ХХН, у тому числі 75% тих, які перебувають на гемодіалізі, лікувалися гразопревіром та ельбасвіром протягом 12 тижнів без рибавірину.

Частота СВВ12 становила 94% (115/122), причому була тільки одна вірусологічна невдача. Найпоширенішими ПР були головний біль, нудота та підвищена стомлюваність. Зазначені симптоми були однакові у групі, яка отримувала лікування, та у групі, яка отримувала плацебо. Частота ПР зі сторони ниркової системи була аналогічна у різних групах.¹⁸⁴ Були повідомлення про дані безпечності та ефективності лікування групи, лікування якої було відтерміноване, з показником СВВ 98% (97/99)¹⁸⁵. Реальне дослідження з використанням тієї ж схеми серед американських пацієнтів з різними стадіями ХХН показало, що СВВ було досягнуто у 97% (758/781) пацієнтів зі стадією 3 та у 96% (714/747) пацієнтів зі стадією 4 або 5 ХХН.¹⁸⁶

Дослідження фази III, EXPEDITION-4, охоплювало пацієнтів з 4 або 5 стадіями ХХН, які отримували комбінацію фіксованих доз глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів. З 104 пацієнтів 23 були інфіковані генотипом 1a, 29 – генотипом 1b, 2 – іншим підтипом 1-го генотипу, 17 – генотипом 2, 11 – генотипом 3, 20 – генотипом 4, 1 – генотипом 5 та 1 – генотипом 6. Двадцять пацієнтів (19%) мали компенсований цироз і 42% – попередній досвід лікування. Частота СВВ12 становила 98% (102/104), причому обидва пацієнти, які не досягли СВВ, мали причини невдачі не пов'язані з вірусологічною відповіддю.¹⁸⁷ Інтегрований аналіз досліджень II і III фази, в яких глекапревір та пібрентасвір вводили протягом 12 тижнів у 2238 хворих, інфікованих генотипами 1-6, показав загальну частоту СВВ 98% (2 188/2238), без різниці між пацієнтами з ХХН стадією 1-3 (98%; 2087/2, 135) або 4–5 (98%; 101/103).¹⁸⁸ Ураження печінки, пов'язане з ВГС-інфекцією, може розвиватися швидше при імуносупресії. З цієї причини противірусна терапія повинна бути розглянута для всіх хворих на гемодіалізі, які є кандидатами на трансплантацію нирок. Дослідження, що показують високу ефективність та безпеку антиретровірусних безінтерферонових схем у реципієнтів трансплантатів нирок, свідчать про те, що ці пацієнти можуть отримувати подальше лікування ВГС після трансплантації нирок з високою ймовірністю виживання.^{189–193} Рішення щодо термінів лікування ВГС після трансплантації нирок слід приймати, зважаючи на тип донора (живого або померлого), час очікування на донора, специфічні політики використання нирок від ВГС-інфікованих померлих донорів, генотипу ВГС та ступеню тяжкості фіброзу печінки. Якщо трансплантація нирки від РНК-позитивного донора підвищує ймовірність трансплантації, то пацієнт може лікуватися від ВГС після трансплантації.¹⁹⁴

Рекомендації

- Пацієнти із ВГС-інфекцією, легким та помірним ураженням нирок (ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м²) повинні лікуватися відповідно до загальних рекомендацій. Не треба коригувати дози ПППД, але слід уважно стежити за цими пацієнтами (**A1**).
- Пацієнти з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) та пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі повинні проходити лікування в спеціалізованих центрах, при чіткому контролі мультидисциплінарної команди (**B1**).
- Софосбувір слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² або з хворобою нирок на термінальній стадії. Використання софосбувіру можливе лише тоді, коли альтернативне лікування недоступне, оскільки в даний час для цих пацієнтів немає рекомендацій щодо оптимальної дози ЛЗ (**B1**).
- Пацієнтам, інфікованим усіма генотипами з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) або з термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі, без показань до трансплантації нирок, слід лікуватися комбінацією фіксованих доз глекапревіру і пібрентасвіру протягом 8 або 12 тижнів відповідно до загальних рекомендацій (**A1**).
- Пацієнти, інфіковані генотипом 1a, та «наївні» пацієнти, інфіковані 4 генотипом, з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) або з термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі без показань до трансплантації нирок та з рівнем РНК ВГС ≤ 800000 МО/мл (5,9 Log₁₀ МО/мл) можуть отримувати комбінацію гразопревіру та ельбасвіру протягом 12 тижнів (**A1**).

- Пацієнтів, інфікованих генотипом 1b з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або з термінальною стадією захворювання нирок на гемодіалізі без показань до трансплантації нирок, можна лікувати протягом 12 тижнів комбінацією grazопревіру та ельбасвіру або омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру (A1).
- Ризики або переваги лікування пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності та показаннями до трансплантації нирок до або після трансплантації нирок потребують індивідуальної оцінки (B1).

Реципієнти трансплантатів паренхіматозних органів, крім печінки

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

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

Дані щодо інфекції ВГС після трансплантації серця є обмеженими та суперечливими, при цьому дослідження показують незмінні або зменшені показники виживання у пацієнтів, інфікованих ВГС. Незважаючи на те, що досвід застосування ПППД для цих пацієнтів обмежений, комбінації софосбувіру з ледіпасвіром або даклатасвіром були безпечними та ефективними у 12 пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС. Також існує обмежений досвід лікування пацієнтів, які отримали трансплантати легень, проте схеми, розроблені на основі софосбувіру, здаються безпечними та ефективними згідно звітів.²⁰² Немає даних про вплив ВГС-інфекції та її лікування після трансплантації підшлункової залози або тонкого кишечника. Досвід, накопичений при лікуванні пацієнтів після трансплантації печінки, свідчить про те, що реципієнти органів можуть безпечно лікуватися та очікувати високих показників СВВ. Необхідно використовувати комбінації софосбувіру з інгібітором NS5A, такими як ледіпасвір або велпатасвір, тому що вони не потребують регулювання дози імуносупресантів. Пацієнтів з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² можна лікувати фіксованою дозою комбінації глікапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів, проте доза імуносупресантів потребує коригування за необхідності протягом та після закінчення лікування.

Рекомендації

- У реципієнтів паренхіматозних органів, включаючи нирки, серце, легені, підшлункову залозу або тонкий кишечник, ВГС-інфекцію необхідно лікувати до або після трансплантації, за умови, що очікувана тривалість життя реципієнтів перевищує один рік (A1).
- До пересадки нирки, серця, легенів, підшлункової залози або тонкого кишечника пацієнти в черзі очікування можуть отримувати лікування згідно з вищезгаданими загальними рекомендаціями, відповідно до генотипу, тяжкості захворювання печінки та попередньої противірусної терапії (A1).

- Після трансплантації реципієнтам паренхіматозних органів, включаючи нирки, серце, легені, підшлункову залозу або тонкий кишечник, слід призначати комбінацію фіксованої дози софосбувіру та ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 та 6) або комбінацію софосбувіру і велпатасвіру (всі генотипи) згідно з загальними рекомендаціями, без необхідності регулювати дози імуносупресантів (A1).
- Після трансплантації реципієнтів паренхіматозних органів, включаючи нирки, серце, легені, підшлункову залозу або тонкий кишечник, з ШКФ <30мл/хв/1,73м², можна лікувати комбінацією фіксованих доз глекапревіру та пібрентасвіру протягом 12 тижнів. Дозування імуносупресантів необхідно контролювати та регулювати, коли це необхідно протягом та після закінчення лікування (B1).

Реципієнти органів від ВГС-позитивних донорів

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

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

З моменту схвалення комбінованих схем на основі ПППД, суттєво зросло застосування анти-ВГС-позитивних органів, хоча значна кількість трансплантатів все ще не приймається.²⁰⁵ Деякі центри, особливо в районах з високим рівнем поширеності ВГС-інфекції в контексті «епідемії опіодів»²⁰⁶ та високими показниками смертності у черзі очікування, почали застосовувати РНК-позитивні трансплантати у ВГС-негативних реципієнтів з доволі хорошими попередніми результатами. Але все ще потрібно накопичити більше даних про безпеку такої практики. Тим часом використання ВГС-інфікованих органів є прийнятною практикою у пацієнтів із високим ризиком смерті у черзі очікування на орган. У нещодавньому дослідженні було виявлено збільшення середньої тривалості життя у реципієнтів з оцінками MELD ≥ 20 , причому максимальна користь спостерігається у тих, хто мав показники MELD ≥ 28 .⁵⁹ ВГС-позитивні органи не повинні пропонувати неінфікованим реципієнтам з оцінкою MELD <20, якщо доступ до анти-ВГС терапії не гарантується.

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

після терапії на основі ПППД з трансплантатом, який функціонує, через 6 місяців спостереження.¹⁹⁴

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

Рекомендації

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

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

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

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

Було показано, що ЗПТ пов'язана з 50% зниженням ризику нових випадків ВГС, і цей ефект збільшується до 74% за рахунок одночасного використання чистого ін'єкційного інструментарію для вживання ПАР²²². Однак глобальне охоплення ЗПТ та програмами голок та шприців є низьким.²²³ Поєднання стратегій профілактики та лікування ВГС, має вирішальне значення для значного скорочення передачі ВГС у цих групах.²²⁴

Метою лікування ВГС у ЛВНІ є запобігання розвитку хронічного захворювання печінки та позапечінкових проявів ВГС, а також запобігання подальшої передачі інфекції. Охоплення лікуванням зазначеної групи було низьким, особливо в еру застосування ІFN-терапії.^{225, 226}

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

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

канабіноїди: 47%) та під час лікування (всі ЛЗ: 60%; не канабіноїди: 47%) не вплинули на СВВ або прихильність до лікування.¹⁰⁹

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

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

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

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

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

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

Можливість повторного інфікування важливо визнавати без стигматизації. Тому особам, які приймали наркотики ін'єкційно протягом року перед лікуванням, слід пропонувати тестування на реінфекцію після досягнення СВВ, бажано, двічі на рік або хоча б щороку. Крім того, тестування на реінфекцію слід пропонувати після конкретних епізодів, під час яких існував високий ризик повторного інфікування. При виявленні повторної інфекції слід запропонувати

новий курс лікування ВГС із затримкою на 3 місяці, щоб забезпечити можливий спонтанний кліренс, за винятком випадків, коли потрібне термінове лікування.

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

Рекомендації

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

Гемоглобінопатія та порушення згортання крові

Найчастіше пов'язана з хронічним гепатитом С велика таласемія, яка вимагає частого переливання крові і є поширеною у країнах, де існують проблеми з належним скринінгом донорської крові. Часті випадки інфікування ВГС також зустрічається у людей з серповидно-клітинною анемією, при більш швидкому прогресуванню захворювань печінки через паралельне переважання залізом.²⁵⁵ Лікування часто відкладається для цих пацієнтів, оскільки так як і пегільований IFN альфа і рибавірин можуть викликати анемію.

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

Гемофілія є спадковим розладом згортання крові, викликаним дефіцитом VIII чи IX фактора в гемофілії А та В, відповідно. Пацієнти страждають спонтанними та травматичними кровотечами. Лікування ґрунтується на внутрішньовенній заміні цих факторів, які до недавнього часу вилучали з донорською плазми. Пацієнти з гемофілією, яким надавалися неінактивовані концентратів до 1985 р., мали майже 100% шанс заразитися ВГС при їх першому контакті з концентратом. Існує ряд інших успадкованих порушень згортання крові,

які підлягають лікуванню концентратами, у тому числі хвороба фон Віллебранда та дефіцитом фібриногену та факторів II, VII, X, XI та XIII.

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

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

Рекомендації

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

АМЕРИКАНСЬКА АСОЦІАЦІЯ З ВИВЧЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ – СУСПІЛЬСТВО З ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ США, РЕКОМЕНДАЦІЇ КЕРІВНОЇ ГРУПИ З ЛІКУВАННЯ ВГС, ЖУРНАЛ ГЕПАТОЛОГІЯ, ЛЮТИЙ 2020 СТОР. 697-702

ВГС серед дитячого населення

За оцінками, від 3,5 до 5,0 мільйонів дітей та підлітків у всьому світі мають хронічну інфекцію ВГС,^{191 192} включно з приблизно 23000 - 46000 педіатричними пацієнтами у Сполучених Штатах.¹⁹⁴ Показник передачі інфекції ВГС від матері до дитини становить приблизно 5%, хоча показники вищі серед жінок з недостатньо контрольованою коінфекцією ВІЛ та у жінок з РНК ВГС > 6 log₁₀ МО/мл.¹⁹⁵⁻²⁰¹ Очікується, що універсальний пренатальний скринінг на гепатит С, проведення якого рекомендує Керівна група з лікування ВГС, сприятиме покращенню виявленню немовлят, що перебувають у групі ризику та потребують тестування на ВГС.²⁰²⁻²⁰⁴ Це, ймовірно, також призведе до кращого виявлення випадків захворювання на ВГС серед дитячого населення.

Раніше противірусне лікування дітей та підлітків з ВГС-інфекцією мало певні обмеження, оскільки призначалося лише підліткам віком ≥ 12 років через відсутність схвалених Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (далі FDA) схем для дітей молодшого віку. Нещодавнє та очікуване затвердження FDA додаткових схем для дітей у віці 3-11 років надає можливість розширити лікування ВГС серед дитячого населення. Дані моделювання вказують на те, що терапія ВГС препаратами прямої противірусної дії (далі ПППД) є економічно ефективною серед дітей у віці до 12 років²⁰⁵ і, як очікується, буде такою ж ефективною для дітей вікової групи від 3 до 11 років.

ПЕРИНАТАЛЬНЕ ТЕСТУВАННЯ ВГС-ЕКСПОНОВАНИХ ДІТЕЙ, А ТАКОЖ БРАТІВ ТА СЕСТЕР ДІТЕЙ З ВГС

Рекомендації

- 19. Всім дітям, народженим жінками з гострим або хронічним гепатитом С, слід пройти обстеження на наявність ВГС-інфекції. Тестування на основі антитіл рекомендується проводити у віці 18 місяців або старше. (I, A)*
- 20. На першому році життя можна розглянути тестування за допомогою аналізу на визначення РНК ВГС, але оптимальні терміни проведення такого обстеження невідомі. (IIa, C)*
- 21. Тестування за допомогою аналізу на визначення РНК ВГС можна розглядати вже у віці 2 місяців. (IIa, B)*
- 22. Повторне тестування на РНК ВГС до 18-місячного віку не рекомендується. (III, A)*
- 23. Дітей, які є анти-ВГС-позитивними після 18-місячного віку, слід тестувати за допомогою тесту на РНК ВГС після 3 років для підтвердження наявності хронічної інфекції гепатиту С. (I, A)*
- 24. Братів та сестер дітей з хронічним гепатитом С, набутим через вертикальну трансмісію, слід тестувати на ВГС-інфекцію, якщо вони народились від однієї матері. (I, C)*

Керівна група з лікування ВГС рекомендує тестування на антитіла до ВГС у віці ≥ 18 місяців для дітей, народжених від жінок з ВГС-інфекцією. Проведення тестування на антитіла у більш ранньому віці не рекомендується через наявність материнських антитіл до ВГС, які можуть зберігатися в сироватці немовляти до 18 місяців.^{206,207} Для немовлят із позитивним результатом тесту на антитіла до ВГС у віці 18 місяців або пізніше, Керівна група з лікування ВГС рекомендує тестування на РНК ВГС у віці ≥ 3 років для визначення наявності хронічної інфекції або спонтанного кліренсу вірусу. Приблизно 25-50% немовлят, які були інфіковані від матері (вертикальна трансмісія) демонструють спонтанний кліренс ВГС до 4-річного віку,^{191,200,208-211} хоча це може відбутися також і пізніше.²¹²⁻²¹⁴

Тестування на РНК ВГС можна розглядати в перший рік, починаючи з 2-місячного віку, особливо у випадку, якщо є занепокоєння щодо втрати пацієнта для подальшого спостереження. Визначальний РНК ВГС протягом першого року життя надійно корелює з позитивним результатом на ВГС у 18 місяців.²¹⁵ Повторне тестування на РНК ВГС до 18-місячного віку не рекомендується. Скринінг на гепатит С рекомендовано для братів і сестер дітей, які були інфіковані від матері (вертикальна трансмісія), якщо вони народились в однієї матері і раніше не проходили тестування на ВГС-інфекцію.

КОНСУЛЬТУВАННЯ БАТЬКІВ ТА ДІТЕЙ ЩОДО ШЛЯХІВ ПЕРЕДАЧІ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ВГС

Рекомендації

- 25. Батьки повинні бути проінформовані про те, що гепатит С не передається через випадковий контакт і, отже, діти з ВГС-інфекцією не представляють ризику для інших дітей, можуть ходити до школи, брати участь у спортивних заходах та всіх інших регулярних дитячих заходах без обмежень. (I, B)*
- 26. Батьки повинні бути проінформовані про те, що в школі та вдома дітям з ВГС-інфекцією слід дотримуватися загальних запобіжних заходів. Проінформуйте сім'ї та дітей про ризик та шляхи передачі ВГС та уникнення ситуацій, що можуть викликати*

кровотечу та наразити інших на контакт з кров'ю (такі як уникнення спільного використання зубних щіток, бритв та кусачок для нігтів), а також використання рукавичок та розведеного відбілювача для прибирання крові. (I, B)

Діти з ВГС-інфекцією часто стикаються з дискримінацією та стигматизацією в школах та установах по догляду за дітьми, як правило, внаслідок неправильних уявлень про шляхи зараження гепатитом С. Крім того, доброзичливі батьки та вихователі можуть схилитися до обмеження діяльності дитини з ВГС-інфекцією через занепокоєння щодо їхнього здоров'я.^{216,217} Клініцисти, які доглядають за цими дітьми, повинні консультувати та проводити роз'яснення батькам, що їхня дитина не представляє загрози для інших, оскільки ВГС не передається через випадковий контакт за відсутності ситуації, коли можливий прямий контакт з кров'ю. Діти з ВГС-інфекцією можуть і повинні повноцінно брати участь у шкільних та позакласних заходах за їхнім вибором без обмежень. Необхідно навчити батьків та дітей відповідного віку про те, як запобігти передачі ВГС вдома та в школі. Це включає впровадження універсальних запобіжних заходів щодо передачі патогенних мікроорганізмів, що передаються через кров, обробку та накладання биндажів на відкриті рани, очищення забруднених кров'ю поверхонь розведеним відбілювачем та уникнення спільного використання предметів особистої гігієни, які можуть бути забруднені кров'ю, таких як зубні щітки, бритви, кусачки для нігтів тощо (див. таблицю 2).

ВГС може передаватися статевим шляхом, але неефективно, за винятком чоловіків з ВІЛ-інфекцією, які мають незахищений секс із чоловіками.²¹⁸⁻²²⁰ Заохочуйте підлітків із коінфекцією ВІЛ/ВГС та тих, у кого є кілька статевих партнерів та/або інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСП), застосовувати бар'єрні превентивні заходи для запобігання передачі ВГС та інших ПСП. Проінформуйте інших підлітків з ВГС-інфекцією, що ризик передачі статевим шляхом низький, але для запобігання ВІЛ та іншим ПСП рекомендується застосування бар'єрних запобіжних заходів.

МОНІТОРИНГ І МЕДИЧНИЙ НАГЛЯД

Рекомендації

- 27. Для оцінки прогресування ВГС рекомендується проводити постійно біохімічні дослідження печінки при початковій діагностиці та принаймні щорічно після цього. (I, C)***
- 28. Дітям із ВГС-інфекцією, що не мають імунного захисту від гепатиту В та/або ВГА, рекомендуються відповідні щеплення для попередження цих інфекцій. (I, C)***
- 29. Оцінка тяжкості захворювання шляхом рутинних лабораторних досліджень та фізичного обстеження, а також застосування змінних неінвазивних методів (наприклад, перехідна еластографія, рентгено-радіологічні дослідження або маркери фіброзу у сироватці) рекомендується для всіх дітей з хронічним гепатитом С. (I, B)***
- 30. Діти з цирозом повинні спостерігатися щодо розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та проходити ендоскопічні обстеження щодо варикозного розширення вен відповідно до стандартних рекомендацій. (I, B)***
- 31. Гепатотоксичні препарати слід застосовувати з обережністю дітям із хронічним гепатитом С після оцінки потенційних ризиків порівняно з перевагами лікування. Застосування кортикостероїдів, цитотоксичної хіміотерапії або терапевтичних доз ацетамінофену не протипоказане дітям із хронічним гепатитом С. (II, C)***
- 32. Трансплантація паренхіматозних органів та трансплантація кісткового мозку не протипоказані дітям із хронічним гепатитом С. (II, C)***

33. Застережливі рекомендації щодо потенційних ризиків та наслідків вживання алкоголю для прогресування захворювання печінки рекомендуються надавати підліткам із хронічною інфекцією ВГС та їхнім сім'ям. Утримання від алкоголю та заохочення до інтервенцій з полегшення процесу припинення вживання алкоголю, коли це доречно, рекомендується усім особам з хронічною ВГС-інфекцією. (I, C)

Первинна оцінка дітей із хронічною ВГС-інфекцією включає виключення інших причин захворювання печінки, оцінку тяжкості ВГС, та виявлення позапечінкових проявів ВГС (нечасто у дітей). Діти з хронічною ВГС-інфекцією, як правило, мають хороші клінічні показники під час фізичного огляду; гепатомегалія спостерігається у $\leq 10\%$ пацієнтів.^{221, 222} Оцінка лабораторних показників печінки, включаючи альбумін, рівень амінотрансферази, загальний білірубін, INR та визначення кількості тромбоцитів, рекомендується проводити кожні 6-12 місяців.

Постійно або періодично підвищений рівень печінкової амінотрансферази спостерігається приблизно у 50% дітей з хронічною ВГС-інфекцією.²²¹ Рівні амінотрансферази в сироватці крові не завжди співвідносяться з тяжкістю захворювання печінки, пов'язаного з ВГС.²²³ Лабораторні дослідження на супутні інфекції з ВГВ (тобто HBsAg, антитіла до корового антигену гепатиту В [анти-HBc] та тестування на антитіла до HBsAg [анти-HBs]) та ВІЛ (тобто анти-ВІЛ), а також антитіла до ВГА (тобто анти-НАV імуноглобулін G) також рекомендуються через спільні фактори ризику та необхідність вакцинувати дітей, які не мають імунітету проти ВГА та ВГВ. Сироваткові маркери фіброзу печінки потенційно можуть допомогти в оцінці тяжкості захворювання печінки, але потребуватимуть подальшої валідації серед дитячого населення.²²⁴⁻²²⁶

Для педіатричних пацієнтів із підозрою на прогресуюче захворювання печінки рекомендується проводити первинну оцінку за допомогою ультразвукової діагностики печінки для визначення спленомегалії та/або венозних колатералей, щоби уникнути впливу іонізуючого випромінювання. Хоча біопсія печінки залишається золотим стандартом для оцінки ступеня запалення та стадії фіброзу, мінливість вибірки та потенційні побічні явища (наприклад, кровотеча) робить застосування цієї процедури проблематичним.²²⁷⁻²³¹ Крім того, більшість клініцистів та пацієнтів (або їхніх батьків) віддають перевагу неінвазивним альтернативним процедурам для визначення наявності або відсутності цирозу, особливо серед дитячого населення. Еластографія печінки на основі ультразвуку стає все більш перспективною як метод медичного спостереження за дітьми та підлітками з хронічною ВГС-інфекцією.²³²⁻²³⁶

Захворювання печінки, пов'язане з ВГС, як правило, прогресує порівняно повільніше серед дітей та підлітків порівняно з дорослими, хоча прогресування захворювання є непередбачуваним.^{191, 221, 237-239} Незважаючи на брак даних, щодо оцінки факторів ризику прогресування ВГС серед педіатричного населення, діти із супутніми захворюваннями (наприклад, ожиріння з неалкогольним жировим розладом печінки, вроджена вада серця з підвищеним серцевим тиском та коінфекція ВІЛ та/або ВГВ) та ті, хто отримує гепатотоксичні препарати, потребують ретельного моніторингу.^{87-90,191,226,240}

Прогресуюче захворювання печінки, пов'язане з ВГС, рідко розвивається у дітей та підлітків, що, як правило, починає проявлятися більше ніж через 30 років після первинного зараження.²⁴¹⁻²⁴³ Цироз не є типовим, а ГКЦ розвивається ще рідше, і зустрічається майже виключно у хворих на цироз.^{213,214,242,244-253} Обмежені дані свідчать про те, що у дітей з хронічним гепатитом С та дитячим лейкозом в анамнезі може бути підвищений ризик розвитку ГКЦ.^{254, 255} Керівна група з лікування ВГС рекомендує нагляд за ГКЦ із застосуванням УЗД печінки (з або без тестування на АФП (альфа-фетопроतेїн) кожні 6 місяців для педіатричних хворих на ВГС та цироз печінки, що відповідає вказівкам AASLD щодо нагляду за ВГС у дорослих.⁷⁸ Для цих пацієнтів

доцільна початкова ендоскопія для виявлення варикозного розширення вен стравоходу та кожні 3 роки після цього (за відсутності вірусного кліренсу). Успішна терапія ВГС ПППД істотно знижує ризик ускладнень цирозу.^{256,257}

Дітям із прогресуючим фіброзом або цирозом печінки, пов'язаним з ВГС, за можливості, слід уникати прийому ліків, які прискорюють фіброз печінки (наприклад, метотрексату). Хоча кортикостероїди та інші імунодепресанти можуть посилити реплікацію ВГС, вони не протипоказані дітям з ВГС-інфекцією, і їх слід призначати для відповідних показань на основі загальних ризиків і переваг. Є цікавим, що спалахи жовтяниці характерні для ВГС – як повідомлялося у дітей та дорослих із хронічною інфекцією гепатиту В – не спостерігались у дітей, які мали трансплантацію органів або цитотоксичну хіміотерапію. Хоча основне захворювання печінки є фактором ризику розвитку печінково-венооклюзійних захворювань після трансплантації кісткового мозку,^{258,259} хронічна ВГС-інфекція не повинна бути причиною відтермінування цієї терапії.

Не потрібно коригувати дозування для загальнопризначених препаратів, таких як протимікробні, протиепілептичні та серцево-судинні ЛЗ. Слід уникати, якщо це можливо, нестероїдних протизапальних препаратів та аспірину для пацієнтів з цирозом та варикозним розширенням вен стравоходу через шлунково-кишкові кровотечі та небезпеку нефротоксичності. Ацетамінофен є безпечним та ефективним болезаспокійливим засобом для дітей та підлітків із хронічною ВГС-інфекцією при дозуванні відповідно до рекомендацій, що містяться в упаковці.

Настійно рекомендується утримання від алкоголю, щоби зменшити ризик прогресування захворювання печінки.^{61,63,64,66-72} Так само, інформуйте педіатричних пацієнтів, які досягли відповідного віку та не отримували лікування, та їхніх батьків щодо важливості збереження здорової ваги тіла через шкідливий вплив інсулінорезистентності на прогресування фіброзу, пов'язаного з ВГС.²⁶⁰⁻²⁷¹

КОГО ТА КОЛИ ЛІКУВАТИ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ТА ПІДЛІТКІВ З ІНФЕКЦІЄЮ ВГС

Рекомендації

34. Лікування ПППД із затвердженим режимом рекомендується всім дітям та підліткам із ВГС-інфекцією у віці ≥ 3 років, оскільки противірусна терапія піде їм на користь незалежно від тяжкості захворювання. (I, B)

35. Наявність позапечінкових проявів, таких як кріоглобулінемія, висипання та гломерулонефрит, а також прогресуючий фіброз має спонукати до призначення ранньої противірусної терапії для мінімізації майбутньої захворюваності та смертності. (I, C)

Хоча прогресуюче захворювання печінки, пов'язане з ВГС, у дітей та підлітків трапляється рідко, фіброз печінки з часом прогресує, і ускладнення можуть розвинутися на початку дорослого віку. Обґрунтування лікування осіб з ВГС-інфекцією серед дитячого населення є таким самим як і для дорослих, адже воно потенційно сприятиме зменшенню захворюваності та смертності, пов'язаних із цими захворюваннями. Крім того, лікувальна терапія ПППД у дитинстві чи підлітковому віці підтримує лікування ВГС як парадигму запобігання передачі, що є основою стратегії елімінації гепатиту С (NASEM 2017 року).⁴ Розширення педіатричного противірусного лікування ВГС на 3-11-річних дітей відбувається у критичній період епідемії гепатиту С, враховуючи нещодавнє збільшення рівня ВГС-інфекції серед жінок дітородного віку²⁷²⁻²⁷⁵ та того факту, що приблизно 29000 жінок з ВГС-інфекцією народжували щороку з 2011 по 2014 рік.¹⁸

АНТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ВГС ДЛЯ ДИТЯЧОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО НАСЕЛЕННЯ ВІКОМ ≥ 3 РОКІВ З ТА БЕЗ КОМПЕНСОВАНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ (Child-Pugh A)

Рекомендації для пацієнтів, які не отримували лікування та тих, хто проходив курс лікування інтерфероном

36. Для підлітків, які не отримували лікування у віці ≥ 12 років або вагою ≥ 45 кг, із будь-яким генотипом інфекції ВГС рекомендується 8-тижневий курс із щоденним прийомом комбінованих препаратів з фіксованою дозою комбінації глекапревіру (300 мг)/пібрентасвіру (120 мг), з та без компенсованого цирозу. (I, B)

37. 12-тижневий курс комбінації ледіпасвіру /софосбувір (дозування залежно від ваги, див. таблицю 4) рекомендується дітям, які взагалі не отримували лікування та тим, хто проходив курс лікування інтерфероном у віці ≥ 3 років з інфекцією ВГС генотипу 1, 4, 5 або 6, без цирозу або з компенсованим цирозом. (I, B)

Високий рівень кліренсу ВГС внаслідок прийому ПППД, що раніше демонструвались у дорослих, все частіше спостерігається серед дитячого населення. Вісім тижнів із щоденним прийомом комбінованих препаратів з фіксованою дозою комбінації глекапревіру (300 мг)/пібрентасвіру (120 мг), режим, що отримав дозвіл від FDA як такий, що може застосовуватися в лікуванні підлітків, які взагалі не отримували лікування та тих, хто проходив курс лікування інтерфероном віком ≥ 12 років або вагою ≥ 45 кг за наявності інфекції ВГС будь-якого генотипу, без або з компенсованим цирозом (Child-Pugh A). Хоча реєстраційне клінічне дослідження включало підлітків лише з інфекцією ВГС генотипу 1-4,²⁷⁶ комбінація глекапревір/пібрентасвір отримала схвалення FDA для всіх генотипів на основі даних щодо безпеки та ефективності режиму, які спостерігалися серед дорослих.^{148-150,152-157,165-167,277}

Рекомендації щодо застосування глекапревіру/пібрентасвіру серед підлітків, що проходили курс лікування також базуються на даних клінічних досліджень дорослих.^{154,156,176,278-280}

Враховуючи свою пангенотипну активність та показники безпеки та ефективності серед дорослих, Керівна група ВГС рекомендує глекапревір/пібрентасвір для лікування ВГС у підлітків як режим, якому віддається першочергова перевага. Слід уникати одночасного застосування карбамазепіну, схем, що містять ефавіренц, і звіробою, оскільки ці сполуки можуть зменшити циркулюючі концентрації глекапревіру та пібрентасвіру.

У серпні 2019 року FDA затвердила розширення педіатричних показань до ледіпасвіру/софосбувіру, для можливості включення дітей вікової групи віком від 3 до 11 років на додаток до групи підлітків віком ≥ 12 років для конкретних клінічних сценаріїв. Дозування залежить від ваги (див. таблицю 4). Дванадцять тижнів ледіпасвіру/софосбувіру рекомендовано дітям та підліткам віком ≥ 3 років з інфекцією ВГС генотипу 1, 4, 5 або 6, які не отримували лікування, без цирозу або з компенсованим цирозом (Child-Pugh A). Цей режим також рекомендується дітям, які пройшли курс лікування інтерфероном (\pm рибавірин, з або без інгібітора протеази ВГС), дітям та підліткам у віці ≥ 3 років з інфекцією ВГС генотипу 1 або 4. Рекомендується 12-тижневий курс для пацієнтів без цирозу; та 24-тижневий курс для пацієнтів із компенсованим цирозом. Три клінічні випробування, що підтримують схвалення ледіпасвіру/софосбувіру серед дитячого населення у віці ≥ 3 років, продемонстрували високі показники СВВ12, у порівнянні з СВВ, що спостерігались серед дорослих.²⁸¹⁻²⁸³ Обмежені реальні дані ще більше підтверджують ці висновки.^{284, 285}

У вересні 2019 року FDA затвердила застосування софосбувіру та рибавірину на основі ваги для дітей, які не отримували лікування та тим, хто проходив курс лікування інтерфероном (\pm рибавірин) у віці ≥ 3 років з генотипом 2 або 3, без цирозу або з компенсованим цирозом (Child-Pugh A). 12-тижневий курс рекомендується для педіатричних пацієнтів без цирозу, а 24-

тижневий для тих, хто має компенсований цироз (щодо рекомендацій з дозування див. онлайн керівництво з ВГС). Реєстраційне клінічне дослідження проведене у дітей у віці від 3 до <12 років, продемонструвало СВВ12 98%.²⁸⁶ Застосування софосбувіру та рибавіріну додатково підтверджується даними клінічних досліджень підлітків²⁸⁷ та дорослих з інфекцією ВГС генотипу 2 або 3.²⁸⁸⁻²⁹¹ На момент підготовки публікації софосбувір (плюс рибавірін) залишався єдиним схваленим FDA ПППД для дітей 3-11 років з інфекцією ВГС генотипу 2 або 3. Однак очікується, що дані останніх клінічних випробувань, що оцінюють дозування софосбувіру/вельпатасвіру²⁹² та глікапревіру/пібрентасвіру²⁹³ відповідно вазі пацієнта призведуть до схвалення FDA їхнього застосування у дітей віком 3-11 років. Керівництво ВГС рекомендує чекати затвердження пангенотипового режиму, за умови, якщо немає негайної потреби у призначенні протівірусної терапії дітям у віці 3-11 років з інфекцією ВГС генотипу 2 або 3.

Таблиця 4. Дозування ледіпасвіру/софосбувіру за вагою для дітей віком ≥ 3 років

Вага тіла	Щоденна доза ледіпасвіру/софосбувіру
<17 кг	33,75 мг/150 мг
17 до <35 кг	45 мг/200 мг
≥ 35 кг	90 мг/400 мг

Педіатричні пацієнти з ВГС, які проходили курс лікування ПППД, рідко зустрічаються в клінічній практиці. Через недостатню кількість даних серед дитячого населення, дітей та підлітків із ВГС-інфекцією, які проходили курс лікування ПППД, слід лікувати за настановами дорослих щодо ВГС під наглядом дитячого спеціаліста з ВГС. Так само, декомпенсований цироз та рецидивуючий ВГС після трансплантації печінки є рідкісними клінічними сценаріями; діти та підлітки з цими захворюваннями потребують спеціального догляду. Додаткову інформацію про лікування цих дітей та підлітків дивіться в Керівництві з лікування ВГС, доступному онлайн.

Як і у дорослих, тестування на активну інфекцію ВГВ (тобто HBsAg, анти-HBc та anti-HBs) рекомендується проводити до початку терапії ВГС ПППД серед педіатричних пацієнтів через ризик реактивації ВГВ під час або після лікування.^{92, 294, 295} Крім того, під час та після лікування рекомендується проводити моніторинг рівня глюкози у дітей та підлітків із цукровим діабетом та моніторинг INR у тих, хто приймає варфарин, у зв'язку з потенційними змінами співвідношення доза-реакція, пов'язаного із кліренсом вірусу ВГС, внаслідок застосування ПППД.¹⁴¹⁻¹⁴⁶

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020»

Лікування хронічного гепатиту С у спеціальних епідеміологічних групах
Лікування хронічного гепатиту С у дітей та підлітків
Вважається, що в усьому світі, приблизно 3,5 мільйони (0,15%) дітей та підлітків, віком від 1 до 19 років, хворіють на хронічний гепатит С.^{253,254} Передача від матері до дитини є основним шляхом зараження, частота такої передачі становить від 4% до 8%. У разі, якщо матері, окрім ВГС, також інфіковані ВІЛ, частота перинатальної передачі вірусу вища та становить від 8% до 15%.²⁵⁵ Постійно зростаючий ризик передачі ВГС від матері до дитини у Сполучених Штатах також пов'язаний із епідемією вживання опіоїдів.²⁵⁶ В результаті цього, всі діти, які народжені жінками, інфікованими ВГС, повинні проходити обстеження на наявність ВГС, починаючи з 18-місячного віку. Слід перевіряти статус дітей з групи ризику. Серед дітей та підлітків також існують інші джерела зараження, включаючи внутрішньолікарняну передачу. Підлітки наражаються на ризик інфікування через вживання ін'єкційних наркотиків. Симптоми хронічного ВГС у дітей, як правило, відсутні. У цій популяції нечасто зустрічаються цироз та ГЦК.^{254,257} Однак захворювання печінки може прогресувати в ранньому віці.²⁵⁸ У дітей

з таласемією та перенасиченням організму залізом, а також з коінфекцією ВІЛ та гематологічними або солідними пухлинами у дитячому віці, які проходять хіміотерапію, може розвинути прогресуючий фіброз печінки.²⁵⁹ Дитяче ожиріння, вживання алкоголю та/або вірусні коінфекції також є факторами, що можуть сприяти прогресуванню захворювання печінки.²⁵⁴

Метою проведення міжнародного дослідження було визначення дози та оцінка безпека комбінованого препарату з фіксованим дозуванням Софосбувір/велпатасвір для пацієнтів віком 6-17 років, інфікованих ВГС 1-4 генотипами.²⁶⁰ Підлітки віком від 12 до 17 років отримували 400 мг софосбувіру та 100 мг велпатасвіру протягом 12 тижнів, у формі однієї таблетки 400 мг/100 мг, або в формі двох таблеток 200 мг/50 мг щодня. Діти віком від 6 до 11 років отримували половину дози для дорослих/підлітків протягом 12 тижнів, тобто 200 мг софосбувіру та 50 мг велпатасвіру щодня, у формі однієї таблетки 200 мг/50 мг або в формі 4 оральних гранул, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру. Концентрації софосбувіру в плазмі крові, а саме метаболіт GS-331007, та велпатасвіру, вимірювалися через певні проміжки часу протягом перших 12–24 годин після введення препарату, та порівнювалися з концентраціями, що спостерігались у популяції дорослих, які отримували повну дозу комбінованого препарату софосбувір/велпатасвір. Показник стійкої вірусологічної відповіді на 12 тижні терапії (СВВ12) становив 95% (97/102; 1 випадок вірусологічної неефективності лікування) серед пацієнтів віком 12–17 років та 93% (68/73; 1 випадок вірусологічної неефективності лікування) серед пацієнтів віком 6-11 років. Вісім пацієнтів були втрачені для подальшого спостереження, а ще 2 пацієнти припинили лікування через випльовування або неможливість проковтнути препарат. Повідомлялося про еквівалентну безпеку порівняно з популяцією дорослих.²⁶⁰ Діти віком від 3 до 5 років отримували 200 мг/50 мг або 150 мг/37,5 мг препарату софосбувіру/велпатасвіру, на основі маси тіла, ≥ 17 кг або < 17 кг, відповідно, в формі однієї таблетки 200 мг/50 мг або в формі 4 або 3 пероральних гранул, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру, відповідно. Показник СВВ12 становив 83% (34/41). Не було випадків вірусологічної неефективності лікування, невдачі лікування були пов'язані із втратою для подальшого спостереження або достроковим припиненням лікування (неопубліковані дані передані до колеги Gilead). Найпоширеніші побічні реакції включали головний біль, втомлюваність та нудоту в підлітків; блювання, кашель і головний біль у дітей віком від 6 до 11 років; і блювання в дітей віком від 3 до 5 років.

Серед дітей та підлітків, інфікованих ВГС 1-4 генотипами, та які отримували комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревір/пібрентасвір, протягом періоду від 8 до 16 тижнів,²⁶¹ проводилося клінічне дослідження DORA. Під час першого етапу дослідження всі 47 підлітків віком 12–17 років отримували глекапревір/пібрентасвір, і 100% з них досягли показника СВВ12. Профіль безпеки та вплив відповідали таким показникам серед дорослих, фармакокінетика глекапревіру та пібрентасвіру була порівняна із експозицією в дорослих.²⁶¹ На другому етапі дослідження DORA 80 дітей віком 3–11 років щоденно, разом з невеликою кількістю їжі, отримували вкриті оболонкою гранули глекапревіру та пібрентасвіру з пакетиків, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру, змішаних разом: 250 мг/100 мг (5 пакетиків) глекапревіру та пібрентасвіру, відповідно, для дітей віком 9–11 років із вагою тіла 30–44 кг; 200 мг/80 мг (4 пакетики) для дітей віком 6–8 років із вагою тіла 20–29 кг; 150 мг/60 мг (3 пакетики) для дітей віком 3–5 років із вагою тіла 12–19 кг. Дана лікарська форма ще не затверджена офіційно регуляторними органами. Фармакокінетика знаходиться в межах, що повідомлялися для дорослих та підлітків, які отримували затверджену дозу глекапревіру/пібрентасвіру. Найпоширеніші несприятливі події включали головний біль (14%) та блювання (14%). Показник СВВ12 становив 96% (77/80; 1 рецидив у 9-річного пацієнта з Азії, інфікованого ВГС підтипу 3b, який пройшов 8 тижнів терапії) (неопубліковані дані передані колеги Abbvie).

Рекомендації

- Усіх дітей, народжених жінками, інфікованими ВГС, слід обстежувати на наявність ВГС, починаючи з 18-місячного віку (A1).
- Підлітків віком 12-17 років, які не отримували або вже проходили курс лікування, без цирозу або з компенсованим (клас А за класифікацією Child-Pugh) цирозом, слід лікувати відповідно до загальних рекомендацій для дорослих пацієнтів, за допомогою: комбінованого препарату з фіксованим дозуванням софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг), одна таблетка на добу; або комбінованого препарату з фіксованим дозуванням глекапревір/пібрентасвір (300 мг/120 мг), 3 таблетки (100 мг/40 мг) на добу під час їжі (A1).
- Дітей віком 3-11 років, які не отримували або вже проходили лікування, без цирозу або з компенсованим (клас А за класифікацією Child-Pugh) цирозом, можна лікувати комбінованим препаратом з фіксованим дозуванням софосбувір/велпатасвір, що приймається один раз на день протягом 12 тижнів, відповідно до маса тіла: ≥ 17 кг, комбінований препарат з фіксованим дозуванням софосбувір/велпатасвір (200 мг/50 мг), у формі однієї таблетки (200 мг/50 мг), або у формі 4 пероральних гранул, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру, дані лікарські форми очікують на затвердження; (< 17 кг, комбінований препарат з фіксованим дозуванням софосбувір/велпатасвір (150 мг/37,5 мг), у формі 3 пероральних гранул, що містять 50 мг софосбувіру та 12,5 мг велпатасвіру, дана лікарська форма очікує на затвердження (B2).
- Дітей віком 3-11 років, які не отримували або вже проходили лікування, без цирозу або з компенсованим (клас А за класифікацією Child-Pugh) цирозом, можна лікувати комбінованим препаратом глекапревір/пібрентасвір, що приймається з невеликою кількістю їжі раз на день протягом 12 тижнів, відповідно до маси тіла, та випускається в формі пакетиків, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру, в вигляді вкритих оболонкою гранул, змішаних разом, дана лікарська форма очікує на затвердження: 30-44 кг, комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревір/пібрентасвір (250 мг/100 мг), 5 пакетиків, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру; 20-29 кг, комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревір/пібрентасвір (200 мг/80 мг), 4 пакетики, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру; 12-19 кг, комбінований препарат з фіксованим дозуванням глекапревір/пібрентасвір (150 мг/60 мг), 3 пакетики, що містять 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру (B2).

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018»

Повторне лікування пацієнтів, які не досягли СВВ

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

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

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

Попередні дані дозволяють припустити, що повторне лікування може бути оптимізованим на основі виявлення замінів, пов'язаних з резистентністю (Resistance Associated Substitution – RAS).²⁶³ У Таблиці 9 були підсумовані RAS, які, як показують, сприяють зниженню сприйнятливості до відповідного класу ЛЗ *in vitro* та/або які, відповідно до звітів, були обрані у якості безінтерферонових схем для пацієнтів, які не змогли досягти СВВ.^{53, 264} Ці RAS та ряд альтернативних замінів можуть бути присутніми перед повторним лікуванням у пацієнтів, які раніше лікувалися ПППД. Виходячи з сучасного стану знань, алгоритми для прийняття рішень для повторного лікування не можуть бути отримані внаслідок цих спостережень. Таким чином, під час повторного лікування слід керуватися як знаннями щодо ЛЗ, які застосовувалися під час попередніх курсів лікування, за відсутності тесту на чутливість, та розраховуючи на

ймовірність відповіді, відповідно до профілю резистентності та досвіду групи, що призначає лікування.

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

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

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

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

Для особливо «важких у лікуванні пацієнтів», які раніше мали досвід лікування інгібіторами NS5A, до комбінації софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру, а також софосбувіру, глікапревіру та пібрентасвіру теоретично може бути корисним додавання рибавірину у дозуванні, розрахованому відповідно маси тілу та/або подовження тривалості лікування від 16 до 24 тижнів. Проте немає даних для підтвердження ефективності цієї схеми лікування. Кінцеве рішення повинно прийматися щодо кожного хворого індивідуально експертними

міждисциплінарними групами, враховуючи тяжкість захворювання печінки та/або позапечінкових проявів, попередніх невдалих курсів лікування, профілів RAS і т. д. Наявність декомпенсованого цирозу передбачає відмову від застосування схем на основі інгібіторів протеаз, не відмінюючи необхідності якнайшвидшого початку повторного лікування.

Рекомендації

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

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

Клас ЛЗ (частка геному)	Розташування амінокислот	Генотип/підтип						
		1a	1b	2	3	4	5	6
Нуклеотидні аналоги (NS5B)								
	159	L159F	L159F	L159F	L159F			
	282	S282T/R	S282T	S282T	S282T	S282C/T	S282T	S282T
	316	C316F	C316N/F					
	320	L320I/F/V						
	321	V321A			V321A			
NS5A інгібітори (NS5A)								
	24	K24G/N/R		T24A/S	S24F*			Q24H
	26	K26E						
	28	M28A/G/T/-/V	L28M/T	L/F28C/S	M28T/K*	L28M/S/V	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

Клас ЛЗ (частка геному)	Розташування амінокислот	Генотип/підтип						
		1a	1b	2	3	4	5	6
Інгібітори протеаз (NS3)								
	36	V36A/C/G/L/M	V36A/C/G/L/M					V36I
	41		Q41R					
	43		F43I/S/V					
	54	T54A/S	T54A/C/G/S					
	55		V55A					
	56	Y56H	Y56H/L/F	Y56H	Y56H	Y56H	Y56H	Y56H
	80	Q80H/K/L/R	Q80H/K/L/R			Q80R		L80K/Q
	122	S122G/R	S122D/G/I/N/R/T					S122T
	155	R155G/I/K/M/S/T/W	R155C/G/I/K/L/Q/M/S/T/W			R155C/K		
	156	A156G/P/S/T/V	A156G/P/S/T/V		A156G/P/T/V	A156G/H/K/S/T/V		
	158	V158I	V158I					
	168	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/T/V/Y	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/T/V/Y		Q168R	D168E/H/T/V		D168A/E/H/Y
	170	I/V170F/T/V	I/V170A/L/T					I170V
	175		M175L					
Ненуклеозидні інгібітори (NS5B)								
	314	L314H						
	316	C316Y	C316H/N/Y/W					
	368		S368T					
	411		N411S					
	414	M414I/T/V	M414I/T/V					
	445		C445F/Y					

Клас ЛЗ (частка геному)	Розташування амінокислот	Генотип/підтип						
		1a	1b	2	3	4	5	6
	446	E446K/Q						
	448	Y448C/H	Y448C/H					
	451	C451R						
	553	A553T/V	A553V					
	554	G554S	G554S					
	555	Y555H						
	556	S556G/N/R	S556G/R					
	557	G557R						
	558	G558R	G558R					
	559	D559G/N	D559G/N					
	561	Y561H/N						
	565	S565F						

Ці та інші RAS можуть бути присутніми у базових показниках пацієнтів, які отримують повторне лікування та які не змогли досягти СВВ, що свідчить про зниження чутливості до препарату (–ів) з відповідного класу (–ів). Однак існують розбіжності між препаратами, що належать до одного класу, тому наявність окремої RAS не означає, що всі препарати цього класу мають знижену ефективність. del: видалення (від deletion). Адаптований та оновлений з⁵³ DAA– ПППД; DSV–дасабувір; EBR–ельбасвір; GLE– глекапревір; GZR– гразопревір; IFN– інтерферон; LDV– ледіпасвір; OBV– омбітасвір; PIB– пібрентасвір; PTV– паритапревір; г– ритонавір; SOF– софосбувір; СВВ–стійка вірусологічна відповідь; VEL– велпатасвір; VOX– воксілапревір.* Генотип 3 NS5A S24F + M28K + A30K комбіновані RAS дають у >5000 разів збільшення пібрентасвіру EC50 відносно дикого штаму *in vitro*.

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ С

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

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

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

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

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

Рекомендації

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

МОНІТОРИНГ ЛІКУВАННЯ

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

Моніторинг ефективності лікування

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

Для того, щоб контролювати ефективність лікування, вимірювання рівня РНК ВГС (або антигену вірусу гепатиту С) необхідно проводити в конкретні часові моменти, зокрема, на початку лікування та через 12 або 24 тижні після закінчення терапії (для оцінки СВВ12 або СВВ24, відповідно). Моніторинг рівня РНК ВГС (або core Ag ВГС) показує чи було лікування успішним.

Рекомендації

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

Моніторинг безпеки лікування

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

Софосбувір і велпатасвір (без або з воксілапревіром)

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

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

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

Глекапревір і пібрентасвір

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

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

Софосбувір і ледіпасвір

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

Гразопревір та ельбасвір

Серйозні ПР спостерігались у 2,4% пацієнтів, які отримували гразопревір та ельбасвір. Вони призвели до переривань лікування в 0,1% випадків. Найчастішими ПР були втома, головний біль та нудота, але які фіксувалися не частіше, ніж у групах плацебо. Під час II та III фаз, у 0,8% (13/1690) пацієнтів спостерігалось безсимптомне підвищення рівня АЛТ до >5 -кратної верхньої межі норми, в середньому через 10 тижнів після початку лікування. Три пацієнти (0,18%) припинили лікування через підвищення АЛТ.

Омбітасвір, паритапревір, ритонавір та дасабувір

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

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

Рекомендації

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

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

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

Моніторинг взаємодії між ЛЗ

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

перед початком застосування будь-якого нового ЛЗ під час лікування проінформувати про це лікарів.

Рекомендації

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

Зменшення дозування

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

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

Рекомендації

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

Заходи щодо покращення дотримання режиму лікування

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

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

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

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

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

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

Рекомендації

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

Подальше лікування пацієнтів, які досягають СВВ

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

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

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

Рекомендації

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

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

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

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

Рекомендації

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

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018»

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

21. Terrault NA, Pawlotsky JM, McHutchison J, Anderson F, Krajden M, Gordon S, et al. Clinical utility of viral load measurements in individuals with chronic hepatitis C infection on antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2005;12:465–472.
22. Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. *J Clin Microbiol* 2007;45:2426–2433.
23. Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther* 2018, in press.
24. Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2014;61:145–148.
25. Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat* 2014;21:769–779.
26. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:345–355.
27. Bulteel N, Sarathy PP, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2016;65:266–272.
28. Chhatwal J, Wang X, Ayer T, Kabiri M, Chung RT, Hur C, et al. Hepatitis C disease burden in the United States in the era of oral direct-acting antivirals. *Hepatology* 2016;64:1442–1450.
29. Pawlotsky JM. The end of the hepatitis C burden: really? *Hepatology* 2016;64:1404–1407.
30. Chevaliez S, Poiteau L, Rosa I, Soulier A, Roudot-Thoraval F, Laperche S, et al. Prospective assessment of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus, a tool for improving access to care. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:459, e451–e456.
31. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0121450.
32. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:558–566.
33. Chapko MK, Dufour DR, Hatia RI, Drobeniuc J, Ward JW, Teo CG. Cost-effectiveness of strategies for testing current hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2015;62:1396–1404.
34. Poiteau L, Soulier A, Rosa I, Roudot-Thoraval F, Hezode C, Pawlotsky JM, et al. Performance of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus in whole blood collected on dried blood spots. *J Viral Hepat* 2016;23:399–401.
35. Soulier A, Poiteau L, Rosa I, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, et al. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. *J Infect Dis* 2016;213:1087–1095.
36. Tuaille E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, Nagot N, et al. Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. *Hepatology* 2010;51:752–758.
37. Grebely J, Lamoury FMJ, Hajarizadeh B, Mowat Y, Marshall AD, Bajis S, et al. Evaluation of the Xpert HCV Viral Load point-of-care assay from venepuncture-collected and finger-stick capillary whole-blood samples: a cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:514–520.
38. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122–1126.
39. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593–1601.
40. Aghemo A, Degasperis E, De Nicola S, Bono P, Orlandi A, D’Ambrosio R, et al. Quantification of core antigen monitors efficacy of direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1331–1336.

41. European Association for Study of the Liver. Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
42. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:772–779, e771–e773.
43. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:807–820.
44. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013–1021.
45. Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:260–272.
46. Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography for noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason* 2017;19:23–31.
47. Zarski JP, Sturm N, Desmorat H, Melin P, Raabe JJ, Bonny C, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis progression in hepatitis C patients retreated for 96 weeks with antiviral therapy: a randomized study. *Liver Int* 2010;30:1049–1058.
48. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–198.
49. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
50. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.
51. Rodriguez C, Soulier A, Demontant V, Poiteau L, Mercier-Darty M, Bouvier-Alias M, et al. A novel standardized deep sequencing-based assay for hepatitis C virus genotype determination. *Sci Rep* 2018;8:4180.
52. Fourati S, Pawlotsky JM. Virologic tools for HCV drug resistance testing. *Viruses* 2015;7:6346–6359.
53. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2016;151:70–86.
54. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.
55. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
56. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685–697.
57. Coilly A, Pageaux GP, Houssel-Debry P, Duvoux C, Radenne S, De Ledinghen V, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs? *Hepatology* 2015;62:257A.
58. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016;65:524–531.
59. Chhatwal J, Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology* 2017;65:777–788.

60. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2017;67:1168–1176.
61. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;65:40–47.
62. Lawitz E, Landis CS, Maliakkal BJ, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Zhang J, et al. Safety and efficacy of treatment with oncedaily ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2017;66:848A.
63. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology* 2016;151:1131–1140, e1135.
64. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
65. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
66. European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199–236.
67. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–2607.
68. Tsai N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, et al. Utilization of DAA therapies ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir/velpatasvir in patients with genotype 1 HCV: real-world experience from the TRIO network. *J Hepatol* 2017;66:S726.
69. Landis CS, Sulkowski MS, Reau N, Lutchman GA, Vainorius M, Welzel TM, et al. Safety and efficacy of velpatasvir and sofosbuvir-based regimens for the treatment of HCV genotype 1–6: results of the HCV-TARGET study. *Hepatology* 2017;66:587A.
70. Wyles D, Brau N, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, Phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2017;65:6–12.
71. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 Phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017;153:113–122.
72. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018;378:354–369.
73. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062–1068.
74. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
75. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
76. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.
77. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705–713.
78. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015;62:79–86.
79. Wilson E, Davitkov P, Kwo PY, Katkukuzhy S, Qureshi K, Sundaram V, et al. Real-world effectiveness of 8 vs 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in Blacks with HCV: a comparative analysis of clinical trials with real-world cohorts. *Hepatology* 2017;66:608A.

- 80.** Kowdley KV, Sundaram V, Jeon C, Qureshi K, Latt NL, Sahota AK, et al. 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017;65:1094–1103.
- 81.** Buggisch P, Vermehren J, Mauss S, Gunther R, Schott E, Pathil A, et al. Real-world effectiveness of 8-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2018, in press.
- 82.** Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, Qureshi K, Latt NL, Sahota A, et al. 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017;65:1094–1103.
- 83.** Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1–13.
- 84.** Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, openlabel trial. *Lancet HIV* 2015;2: e319–e327.
- 85.** Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017;152:164–175, e164.
- 86.** Wei LJ, Zhdanov K, Burnevich E, Sheen IS, Heo J, Nguyen VK, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in treatment-naïve patients with chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 infection (C-CORAL): a Phase III randomized multinational clinical trial. *J Hepatol* 2017;66:S529.
- 87.** Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperl J, et al. The safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Gastroenterol* 2018, in press.
- 88.** Abergel A, Loustaud-Ratti V, Di Martino V, Gournay J, Larrey DG, Fouchard-Hubert I, et al. High efficacy and safety of the combination HCV regimen grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naïve, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: interim results of the STREAGER study. *Hepatology* 2017;66:1257A.
- 89.** Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–1992.
- 90.** Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: the MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol* 2016;64:19–28.
- 91.** Wyles D, Saag M, Viani RM, Lalezari J, Adeyemi O, Bhatti L, et al. TURQUOISE-I Part 1b: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C virus infection in HIV-1 coinfecting patients on darunavir. *J Infect Dis* 2017;215:599–605.
- 92.** Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a singlearm, open-label, Phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:494–500.
- 93.** Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359–365, e351.
- 94.** Agarwal K, Dumas EO, Gaeta GB, Lee S, Streinu-Cercel A, Schott E, et al. Long-term clinical outcomes in HCV genotype 1infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir ± ribavirin: first interim safety and efficacy results from TOPAZ-I. *Hepatology* 2016;64:427.
- 95.** Welzel TM, Isakov V, Trinh R, Streinu-Cercel A, Dufour JF, Marinho RT, et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir without ribavirin in patients with HCV genotype 1b with or without compensated cirrhosis: pooled analysis across 5 clinical trials. *J Hepatol* 2016;64:S824.

- 96.** Wei L, Hou J, Luo Y, Heo J, Chu CJ, Duan ZP, et al. ONYX-I: safety and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir in Asian adults with genotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection. A randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Hepatology* 2016;64:432A.
- 97.** Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64:301–307.
- 98.** Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–2617.
- 99.** Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:263–271.
- 100.** Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018, in press.
- 101.** Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer A, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 study. *Clin Infect Dis* 2018, in press.
- 102.** Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:S33.
- 103.** Flamm SL, Wyles DL, Wang S, Mutimer DJ, Rockstroh JK, Horsmans YJ, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 3: an integrated Phase 2/3 analysis. *Hepatology* 2017;66:35A.
- 104.** Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized Phase 3 clinical trial. *Hepatology* 2018, in press.
- 105.** Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, Ng T, Reisch T, Beyer J, et al. Pooled resistance analysis in HCV genotype 1-6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in Phase 2 and 3 clinical trials. *J Hepatol* 2017;66:S500.
- 106.** Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:417–426.
- 107.** Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label Phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1049–1054.
- 108.** Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology* 2016;64:1049–1056.
- 109.** Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:625–634.
- 110.** Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:459–464.
- 111.** Lim SG, Mohamed R, Le P, Tee HP, McNabb BL, Lu S, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in a genotype 1–6 HCV-infected population from Singapore, Malaysia, Thailand, and Vietnam: results from a Phase 3 clinical trial. *Hepatology* 2017;66:586A.
- 112.** Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1454–1461, e1451.
- 113.** Freeman JA, Hill A. The use of generic medications for hepatitis C. *Liver Int* 2016;36:929–932.
- 114.** Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–687.

- 115.**Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427–437.
- 116.**Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2017;24:936–943.
- 117.**Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224–1231.
- 118.**Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741–747.
- 119.**Charlton MR, Cheung MC, Manns MP, Sajed N, Troke P, Spellman JG, et al. Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin (LDV/SOF + RBV) for 12 weeks in decompensated HCV genotype 1 patients: SOLAR-1 and -2 studies compared to a real-world dataset. *Hepatology* 2016;64:489A–490A.
- 120.**Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- 121.**Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Facchetti R, Strazzabosco M, Perricone G, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C virus infection after viral eradication: outcome after delisting: a European study. *J Hepatol* 2017;66:S39.
- 122.**Cortesi PA, Belli LS, Facchetti R, Mazzarelli C, Perricone G, De Nicola S, et al. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant-eligible patients: cost-effectiveness analysis of new opportunities. *J Viral Hepat* 2018, in press.
- 123.**Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Reply to: “Direct-acting antiviral therapy in patients with hepatocellular cancer: the timing of treatment is everything” and “More extended indication of DAA therapy in patients with HCC, affordability, and further statistical considerations”. *J Hepatol* 2018, in press.
- 124.**Mazzarelli C, Cannon MD, Belli LS, Agarwal K. Direct-acting antiviral therapy in patients with hepatocellular cancer: the timing of treatment is everything. *J Hepatol* 2018, in press.
- 125.**Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;67:32–39.
- 126.**Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.
- 127.**Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250–256.
- 128.**Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673–684.
- 129.**Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the Monothematic EASL Conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12–14, 2006). *J Hepatol* 2006;45:127–143.
- 130.**Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679–687.
- 131.**Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:459–465.
- 132.**Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.
- 133.**Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.

- 134.** Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, Rosenberg WM, McNabb BL, Arterburn S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol* 2017;66:571A.
- 135.** Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1–6 infection. *J Hepatol* 2017;66:S90.
- 136.** Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt- Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:320A.
- 137.** Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493–1505.
- 138.** Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Crespo J, Arenas J, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: analysis of data from the HEPA-C registry. *Hepatology* 2017;65:1810–1822.
- 139.** Di Maira T, Torregrosa A, Navarro V, Sanchez D, Fornes V, Berenguer M. Liver volume as a predictor of functional improvement post-DAA treatment. *Transplantation* 2018;102:74–81.
- 140.** Moon C, Jung KS, Kim do Y, Baatarkhuu O, Park JY, Kim BK, et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2015;60:573– 581.
- 141.** Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329–337.
- 142.** Muir AJ, Buti M, Nahass R, Agarwal K, Gane EJ, Strasser SI, et al. Long- term follow-up of patients with chronic HCV infection and compensated or decompensated cirrhosis following treatment with sofosbuvir- based regimens. *Hepatology* 2016;64:437A.
- 143.** Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re V, et al. The short- term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* 2018, in press.
- 144.** Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV- related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727–733.
- 145.** Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV- related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719–726.
- 146.** Camma C, Cabibbo G, Craxi A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: Much ado about nothing. *J Hepatol* 2016;65:861–862.
- 147.** Ravi S, Kodali S, Simpson H, Alkurdi B, McGuire BM, Singal A. Unusually high HCC rates among patients with HCV cirrhosis after treatment with direct acting antivirals. *Hepatology* 2016;64:663A.
- 148.** Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, Goncalves R, Albuquerque A, Pereira P, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:1070– 1071.
- 149.** Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S, Gores GJ, Roberts LR, Leise MD. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65:859–860.
- 150.** Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol* 2016;65:856–858.
- 151.** Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, Wranke A, Smith A, Port K, et al. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:516–525.

- 152.**Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67:1204–1212.
- 153.**Petta S, Cabibbo G, Barbara M, Attardo S, Bucci L, Farinati F, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:160–168.
- 154.**ANRS Collaborative Study Group on Hepatocellular Carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65:734–740.
- 155.**Minami T, Tateishi R, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, Enooku K, et al. The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65:1272–1273.
- 156.**Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, Mahale P, Kaseb A. Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: first, do no harm by withdrawing treatment. *J Hepatol* 2016;65:862–864.
- 157.**Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, Mazzarelli C, Pontecorvi V, Ciaccio A, et al. Is the risk of neoplastic recurrence increased after prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? *J Hepatol* 2017;66:236–237.
- 158.**Yasui Y, Kurosaki M, Wang W, Okada M, Kubota Y, Goto T, et al. Direct acting antivirals did not increase early recurrences after curative treatment of HCV-related hepatocellular carcinoma in comparison with IFN-based treatment. *J Hepatol* 2017;66:S748.
- 159.**Innes H, Barclay ST, Hayes PC, Fraser A, Dillon JF, Stanley A, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: role of the treatment regimen. *J Hepatol* 2018, in press.
- 160.**Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, Cacciola I, Cannavo MR, Madonia S, et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:688–695.
- 161.**Reddy KR, Bourliere M, Agarwal K, Lawitz E, Osinusi A, Kersey K, et al. Sustained viral response following treatment with direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66:S491.
- 162.**Telep LE, Muramoto D, Osinusi A, Brainard DM, Reddy KR, Singer AW, et al. No increased risk of hepatocellular carcinoma recurrence in patients following interferon-free, direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus: a cohort study using large-scale administrative medical claims data. *J Hepatol* 2017;66:S533.
- 163.**Huang AC, Mehta N, Dodge JL, Yao FY, Terrault NA. Direct-acting antivirals for hepatitis C do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after locoregional therapy or liver transplant wait list dropout. *Hepatology* 2018, in press.
- 164.**Virlogeux V, Pradat P, Hartig-Lavie K, Bailly F, Maynard M, Ouziel G, et al. Direct-acting antiviral therapy decreases hepatocellular carcinoma recurrence rate in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2017;37:1122–1127.
- 165.**Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487–1490.
- 166.**Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:132–136.
- 167.**Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, Wang HY, Chen CY, Tseng KC, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir treatment of HCV infection in patients coinfecting with HBV. *Gastroenterology* 2018;154:989–997.
- 168.**Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1777–1782.

- 169.**Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* 2016;63:408–417.
- 170.**Bonacci M, Lens S, Londono MC, Marino Z, Cid MC, Ramos-Casals M, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:575–583, e571.
- 171.**Comarmond C, Garrido M, Pol S, Desbois AC, Costopoulos M, Le Garff- Tavernier M, et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017;152:2052–2062, e2052.
- 172.**Emery JS, Kuczynski M, La D, Almarzooqi S, Kowgier M, Shah H, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1298–1308.
- 173.**Gagnani L, Piluso A, Urraro T, Fabbrizzi A, Fognani E, Petraccia L, et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: preliminary results of a prospective pilot study. *Curr Drug Targets* 2017;18:772–785.
- 174.**Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017;153:49–52, e45.
- 175.**Lim LY, La D, Cserti-Gazdewich CM, Shah H. Lymphoma remission by interferon-free HCV eradication without chemotherapy. *ACG Case Rep J* 2015;3:69–70.
- 176.**Sultanik P, Klotz C, Brault P, Pol S, Mallet V. Regression of an HCV-associated disseminated marginal zone lymphoma under IFN-free antiviral treatment. *Blood* 2015;125:2446–2447.
- 177.**Arcaini L, Besson C, Frigeni M, Fontaine H, Goldaniga M, Casato M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 2016;128:2527–2532.
- 178.**Persico M, Aglitti A, Caruso R, De Renzo A, Selleri C, Califano C, et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hepatology* 2018;67:48–55.
- 179.**Lai TS, Lee MH, Yang HI, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Hepatitis C viral load, genotype, and increased risk of developing end-stage renal disease: REVEAL-HCV study. *Hepatology* 2017;66:784–793.
- 180.**Cox-North P, Hawkins KL, Rossiter ST, Hawley MN, Bhattacharya R, Landis CS. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatol Commun* 2017;1:248–255.
- 181.**Saxena V, Koraihy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807–816.
- 182.**http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
- 183.**Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016;150:1590–1598.
- 184.**Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–1545.
- 185.**Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londono MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:585–594.
- 186.**Kramer JR, Puenpatom A, Erickson K, Cao Y, Smith DL, El-Serag HB, et al. Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Veterans Affairs system. *Hepatology* 2017;66:597A.

- 187.**Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448–1455.
- 188.**Pol S, Pockros P, Pugatch D, Brau N, Landis C, Elkhatab M, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1–6 and chronic kidney disease: an integrated analysis. *J Hepatol* 2017;66:S738.
- 189.**Beinhardt S, Al Zoairy R, Ferenci P, Kozbial K, Freissmuth C, Stern R, et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting. *Transpl Int* 2016;29:999–1007.
- 190.**Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:1474–1479.
- 191.**Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One* 2016;11: e0158431.
- 192.**Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;166:109–117.
- 193.**Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown Jr RS, Hassan MA, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: results from the HCV-TARGET study. *Hepatology* 2017;66:1090–1101.
- 194.**Goldberg DS, Abt PL, Reese PP. Transplanting HCV-infected kidneys into uninfected recipients. *N Engl J Med* 2017;377:1105.
- 195.**Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010;90:1165–1171.
- 196.**van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver- kidney transplantation. *J Hepatol* 2009;51:874–880.
- 197.**Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K, Bienholz A, Kribben A, Gerken G, et al. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection with sofosbuvir and ledipasvir in renal transplant recipients. *Transplantation* 2017;101:980–986.
- 198.**Fernandez I, Munoz-Gomez R, Pascasio JM, Baliellas C, Polanco N, Esforzado N, et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017;66:718–723.
- 199.**Lubetzky M, Chun S, Joelson A, Coco M, Kamal L, Ajaimy M, et al. Safety and efficacy of treatment of hepatitis C in kidney transplant recipients with directly acting antiviral agents. *Transplantation* 2017;101:1704–1710.
- 200.**Morales AL, Liriano-Ward L, Tierney A, Sang M, Lalos A, Hassan M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir is effective and well tolerated in postkidney transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Clin Transplant* 2017;31:e12941.
- 201.**Liu CH, Chen YS, Wang SS, Liu CJ, Su TH, Yang HC, et al. Sofosbuvir- based interferon-free direct acting antiviral regimens for heart trans- plant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;66:289–292.
- 202.**D’Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M. Sofos- buvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int* 2016;36:1585–1589.
- 203.**Bari K, Luckett K, Kaiser T, Diwan T, Cuffy M, Schoech M, et al. Hepatitis C transmission from seropositive, non-viremic donors to non-hepatitis C liver transplant recipients. *Hepatology* 2018, in press.
- 204.**Coilly A, Samuel D. Pros and Cons: Usage of organs from donors infected with hepatitis C virus. Revision in the directacting antiviral era. *J Hepatol* 2016;64:226–231.
- 205.**Bowring MG, Kucirka LM, Massie AB, Luo X, Cameron A, Sulkowski M, et al. Changes in utilization and discard of hepatitis C-infected donor livers in the recent era. *Am J Transplant* 2017;17:519–527.

- 206.**Zibbell JE, Asher AK, Patel RC, Kupronis B, Iqbal K, Ward JW, et al. Increases in acute hepatitis C virus infection related to a growing opioid epidemic and associated injection drug use, United States, 2004 to 2014. *Am J Public Health* 2018;108:175–181.
- 207.**Larney S, Grebely J, Hickman M, De Angelis D, Dore GJ, Degenhardt L. Defining populations and injecting parameters among people who inject drugs: implications for the assessment of hepatitis C treatment programs. *Int J Drug Policy* 2015;26:950–957.
- 208.**Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1385–1398.
- 209.**Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1192–e1207.
- 210.**Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571–583.
- 211.**Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. *Am J Epidemiol* 2008;168:1099–1109.
- 212.**Aspinall EJ, Weir A, Sacks-Davis R, Spelman T, Grebely J, Higgs P, et al. Does informing people who inject drugs of their hepatitis C status influence their injecting behaviour? Analysis of the Networks II study. *Int J Drug Policy* 2014;25:179–182.
- 213.**Bruneau J, Zang G, Abrahamowicz M, Jutras-Aswad D, Daniel M, Roy E. Sustained drug use changes after hepatitis C screening and counseling among recently infected persons who inject drugs: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2014;58:755–761.
- 214.**de Vos AS, Prins M, Kretzschmar ME. Hepatitis C virus treatment as prevention among injecting drug users: who should we cure first? *Addiction* 2015;110:975–983.
- 215.**Hellard M, Rolls DA, Sacks-Davis R, Robins G, Pattison P, Higgs P, et al. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. *Hepatology* 2014;60:1861–1870.
- 216.**Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011;54:1137–1144.
- 217.**Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013;58:1598–1609.
- 218.**Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology* 2012;55:49–57.
- 219.**van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Dufour JF, Zeuzem S, Hansen BE, et al. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA* 2014;312:1927–1928.
- 220.**Page K, Morris MD, Hahn JA, Maher L, Prins M. Injection drug use and hepatitis C virus infection in young adult injectors: using evidence to inform comprehensive prevention. *Clin Infect Dis* 2013;57:S32–S38.
- 221.**Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, et al. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One* 2014;9:e103345.
- 222.**Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD012021.

- 223.**Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1208–e1220.
- 224.**Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet* 2014;384:1953–1997.
- 225.**Alavi M, Raffa JD, Deans GD, Lai C, 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.
- 226.**Midgard H, Bramness JG, Skurtveit S, Haukeland JW, Dalgard O. Hepatitis C treatment uptake among patients who have received opioid substitution treatment: a population-based study. *PLoS One* 2016;11: e0166451.
- 227.**Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018, in press.
- 228.**Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution therapy: analysis of Phase 3 ASTRAL trials. *Clin Infect Dis* 2016;63:1479–1481.
- 229.**Grebely J, Jacobson I, Kayali Z, Verna EC, Shiffmann ML, Hyland RH, et al. SOF/VEL/VOX for 8 or 12 weeks is well tolerated and results in high SVR12 rates in patients receiving opioid substitution therapy. *J Hepatol* 2017;66:S513.
- 230.**Grebely J, Mauss S, Brown A, Bronowicki JP, Puoti M, Wyles D, et al. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic HCV genotype 1 infection receiving opioid substitution therapy: analysis of Phase 3 ION trials. *Clin Infect Dis* 2016;63:1405–1411.
- 231.**Grebely J, Puoti M, Wedemeyer H, Cooper C, Sulkowski MS, Foster G, et al. Safety and efficacy of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin in chronic hepatitis C patients receiving opioid substitution therapy: a pooled analysis across 12 clinical trials. *J Hepatol* 2017;66:S514.
- 232.**Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol* 2015;63:364–369.
- 233.**Conway B, Grebely J, Fraser C, Moriggia A, Cunningham EB, Gane E, et al. Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir + ribavirin in people with HCV genotype 1 and recent injecting drug use or receiving OST: D3FEAT study. INHSU 2017 – The International Network on Hepatitis in Substance Users, Jersey City, September 6–8, 2017.
- 234.**Boglione L, Pinna SM, De Nicolo A, Cusato J, Cariti G, Di Perri G, et al. Treatment with direct-acting antiviral agents of hepatitis C virus infection in injecting drug users: a prospective study. *J Viral Hepat* 2017;24:850–857.
- 235.**Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggman P, Hajarizadeh B, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. *J Hepatol* 2017;66:S513.
- 236.**Mason K, Dodd Z, Guyton M, Tookey P, Lettner B, Matelski J, et al. Understanding real-world adherence in the directly acting antiviral era: a prospective evaluation of adherence among people with a history of drug use at a community-based program in Toronto, Canada. *Int J Drug Policy* 2017;47:202–208.
- 237.**Morris L, Smirnov A, Kvassay A, Leslie E, Kavanagh R, Alexander N, et al. Initial outcomes of integrated community-based hepatitis C treatment for people who inject drugs: findings from the Queensland Injectors' Health Network. *Int J Drug Policy* 2017;47:216–220.

- 238.**Norton BL, Fleming J, Bachhuber MA, Steinman M, DeLuca J, Cunningham CO, et al. High HCV cure rates for people who use drugs treated with direct acting antiviral therapy at an urban primary care clinic. *Int J Drug Policy* 2017;47:196–201.
- 239.**Read P, Lothian R, Chronister K, Gilliver R, Kearley J, Dore GJ, et al. Delivering direct acting antiviral therapy for hepatitis C to highly marginalised and current drug injecting populations in a targeted primary health care setting. *Int J Drug Policy* 2017;47:209–215.
- 240.**Litwin AH, Agyemang L, Akiyama MJ, Norton BL, Heo M, Ning Y, et al. The PREVAIL study: intensive models of HCV care for people who inject drugs. *J Hepatol* 2017;66:S72.
- 241.**Bouscaillou J, Kikvidze T, Butsashvili M, Labartkava K, Inaridze I, Etienne A, et al. Effectiveness of DAA-based treatment of HCV in active people who inject drugs living in middle-income countries (MIC): the results of a prospective cohort study in Tbilisi, Georgia. *J Hepatol* 2017;66:S409.
- 242.**Conway B, Raycraft T, Alimohammadi A, Bhutani Y, Kiani G, Hakobyan S. Efficacy of all-oral HCV therapy in people who inject drugs (PWID). *Hepatology* 2016;64:990A.
- 243.**Sulkowski M, Ward K, Falade-Nwulia O, Moon J, Sutcliffe C, Brinkley S, et al. Randomized controlled trial of cash incentives or peer mentors to improve HCV linkage and treatment among HIV/HCV coinfecting persons who inject drugs: the CHAMPS Study. *J Hepatol* 2017;66:S719.
- 244.**Christensen S, Buggisch P, Mauss S, Boker KHW, Schott E, Klinker H, et al. Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: Still a concern in clinical practice? *Addiction* 2018, in press.
- 245.**Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. *Clin Infect Dis* 2013;57:S56–S61.
- 246.**Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;57:S80–S89.
- 247.**Cunningham EB, Applegate TL, Lloyd AR, Dore GJ, Grebely J. Mixed HCV infection and reinfection in people who inject drugs: impact on therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:218–230.
- 248.**Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57:S105–S110.
- 249.**Midgard H, Bjoro B, Maeland A, Konopski Z, Kileng H, Damas JK, et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. *J Hepatol* 2016;64:1020–1026.
- 250.**Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re 3rd V, Pineda JA, Macias J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol* 2016;65:S33–S45.
- 251.**Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:683–694.
- 252.**Dore GJ, Grebely J, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, et al. Hepatitis C virus (HCV) reinfection and injecting risk behavior following elbasvir (EBR)/grazoprevir (GZR) treatment in participants on opiate agonist therapy (OAT): CO-STAR Part B. *Hepatology* 2017;66:112A.
- 253.**Fraser H, Zibbell J, Hoerger T, Hariri S, Vellozzi C, Martin NK, et al. Scaling-up HCV prevention and treatment interventions in rural United States-model projections for tackling an increasing epidemic. *Addiction* 2018;113:173–182.
- 254.**Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clin Infect Dis* 2013;57:S39–S45.
- 255.**Lai ME, Origa R, Danjou F, Leoni GB, Vacquer S, Anni F, et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a longterm prospective study. *Eur J Haematol* 2013;90:501–507.
- 256.**Hezode C, Colombo M, Bourliere M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser SI, et al. Elbasvir/grazoprevir for patients with hepatitis C virus infection and inherited blood disorders: a Phase III study. *Hepatology* 2017;66:736–745.

- 257.**Origa R, Ponti ML, Filosa A, Galeota Lanza A, Piga A, Saracco GM, et al. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral drugs is safe and effective in patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol* 2017;92:1349–1355.
- 258.**Gonzalez-Peralta RP, Langham Jr MR, Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:630–635.
- 259.**Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, Molleston JP, Gonzalez-Peralta RP, Rosenthal P, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology* 2013;58:1580–1586.
- 260.**Castellino S, Lensing S, Riely C, Rai SN, Davila R, Hayden RT, et al. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. *Blood* 2004;103:2460–2466.
- 261.**Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvirsofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66:371–378.
- 262.**Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102–1110.
- 263.**Vermehren J, Susser S, Dietz J, von Hahn T, Petersen J, Hinrichsen H, et al. Retreatment of patients who failed DAA combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol* 2016;64:S188.
- 264.**Dietz J, Susser S, Vermehren J, Peiffer KH, Grammatikos G, Berger A, et al. Patterns of resistance-associated substitutions in patients with chronic HCV infection following treatment with direct-acting antivirals. *Gastroenterology* 2018;154:976–988.
- 265.**Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134–2146.
- 266.**Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253–1260.
- 267.**http://www.natap.org/2018/CROI/croi_57.htm.
- 268.**Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2018;67:837–848.
- 269.**Martinello M, Gane E, Hellard M, Sasadeusz J, Shaw D, Petoumenos K, et al. Sofosbuvir and ribavirin for 6 weeks is not effective among people with recent hepatitis C virus infection: The DARE-C II study. *Hepatology* 2016;64:1911–1921.
- 270.**Naggie S, Marks KM, Hughes M, Fierer DS, Macbrayne C, Kim A, et al. Sofosbuvir plus ribavirin without interferon for treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-1-infected individuals: SWIFT-C. *Clin Infect Dis* 2017;64:1035–1042.
- 271.**Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT: SLAM C study. *Hepatol Int* 2016;10:S14–S15.
- 272.**Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Dvory-Sobol H, Zheng W, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:347–353.
- 273.**Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 monoinfection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, Phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:215–222.
- 274.**Martinello M, Bhagani S, Gane EJ, Orkin C, Cooke GS, Kulasegaram R, et al. Shortened therapy of 8 weeks duration with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir is highly effective in people with acute and recent genotype 1 HCV infection: the TARGET3D Study. *Hepatology* 2017;66:574A.

- 275.**Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007;46:22–31.
- 276.**Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010;52:832–838.
- 277.**Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:3880–3891.
- 278.**Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, Hezode C, Paik SW, Andreone P, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1–6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. *J Hepatol* 2017;66:S515.
- 279.**Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. *Chest* 2016;149:e69–e73.
- 280.**Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- 281.**Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
- 282.**Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
- 283.**Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
- 284.**Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371–379.
- 285.**[285]Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273–1279.
- 286.**Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–1311.
- 287.**Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450–1458.
- 288.**Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974–984.
- 289.**Marra F, Datta S, Priest M, Heydtmann M, Fox R, Barclay ST. Introduction of directly observed community pharmacy dispensing of direct-acting antivirals achieves high sustained viral response rates in a difficult to treat cohort. *J Hepatol* 2016;64:S766.
- 290.**Boyle A, Marra F, Fox R, Morris J, Fleming C, Reilly E, et al. Partial directly observed therapy with ombitasvir/paritaprevirbased regimens allows for successful treatment of patients on daily supervised methadone. *J Hepatol* 2017;66:S282.
- 291.**Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:203.
- 292.**Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010;33:368–373.
- 293.**Alexander JA, Hearld LR, Mittler JN, Harvey J. Patient-physician role relationships and patient activation among individuals with chronic illness. *Health Serv Res* 2012;47:1201–1223.

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

WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 18 July 2018).
2. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1, accessed 13 April 2018).
3. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1>, accessed 17 July 2018).
4. Progress report on access to hepatitis C treatment. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>, accessed 29 May 2018).
5. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations, 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246200/9789241511124-eng.pdf;jsessionid=9784CFFCA4E91A1E9D9FF148ED81467A?sequence=1>, accessed 29 May 2018).

6. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 20 June 2018).
7. WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health care settings. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250144/1/9789241549820-eng.pdf>, accessed 19 January 2018). 58
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1, accessed 12 April 2018).
9. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>, accessed 29 January 2018).
10. Resolution WHA63.18. Viral hepatitis. In: Sixty-third World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf, accessed 20 June 2018).

Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases — Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection

4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. A National Strategy for the Elimination of Hepatitis B and C: Phase Two Report. Washington, DC: National Academies Press; 2017:1-202.
18. Ly KN, Jiles RB, Teshale EH, Foster MA, Pesano RL, Holmberg SD. Hepatitis C virus infection among reproductive-aged women and children in the United States, 2006 to 2014. *Ann Intern Med* 2017;166:775-782.
39. Valencia La Rosa J, Ryan P, Alvaro-Meca A, Troya J, Cuevas G, Gutierrez J, et al. HCV seroconversion in a cohort of people who use drugs followed in a mobile harm reduction unit in Madrid: breaking barriers for HCV elimination. *PLoS One* 2018;13:e0204795.
40. Newsum AM, Stolte IG, van der Meer JT, Schinkel J, van der Valk M, Vanhommerig JW, et al. Development and validation of the HCV-MOSAIC risk score to assist testing for acute hepatitis C virus (HCV) infection in HIV-infected men who have sex with men (MSM). *Euro Surveill* 2017;22.
41. Vallejo F, Barrio G, Brugal MT, Pulido J, Toro C, Sordo L, et al. High hepatitis C virus prevalence and incidence in a community cohort of young heroin injectors in a context of extensive harm reduction programmes. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:599-603.
42. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58:1-10.
43. Witt MD, Seaberg EC, Darilay A, Young S, Badri S, Rinaldo CR, et al. Incident hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a prospective cohort analysis, 1984-2011. *Clin Infect Dis* 2013;57:77-84.

44. Bravo MJ, Vallejo F, Barrio G, Brugal MT, Molist G, Pulido J, et al. HCV seroconversion among never-injecting heroin users at baseline: no predictors identified other than starting injection. *Int J Drug Policy* 2012;23:415-419.
45. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2012;55:279-290.
46. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, Gunthard HF, Clerc O, Calmy A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis* 2012;55:1408-1416.
47. Williams IT, Bell BP, Kuhnert W, Alter MJ. Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982- 2006. *Arch Intern Med* 2011;171:242-248.
48. Aronson ID, Bennett A, Marsch LA, Bania TC. Mobile technology to increase HIV/HCV testing and overdose prevention/response among people who inject drugs. *Front Public Health* 2017;5:217.
49. Barocas JA, Brennan MB, Hull SJ, Stokes S, Fangman JJ, Westergaard RP. Barriers and facilitators of hepatitis C screening among people who inject drugs: a multi-city, mixed-methods study. *Harm Reduct J* 2014;11:1-8.
50. Butler K, Day C, Dietze P, Bruno R, Alati R, Burns L. The potential reach of opioid substitution settings to deliver HCV care to people who inject drugs in Australia. *J Subst Abuse Treat* 2015;58:90-94.
61. Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:305-315.
63. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-124
64. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880.
66. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:914-919.
67. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805-809.
68. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
69. Noda K, Yoshihara H, Suzuki K, Yamada Y, Kasahara A, Hayashi N, et al. Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma—its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:95A-100A.
70. Hagstrom H. Alcohol consumption in concomitant liver disease: how much is too much? *Curr Hepatol Rep* 2017;16:152-157.
71. Younossi ZM, Zheng L, Stepanova M, Venkatesan C, Mir HM. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37: 703-709.

72. Westin J, Lagging LM, Spak F, Aires N, Svensson E, Lindh M, et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2002;9:235-241.
92. Mucke MM, Backus LI, Mucke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, et al. Hepatitis B virus reactivation during directacting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:172-180.
141. Drazilova S, Janicko M, Skladany L, Kristian P, Oltman M, Szantova M, et al. Glucose metabolism changes in patients with chronic hepatitis C treated with direct acting antivirals. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:6095097.
142. Abdel Alem S, Elsharkawy A, Fouad R, Adel E, Abdellatif Z, Musa S, et al. Improvement of glycemic state among responders to sofosbuvir-based treatment regimens: single center experience. *J Med Virol* 2017;89:2181-2187.
143. Pavone P, Tieghi T, d'Ettorre G, Lichtner M, Marocco R, Mezzaroma I, et al. Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:462.e1-462.e3.
144. Soriano V, Barreiro P, de Mendoza C. Hypoglycemia in a diabetic patient during hepatitis C therapy. *Hepatology* 2016;63:2065-2066.
145. Rindone JP, Mellen CK. Reduction in warfarin effect associated with sofosbuvir–velpatasvir. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:1308-1311.
146. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen YC, Boese AL, Walquist MA, Rector TS. Evaluation of a potential interaction between new regimens to treat hepatitis C and warfarin. *Ann Pharmacother* 2016;50:909-917.
148. Asselah T, Lee SS, Yao BB, Nguyen T, Wong F, Mahomed A, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5,6): an open-label, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:45-51.
149. Flamm S, Mutimer D, Asatryan A, Wang S, Rockstroh J, Horsmans Y, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV genotype 3 infection: an integrated phase 2/3 analysis. *J Viral Hepat* 2019;26:337-349.
150. Foster GR, Dore GJ, Wang S, Grebely J, Sherman KE, Baumgarten A, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: an integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend* 2019;194:487-494.
152. Naganuma A, Chayama K, Notsumata K, Gane E, Foster GR, Wyles D, et al. Integrated analysis of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in Japanese and overseas patients without cirrhosis and with hepatitis C virus genotype 1 or 2 infection. *J Gastroenterol* 2019;54:752-761.
153. Sterling RK, Zeuzem S, Welzel TM, Manns M, Reddy KR, Terrault N, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of HCV genotype 1-6: results of the HCVTarget Study [Abstract 956]. *Gastroenterology* 2019;156(Suppl. 1):S1220.
154. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:417-426.

155. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2018;53:557-565.
156. Puoti M, Foster GR, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/ pibrentasvir therapy: an integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:293-300.
157. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir–pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018;378:354-369.
165. Berg T, Naumann U, Stoehr A, Sick C, John C, Teuber G, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C-Registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1052-1059.
166. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, Vinci M, Schiavini M, Lazzaroni S, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2019;70:379-387.
167. Drysdale K, Townley C, Mahomed F, Foster GR. Effectiveness of therapy in 16,567 directly-acting antiviral treated people in England: high response rates in genotype 3 hepatitis C infection regardless of degree of fibrosis, but ribavirin improves response in cirrhosis [Abstract LBO-07]. *J Hepatol* 2019;70:e131.
176. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062-1068.
191. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:477-487.
192. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45-S57.
194. Indolfi G, Azzari C, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 2013;163:1549-1552.e1.
195. Jhaveri R, Hashem M, El-Kamary SS, Saleh DA, Sharaf SA, El-Mougy F, et al. Hepatitis C virus (HCV) vertical transmission in 12-month-old infants born to HCV-infected women and assessment of maternal risk factors. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv089.
196. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2014;59:765-773.
197. Delotte J, Barjoan EM, Berrebi A, Laffont C, Benos P, Pradier C, et al. Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the ALHICE group study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:664-670.
198. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:109-113.
199. Shebl FM, El-Kamary SS, Saleh DA, Abdel-Hamid M, Mikhail N, Allam A, et al. Prospective cohort study of mother-to-infant infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages. *J Med Virol* 2009;81:1024-1031.

200. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880-1889.
201. Ceci O, Margiotta M, Mareello F, Francavilla R, Loizzi P, Francavilla A, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:570-575.
202. Epstein RL, Sabharwal V, Wachman EM, Saia KA, Vellozzi C, Hariri S, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus: defining the cascade of care. *J Pediatr* 2018;203:34-40.e1.
203. Page K, Leeman L, Bishop S, Cano S, Bakhireva LN. Hepatitis C cascade of care among pregnant women on opioid agonist pharmacotherapy attending a comprehensive prenatal program. *Matern Child Health J* 2017;21:1778-1783.
204. Ohmer S, Honegger J. New prospects for the treatment and prevention of hepatitis C in children. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:93-100.
205. Nguyen J, Barritt AS, Jhaveri R. Cost effectiveness of early treatment with direct-acting antiviral therapy in adolescent patients with hepatitis C virus infection. *J Pediatr* 2019;207:90-96.
206. Aniszewska M, Kowalik-Mikolajewska B, Pokorska-Spiewak M, Marczyńska M. Anti-HCV testing as a basic standard of monitoring HCV mother-to-child infection: advantages and disadvantages of the method. [in Polish] *Przegl Epidemiol* 2012;66:341-345.
207. England K, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Excluding hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. *Acta Paediatr* 2005;94:444-450.
208. Garazzino S, Calitri C, Versace A, Alfarano A, Scolfaro C, Bertaina C, et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *Eur J Pediatr* 2014;173:1025-1031.
209. Farmand S, Wirth S, Löffler H, Woltering T, Kenzel S, Lainka E, et al. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children. *Eur J Pediatr* 2012;171:253-258.
210. Yeung LT, To T, King SM, Roberts EA. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2007;14:797-805.
211. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex—but not elective cesarean section—effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005;192:1872-1879.
212. Indolfi G, Mangone G, Bartolini E, Moriondo M, Azzari C, Resti M. Hepatitis C viraemia after apparent spontaneous clearance in a vertically infected child. *Lancet* 2016;387:1967-1968.
213. Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, Terracciano LM, Vecchione R, Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 2005;41:1431-1437.
214. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999;341:866-870.
215. Honegger JR, Crim L, Gowda C, Sanchez PJ. Polymerase chain reaction (PCR) for detection of vertically acquired hepatitis C virus (HCV) infection in early infancy [Abstract 2215]. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(Suppl. 1):S654.

216. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, Jonas MM, Mohan P, Molleston JP, et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:341-347.
217. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, Smith AL, Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:226-230.
218. Vaux S, Chevaliez S, Saboni L, Sauvage C, Sommen C, Barin F, et al. Prevalence of hepatitis C infection, screening and associated factors among men who have sex with men attending gay venues: a cross-sectional survey (PREVAGAY), France, 2015. *BMC Infect Dis* 2019;19:315.
219. Tieu HV, Laeyendecker O, Nandi V, Rose R, Fernandez R, Lynch B, et al. Prevalence and mapping of hepatitis C infections among men who have sex with men in New York City. *PLoS One* 2018;13:e0200269.
220. Schmidt AJ, Falcato L, Zahno B, Burri A, Regenass S, Mullhaupt B, et al. Prevalence of hepatitis C in a Swiss sample of men who have sex with men: whom to screen for HCV infection? *BMC Public Health* 2014;14:3.
221. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:45-51.
222. Rerksupphol S, Hardikar W, Dore GJ. Long-term outcome of vertically acquired and post-transfusion hepatitis C infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1357-1362.
223. Casiraghi MA, De Paschale M, Romano L, Biffi R, Assi A, Binelli G, et al. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology* 2004;39:90-96.
224. Nielsen J, Christensen VB, Borgwardt L, Rasmussen A, Ostrup O, Kjaer MS. Prognostic molecular markers in pediatric liver AASLD-IDS A HEPATITIS C GUIDANCE PANEL Hepatology, February 2020 716 disease—are there any? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019;1865:577-586.
225. Pokorska-Spiewak M, Kowalik-Mikolajewska B, Aniszewska M, Pluta M, Marczyńska M. Clinical usefulness of new noninvasive serum biomarkers for the assessment of liver fibrosis and steatosis in children with chronic hepatitis C. *Clin Exp Hepatol* 2017;3:198-202.
226. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:838-855.
227. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.
228. Schiano TD, Azeem S, Bodian CA, Bodenheimer HC Jr., Merati S, Thung SN, et al. Importance of specimen size in accurate needle liver biopsy evaluation of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:930-935.
229. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
230. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.

231. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20:15-20.
232. Hwang JY, Yoon HM, Kim JR, Lee JS, Jung AY, Kim KM, et al. Diagnostic performance of transient elastography for liver fibrosis in children: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:W257-W266.
233. Behairy Bel S, Sira MM, Zalata KR, Salama el SE, AbdAllah MA. Transient elastography compared to liver biopsy and morphometry for predicting fibrosis in pediatric chronic liver disease: does etiology matter? *World J Gastroenterol* 2016;22:4238-4249.
234. Geng XX, Huang RG, Lin JM, Jiang N, Yang XX. Transient elastography in clinical detection of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22:294-303.
235. Lewindon PJ, Balouch F, Pereira TN, Puertolas-Lopez MV, Noble C, Wixey JA, et al. Transient liver elastography in unsedated control children: impact of age and intercurrent illness. *J Paediatr Child Health* 2016;52:637-642.
236. Lee CK, Perez-Atayde AR, Mitchell PD, Raza R, Afdhal NH, Jonas MM. Serum biomarkers and transient elastography as predictors of advanced liver fibrosis in a United States cohort: the Boston Children's Hospital experience. *J Pediatr* 2013;163:1058- 1064.e2.
237. Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, Ushijima K, Suzuki M, Miyoshi Y, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2018;53:419-426.
238. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900-1907.
239. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003;70:373-377.
240. Delgado-Borrego A, Healey D, Negre B, Christofi M, Sabharwal S, Ludwig DA, et al. Influence of body mass index on outcome of pediatric chronic hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:191-197.
241. Jhaveri R. Diagnosis and management of hepatitis C virus– infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:983-985.
242. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, Balistreri W, GonzalezPeralta RP, Haber B, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008;47:836-843.
243. Minola E, Prati D, Suter F, Maggiolo F, Caprioli F, Sonzogni A, et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood* 2002;99:4588-4591.
244. Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH, Suchy FJ, Kerkar N, Morotti RA, et al. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:209-216.
245. Indolfi G, Guido M, Azzari C, Resti M. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1225-1235.
246. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, Molleston JP, GonzalezPeralta 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.

247. Harris HE, Mieli-Vergani G, Kelly D, Davison S, Gibb DM, Ramsay ME. A national sample of individuals who acquired hepatitis C virus infections in childhood or adolescence: risk factors for advanced disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45: 335-341.
248. 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.
249. Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003;36:275-280.
250. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998;28:1416-1423.
251. Garcia-Monzon C, Jara P, Fernandez-Bermejo M, Hierro L, Frauca E, Camarena C, et al. Chronic hepatitis C in children: a clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients. *Hepatology* 1998;28:1696-1701.
252. Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115:1525-1529.
253. Kage M, Fujisawa T, Shiraki K, Tanaka T, Fujisawa T, Kimura A, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children. Child Liver Study Group of Japan. *Hepatology* 1997;26:771-775.
254. Gonzalez-Peralta RP, Langham MR Jr., 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.
255. Strickland DK, Jenkins JJ, Hudson MM. Hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma after treatment of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:527-529.
256. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;68:25-32.
257. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Freissmuth C, Schwarzer R, Stern R, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol* 2016;65:692-699.
258. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2015;50:781-789.
259. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic venoocclusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003;78:589-598. *Hepatology*, Vol. 71, No. 2, 2020 AASLD-IDS A HEPATITIS C GUIDANCE PANEL 717
260. Petta S, Camma C, Di Marco V, Macaluso FS, Maida M, Pizzolanti G, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection. *Liver Int* 2011;31: 507-515.
261. Cua IH, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;48:723-731.

262. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-423.
263. Petta S, Camma C, Di Marco V, Alessi N, Cabibi D, Caldarella R, et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1136-1144.
264. Lo Iacono O, Venezia G, Petta S, Mineo C, De Lisi S, Di Marco V, et al. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1181-1191.
265. Svegliati-Baroni G, Bugianesi E, Bouserhal T, Marini F, Ridolfi F, Tarsetti F, et al. Post-load insulin resistance is an independent predictor of hepatic fibrosis in virus C chronic hepatitis and in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2007;56:1296-1301.
266. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, Cua IH, Vanni E, Rizzetto M, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 2006;44:1648-1655.
267. Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Nishimura D, Goto T, et al. Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2752-2759.
268. D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1509-1515.
269. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005;54:1003-1008.
270. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Keiser O, Malinverni R, et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2005;42:41-46.
271. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003;125:1695-1704.
272. Nolen LD, O'Malley JC, Seeman SS, Bruden DJT, Apostolou A, McMahon BJ, et al. Hepatitis C in pregnant American Indian and Alaska native women; 2003-2015. *Int J Circumpolar Health* 2019;78:1608139.
273. Watts T, Stockman L, Martin J, Guilfoyle S, Vergeront JM. Increased risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus among Medicaid recipients—Wisconsin, 2011-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:1136-1139.
274. Koneru A, Nelson N, Hariri S, Canary L, Sanders KJ, Maxwell JF, et al. Increased hepatitis C virus (HCV) detection in women of childbearing age and potential risk for vertical transmission—United States and Kentucky, 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:705-710.
275. Kuncio DE, Newbern EC, Johnson CC, Viner KM. Failure to test and identify perinatally infected children born to hepatitis C virus-infected women. *Clin Infect Dis* 2016;62:980-985.
276. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, FeiternaSperling C, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic

hepatitis C virus: part 1 of the DORA study. *Hepatology* 2019 Jun 29. <https://doi.org/10.1002/hep.30840>. [Epub ahead of print]

277. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017;152:164- 175.e4.

278. Zeuzem S, Feld J, Wang S, Bourliere M, Wedemeyer H, Gane E, et al. ENDURANCE-1: efficacy and safety of 8- versus 12-week treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with chronic HCV genotype 1 infection. Presented at: 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2016; Boston, MA.

279. Asselah T, Reesink H, Gerstoft J, de Ledinghen V, Pockros PJ, Robertson M, et al. Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: a pooled analysis. *Liver Int* 2018;38:1583-1591.

280. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology* 2018;67:514-523.

281. Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JR, Hardikar W, Hague R, et al. Ledipasvir–sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2019 Jun 20. <https://doi.org/10.1002/hep.30830>. [Epub ahead of print]

282. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP, et al. Safety and efficacy of ledipasvir–sofosbuvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children ages 6-11. *Hepatology* 2018;68:2158-2166.

283. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir– sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66:371-378.

284. El-Araby HA, Behairy BE, El-Guindi MA, Adawy NM, Allam AA, Sira AM, et al. Generic sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C in Egyptian children (9-12 years) and adolescents. *Hepatol Int* 2019;13:706-714.

285. El-Karaksy H, Mogahed EA, Abdullatif H, Ghobrial C, ElRaziky MS, El-Koofy N, et al. Sustained viral response in genotype 4 chronic hepatitis C virus–infected children and adolescents treated with sofosbuvir/ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:626-630.

286. Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Lin CH, Kelly DA, Nightingale S, et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for children aged 3 to <12years with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2019 Jun 20. <https://doi.org/10.1002/hep.30821>. [Epub ahead of print]

287. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102-1110.

288. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014;312:353-361.

289. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.

290. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, RodriguezTorres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
291. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887. AASLD-IDSA HEPATITIS C GUIDANCE PANEL Hepatology, February 2020 718
292. Jonas MM, Romero R, Sokal EM, Rosenthal P, Verucchi G, Lin C, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection [Abstract 748]. Presented at: The Liver Meeting; November 8-12, 2019; Boston, MA.
293. Jonas MM, Lon HK, Rhee S, Gilmour SM, Gonzalez-Peralta RP, Leung D, et al. Pharmacokinetics of glecaprevir/pibrentasvir in children with chronic HCV infection: interim analysis of part 2 of the DORA study [Abstract 1551]. Presented at: The Liver Meeting; November 8-12, 2019; Boston, MA.
294. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:13-26.
295. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B Virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med* 2017;166:792-798.

«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020»

253. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Janel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:505–515.
254. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:477–487.
255. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;59:765–773.
256. Koneru A, Nelson N, Hariri S, Canary L, Sanders KJ, Maxwell JF, et al. Increased hepatitis C virus (HCV) detection in women of childbearing age and potential risk for vertical transmission - United States and Kentucky, 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65: 705–710.
257. 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.
258. 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.
259. 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.

260. Jonas MM, Romero R, Sokal EM, Rosenthal P, Verucchi G, Lin CH, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2019;70(Suppl.):465A.
261. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic hepatitis C virus: part 1 of the DORA study. *Hepatology* 2020;71:456–462.
262. Ly KN, Jiles RB, Teshale EH, Foster MA, Pesano RL, Holmberg SD. Hepatitis C virus infection among reproductive-aged women and children in the United States, 2006 to 2014. *Ann Intern Med* 2017;166:775–782.