

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ  
ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ІНФЕКЦІОНІСТІВ  
УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ  
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ  
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ПО ВИВЧЕННЮ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ  
ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «ЗУПИНИМО ГЕПАТИТ»  
МІЖНАРОДНИЙ БЛАГОДІЙНИЙ ФОНД «АЛЬЯНС ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я»

## **ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С**

**Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (оновлена)**

**2016**

## СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ В 2016 РОЦІ

Голубовська Ольга Анатоліївна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Інфекційні хвороби»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н.;
Андрейчин Михайло Антонович	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Президент асоціації інфекціоністів України;
Бацюра Ганна Володимирівна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Бойко Валентина Олександрівна	асистент кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Бреднева Лариса Юріївна	лікар-інфекціоніст Комунальної установи «Центральна міська лікарня №1» м. Житомира;
Герасун Борис Абрамович	професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор;
Демчишина Ірина Вікторівна	завідувач лабораторії вірусології та СНІД, референс-лабораторії МОЗ з діагностики грипу та ГРВІ Центральної Санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України;
Дубинська Галина Михайлівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»;
Єгорова Тетяна Андріївна	завідувач інфекційного відділення для хворих на вірусний гепатит, що вживають наркотичні засоби Київської міської клінічної лікарні №5, головний позаштатний спеціаліст за напрямом «Інфекційні захворювання» Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради, к.мед.н.;
Козько Володимир Миколайович	завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету;
Коваль Дмитро Михайлович	директор Всеукраїнської громадської організації «Зупинимо гепатит»;
Кромарьов Сергій Олександрович	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член президії

	Асоціації інфекціоністів України, член Асоціації педіатрів України;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно- поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина»;
Майстат Людмила Віталіївна	старший менеджер програм політики та адвокації по вірусним гепатитам Міжнародного благодійного фонду «Альянс громадського здоров'я»;
Мороз Лариса Василівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор;
Мостовенко Раїса Василівна	завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ»;
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кореспондент, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»;
Патратій Марина Володимирівна	доцент кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, к.мед.н., доцент;
Рябоконт Олена В'ячеславівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Запорізького державного медичного університету;
Сергеева Тетяна Анатоліївна	провідний науковий співробітник лабораторії епідеміології, парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України», д.мед.н.;
Філіпович Сергій Анатолійович	директор Департаменту лікування, закупівель та управління поставками Міжнародного благодійного фонду «Альянс громадського здоров'я»;
Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»;
Шевченко Тетяна Миколаївна	завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н, професор;
Шкурба Андрій Вікторович	професор кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

Щербиніна Марина Борисівна	професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н, професор;
Юрченко Олександр Володимирович	головний лікар Київської міської клінічної лікарні №5, головний позаштатний консультант Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради з питань організації надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим та хворим на СНІД.
Корчинський Микола Чеславович	Доцент кафедри інфекційних хвороб НМУ ім. Богомольця
Безродна Олександра Вікторівна	Асистент кафедри інфекційних хвороб НМУ ім. Богомольця
Зайцев Ігор Анатолійович	Професор терапії інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти НМУ ім. Богомольця
Голуб Оксана Борисівна	Директор комунального закладу Київської обласної ради «Київський обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом»
Гетьман Лариса Іванівна	Заступник директора ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України»

#### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

**Рецензенти:**

Федорченко Сергій завідувач відділу ВІЛ-інфекції та вірусних гепатитів Державна  
Валерійович установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.  
Громашевського Національної академії медичних наук України»;

Пришляк Олександра професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-  
Ярославівна Франківського національного медичного університету, д.мед.н..

## СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ В 2013 РОЦІ

Голубовська Ольга Анатоліївна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Інфекційні хвороби»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства »Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н.;
Андрейчин Михайло Антонович	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Президент асоціації інфекціоністів України;
Боднарук Наталія Миколаївна	заступник начальника управління спеціалізованої медичної допомоги - начальник відділу спеціалізованої медичної допомоги Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України;
Бреднева Лариса Юріївна	лікар-інфекціоніст Комунальної установи «Центральна міська лікарня №1» м. Житомира, обласний позаштатний інфекціоніст Департаменту охорони здоров'я Житомирської обласної державної адміністрації;
Гаврилова Ольга Валеріївна	представник пацієнтської організації ВГО «Зупинимо гепатит»;
Герасун Борис Абрамович	професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н.;
Дубинська Галина Михайлівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»;
Козько Володимир Миколайович	завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету;
Коваль Дмитро Михайлович	представник пацієнтської організації ВГО «Зупинимо гепатит»;
Курпіта Володимир Іванович	виконавчий директор ВБО «Всеукраїнська мережа ЛЖВ»;
Леженцев Костянтин Юрійович	представник пацієнтської організації, член Благодійного фонду «Дорада рада спільнот з питань доступу до лікування в Україні»;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор,

	головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина»;
Мороз Лариса Василівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького Національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор;
Мостовенко Раїса Василівна	завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія»;
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кореспондент, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»;
Пришляк Олександра Ярославівна	професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, д.мед.н.;
Рябоконт Олена В'ячеславівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Запорізького державного медичного університету;
Сергеєва Тетяна Анатоліївна	провідний науковий співробітник лабораторії епідеміології, парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського», д.мед.н.;
Федорченко Сергій Валерійович	завідувач відділу ВІЛ-інфекції та вірусних гепатитів Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського»;
Хаджинова Наталія Афанасіївна	начальник відділу санаторно-курортного лікування Управління охорони материнства, дитинства та санаторного забезпечення Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України;
Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології і дієтології, декан терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»;
Шкурба Андрій Вікторович	професор кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Бацюра Ганна Володимирівна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги імені П.Л. Шупика;
Бойко Валентина Олександрівна	асистент кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Савенко Оксана Юріївна	менеджер програми лікування, Міжнародного благодійного фонду «Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні»;

Демчишина Ірина Вікторівна	завідувач лабораторії вірусології та СНІД, референс-лабораторії МОЗ з діагностики грипу та ГРВІ Центральної Санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України;
Стефанишина Ольга Анатоліївна	представник благодійного фонду «Дорадча рада спільнот з питань доступу до лікування в Україні»;
Кулеш Олена Валеріївна	асистент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Метелюк Анна Сергіївна	фахівець програм лікування Міжнародного благодійного фонду «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні».

#### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».



Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)

(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



**Рецензенти адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Вірусний гепатит С»**

Зайцев Ігор Анатолійович	завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Донецького національного медичного університету імені М. Горького, д.мед.н., професор;
Дикий Богдан Миколайович	професор кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, д.мед.н., Заслужений діяч науки і техніки України.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік**

## Зміст

Скорочення.....	14
Синтез настанови.....	19
I Вступ .....	19
1.1 Необхідність розробки клінічної настанови .....	19
1.1.1 Оновлення доказів.....	20
1.2 Сфера компетенції клінічної настанови .....	23
1.2.1 Загальні цілі .....	23
1.2.2 Цільові користувачі настанови .....	23
1.2.3 Резюме оновлень настанови по розділах .....	23
1.3 Заява про наміри .....	23
1.3.1 Призначення ліцензованих ліків за межами їх реєстраційного свідоцтва .....	24
1.3.2 Додаткові поради для NHS Шотландії від Healthcare Improvement Scotland і Шотландського консорціуму лікарських засобів.....	24
II Ключові рекомендації .....	25
2.1 Лікування хронічного гепатиту С (ХГС).....	25
2.2 Діти і гепатит С .....	26
2.3 Тестування .....	26
III Тестування.....	27
3.1 Клінічні та економічно ефективні тестування на ВГС .....	27
3.2 Діагностичне тестування на ВГС .....	29
3.2.1 Принципи тестування .....	29
IV Запобігання вторинній трансмісії.....	37
4.1 Трансмісія через статевий або побутовий контакт.....	37
4.2 Трансмісія через споживання ін'єкційних наркотиків.....	37
4.3 Трансмісія між медичними працівниками та пацієнтами.....	38
4.3.1 Ризик інфікування медичних працівників .....	38
4.3.2 Ризик інфікування пацієнтів .....	38
V Направлення.....	38
VI Діти і вірусний гепатит С .....	39
6.1 Трансмісія від матері до дитини.....	39
6.2 Тестування дітей та немовлят на вірусний гепатит С .....	40
6.3 Перебіг вірусного гепатиту С у дітей .....	41
6.4 Лікування дітей з ВГС .....	41
VII Гострий вірусний гепатит С.....	41
7.1 Перебіг хвороби .....	41

7.2 Профілактика після контакту .....	43
7.3 Лікування пацієнтів з гострим гепатитом С.....	43
7.3.1 Час лікування.....	43
7.3.2 Вибір та тривалість лікування .....	43
VIII Оцінка стану печінки.....	46
8.1 Клінічна оцінка .....	46
8.2 Маркери фіброзу.....	46
8.3 Біопсія печінки.....	46
8.3.1 Коли проводити біопсію.....	47
8.3.2 Біопсія та генотики .....	47
IX Прогресування нелікованої хвороби .....	47
9.1 Вік, стать, етнічне походження .....	52
9.2 Маса тіла .....	53
9.3 Тютюнопаління .....	53
9.4 Алкоголь .....	53
9.5 Аланінамінотрансфераза .....	54
9.6 Коінфекція з ВІЛ.....	58
9.7 Коінфекція з вірусом гепатиту А або гепатиту В.....	58
9.8 Визначення рівня заліза .....	58
9.9 Генотип Вірусного гепатиту С .....	59
9.10 Кріоглобулінемія.....	59
X Лікування хронічного вірусного гепатиту С .....	59
10.1 Протівірусна терапія.....	66
10.1.1 Сійка вірусологічна відповідь (СВВ) .....	66
10.2 Варіанти лікування за генотипами .....	68
10.2.1 Генотип 1 і тривалість лікування.....	68
10.2.2 Генотип 1 і тривалість лікування пацієнтів, які не підходять для лікування інгібіторами протеази .....	72
10.2.3 Генотип 2 і 3 і тривалість лікування.....	92
10.2.4 Генотип 4, 5, 6 і тривалість лікування.....	99
10.3 Підгрупи пацієнтів.....	134
10.3.1 Пацієнти з легкою формою хронічного гепатиту.....	134
10.3.2 Пацієнти з цирозом .....	135
10.3.3 Пацієнти з нормальною активністю АЛТ .....	135
10.3.4 Пацієнти з коінфекцією ВІЛ .....	135
10.3.5 Пацієнти з коінфекцією гепатиту В .....	136

10.3.6	Пацієнти в програмах лікування наркозалежності .....	136
10.4	Фактори, що впливають на ефективність .....	155
10.4.1	Вік, стать, етнічна приналежність .....	155
10.4.2	Маса тіла .....	155
10.4.3	Алкоголь.....	155
10.5	Протипоказання .....	158
10.5.1	Вагітність та ризик вагітності .....	158
10.5.2	Пацієнти з нирковою недостатністю.....	158
10.5.3	Пацієнти з психічними розладами.....	158
10.5.4	Пацієнти, які приймають інші ліки .....	159
10.6	Ведення побічних ефектів.....	160
10.6.1	Грипоподібні симптоми.....	160
10.6.2	Анемія та нейтропенія .....	160
10.6.3	Депресія.....	161
10.6.4	Шкірні реакції.....	161
10.6.5	Дисфункція щитоподібної залози.....	162
10.6.6	Втрата маси .....	162
10.6.7	Диспноє .....	162
10.6.8	Ретинопатія .....	163
10.6.9	Алопеція.....	163
10.6.10	Інші побічні ефекти.....	163
10.7	Рецидив чи невдале лікування.....	164
10.7.1	Інтерферон та рибавірин.....	164
10.8	Моніторинг за пацієнтами, які не отримують лікування .....	165
10.8.1	Клінічний огляд.....	165
10.8.2	Роль біопсії печінки .....	165
XI	Лікування інфекції, що прогресує .....	166
11.1	Противірусна терапія .....	166
11.1.1	Пацієнти з цирозом .....	166
11.1.2	Пацієнти, які направляються на трансплантацію печінки .....	167
11.2	Трансплантація печінки .....	167
11.3	Скринінг на гепатоцелюлярну карциному (ГЦК).....	168
XII	Харчування, підтримуюча терапія і додаткові методи лікування.....	175
12.1	Заходи щодо харчування.....	175
12.1.1	Дієта.....	175
12.1.2	Вітаміни та мінерали.....	175

12.1.3 Надмірна вага .....	176
12.2 Спеціалізований санітарний догляд.....	177
12.3 Психосоціальні заходи .....	177
12.4 Фізичні вправи .....	177
12.5 Додаткові методи лікування .....	177
12.6 Паліативний догляд .....	178
XIII Надання інформації .....	178
13.1 Джерела подальшої інформації .....	178
13.2 Інформація про гепатит С для пацієнтів та медперсоналу .....	178
XIV Впровадження настанови.....	182
14.1 Стратегія впровадження.....	182
14.2 Ресурси для впровадження ключових положень клінічної настанови .....	182
14.3 Аудит поточної практики.....	182
14.4 Додаткові поради .....	182
XV Доказова база.....	182
15.1 Систематична оцінка літератури.....	182
15.1.1 Пошук літератури щодо питань, пов'язаних з пацієнтами .....	183
15.2 Рекомендації для дослідження .....	183
15.3 Перегляд та оновлення .....	183
XVI Розробка клінічної настанови.....	183
16.1 Вступ .....	183
Список літератури, що була використана при розробці прототипу настанови.....	184
Список література, що була використана в процесі адаптації клінічної настанови .....	198

**СКОРОЧЕННЯ**

<b>CASL</b>	Канадська асоціація з вивчення захворювань печінки (англ. Canadian Association of the Study of the Liver)
<b>EASL</b>	Європейська асоціація з вивчення печінки (англ. European Association for the Study of the Liver)
<b>FDA</b>	Управління з контролю харчових продуктів та лікарських засобів США (англ. Food and Drug Administration)
<b>IL</b>	Інтерлейкін
<b>NHS</b>	Національна система охорони здоров'я
<b>NICE</b>	Національний інститут досконалості медичної допомоги
<b>SIGN</b>	Шотландська міжуніверситетська мережа настанов
<b>АЛТ</b>	Аланінамінотрансфераза
<b>АФП</b>	Альфа-фетопротеїн
<b>БЦП</b>	Боцепревір
<b>ВГВ</b>	Вірус гепатиту В
<b>ВГС</b>	Вірус гепатиту С
<b>ВІЛ</b>	Вірус імунодефіциту людини
<b>ВООЗ</b>	Всесвітня організація охорони здоров'я
<b>ВР</b>	Відносний ризик
<b>ГЦК</b>	Гепатоцелюлярна карцинома
<b>ДАК</b>	Даклатасвір
<b>ДАС</b>	Дасабувір
<b>ДІ</b>	Довірчий інтервал
<b>ІМТ</b>	Індекс маси тіла
<b>ІІ</b>	Інгібітор протеази
<b>ІФА</b>	Імуноферментний аналіз
<b>ІФН</b>	Інтерферон
<b>КН</b>	Клінічна настанова
<b>КНСД</b>	Країни з низьким або середнім доходом на душу населення
<b>ЛЕД</b>	Ледіпасвір
<b>ОЗТ</b>	Опіоїд-замісна терапія
<b>ОМБ</b>	Омбітасвір
<b>ПАР</b>	Паритапревір
<b>ПАР<sub>р</sub></b>	Паритрапревір посилений ритонавіром
<b>Пег-ІФН</b>	Пегільований інтерферон
<b>ПЛР</b>	Полімеразна ланцюгова реакція
<b>ППД</b>	Противірусний препарат прямої дії
<b>РАШ</b>	Резистент-асоційовані штами
<b>РБВ</b>	Рибавірин
<b>РВВ</b>	Рання вірусологічна відповідь
<b>РКД</b>	Рандомізоване контрольоване дослідження
<b>РНК</b>	Рибонуклеїнова кислота
<b>РТВ</b>	Ритонавір
<b>СВВ</b>	Стійка вірусологічна відповідь
<b>СИМ</b>	Симепревір

<b>СІН</b>	Споживачі ін'єкційних наркотиків
<b>СОФ</b>	Софосбувір
<b>СШ</b>	Співвідношення шансів
<b>США</b>	Сполучені Штати Америки
<b>ТЕ</b>	Транзиторна еластографія
<b>ТЛП</b>	Телапревір
<b>УЗД</b>	Ультразвукове дослідження
<b>ХГС</b>	Хронічний гепатит С
<b>ШВВ</b>	Швидка вірусологічна відповідь

## Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### ШКАЛА ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

#### Рівні доведеності первинних даних

1 <sup>++</sup>	Високоякісні метааналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) або РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1 <sup>+</sup>	Належним чином проведені метааналізи, систематичні огляди РКД або РКД з низьким ризиком систематичної помилки
1 <sup>-</sup>	Метааналізи, систематичні огляди РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки
2 <sup>++</sup>	Високоякісні систематичні огляди досліджень "випадок-контроль" або когортних досліджень Високоякісні дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку
2 <sup>+</sup>	Належним чином проведені дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і помірною вірогідністю причинного зв'язку
2 <sup>-</sup>	Дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з високим ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і значним ризиком того, що цей зв'язок не є причинним
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадки, серії випадків
4	Думка експерта

#### Градація рекомендацій

*Примітка. Рівні доказів рекомендацій пов'язані з силою доказів, на яких вони засновані. Вони не відображають клінічне значення рекомендацій.*

<b>A</b>	Принаймні один метааналіз, систематичний огляд або РКД, оцінені як 1 <sup>++</sup> і безпосередньо застосовних до цільової популяції або Сукупність доказів, що складаються в основному з досліджень, оцінених як 1 <sup>+</sup> і безпосередньо застосовних до цільової популяції і, які мають узгоджувані результати
<b>B</b>	Сукупність доказів, включаючи дослідження 2 <sup>++</sup> , безпосередньо застосовних до цільової популяції, мають узгоджувані результати Екстрапольовані докази з досліджень 1 <sup>++</sup> або 1 <sup>+</sup>
<b>C</b>	Сукупності доказів, включаючи дослідження, застосовні до цільової популяції, які мають узгоджувані результати; Екстрапольовані докази з досліджень, які оцінюються як 2 <sup>++</sup>
<b>D</b>	Докази рівня 3 або 4, або Екстрапольовані докази з досліджень 2 <sup>+</sup>

#### ПОЛОЖЕННЯ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ

<input checked="" type="checkbox"/>	Рекомендована належна практика, заснована на клінічному досвіді групи з розробки настанови
-------------------------------------	--



## «An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»:

### Система градації рекомендацій

Класифікація	Опис
Клас доказовості	
Клас 1	Стани, для яких існують докази та/або загальна згода, що запропонована діагностична або лікувальна процедура корисна та ефективна
Клас 2	Стани, для яких існують суперечливі докази та/або розходження думок щодо корисності/ефективності діагностичної процедури, оцінки або лікування
Клас 2a	Сила доказів або думок на користь корисності/ефективності
Клас 2b	Корисність/ефективність менше підтверджена доказами та думками
Клас 3	Стани, для яких існують докази та/або загальна згода, що діагностична оцінка/процедура/лікування не є корисними, ефективними, а в деяких випадках навіть можуть бути шкідливими
Рівень доказовості	
Рівень А	Дані, отримані з декількох рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
Рівень В	Дані, отримані з одного рандомізованого дослідження або нерандомізованих досліджень
Рівень С	Тільки консенсусні думки експертів, описи випадків або стандарти лікування

## «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015»:

### Методологія

Ці рекомендації EASL підготовлені колегією експертів, обраних Керівною радою EASL. Ці рекомендації були схвалені Керівною радою EASL. Ці рекомендації ґрунтувалися, наскільки це було можливим, на інформації з існуючих публікацій та виступів на міжнародних зустрічах. Якщо докази були недоступні, то експерти наводили особистий досвід та погляди. Де це було можливим, наводяться рівні обґрунтованості та рекомендацій. Докази та рекомендації були оцінені у відповідності із системою розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE). Сила рекомендацій, таким чином, віддзеркалює якість основних доказів. Були сформульовані принципи системи GRADE [15]. Якість доказів рекомендацій було класифіковано на три рівні: високий (А), середній (В) та низький (С). Сила рекомендацій за системою GRADE поділяється на сильну (1) та слабку (2) (див. Таблиця 1). Таким чином, рекомендації розглядають якість доказів: чим вища якість доказів, тим більша вірогідність сильної рекомендації; чим більша мінливість оцінок та преференцій, або чим більша невизначеність, тим більша вірогідність рекомендацій слабкої сили.

Ці рекомендації обов'язково ґрунтуються на препаратах, зареєстрованих в даний час. Вони будуть регулярно оновлюватися Європейською агенцією з лікарських засобів після затвердження нових схем лікування.

Таблиця 1 Градація доказів (адаптовано з системи GRADE)

Якість доказів	Примітка	Рівень
Висока	Мала імовірність того, що подальші дослідження змінять нашу впевненість в оцінці ефективності	A
Середня	Імовірно, що подальші дослідження справлять великий вплив на нашу впевненість в оцінці ефективності та можуть змінити цю оцінку	B
Низька	Подальші дослідження, скоріше за все, справлять великий вплив на нашу впевненість в оцінці ефективності та, скоріш за все, змінять цю оцінку. Будь-яка зміна оцінки є невизначеною	C
Рекомендація	Примітка	Рівень
Сильна	Фактори, що мали вплив на силу рекомендацій, включали якість доказів, передбачувані результати, які важливі для пацієнта, та вартість	1
Слабка	Мінливість преференцій та оцінок чи значна невизначеність. Рекомендація була створена з урахуванням меншої впевненості, більш високої вартості чи використання ресурсів	2

### Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

#### Коментар робочої групи:

##### *Актуальність для України*

Вірусні гепатити з парентеральним механізмом передачі збудників, одним з яких, гепатит С, є важливою проблемою сучасної медичної науки і практичної охорони здоров'я усіх країн світу. Це обумовлено широким розповсюдженням, високим рівнем захворюваності, вираженим поліморфізмом клінічних проявів, численністю шляхів та факторів передачі збудника, а також надзвичайно несприятливими наслідками, до яких може призвести гепатит – формуванню всього спектру хронічних уражень печінки, в тому числі цирозу і гепатоцелюлярної карциноми. В останні роки помітна тенденція до збільшення випадків хронічних форм захворювання. За оцінками експертів ВООЗ на хронічний гепатит С страждає біля 150 млн. осіб, а 350 тис. щорічно помирає внаслідок ураження печінки вірусом гепатиту С. Захворюваність та летальність внаслідок гепатиту С прогресивно збільшується на планеті та, за даними експертів, подвоїться до 2015-2020 рр. Вже зараз загальна кількість хворих на гепатити у світі в 14-15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. Вірусні гепатити у 50-100 разів є більш контагіозні, ніж ВІЛ.

За оціночними даними ВООЗ, 57% випадків цирозу печінки і 78% випадків первинного раку печінки зумовлено впливом вірусів гепатиту В або С. Окрім цього, гепатит С має багато позапечінкових проявів, що ускладнює їх діагностику та може перешкоджати призначенню відповідного лікування.

За ступенем негативного впливу на здоров'я населення та масштабами захворюваності вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Україна належить до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С – інфіковано приблизно 3% громадян, що складає ~ 1 170 000 осіб. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування вірусом гепатиту С серед деяких з них значно перевищує середньосвітові показники і сягає 40-60%.

*Разом з цим слід зазначити, що на теперішній час досягнуто значний прогрес у лікуванні гепатиту С, зараз його можна вважати виліковним захворюванням. Окрім цього, наукові дослідження в цьому напрямку продовжуються та нові препарати здатні значно підвищити ефективність лікування. Велике значення у досягненні основної мети терапії – стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) – є своєчасне виявлення хвороби, визначення її стадії та призначення оптимальної схеми лікування. Оскільки вірусний гепатит С є мультидисциплінарною проблемою, дуже важливо адаптувати найкращі клінічні настанови, що використовуються в світі, до реальної медичної практики України задля підвищення якості надання допомоги таким хворим.*

## **СИНТЕЗ НАСТАНОВИ**

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Вірусний гепатит С» взято Клінічну настанову «**SIGN 133 – Management of hepatitis C. A national clinical guideline**» (2013) – <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>

Додаткові докази включені з джерел:

1. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).
2. AASLD Practice Guideline. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update (2011).
3. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012).
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection (2011).

Під час позачергового перегляду медико-технологічних документів за темою «Вірусний гепатит С» в 2015 році докази залучені з джерел:

1. «WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection» (2014),
2. «An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»,
3. «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015».

## **І ВСТУП**

### **1.1 НЕОБХІДНІСТЬ РОЗРОБКИ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ**

Вірус гепатиту С (ВГС) було вперше виявлено у 1989<sup>1</sup> році, а ВГС інфекція стала значною проблемою у всього світі. Вважаються, що приблизно 0,8% населення Шотландії мають хронічну інфекцію ВГС (близько 37500 осіб). Поширеність інфекції варіюється між групами населення і може досягати від 50% серед споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) до менше ніж 0,04% серед нових донорів крові.<sup>1</sup>

До 80% пацієнтів, які інфіковані ВГС, стають хронічно хворими, і в більшості з таких пацієнтів проявляються ознаки ХГС.<sup>2</sup>

Гепатит С, зазвичай, прогресує дуже повільно. Цей процес займає багато років. Серед 5-15% пацієнтів з ХГС може розвинути цироз печінки через 20 років.<sup>3</sup> Серед 4-9% пацієнтів з цирозом розвивається печінкова недостатність, а серед 2-5% пацієнтів з цирозом розвивається первинна ГЦК.

Двома основними шляхами передачі ВГС у Сполученому Королівстві є спільне використання засобів для ін'єкцій серед СІН та переливання інфікованої крові або продуктів крові. Обробка продуктів крові для інактивації вірусу почалася у 1987 році, а з 1991 року проводиться скринінг крові на гепатит С, що виключає продукти крові з переліку джерела інфікування ВГС.

**Коментар робочої групи:** *підходи стосовно адаптації надання медичної допомоги хворим на вірусний гепатит С потребують приведення у відповідність доказам найкращої практики.*

ВГС можна ефективно лікувати використовуючи терапію комбінованими препаратами (Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ) зі СВВ у 50-80% пацієнтів. І хоча існують клінічні настанови щодо відбору пацієнтів до лікування,<sup>4-7</sup> досі не існує національних клінічних настанов щодо скринінгу, тестування, діагностування, конфігурування послуг, надання допомоги протягом лікування чи контроль після лікування для дітей та дорослих. На даний час по всій Шотландії існують різноманітні розбіжності у наданні послуг особам, які інфіковані ВГС.

**Коментар робочої групи:** *в Україні адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» є першим документом, в якому наведені докази щодо необхідного обсягу діагностичних обстежень та строків їх виконання; лікарських засобів, що зарекомендували свою ефективність у лікуванні ВГС та схеми їхнього призначення; очікуваних побічних дій противірусного лікування та поради щодо їхньої корекції.*

## **WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection (2014):**

### **Епідеміологія ВГС**

За останніми оцінками, понад 185 мільйонів людей в світі були інфіковані ВГС, 350 000 з яких вмирають щороку.<sup>1,2</sup> Більшість людей, інфікованих вірусом не знають про свою інфекції, і для багатьох, кому був поставлений діагноз, лікування залишається недоступним.<sup>3</sup> Лікування успішне у більшості осіб лікованих пацієнтів; показники ефективності лікування серед пролікованих осіб в КНСД схожі на показники, в країнах з високим середнім рівнем доходів.<sup>4</sup> У третини з тих, хто має хронічну інфекцію, прогнозується розвиток цирозу печінки або ГЦК.<sup>5</sup>

Поширеність ВГС значно варіюється в світі (Таблиця 2.1). Коли країни згруповані в Регіони Глобального тягаря хвороб, оціночна поширеність ВГС є найвищою в регіонах Центральної і Східної Азії і в регіонах Північної Африки/Близького Сходу. Зважаючи на велику популяцію Азії, регіони Південної та Східної Азії на сьогоднішній день мають найбільша кількість осіб, які інфіковані ВГС.

Деякі групи належать до груп підвищеного ризику інфікування ВГС; за оцінками поширеність інфікування ВГС в цих групах представлені в таблиці 2.2. Відносна значимість факторів ризику для інфекції ВГС значно варіюється залежно від географічного регіону і досліджуваної популяції. Розширення доступу до тестування на ВГС і кращого епіднадзора – важливі кроки як до збільшення числа осіб з діагностованим ВГС, так і до покращення розуміння розподілення ВГС у загальній популяції та в групах підвищеного ризику.

## **Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):**

### **1.1.1 ОНОВЛЕННЯ ДОКАЗІВ**

Ця настанова оновлює настанову SIGN 92: Лікування гепатиту С, аби відобразити останні дані з лікування ІІ в якості доповнення до поточної стандартної подвійної терапії.

Це оновлення було обмежене за своїми масштабами і стосується лікування ХГС, надання інформації для пацієнтів і доглядачів і декілька інших незначних оновлень (див. розділ 1.2.3 і Додаток 1). У розділах неоновлений текст і рекомендації дослівно повторюють настанову SIGN 92. Оригінальні підтверджуючі докази не були повторно оцінені поточною групою в індивідуальному порядку.

## «An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»:

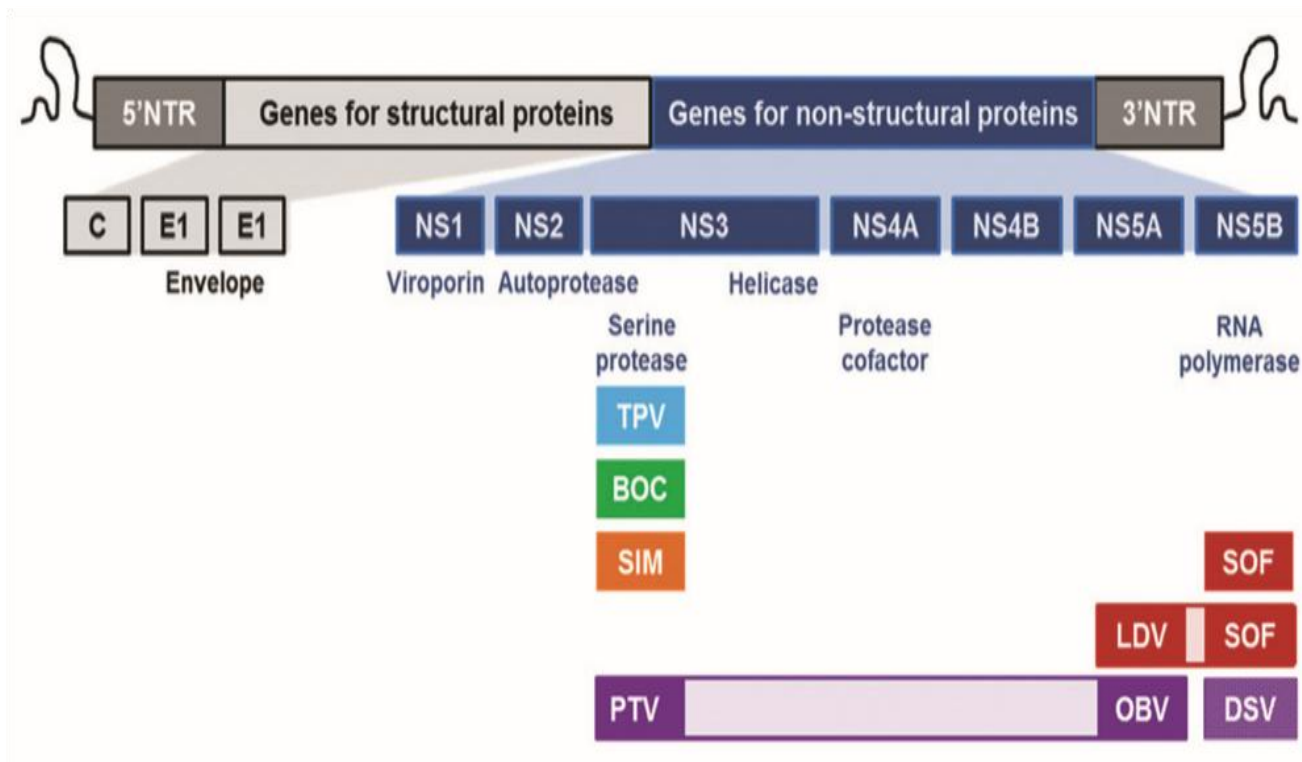
Чинне керівництво було створене для допомоги лікарям та іншим спеціалістам сфери охорони здоров'я у веденні пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС. Воно було розроблено канадськими експертами з ВГС на прохання Виконавчого комітету Канадської асоціації вивчення захворювань печінки (CASL). Документ був представлений на розгляд членів CASL і проект, переглянутий на основі такого зворотного зв'язку, був наданий Виконавчому комітету CASL для затвердження. Інформація, що міститься в чинному керівництві, являє собою синтез доказів з опублікованої літератури і наукових абстрактних уявлень, доступних на момент написання, з додаванням експертної думки авторів. Будь-яку рекомендацію слід вважати скоріше переважним підходом до надання допомоги, ніж суворим стандартом. У деяких випадках, автори рекомендують використовувати схеми терапії за межами інструкції із застосування. Для більш повної характеристики якості доказів, що обґрунтовують ці рекомендації, ми присвоювали клас (відображає співвідношення користь/ризик) і рівень (оцінює силу визначеності) доказам за шкалою, адаптованою з такої, що використовується в Американській Колегії кардіології та Практичних керівництвах Американської Асоціації вивчення захворювань серця, а також в подібних настановах CASL та Американської Асоціації вивчення захворювань печінки (4) (таблиця 1). За цю роботу авторам не було надане жодне фінансування.

З моменту останнього оновлення керівництва CASL з ведення ХГС у 2012 р. (3) відбулися серйозні досягнення, включаючи затвердження нових противірусних препаратів прямої дії (ПППД), що застосовуються разом з Пег-ІФН, які мають покращену ефективність та переносимість порівняно з ПППД першого покоління та/або стандартною терапією, що базується на Пег-ІФН (5–7), та затвердження комбінацій ПППД, як повністю пероральних безінтерферонових режимів лікування, зі значно покращеною ефективністю та переносимістю і активністю за межами ВГС генотипу 1 (5, 8-15). Чинний документ був розроблений у якості оновленої версії попереднього керівництва з акцентом скоріше на ведення ВГС-інфікованих пацієнтів, аніж на вичерпний огляд скринінгу на ХГС або ВГС. Майбутнє керівництво буде включати «особливі популяції» з ХГС, включаючи СІН, ув'язнених осіб, пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, пацієнтів до чи після трансплантації та пацієнтів з поєднаною інфекцією ВІЛ/ВГС (для яких нещодавно мережа Канадського інституту проведення досліджень в сфері ВІЛ опублікувала відповідне керівництво) (16). Через швидкість досягнень в цій сфері рекомендації в цьому документі будуть регулярно оновлюватися, як тільки нова інформація буде з'являтися, а нові засоби затверджуватися.

### **Препарати прямої противірусної дії (ПППД)**

На багатьох етапах життєвого циклу ВГС існують підтвержені належні мішені для нових фармакологічних засобів лікування (рисунок 2). Особливо перспективні засоби направлені на серинову протеазу NS3/4A, РНК-залежну РНК полімерази NS5B та білок NS5A (73). Інгібітори полімерази NS3/4A, БЦП і ТЛП, були першими ПППД, затвердженими Міністерством охорони здоров'я Канади для лікування ВГС генотипу 1. ІІ другого покоління, СИМ, був затверджений у 2013 р. для застосування в комбінації з Пег-ІФН та РБВ для лікування ВГС генотипу 1. В 2013 р. перший нуклеотидний інгібітор полімерази ВГС, СОФ, був затверджений для застосування в комбінації з Пег-ІФН та РБВ для лікування генотипів 1 і 4 та разом лише з РБВ для генотипів 2 і 3. В 2014 р. схему із застосуванням однієї комбінованої таблетки, СОФ в комбінації з інгібітором NS5A ЛЕД, було затверджено для пацієнтів з ВГС генотипу 1, включаючи тих, хто отримував попереднє лікування із застосуванням БЦП та ТЛП. Орім того, комбінацію ІІ ПАР, підсиленого РТВ (ПАР<sub>р</sub>), інгібітору NS5A омбітасвіру (ОМБ) та нуклеозидного інгібітору полімерази дасабувіру

(ДАС) з чи без РБВ було затверджено для лікування пацієнтів з ВГС генотипу 1. Враховуючи значно покращену ефективність та переносимість цих схем, всі пацієнти зможуть отримати користь із застосування терапії без ІФН. Отже, ці нещодавно затверджені засоби рекомендуються у якості терапії першої лінії для всіх показань, представлених у цьому керівництві. Тим не менш, в Канаді доступ до схем без ІФН є обмеженим. Ініціювати терапію із застосуванням схеми без ІФН або чекати наявності пероральних схем є індивідуальним рішенням, яке має враховувати бажання пацієнта, терміновість терапії, тяжкість захворювання печінки, прогнозовану переносимість Пег-ІФН, імовірність досягнення СВВ і очікуваний строк появи доступу до схем без ІФН.



**Рисунок 2.** Генوم вірусу гепатиту С та поліпротеїнові мішені нещодавно затверджених противірусних засобів прямої дії. Примітка: софосбувір (SOF) – це нуклеотидний інгібітор полімерази неструктурного білка (NS) 5В, а дасабувір (DSV) – ненуклеозидний інгібітор полімерази. BOC – боцепревір; LDV – ледінасвір; OBV – омбітасвір; PTV – паритапревір; SIM – симепревір; TPV – телапревір

### МАЙБУТНІ ВАРІАНТИ ЛІКУВАННЯ

Численні додаткові противірусні препарати знаходяться на різних етапах клінічної розробки: від I фази до етапу отримання реєстраційного посвідчення. Перспективні ПППД включають інгібітори NS3/4A протеази (наприклад, асунапревір, гразопревір, совапревір, ведропревір), інгібітори NS5A (наприклад, ДАК, GS-5816, елбасвір, АСН-3102 і саматасвір) та ненуклеозидні (наприклад, беклабувір і GS-9669) і нуклеотидні інгібітори NS5B полімерази (наприклад, МК-3682 і АСН-3422). З появою нових даних щодо цих агентів, включаючи їх затвердження регуляторними органами, це керівництво з ведення ВГС буде оновлюватися.

**Коментар робочої групи:** на момент підготовки оновленої адаптованої клінічної настанови лікарські засоби даклатасвір (АТС-код: J05AX14), асунапревір (J05AE15), в Україні не зареєстровані.

## Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 1.2 СФЕРА КОМПЕТЕНЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

#### 1.2.1 ЗАГАЛЬНІ ЦІЛІ

Клінічна настанова надає рекомендації на основі доказів, що охоплюють всі етапи надання допомоги пацієнту; скринінгу, тестування, діагностування, направлення, лікування, надання допомоги та контроль для немовлят, дітей та дорослих, які інфіковані або піддаються впливу інфекції ВГС. Сфера компетенції включає запобігання вторинної трансмісії вірусу, але при цьому виключає первинне запобігання інфікуванню на ВГС. Первинне запобігання інфекції гепатиту С є важливим питанням громадського здоров'я, але складною темою для того, щоб охопити її в рамках доказової КН. Принципи і докази запобігання розповсюдженню вірусів, що передаються через кров, нічим особливим не виділяються, а перегляд всіх доказів виходить за межі роботи будь-якої групи з розробки КН; водночас розгляд доказів лише по ВГС міг би справити порушене бачення цього питання.

#### 1.2.2 ЦІЛЬОВІ КОРИСТУВАЧІ НАСТАНОВИ

Дана КН зацікавить професіоналів сфери охорони здоров'я первинної та вторинної ланки надання допомоги, що залучаються до ведення пацієнтів, які інфіковані вірусом гепатиту С.

#### 1.2.3 РЕЗЮМЕ ОНОВЛЕНЬ НАСТАНОВИ ПО РОЗДІЛАХ

Розділ	Оновлення
2 Ключові рекомендації	Нові
4 Запобігання вторинної трансмісії	Незначні оновлення підрозділу 4.1
6 Діти і гепатит С	Незначні оновлення підрозділу 6.4
8 Оцінка захворювання печінки	Незначні оновлення підрозділу 8.2
10 Лікування ХГС	Повністю оновлено підрозділи 10.1, 10.2, 10.3.1, 10.3.3, 10.3.4, 10.3.6, 10.6.2, 10.6.4, 10.6.10 і 10.7.1
11 Лікування запущеної інфекції	Незначні оновлення підрозділу 11.1.1
13 Надання інформації	Повністю оновлено
14 Впровадження настанови	Незначні оновлення

### 1.3 ЗАЯВА ПРО НАМІРИ

Даний посібник не призначений для сприйняття в якості стандарту лікування. Стандарти надання допомоги визначаються на основі всіх клінічних даних, доступних для конкретного випадку, і можуть бути змінені відповідно до наукових знань, технологічних досягнень та розвитку моделей надання допомоги. Дотримання настанов не забезпечить успішний результат у кожному випадку; не треба сприймати їх такими, що включають всі належні методи надання допомоги або виключають інші прийнятні методи лікування, що спрямовані на ті ж результати. Остаточне рішення має бути прийнято відповідним лікарем, який відповідає за клінічні рішення щодо конкретної клінічної процедури або плану лікування. Це рішення має бути прийняте тільки після відповідного обговорення варіантів з пацієнтом, що включає можливість вибору методів діагностики та лікування. Водночас, радимо, щоб істотні посилання у національних чи будь-яких місцевих КН на основі даного документу були повністю задокументовані у історії пацієнта перед прийняттям адекватного рішення.

### **1.3.1 ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІЦЕНЗОВАНИХ ЛІКІВ ЗА МЕЖАМИ ЇХ РЕЄСТРАЦІЙНОГО СВІДОЦТВА**

Рекомендації даної настанови засновані на кращих клінічних доказах. Деякі рекомендації можуть стосуватися ліків за рецептами за межами їх реєстраційного свідоцтва, також відомого як ліцензія на продукт. Це відомо як використання по «незареєстрованим показанням».

Лікарські засоби можуть бути призначені по «незареєстрованим показанням» в наступних випадках:

- за показаннями, не зазначеними у торговій ліцензії;
- для введення іншим шляхом;
- для введення інших доз;
- для інших пацієнтів.

Неліцензовані препарати – це препарати, які не мають реєстраційного свідоцтва для медичного застосування у людей.

Загалом, використання ліків по «незареєстрованим показанням» стає необхідним, якщо клінічна потреба не може бути задоволена ліцензованими лікарськими препаратами відповідно до реєстраційного свідоцтва. Таке використання повинно бути підтверджене відповідними доказами та досвідом.<sup>8</sup>

«Призначення препаратів поза умовами їх дозволу на продаж змінює (і, імовірно, збільшує) професійну відповідальність тих, хто їх призначає».<sup>8</sup>

Генеральна медична рада (GMC) рекомендує, що при призначенні препаратів не за прямим показанням лікарі повинні:

- бути впевненими, що таке використання краще послужить потребам пацієнта, ніж офіційно затверджені альтернативи (якщо такі існують)
- бути впевненими, що є достатньо доказів/досвіду використання ліків, що свідчать про їх безпеку та ефективність, при пошуку необхідної інформації з відповідних джерел.
- записати в медичних картках пацієнта призначені препарати і, якщо лікар не слідує загальноприйнятій практиці, причини такого вибору.
- взяти на себе відповідальність за призначення препаратів та догляд за пацієнтом, в тому числі моніторинг наслідків препаратів.

Немедичні консультанти повинні переконатися, що вони знайомі із законодавчою базою і своїми професійними нормативними стандартами.

Перед будь-яким призначенням необхідно перевірити статус ліцензування ліків в поточній версії Британського національного формуляра.<sup>8</sup> Особа, яка призначає препарат, повинна бути компетентною, діяти в рамках професійної етики і практики призначення свого роботодавця.<sup>9</sup>

### **1.3.2 ДОДАТКОВІ ПОРАДИ ДЛЯ NHS ШОТЛАНДІЇ ВІД HEALTHCARE IMPROVEMENT SCOTLAND І ШОТЛАНДСЬКОГО КОНСОРЦІУМУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Healthcare Improvement Scotland здійснює багатофункціональні оцінки технологій для NHSScotland, які були підготовлені Національним інститутом досконалості медичної допомоги (NICE) в Англії та Уельсі.

Шотландський консорціум лікарських засобів консультує NHS та його комітети з лікарських засобів та терапії про статус всіх нових зареєстрованих препаратів і будь-які серйозні зміни у показаннях для вже зареєстрованих препаратів.



Рекомендації Шотландського консорціуму лікарських засобів щодо даної настанови наводяться у розділі 14.

**Коментар робочої групи:** в Україні застосування лікарських засобів регламентоване ст. 7 Закону України «Про лікарські засоби», ст. 4 Закону України «Про захист прав споживачів», наказом МОЗ України № 651 від 26.07.2013 р. Відповідно до законодавчої бази, лікарський засіб слід застосовувати відповідно до інструкції.

## II КЛЮЧОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Наступні рекомендації були виділені групою з розробки настанови в якості ключових клінічних рекомендацій, які повинні бути пріоритетними для реалізації. Градація рекомендацій відноситься до сили доказів, на яких рекомендація заснована. Вона не відображає клінічної важливості рекомендації.

### 2.1 ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С (ХГС)

- A** Всіх нелікованих пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, необхідно розглядати кандидатами на отримання лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси з додаванням ІІІ в якості потрійної терапії.
- A** Всіх раніше лікованих пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, необхідно розглядати на лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси з додаванням ІІІ в якості потрійної терапії.
- B** Неліковані пацієнти з коінфекцією ВІЛ і ВГС генотипу 1, яким не підходить лікування за схемою, яка включає ІІІ ВГС, повинні бути розглянуті на лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси впродовж 48-72 тижнів залежно від вірусологічної відповіді.

**Коментар робочої групи:** в даній настанові словосполучення «з урахуванням маси тіла» стосується виключно рибавіріну (РБВ).

Можливість використовувати ІІІ з Пег-ІФН і РБВ у потрійній терапії, що з'явилася нещодавно, значно покращила СВВ у пацієнтів з ВГС генотипу 1 з перспективою зниження загальної тривалості лікування залежно від відповіді на терапію. Пацієнти, інфіковані ВГС генотипу 2 і 3, продовжують досягати високу СВВ з подвійною терапією Пег-ІФН і РБВ. Це комбіноване лікування повинно бути обговорене і запропоноване в якості стандарту лікування для всіх відповідних пацієнтів із ВГС.

## **An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012):**

### **Рекомендації:**

Всіх пацієнтів з ХГС слід розглядати для противірусної терапії, особливо пацієнтів з ознаками фіброзу печінки (клас 1, рівень А).

Пацієнти з позапечінковими проявами інфекції ВГС повинні бути розглянуті для противірусної терапії (клас 1, рівень В).

Постійно нормальний рівень активності АЛТ не виключає ні значного захворювання печінки, ні необхідності противірусної терапії (клас 1, рівень А).

## **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection (2011):**

Всі пацієнти, які не отримували лікування, з компенсованою хворобою печінки внаслідок ВГС підлягають лікуванню (A2).

Лікування слід починати невідкладно при тяжкому фіброзі (F3–F4). Наполегливо рекомендується призначення лікування у пацієнтів з помірним фіброзом (F2) (B2).

У пацієнтів з менш тяжким ураженням печінки показаннями до лікування є індивідуальними (C2).

## **Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):**

### **2.2 ДІТИ І ГЕПАТИТ С**

- |          |  |
|----------|--|
| <b>A</b> | <b>Дітей, інфікованих всіма генотипами вірусу гепатиту С з ознаками помірного або тяжкого захворювання печінки, слід розглядати для лікування Пег-ІФН і РБВ.</b> |
| <b>B</b> | <b>Дітей, інфікованих генотипом 2 і 3 ВГС, слід розглядати для лікування Пег-ІФН і РБВ, незалежно від стадії захворювання.</b>                                   |
| <b>C</b> | <b>У дітей з легкою формою захворювання та інфекцією інших генотипів переваги лікування повинні бути збалансовані з ризиками побічних реакцій.</b>               |

У дітей результат лікування Пег-ІФН і РБВ рівнозначний тому, що спостерігається у дорослих.<sup>10</sup> Побічні реакції лікування спостерігаються з однаковою частотою, а щотижневі ін'єкції спричиняють незручності. Переваги досягнення СВВ в ранньому віці, усуваючи ризик подальшої передачі (особливо до досягнення дівчатами віку дітонародження) і до настання хронічного захворювання печінки, переважають ці недоліки в багатьох дітей, інфікованих сприятливими генотипами. Тим не менше, для тих, хто має менш сприятливі генотипи і не має ознак хронічного захворювання печінки, доцільно почекати, поки більш ефективне і прийнятне лікування не стане доступним.

### **2.3 ТЕСТУВАННЯ**

- |          |   |
|----------|---|
| <b>D</b> | <b>Тестування методом сухої краплі крові слід розглядати як зручний і економічно ефективний спосіб доступу до деяких цільових груп населення.</b>   |
| <b>D</b> | <b>Необхідно приділяти увагу методам підвищення обізнаності та виділення важливої інформації щодо гепатиту С серед груп ризику та широкої громадськості. Рекомендується направлення пропаганди на конкретну</b> |

- аудиторію. Співробітники повинні мати доступ до відповідної підготовки.
- D** Кожному, хто має негативний тест, але залишається з ризиком зараження, мають бути запропоновані подальші тестування на щорічній основі.
  - D** Тестування на ВГС має бути запропоноване мігрантам з країн із середнім або високим рівнем поширеності ВГС.

Настанова NICE «*Hepatitis B and C: Ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection*»<sup>11</sup> містить ряд ключових рекомендацій з тестування. Хоча вона призначена для служб NHS в Англії та Уельсі, вона має пряме застосування до тестування на ВГС в Шотландії.

### III ТЕСТУВАННЯ

#### 3.1 КЛІНІЧНІ ТА ЕКОНОМІЧНО ЕФЕКТИВНІ ТЕСТУВАННЯ НА ВГС

Національні та міжнародні КН рекомендують особам, які мають підвищений ризик інфікування і можуть отримати вигоду від знання ВГС статусу, запропонувати тестування на ВГС. Така рекомендація базується в основному на необхідності діагностування прихованої інфекції, що дозволяє розпочати швидке противірусне лікування, якщо це необхідно.<sup>15</sup> Оскільки лікування не може бути запропоноване до встановлення діагнозу ХГС, інформування населення з ризиком інфікування ВГС щодо необхідності тестування має клінічні переваги. 4

Подальші переваги у діагностуванні осіб, які інфіковані ВГС, включають можливість інформування з метою зниження швидкості прогресування ВГС (напр., поради щодо небезпеки надмірного споживання алкоголю) та зниження шансів передачі інфекції іншим особам. Надійних і переконливих доказів, що вказують на ефективність таких втручань, виявлено не було.

Керівні документи Сполученого Королівства наполегливо рекомендують особам, які можуть мати ризик передачі ВГС пацієнтам у закладах охорони здоров'я, проходити тестування на ВГС.<sup>5,12-14</sup> Було зареєстровано кілька випадків передачі ВГС від медпрацівника до пацієнта і від донора крові/органу до реципієнта.<sup>16,17</sup> 4

Контрольовані дослідження або когортні дослідження для оцінки економічної ефективності ВГС тестування в різних групах населення не проводилися. Обмежені дані з робіт економічного моделювання вказують, що пропонування ВГС тестів колишнім СІН на лікуванні та, можливо, у інших закладах матимуть економічно ефективні клінічні переваги.<sup>18</sup> Рівень поширеності ВГС та прихильності до лікування вище серед колишніх СІН порівняно з дійсними СІН. Моделі кращих практик для виявлення і тестування колишніх СІН не розроблялися і не оцінювалися. Експертна думка зазначає, що загальні практики, а особливо ті, що застосовуються при високих рівнях поширеності споживання наркотиків, можуть складати умови, де сфокусовані, добре підтримані ініціативи з тестування можуть мати успіх. Тюрми також можуть мати такі можливості.<sup>19</sup> Проводилися цільові та генералізовані кампанії з інформування/тестування, але не проводилася оцінка їх успішності з підтримки людей (включаючи колишніх СІН), що мають високий ризик ВГС, для надання їм допомоги. 4

Серед населення, яке має низький рівень поширеності ВГС (напр., відвідувачі гінекологічних, урологічних та венерологічних клінік), економічне моделювання вказує, що універсальне тестування не несе в собі економічно ефективної користі.<sup>18</sup> 4

- D** На ВГС необхідно тестувати наступні групи населення:

- донори крові/тканин
- пацієнти на гемодіалізі
- медичні працівники, які планують працювати у сфері, яка передбачає проведення процедур, що становлять ризик інфікування.

**D** Наступним групам населення необхідно пропонувати тестування на ВГС:

- пацієнти з нез'ясованим постійно підвищеним рівнем активності АЛТ;
- особи, які мають в анамнезі споживання ін'єкційних наркотиків;
- особи, які є ВІЛ позитивними;
- реципієнти фактору згортання крові до 1987 року;
- реципієнти крові та її компонентів до вересня 1991 року та трансплантованих органів/тканин у Сполученому Королівстві до 1992 року;
- діти, мати яких інфікована ВГС;
- медичні працівники, які мають контакт через шкіру або слизові мембрани із кров'ю, що є або може бути інфікована ВГС;
- особи, які отримали медичну чи стоматологічну допомогу в країнах, де ВГС є поширеним явищем, а інфекційних контроль є низьким;
- особи, у яких є татування або пірсинг на тілі, що були зроблені в умовах, де інфекційних контроль є або може бути недостатнім;
- особи, які мали статевого партнера/побутові контакти з особою, яка інфікована ВГС.
- особи, які народилися в період з 1945 по 1965 роки.

Настанова NICE «*Hepatitis B and C: Ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection*»<sup>11</sup> містить ряд ключових рекомендацій з тестування. Хоча вона призначена для служб NHS в Англії та Уельсі, вона має пряме застосування до тестування на ВГС в Шотландії. 4

- D** Тестування цільної крові слід розглядати як зручний і економічно ефективний спосіб доступу до деяких цільових груп населення.
- D** Необхідно приділяти увагу методам підвищення обізнаності і виділення важливої інформації щодо гепатиту С серед груп ризику та широкої громадськості. Рекомендується направлення пропаганди на конкретну аудиторію. Співробітники повинні мати доступ до відповідної підготовки.
- D** Кожному, хто має негативний тест, але залишається з ризиком зараження, мають бути запропоновані подальші тестування на щорічній основі.
- D** Тестування на ВГС має бути запропоноване мігрантам з країн із середнім або високим рівнем поширеності ВГС.

*Коментар робочої групи: в Україні при визначенні груп ризику доцільно не враховувати часові періоди, встановлені для Сполученого Королівства.*

## WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection (2014):

### Скринінг на вірус гепатиту С

Скринінг на вірус гепатиту С виконується за допомогою серологічних тестів на ВГС. Якщо результат позитивний з метою підтвердження ХГС необхідно проводити ПЛР на РНК ВГС. Кілька скринінгових тестів були оцінені ВООЗ; було отримано дані про чутливість, специфічність а також позитивні і негативні прогностичні результати.<sup>81</sup> Це важливо для розгляду імовірності інфікування іншими вірусами, що передаються з кров'ю, серед осіб з ВГС; скринінг на ВГВ і ВІЛ слід запропонувати на додаток до ВГС. Скринінг на інші інфекції (наприклад, туберкульоз) також показані в деяких групах ризику, таких як ВІЛ-інфіковані, ув'язнені і СІН.

## «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015»:

### Скринінг на хронічний вірусний гепатит С (ХГС)

Завдяки впровадженню доволі ефективних нових схем лікування гепатиту, доступ до лікування повинен бути розширений. Значна доля пацієнтів з ХГС не знають про свою хворобу. Окрім того, точні дані щодо поширеності та захворюваності ВГС необхідно проаналізувати в масштабах пандемії в різних регіонах, також необхідно розробити заходи в галузі охорони здоров'я. Отже, необхідно обстежувати на ВГС для ідентифікації інфікованих осіб та залучення їх до спостереження та лікування; необхідно застосовувати цільовий скринінг на маркери ВГС. Повинні виявлятися та обстежуватися групи високого ризику інфікування ВГС. Групи високого ризику, які повинні проходити обстеження, визначаються залежності від локальної епідеміологічної ситуації щодо інфекції ВГС. На додаток до ІФА швидкі діагностичні тести можуть бути використані для скринінгу антитіл. Швидкі діагностичні тести використовують різні матриці, в тому числі сироватку, плазму, цільну капілярну кров з пальця чи, для деяких з них, рідину ротової порожнини (кревікулярну), тим самим полегшуючи скринінг і уникаючи необхідності у проведенні венепункції, центрифугуванні пробірок, заморожуванні та кваліфікованих працівниках. Швидкі діагностичні тести прості в користуванні при кімнатних температурах, не потребують спеціального обладнання чи посиленого навчання методики проведення тесту.

- Скринінг на ВГС інфекцію повинен бути рекомендований для застосування в певних цільових групах у відповідності з місцевою епідеміологічною картиною щодо ВГС (в ідеалі) в рамках національних програм (A1)
- Скринінг на ВГС повинен засновуватися на виявленні антитіл до ВГС (A1)
- Швидкі діагностичні тести можуть бути використані замість класичних ІФА з метою полегшення скринінгу на антитіла та покращення доступу до лікування (B1)
- Якщо виявлені антитіла, то необхідно визначати РНК ВГС за допомогою чутливого методу молекулярної діагностики з метою виявлення тих, які в даний час мають інфекцію ВГС (A1)

## Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 3.2 ДІАГНОСТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ НА ВГС

#### 3.2.1 ПРИНЦИПИ ТЕСТУВАННЯ

Виявлення вірусної РНК за допомогою Тесту ампліфікації нуклеїновими кислотами, зазвичай за використання зворотньотранскриптазна ПЛР вказує перенесену або наявну

інфекцію. Алгоритм тестування наведено на рис. 1. Він базується на наступних ключових принципах:

- діагностичні аналізи є найбільш надійними, коли використовується плазма чи сироватка крові;<sup>20</sup> 2<sup>++</sup>
- аналізи на антитіла в слині є дуже чутливими за умови використання оптимальних засобів відбору слини та використання модифікованих твердофазних імуоферментних аналізів (ELISA), але Тест ампліфікації нуклеїнових кислот для вірусної РНК є ненадійним;<sup>20-22</sup> 2<sup>++</sup>
- для виявлення наявної інфекції необхідно проводити тестування нуклеїновими кислотами, що є достатньо чутливими для виявлення 50-100 МО/мл вірусу;<sup>23</sup> 2<sup>+</sup>

### **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection (2011)**

Недавні розробки ґрунтуються на полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) в режимі реального часу. Завдяки цьому стало можливим визначення кількості РНК вірусу гепатиту С за хвилину (до 10 МО/мл) та точне визначення рівня РНК вірусу гепатиту С приблизно до 10<sup>7</sup> МО/мл. Динамічний режим підрахунку відповідає клінічним потребам діагностики та моніторингу.

Визначення та кількісний підрахунок РНК вірусу гепатиту С слід проводити використовуючи чутливі методики (нижня межа визначення — 50 МО/мл чи нижче), Ідеальним варіантом є ПЛР в режимі реального часу. Рівень РНК вірусу гепатиту С слід визначати в міжнародних одиницях на 1 мл (С1).

### **An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver(2012):**

Виявлення РНК вірусу гепатиту С слід проводити з використанням чутливого кількісного аналізу (нижча межа виявлення від 10 МО/мл до 15 МО/мл або менше) з широким динамічним діапазоном. Результати повинні бути стандартизовані та виражені в МО/мл; строк виконання обстеження не повинен перевищувати 7 днів, (клас 1, рівень С).

***Коментар робочої групи:** ВООЗ стандартизувало кількісну ПЛР, порадивши використовувати виключно МО/мл. В Україні ще продовжують використовувати копії в мл, що не відповідає міжнародному стандарту.*

- вірусна РНК може бути виявлена вже в першій-другий тижні після інфікування, в той час як антитіла можуть бути виявлені на сьомому-восьмому тижні після інфікування;<sup>24</sup> 4
- антитіла до інфекції можуть не вироблятися, особливо коли імунітет такої особи пригнічений;<sup>25</sup> 4
- після гострого перебігу інфекції РНК ВГС може коливатися між позитивними та негативним значеннями кілька місяців. Результати зразків, що відібрані у даний час, можуть бути оманливими.<sup>24</sup> В особи, яка позитивна на антитіла до ВГС, але негативна на РНК ВГС, необхідно провести аналіз другого зразка для підтвердження початкового діагнозу, особливо, коли в більшості випадків дата інфікування невідома; 4
- особи з позитивним результатом тесту на антитіла до ВГС і повторно 4

негативним РНК не потребують подальшого активного ведення гепатиту С;<sup>25</sup>

- оскільки гепатит С є серйозним інфекційним захворюванням, після початкового лабораторного діагностування у пацієнта необхідно взяти другий зразок для підтвердження правильності результатів першого зразка;<sup>26</sup> 4
- необхідним є проведення генотипування вірусу в осіб з підтвердженою ВГС інфекцією для визначення імовірної відповіді на лікування. Особи з інфекцією вірусу генотипу 1 потребують лікування довшої тривалості, ніж особи з інфекцією генотипу 2 і 3 (див. розділ 10.2.1);<sup>27</sup> 1<sup>++</sup>
- експертні вказівки передбачають, що медичним працівникам, які мають або можуть мати тривалий професійний контакт з ВГС, необхідно пропонувати проведення РНК тестування на 6, 12 та 24 тиждень з тестуванням на антитіла до ВГС на 12 та 24 тиждень.<sup>28</sup> 4

- В** Діагностичне тестування на ВГС має проводитися на сироватці або плазмі крові, коли це можливо.
- Д** Генотипування ВГС має проводитися у випадку, коли розглядається питання призначення противірусної терапії.
- Д** Після чрезшкірної експозиції з інфікованою кров'ю або потенційно інфікованою кров'ю медичним працівникам необхідно запропонувати проведення тестування РНК ВГС на 6, 12 та 24 тижнях з тестуванням на антитіла до ВГС на 12 та 24 тижнях.

### «EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection» (2011):

Особам, які зазнали травмування голкою, що була контамінована вірусом гепатиту С, необхідно провести аналіз на РНК вірусу гепатиту С протягом 4 тижнів.

Аналізи на активність АЛТ та антитіла до вірусу гепатиту С слід проводити через 12 і 24 тижні (B2).

Працівники закладів охорони здоров'я повинні здавати аналізи на антитіла до вірусу гепатиту С. Медичні працівники з позитивним ПЛР на РНК вірусу гепатиту С повинні уникати діяльності, що пов'язана з підвищеним ризиком випадкового проколу чи травмування шкіри чи слизових оболонок (C2).

### «An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»:

#### ОБСТЕЖЕННЯ ПЕРЕД ПОЧАТКОМ ЛІКУВАННЯ

##### Стандартне обстеження

Стандартне обстеження ВГС-інфікованих пацієнтів має включати оцінку факторів ризику набуття вірусу (наприклад, споживання ін'єкційних наркотиків, отримання потенційно контамінованих продуктів крові або тканин, походження з регіону з високою поширеністю інфекції), ознаки та симптоми пізньої стадії захворювання печінки (наприклад, жовтяниці, асцити, енцефалопатії, крововилив, пов'язаних з портальною гіпертензією) або позапечінкові прояви ХГС, присутність супутніх факторів, які можуть прискорити прогресування захворювання (наприклад, вживання алкоголю, ожиріння, коінфекції) і потенційні протипоказання до терапії, що базується на ІФН (таблиця 2), при яких безінтерферонові

схеми можуть мати додаткові переваги. Необхідне лабораторне тестування включає вірусологічні тести для підтвердження та характеристики ВГС-інфекції, біохімічні показники функції печінки, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, оцінку стадії фіброзу і тести для виключення коінфекцій, проведення відповідної вакцинації та виявлення протипоказань до лікування. Для пацієнтів з відхиленнями біохімічних показників функції печінки від норми слід розглянути необхідність проведення серологічних тестів з метою виключення супутніх захворювань печінки (таблиця 3).



### Вірусологічні обстеження

Приблизно у чверті пацієнтів, інфікованих ВГС, відбувається спонтанна ерадикація вірусу (45). Тому хронічна інфекція ВГС має бути підтверджена в усіх анти-ВГС-позитивних осіб шляхом виявлення РНК ВГС за допомоги достатньо чутливих методів. Виявлення та кількісне визначення РНК ВГС методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі є стандартом через чутливість, специфічність, точність і широкий динамічний діапазон. Результати мають бути виражені в МО/мл та приведені до міжнародного стандарту ВООЗ. Рекомендується проведення кількісних аналізів з нижчою межею виявлення приблизно 10-15 МО/мл. Результати тестування РНК ВГС мають бути надані в розумний термін (протягом семи діб) для сприяння прийняттю рішень щодо лікування. Швидке виявлення невдачі лікування допоможе скоротити прийом пацієнтом дорогих препаратів, зменшити потенційну токсичність та, імовірно, обмежити розвиток РАШ.

Генотип ВГС має оцінюватися у всіх пацієнтів, оскільки він вносить важливий внесок у рішення ініціювати лікування та вибір схеми. При застосуванні схеми Пег-ІФН та РБВ було потрібно знати тільки основний генотип (від 1 до 6). Однак, сьогодні знання підтипу має важливе значення, особливо для генотипу 1, через різні генетичні бар'єри до резистентності ВГС підтипів 1a і 1b для багатьох класів ПППД (46, 47). У випадку деяких ПППД може знадобитися додаткове тестування (наприклад, на поліморфізм Q80K [див. нижче]) та/або альтернативне лікування з урахуванням підтипу (наприклад, застосування РБВ).

#### Рекомендації:

7. Тестування на РНК ВГС, генотип і підтип (тобто, 1a проти 1b) є невід'ємною частиною ведення пацієнтів з ХГС (клас 1, рівень А).
8. Тестування на РНК ВГС має проводитися з використанням чутливого кількісного аналізу (нижча межа виявлення  $\leq 10-15$  МО/мл) з широким динамічним діапазоном. Стандартизовані результати мають бути виражені в МО/мл та надані протягом максимум семи діб для сприяння прийняттю рішень щодо лікування (клас 1, рівень А).

### ТАБЛИЦЯ 3

#### Стандартне тестування пацієнтів з ХГС\*

Мета обстеження	Дослідження	Коментарі
Підтвердження та характеристика хронічної інфекції	РНК ВГС Генотип і підтип ВГС	Підтверджує хронічний характер та є основою відповіді на лікування Керує вибором схеми лікування
Оцінка захворювання печінки	Розгорнутий аналіз крові Аланінамінотрансфераза Аспартатамінотрансфераза Гамма-глутамілтрансфераза	Тромбоцитопенія може вказувати на цироз печінки і портальну гіпертензію. Кількість тромбоцитів необхідна для розрахунку індексу APRI Нормальний рівень АЛТ не виключає наявність вираженого фіброзу Рівень АСТ необхідний для розрахунку індексу APRI

	Лужна фосфатаза	
	Білірубін	Підвищений рівень білірубину або міжнародне нормалізоване відношення чи гіпоальбумінемія можуть вказувати на серйозну дисфункцію печінки
	Міжнародне нормалізоване відношення (або протромбіновий час)	
	Альбумін	
	Креатинін	Ниркова дисфункція збільшує гемолітичну анемію, пов'язану з РБВ, і може вплинути на фармакодинаміку перпаратів
	Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини	Може виявити ознаки цирозу печінки; в цьому випадку результат використовується як референтний при подальшій нагляді з метою виявлення ГЦК
Вірусні коінфекції	Імуноглобулін G анти-ВГА	При отриманні негативного результату, провести вакцинацію проти гепатиту А
	HBsAg	Виключення коінфекції вірусом гепатиту В
	Антитіла до HBsAg	При отриманні негативних результатів на HBsAg та анти-Hbs – провести вакцинацію проти гепатиту В
	Анти-ВІЛ	Виключення коінфекції ВІЛ
Виключення інших причин захворювання печінки <sup>†</sup>	Альфа-1-антитрипсин	Альфа-1-антитрипсинова недостатність
	Церулоплазмін	Хвороба Уілсона
	Феритин, залізо сироватки, загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові	Перевантаження залізом
	Антинуклеарні антитіла	Аутоімунний гепатит
	Гладком'язові антитіла	
	Антимітохондріальні антитіла	Первинний біліарний цироз
	Імуноглобулін G	Часто підвищується при аутоімунному гепатиті та цирозі будь-якої етіології
	Імуноглобулін A	Часто підвищується при стеатозі печінки та алкогольній хворобі печінки
Імуноглобулін M	Часто підвищується при первинному біліарному цирозі	
Протипоказання до лікування	β-хоріонічний гонадотропін людини в сироватці чи сечі	Виключити вагітність у жінок репродуктивного віку

Електрокардіограма	Пацієнтам старше 50 років чи при наявності захворювань серця в анамнезі
Тиреотропний гормон	Виключити захворювання щитоподібної залози, які можуть загострюватися під впливом ІФН
Фундоскопія	Виключити ретинопатію у пацієнтів віком >50 років або з гіпертензією чи цукровим діабетом, якщо необхідне призначення ІФН

*\*Який є підтвердженням позитивним результатом на антитіла до ВСГ; †Тільки запропоновані тести, які необхідно підбирати індивідуально.*

*ВГА – вірус гепатиту А; APRI – індекс відношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів; HBsAg – поверхневий антиген вірусу гепатиту В.*

### **Оцінка ступеня тяжкості захворювання печінки**

Оцінка ступеня тяжкості фіброзу печінки має важливе значення для визначення прогнозу для ВГС-інфікованих пацієнтів та встановлення необхідності противірусного лікування. Виявлення пацієнтів з цирозом печінки особливо важливе через підвищений ризик печінкових ускладнень, зниження імовірності отримати відповідь на лікування та потребу у спостереженні за можливим виникненням ГЦК і варикозного розширення вен стравоходу. Хоча в деяких випадках результати стандартних тестів (наприклад, вузлувата зморщена печінка, спленомегалія або колатеральний кровообіг при портальній гіпертензії на УЗД) роблять наявність цирозу печінки очевидною, традиційно еталонним методом для визначення стадії фіброзу була біопсія печінки, яка дозволяє визначити тяжкість інших гістологічних уражень (наприклад, некрозапалення, стеатозу) і виключити співіснуючі захворювання печінки (наприклад, гемохроматоз). Різноманітні валідовані бальні системи продемонстрували достатню відтворюваність та варіабельність результатів у різних дослідників для обґрунтування їх клінічного використання (наприклад, індекси активності захворювання печінки Scheuer, Ishak та Knodell) (48). Однак, біопсія печінки має ряд обмежень, в тому числі інвазивність і потенціал розвитку серйозних ускладнень, включаючи крововилив (приблизно в одного з 1000) і смерть (приблизно в одного з 10000) (49, 50), помилку вибірки і мінливість в патологічній інтерпретації, високу вартість, обмежений доступ в багатьох центрах і труднощі повторення біопсії з метою моніторингу тимчасових змін в стані. У світлі цих обмежень були розроблені численні неінвазивні альтернативи біопсії (51), включаючи маркери сироватки (наприклад, APRI – індекс відношення аспартатамінотрансферази/тромбоцитів [52]), FibroTest (FibroSure, LabCorp, США) (53), TE (FibroScan, Echosens, Франція) (54-57) та інші інструменти візуалізації (58, 59).

Аналіз літератури підтвердив, що ці неінвазивні інструменти можуть бути використані замість біопсії печінки для визначення стадії фіброзу, пов'язаного з ВГС, на прийнятному рівні точності і відтворюваності. За результатами нещодавнього опитування канадських фахівців, які ведуть пацієнтів з хронічним захворюванням печінки (60), TE була основним способом оцінки фіброзу у ВГС-інфікованих осіб серед 53% респондентів, на другому місці – біопсія печінки (37%). Майже половина респондентів вважає, що ці неінвазивні альтернативи скоротили застосування біопсії печінки більш ніж на 50%. Загалом, ці тести мають високу точність при діагностиці цирозу печінки і прийнятну, але нижчу, результативність у визначенні помірної та тяжкої стадії фіброзу (F2 або вище). Ідентифікація легкої стадії фіброзу (F1) і диференціації між окремими стадіями є поганою, однак, ці обмеження поширюються і на біопсію печінки. Нові дані також продемонстрували

кореляцію між цими тестами і клінічними наслідками, пов'язаними з ВГС (61-63), їхню економічну ефективність порівняно з біопсією (64) і чутливість до ерадикації вірусу (65, 66). Для визначення того, які мінімальні зміни цих маркерів є клінічно значущими, та для полегшення послідовного моніторингу фіброзу необхідне проведення додаткових досліджень.

#### **Рекомендації:**

9. Оцінка стадії фіброзу печінки має вкрай важливе значення для ведення пацієнтів з ХГС (клас 1, рівень А).
10. Прийнятні методи оцінки фіброзу включають біопсію печінки, TE (FibroScan) та панелі біомаркерів сироватки (наприклад, FibroTest), як окремо, так і в комбінації. Всі провінції країни мають надати доступ щонайменше до одного точного неінвазивного методу оцінки фіброзу (клас 1, рівень А).
11. Як альтернатива, цироз печінки може бути з упевненістю діагностований у деяких пацієнтів з чітким клінічним чи радіографічним підтвердженням (клас 2a, рівень С).

#### **Застосовність тестування на інтерлейкін 28В**

Загальногеномні дослідження асоціацій виявили одиничний нуклеотидний поліморфізм (SNP) біля гену інтерлейкіну 28В (IL28В) на хромосомі 19, який тісно пов'язаний як зі спонтанним, так і індукованим лікуванням кліренсом ВГС (67-70). Для пацієнтів зі сприятливим СС-генотипом на локусі rs12979860 імовірність спонтанного кліренсу ВГС є більш ніж у два рази вищою порівняно з гетерозиготами (СТ) і гомозиготами (ТТ) (67). СС-генотип також асоціюється з приблизно дворазовим підвищенням СВВ при застосуванні схеми Пег-ІФН та РБВ порівняно з несприятливим алелями у пацієнтів з ВГС генотипу 1 (68, 70). Релевантність у випадку генотипів 2 і 3 та у пацієнтів, які раніше отримували лікування, є менш чіткою. Існує значне варіювання в поширеності генотипу IL28В, обумовлене етнічним фактором.

СС-генотип надзвичайно поширений серед азіатів, але порівняно рідко зустрічається серед африканців, в той час як європейці та вихідці з Латинської Америки демонструють середню поширеність (68). Подібні асоціації були відзначені для локуса rs8099917 (сприятлива алель = Т і несприятлива алель = G) (71), та для нещодавно описаних варіантів ІФН-лямбда 4 (IFNL4) в локусі ss46915590 (сприятлива алель = Т і несприятлива алель = ΔG) (72). Для спрощення подальше обговорення буде посилатися на поліморфізм локусу rs12979860.

Вплив генотипу IL28В на успіх лікування є нижчим, якщо лікування включає ПППД. Пацієнти з СС-генотипом продемонстрували дуже високий показник СВВ при застосуванні ПППД з Пег-ІФН та РБВ, який досягав 98% при застосуванні потрібної терапії, що базується на СОФ, у пацієнтів з ВГС генотипу 1 (5). Застосування ПППД призводить до значного відносного підвищення показника СВВ у пацієнтів з не-СС генотипом. В той час, як генотип IL28В має обмежене значення в контексті показника СВВ при застосуванні схем лікування без ІФН (8, 15), залишається неясним, чи зможуть пацієнти зі сприятливим генотипом IL28В стати належними кандидатами для скорочення терміну лікування чи застосування меншої кількості ПППД.

#### **Рекомендації:**

12. Генотип IL28В може надати цінну інформацію щодо імовірності досягнення СВВ залежно від генотипу ВГС та обраної терапії (клас 2b, рівень А).
13. Несприятливий генотип IL28В не виключає застосування протівірусної терапії (клас 1, рівень А).

## Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### IV ЗАПОБІГАННЯ ВТОРИННІЙ ТРАНСМІСІЇ

Поняття вторинної трансмісії визначається як подальша передача інфекції від осіб, про яких відомо, що вони інфіковані ВГС.

#### 4.1 ТРАНСМІСІЯ ЧЕРЕЗ СТАТЕВИЙ АБО ПОБУТОВИЙ КОНТАКТ

Спостережні дослідження вказують, що існує дуже низький ризик передачі інфекції від осіб, які інфіковані ВГС, до членів їх сімей, близьких або статевих партнерів. Когортні дослідження дискордантних пар по ВГС вказують на захворюваність ВГС у 0-2 на 1000 років статевих контактів.<sup>29-31</sup> Особи, які мають коінфекцію з ВІЛ, особливо чоловіки, які мають статеві стосунки з чоловіками, можуть мати більшу вірогідність передачі свого ВГС захворювання своїм статевим партнерам.<sup>32,33</sup> З'ясовані факти передбачають, що передача відбувається через контакт з кров'ю, наприклад внаслідок спільного користування лезами для гоління та зубними щітками (тобто, ті види діяльності, що призводять до черезшкірного контакту та контакту слизових мембран з інфікованою кров'ю), а також через незахищений статевий акт.

Не проводилося жодних досліджень для підтвердження ефективності таких інтервенцій, як освітні ініціативи, включаючи пропаганду використання презервативів, що націлені на осіб, у яких діагностовано ВГС, у зниженні частоти ризикованої поведінки та/або запобігання асоційованої вторинної трансмісії ВГС. Експертна думка наголошує, що особи, які інфіковані ВГС, мають отримувати консультації щодо використання презервативів та уникнення видів діяльності, що можуть призвести до черезшкірного контакту та контакту слизової тканини з інфікованою кров'ю. Це дозволить, хоча і невеликою мірою, зменшити ризик трансмісії вірусу до інших осіб.<sup>14,34</sup>

- ☑ Після консультації про низький ризик передачі ВГС статевим шляхом особам, які інфіковані ВГС, необхідно рекомендувати розглянути питання використання презервативів впродовж статевих контактів, якщо це чоловік, який має статеві контакти з чоловіком, або один з партнерів інфікований ВІЛ.
- D Особам, які мають коінфекцію ВГС/ВІЛ, необхідно рекомендувати завжди практикувати тільки безпечний статевий контакт і використовувати презервативи.**
- D Особам, які інфіковані ВГС, необхідно рекомендувати уникати дій, що можуть призвести до контакту з їх інфікованою кров'ю через шкіру чи через слизові мембрани, як то спільне використання лез для гоління та зубних щіток.**

#### 4.2 ТРАНСМІСІЯ ЧЕРЕЗ СПОЖИВАННЯ ІН'ЄКЦІЙНИХ НАРКОТИКІВ

Спільне використання ін'єкційних засобів СІН є головним способом передачі інфекції у розвинутих країнах.<sup>14,34</sup> Спостережні дослідження демонструють, що такі інтервенції як обмін голок та шприців, а також підтримуюча терапія метадонем, мають велику вірогідність знизити, хоча і неконтрольовано, трансмісію ВГС серед СІН у багатьох країнах, включаючи Шотландію.<sup>35</sup> Дослідження інтервенцій, що направлені конкретно на запобігання поширенню інфекції від інфікованих СІН до інших осіб через спільне використання ін'єкційного приладдя, не виявлені.

Жодних надійних переконливих доказів впливу знання свого ВГС статусу серед СІН на їх ризиковану ін'єкційну поведінку не виявлено. Експертна думка пропонує рекомендувати активним СІН з ХГС як запобігти трансмісії інфекції іншим СІН, наприклад, завдяки впровадженню безпечних ін'єкційних практик. Така інтервенція може бути ефективною.<sup>14,34</sup>

**D** СІН, які знають, що вони інфіковані ВГС, мають отримати рекомендації щодо того, як вони можуть запобігти трансмісії інфекції іншим СІН.

### 4.3 ТРАНСМІСІЯ МІЖ МЕДИЧНИМИ ПРАЦІВНИКАМИ ТА ПАЦІЄНТАМИ

#### 4.3.1 РИЗИК ІНФІКУВАННЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

За експертною думкою, заходи інфекційного контролю мають бути стандартизованими та універсальними, а не визначатися знанням про статус пацієнта та вірус, що передається через кров.<sup>36</sup>

Оцінки ризику трансмісії після уколу голкою різняться. Було проведено одне оглядове дослідження із залученням 4403 медичних працівників, які мали контакти з такими пацієнтами. Дослідження виявило, що загальний рівень трансмісії становить 0,31%, в той же час як оцінка 25 менших досліджень дали комбінований результат з рівнем у 1,9% при залученні 2357 осіб.<sup>16,37</sup> Відносний ризик вище, коли поранення глибокі, а в голці була кров. Ризик від поверхневого контакту або контакту слизової імовірно значно вищий, але його важче обрахувати, в той час як трансмісія через тверді голки є дуже низькою.<sup>37</sup> Трансмісія відбувається лише від РНК-позитивних джерел.

- Стандартні заходи інфекційного контролю проти трансмісії вірусних захворювань, що передаються через кров, мають проводитися всіма медичними працівниками незалежно від знання пацієнта свого статусу або підозри на інфекцію.
- Медичні працівники, які отримали травми від голки з інфікованого ВГС джерела, мають знати:
  - загальний ризик трансмісії імовірно нижче 2%, а може бути і набагато нижче;
  - ризик вище при нанесенні глибоких ран та при пораненні голками, що наповнені кров'ю;
  - імовірність трансмісії через безпорожнинні голки є низькою.

#### 4.3.2 РИЗИК ІНФІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Існують документи, що посвідчують передачу ВГС від медичних працівників до пацієнтів.<sup>17</sup> Більшість з них відбулися в результаті контакту після проведення процедур, зазвичай після порожнинних хірургічних втручань. Оцінка значення трансмісії до пацієнтів у двох ретроспективних аналізах за участі кардіохірургів склала 2,3% і 0,36%, в той час як ризик трансмісії від інфікованого гінеколога склав лише 0,04%.<sup>38-40</sup> Управління охорони здоров'я Сполученого Королівства рекомендує, щоб медичні працівники, які є РНК ВГС позитивними, не проводили небезпечних процедур з пацієнтами.<sup>17, 41</sup>

**D** Медичні працівники, які знають, що вони є РНК ВГС позитивними, не повинні проводити небезпечних процедур з пацієнтами.

### V НАПРАВЛЕННЯ

Необхідно розглядати можливість направлення на надання спеціалізованої допомоги для всіх пацієнтів з активною ВГС інфекцією (РНК ВГС-позитивні), а не обмежуватися лише

потенційними кандидатами на противірусну терапію. Спеціалізовані клініки часто є джерелом інформації для пацієнтів та їх родичів, включаючи пропаганду охорони здоров'я та методів уникнення вторинної трансмісії вірусу.

Нещодавні моделювання вказують, що 90% осіб з ВГС в Шотландії є активними або колишніми СІН.<sup>1</sup> Фактори, що асоціюються зі СІН (наприклад, бідність, безладний спосіб життя, супутні захворювання, включаючи алкогольну залежність) можуть стати перешкодою для осіб, які перебувають в процесі дослідження, направлення та лікування.<sup>15,19</sup> Експерти дійшли консенсусу, що надання послуг може бути вдосконалено шляхом інтегрованої мультидисциплінарної допомоги, що також допомагає особам, які мають проблеми з алкоголем та наркотиками, одночасно з наданням їм допомоги спеціалістами з ВГС.<sup>15</sup>

Не було виявлено жодних доказів на підтримку превалюючої думки, що дослідження та лікування активних СІН із ВГС інфекцією не повинно пропагандуватися, оскільки вони навряд чи мають хоча би помірний гепатит або навряд чи будуть дотримуватися такого лікування.

Два спостережні дослідження та одне контрольне п'ятирічне дослідження не виявили різниці в дотримванні протоколів лікування та показали, що СІН, які описані як «активні» на момент реєстрації та проходження лікування наркозалежності, дотримувалися противірусного лікування в такій же мірі як СІН.<sup>42-44</sup> Дані дослідження були маломасштабними і не містили деталей про ін'єкційну поведінку учасників дослідження.

Всі пацієнти з гострим ВГС мають негайно направлятися на надання спеціалізованої допомоги, оскільки лікування впродовж гострої фази має більшу імовірність бути успішним (див. розділ 7.3).<sup>45</sup>

За ідеальних умов, спеціалізована клініка повинна бути інтегрована з іншими службами, що мають можливість забезпечити безперешкодне пересування пацієнтів, особливо тих, яким важко отримати медичну допомогу. Така інтеграція має заохочувати служби, такі як служба з наркотичних проблем та медичні тюремні служби, до позитивного та безперервного реагування на питання ВГС інфекції.

- D Особи, включаючи СІН, у яких діагностовано ВГС, повинні отримувати інтегровану мультидисциплінарну допомогу, що може максимізувати початок лікування та утримання пацієнта на лікуванні.**
- A Пацієнти з гострою ВГС інфекцією мають негайно направлятися на надання спеціалізованої допомоги.**
- Активні СІН, які інфіковані ВГС, не повинні виключатися з розгляду можливості клінічного ведення ВГС, включаючи противірусну терапію, на основі їх ін'єкційного статусу.
- Всі пацієнти мають направлятися до медичного закладу, щоб періодично проводити оцінку стану інфекції та прогресування хвороби печінки, для визначення необхідності подальших заходів або терапії.

## VI ДІТИ І ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

### 6.1 ТРАНСМІСІЯ ВІД МАТЕРІ ДО ДИТИНИ

Вагітні жінки, які є РНК ВГС-негативними, не складають ризику трансмісії для своєї дитини.<sup>46,47</sup>

Ризик серед жінок, які інфіковані ВГС і є РНК-позитивними, у передачі інфекції дитині внутрішньоутробно або протягом пологів складає приблизно 5%, а для тих, хто мають коінфекцію з ВІЛ, ризик є вдвічі вищим.<sup>48</sup> Ризик дитини в інфікуванні ВГС від матері не залежить від методу народження чи грудного годування.<sup>48</sup> Одне перспективне дослідження вказує, моніторинг шкіряного покрову голови плоду може підвищити ризик передачі інфекції від матері до дитини.<sup>49</sup> Велике ретроспективне дослідження не продемонструвало жодного підвищеного ризику.<sup>48</sup> Вагінальні пологи можуть підвищити ризик трансмісії ВГС, якщо мати дитини має коінфекцію з ВІЛ з очевидним вірусним навантаженням.<sup>48</sup>

2<sup>++</sup>

**В РНК ВГС-позитивний статус вагітної жінки не повинен впливати на акушерське ведення вагітності або на стандартні поради щодо грудного вигодовування.**

*Коментар робочої групи: Українська нормативна база з акушерсько-гінекологічної допомоги відповідає положенням даної настанови.*

## 6.2 ТЕСТУВАННЯ ДІТЕЙ ТА НЕМОВЛЯТ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Метою тестування немовлят, які народилися у жінок з гепатитом С, є не стільки виявлення всіх дітей, яким передалося захворювання, а виявлення тих, хто має ризик хронічної інфекції та довготривалих наслідків цього.

Немовлята, які народилися у жінок з позитивним результатом на антитіла до ВГС, матимуть позитивні результати на антитіла до ВГС після народження.<sup>50</sup> Немовлята, які не є інфікованими, стають негативними на антитіла до ВГС в період з 6 по 20 місяць від народження. Близько 80% будуть негативні до 12 місяців від народження.<sup>46,51</sup> Позитивні результати на вірусну РНК за Тестом ампліфікації нуклеїнових кислот можуть бути отримані в перші місяці життя дітей, які пізніше стануть негативними і втратять антитіла до ВГС.<sup>51-54</sup> Деякі інфіковані немовлята можуть не бути РНК ВГС-позитивними до 12 місяців від народження або після цього періоду.<sup>54</sup> Нещодавнє дослідження вказує, що чутливість позитивних результатів зворотньотранскриптазної ПЛР, які отримані з двох досліджень (у період з 2 до 6 місяців життя), для прогнозування інфекції складає 81% (95% ДІ 58–97%).<sup>55</sup>

2<sup>+</sup>

У випадку коінфекції з ВІЛ, немовлята, які є стабільно позитивні за РНК, можуть мати негативні результати тесту на антитіла до ВГС між 12 та 18 місяцями життя.<sup>53</sup>

3

**В Немовлята, які народилися у жінок з позитивним результатом на антитіла до ВГС і негативним до РНК ВГС, не потребують тестування.**

**В У дітей, які народилися у жінок з ВГС, тест на антитіла до ВГС має проводитися на 12 місяці життя або пізніше для виявлення меншості дітей, які є інфікованими.**

**В Діти, матері яких мають коінфекцію з ВІЛ, та немовлята, у яких виявлено позитивні результати тесту на антитіла до ВГС після 12 місяців, мають пройти тест на РНК ВГС. А коли це можливо – підтвердити результати за допомогою другого зразка.**

**В Якщо інформація про ризик інфікування ВГС окремої дитини необхідна раніше ніж на 12 місяць життя, тест на РНК ВГС та повторний аналіз може бути проведено після 2 місяців від народження. Для отримання остаточного діагнозу необхідне подальше тестування.**



### 6.3 ПЕРЕБІГ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С У ДІТЕЙ

Перехресні дослідження вказують, що у 20-40% дітей, які мають позитивний результат на антитіла до вірусу гепатиту С після 18 місяців, не виявляється РНК вірусу гепатиту С, що свідчить про спонтанний кліренс.<sup>57,58</sup> Серед хронічно інфікованих, які залишаються позитивні на РНК вірусу гепатиту С, подальша імовірність спонтанного кліренсу є низькою (3,5%).<sup>59</sup> 3

Рівні активності трансаміназ (АЛТ) вдвічі вище від верхньої межі норми спостерігаються у 50% інфікованих дітей.<sup>59</sup> 3

- D** Діти, які інфіковані ВГС, повинні проходити моніторинг для виявлення меншості, що має ризик прогресуючого фіброзу в дитинстві, і які можуть бути кандидатами на лікування.
- Діти, які інфіковані ВГС, повинні проходити клінічну оцінку кожні 6-12 місяців, здавати кров на аналіз та проводити тест на функціональність печінки. За наявності клінічних або УЗ порушень, або у випадку підвищення РГ в сироватці крові вдвічі вище від верхньої межі норми, необхідно розглянути питання проведення біопсії печінки.

### 6.4 ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ВГС

Рівні відповіді на лікування у дітей мають подібні значення, вказують на той же самий вплив генотипу, як і у дорослих (див. розділ 10).<sup>60</sup> Комбіноване лікування ІФН та РБВ дає загальну СВВ на рівні 50-60%.<sup>60-63</sup> Існує потенційна загроза впливу на функції щитоподібної залози та спричинення проблем росту.<sup>62,63</sup> 3

Комбінована терапія Пег-ІФН і РБВ краща, ніж лише Пег-ІФН, і призводить до результатів, подібних до результатів у дослідженнях дорослих (див. розділ 10).<sup>10</sup> 1+

Комбіноване лікування ІФН і РБВ забезпечує СВВ на рівні 80-93% у дітей з інфекцією генотипу 3, але тільки 47-59% у дітей з генотипом 1, що схоже на дані у дослідженнях дорослих.<sup>10,64,65</sup> 2+

- A** Дітей, інфікованих всіма генотипами вірусу гепатиту С з ознаками помірного або тяжкого захворювання печінки, слід розглядати для лікування Пег-ІФН і РБВ.
- B** Дітей, інфікованих генотипом 2 і 3 ВГС, слід розглядати для лікування Пег-ІФН і РБВ, незалежно від стадії захворювання.
- C** У дітей з легкою формою захворювання та інфекцією інших генотипів переваги лікування повинні бути збалансовані з ризиками побічних реакцій.
- Лікування дітей з генотипом 1 ВГС з використанням ІІІ слід розглядати тільки як частину клінічних досліджень.
- Випадки захворювання дітей на ВГС необхідно вести у консультаціях з педіатричною службою зі спеціалістом з питань гепатиту С.

## VII ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

### 7.1 ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ

Захворюваність на гострий гепатит С є невідомою, але її можна оцінити на основі поширеності ХГС.<sup>66</sup> Гострий гепатит С зазвичай є асимптоматичним.<sup>67</sup> Повний 3

клінічний спектр симптомів гострого гепатиту С проявляється дуже рідко (<15% пацієнтів).<sup>68</sup> Рівень смертності від гострого гепатиту С є дуже низьким (0,1% або менше), а найбільш поширеним результатом захворювання є хронічна інфекція.<sup>67-69</sup>

Лабораторне діагностування має починатися з аналізу на антитіла до ВГС, але у  
ранніх випадках РНК ВГС може бути єдиним маркером інфекції (див. розділ 3.2).<sup>70</sup> 2+

Спонтанне одужання спостерігається у 30-50% пацієнтів з симптомами інфекції  
впродовж, як правило, 3 місяців після діагностування. Найбільше це поширено серед  
жінок із жовтяничною формою хвороби.<sup>66, 67, 71, 72</sup> 3

**Д** | **Пацієнти з гострим гепатитом С потребують клінічного та лабораторного моніторингу (нагляд за спонтанним кліренсом вірусу) протягом 3<sup>х</sup> перших місяців після діагностування, оскільки у таких пацієнтів часто відбувається самообмеження хвороби.**

## WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection (2014):

### Природний перебіг інфекції ВГС

Вірус гепатиту С спричиняє як гостру, так і хронічну інфекцію. Гострий ВГС визначається як наявність ВГС впродовж шести місяців після контакту та інфікування вірусом гепатиту С. Він, як правило, має безсимптомний перебіг, і дуже рідко асоціюється з небезпечною для життя хворобою. Спонтанне одужання від гострого ВГС відбувається впродовж шести місяців після інфікування у 15–45% інфікованих осіб при відсутності лікування. Майже всі інші (55–85% осіб) залишаються інфікованими (якщо не лікувати) ВГС до кінця життя, і вважатимуться такими, які хронічну інфекцію ВГС. Антитіла до вірусу гепатиту С утворюються впродовж гострого періода інфекції і зберігаються впродовж усього життя. У осіб, які мають антитіла до вірусу гепатиту С, діагноз ХГС необхідно підтверджувати тестуванням на РНК ВГС, яка свідчить про наявність вірусу гепатиту С.<sup>58,59</sup>

При відсутності лікування, хронічна інфекція ВГС може призвести до цирозу печінки, печінкової недостатності і ГЦК. У тих, хто має хронічну інфекцію ВГС, ризик розвитку цирозу печінки становить 15–30% впродовж 20 років.<sup>60,61,62</sup> Ризик розвитку ГЦК у осіб з цирозом печінки становить приблизно 2–4% на рік.<sup>63</sup>

Ризик розвитку цирозу і ГЦК змінюється в залежності від певних характеристик пацієнта або способу життя. Наприклад, до групи високого ризику розвитку цирозу або ГЦК належать: чоловіки; особи, які споживають надмірну кількість алкоголю; особи з гепатитом В або коінфекцією ВІЛ та з ослабленим імунітетом.<sup>64</sup> Хвороба, асоційована з вірусом гепатиту С не обмежується печінкою. Позапечінкові прояви інфекції вірусу гепатиту С включають: криоглобулінемію, гломерулонефрит, тиреоїдит і синдром Шегрена, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, захворювання шкіри такі як пізня шкірна порфірія і червоний плосканий лишай. У осіб з хронічною інфекцією ВГС, швидше за все, розвивається когнітивна дисфункція, втома і депресія.<sup>65</sup> Ці наслідки можуть бути асоційовані з реплікацією вірусу в мозку; однак причинно-наслідковий зв'язок між цими проявами та хронічною інфекцією ВГС сумнівний.<sup>66</sup>

## «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015»:

### Рекомендації

#### Діагностика гострого та хронічного ВГС

Діагноз гострої та хронічної інфекції ВГС ґрунтується на виявленні РНК ВГС чутливим молекулярним методом (нижня межа визначення <15 МО/мл). Антитіла до ВГС виявляються за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) у переважній більшості пацієнтів з ВГС,

але результати ІФА можуть бути негативними на початку гострого періоду гепатиту С, і у пацієнтів із сильно ослабленим імунітетом. Після спонтанного чи пов'язаного з лікуванням кліренсу вірусу, антитіла (анти-ВГС) зберігаються за відсутності РНК ВГС, але можуть знижуватися і врешті решт зникають у деяких [16,17].

Діагноз гострого гепатиту С можна з впевненістю встановити, тільки у разі задокументованої сероконверсії до появи анти-ВГС, оскільки не існує серологічного маркера, що доводить, що інфекція ВГС *de novo* з'явилася після гострої фази. Не всі пацієнти з гострим гепатитом С будуть анти-ВГС-позитивними під час діагностики. В таких випадках, можна запідозрити гострий гепатит С, якщо клінічні ознаки та симптоми відповідають гострому гепатиту С (АЛТ >10 ВМН, жовтуха) при відсутності в анамнезі хронічних хвороб печінки чи інших причин гострого гепатиту, та/чи якщо останнє імовірне джерело передачі можливо ідентифікувати. У всіх випадках, РНК ВГС можна виявити під час гострої фази, хоча можуть виникати короточасні перерви такого рівня РНК ВГС, що неможливо виявити тест-системами.

Діагноз хронічного гепатиту С ґрунтується на виявленні антитіл (анти-ВГС) та РНК ВГС за наявності біологічних та гістологічних ознак хронічного гепатиту. Так, у разі недавнього інфікування ВГС, спонтанний кліренс вірусу дуже рідко виходить за рамки від 4 до 6 місяців, діагностика ХГС може бути проведена після цього періоду.

- Антитіла (анти-ВГС) є першою ланкою діагностики інфекції ВГС (A1)
- У випадку підозри на гострий ВГС чи у пацієнтів з імунодефіцитом, визначення РНК ВГС повинно бути частиною первинної оцінки (A1)
- У разі виявлення антитіл (анти-ВГС) необхідно проводити визначення РНК ВГС чутливим методом молекулярної діагностики (A1)
- Анти-ВГС-позитивні, РНК ВГС-негативні пацієнти повинні бути повторно обстежені на РНК ВГС через три місяці з метою підтвердження факту одужання.

## Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 7.2 ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯ КОНТАКТУ

Не існує досліджень, що виявили б ефективність імуноглобуліну, терапії ІФН або противірусними препаратами у запобіганні трансмісії при прийомі одразу після ризикованого контакту. Дві оцінки розглядали старі дослідження щодо імуноглобуліну і не встановили ніякої його ефективності, та прийшли до висновку, що імуноглобулін та терапія ІФН не рекомендовані після контакту з ВГС.<sup>28, 73</sup>

4

### 7.3 ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ГЕПАТИТОМ С

#### 7.3.1 ЧАС ЛІКУВАННЯ

У більшості пацієнтів, у яких спостерігається спонтанний кліренс вірусу гепатиту С, це відбувається у період 12 тижнів після діагностування.<sup>66,72</sup> Немає даних, що вказували б на те, що відкладене лікування від трьох до шести місяців після діагностування знижує відповідь на лікування, хоча дозволяє спонтанний кліренс.<sup>45</sup> Відкладення лікування на один рік після виявлення знижує СВВ.<sup>45</sup>

3

1<sup>++</sup>

**Д** Лікування має починатися у період від 3 до 6 місяців після діагностування гострого гепатиту С, якщо інфекція не зникла самостійно.

#### 7.3.2 ВИБІР ТА ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ

Два систематичні огляди розглянули ефективність застосування не-Пег-ІФН для

1<sup>++</sup>

лікування пацієнтів з гострим гепатитом С.<sup>74,75</sup> В одному з досліджень учасники груп лікування мали вищий рівень СВВ (62%) ніж учасники груп без лікування (12%).<sup>74</sup> Оцінка Кокрейна продемонструвала, що збільшення дози не-Пег-ІФН протягом початкової фази лікування асоціювалося із вищим рівнем СВВ.<sup>75</sup> Немає даних про залежність відповіді на лікування гострого ВГС від генотипу вірусу.

Не було виявлено РКД Пег-ІФН проти звичайних ІФН для пацієнтів з гострим гепатитом С. У серії випадків 16 пацієнтів, які не мали сероконверсії за три місяці, проходили лікування лише Пег-ІФН протягом 24 тижнів. Повідомлялося, що СВВ склала 94%.<sup>66</sup>

- A** | Пацієнти з гострим гепатитом С мають лікуватися ІФН, якщо інфекція не зникла самостійно.
- D** | Пацієнтів можна лікувати Пег-ІФН або не-Пег-ІФН.
- D** | Пацієнти з гострим ВГС повинні проходити лікування ІФН протягом 24 тижнів незалежно від генотипу захворювання.

### «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015»:

#### Лікування гострого гепатиту С

У більшості пацієнтів гострий ВГС має безсимптомний перебіг, але без лікування очікується високий рівень хронізації (50–90%). Симптоматичний перебіг з жовтухою, жіноча стать, молодий вік, генетичний поліморфізм ділянки вище гену IL28B були асоційовані зі спонтанним кліренсом вірусу, але жоден з цих параметрів не є точним предиктором спонтанного одужання на індивідуальному рівні.

Пацієнтів з гострим ВГС необхідно розглядати для призначення противірусного лікування з метою попередження розвитку ХВГ. Висока частота СВВ (>90%) була зареєстрована при монотерапії Пег-ІФН, незалежно від генотипу. Менший рівень СВВ був зареєстрований при використанні даної схеми у пацієнтів з ВІЛ. Комбіноване лікування з РБВ не призводить до збільшення частоти СВВ у пацієнтів з моноінфекцією ВГС, але раніше використовувалася для лікування пацієнтів з повільною відповіддю, поєднаною ВІЛ-інфекцією та іншими негативними факторами відповіді на лікування. [122–130]. Дослідження показало більш високий рівень СВВ після додавання ТЛП до Пег-ІФН-α та РБВ у ВІЛ-інфікованих з генотипом 1 [131]. Дані щодо використання нових безінтерферонових схем лікування пацієнтів з гострим ВГС відсутні.

Ідеальний час для початку лікування не був впевнено визначений. Деякі дослідники вважають, що початок підвищення АЛТ, з чи без клінічних симптомів, може бути ідеальним моментом для лікування [132–135]. Окрім того, передбачається, що у пацієнтів слід визначати кількість РНК ВГС раз в чотири тижні і лікувати слід тільки тих з них, хто залишається РНК ВГС-позитивним через 12 тижнів від початку дослідження [136].

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з гострим ВГС можуть бути виведені тільки з результатів, отриманих від апріорі важковиліковних пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС. Наразі відсутні будь-які показання щодо противірусного лікування в якості післяконтактної профілактики у відсутність підтвердженого ВГС.

## Рекомендації

- Спираючись на наявні дані, монотерапія Пег-ІФН- $\alpha$  (Пег-ІФН- $\alpha$ 2а, 180 мкг в тиждень чи Пег-ІФН- $\alpha$ 2b, 1,5 мкг/кг в тиждень) впродовж 12 тижнів може використовуватися у пацієнтів з гострим ВГС і дозволяє досягти СВВ серед 90% випадків (A1)
- Пег-ІФН- $\alpha$  (Пег-ІФН- $\alpha$ 2а, 180 мкг в тиждень чи Пег-ІФН- $\alpha$ 2b, 1,5 мкг/кг в тиждень) необхідно комбінувати із щоденним прийомом РБВ з залежності від маси тіла (1000 чи 1200 мг у пацієнтів з масою тіла <75 кг чи  $\geq$ 75 кг відповідно) впродовж 24 тижнів у пацієнтів з гострим ВГС, з коінфекцією ВІЛ (B1)
- Хоча відповідні дані ще відсутні, безінтерферонові схеми можуть бути використані у пацієнтів з гострим ВГС, оскільки це, як очікується, дозволяє досягти високого рівня СВВ. Ті ж дози і строки як для пацієнтів з хронічним ВГС, можуть використовуватися без РБВ, доки не з'являться нові дані щодо того чи буде більш коротка та/чи менш інтенсивна терапія достатньою для досягнення високого відсотку виліковування від інфекції (B1)
- Показань для протівірусного лікування в якості постконтактної профілактики немає за відсутності достовірного інфікування ВГС (B1)

## Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### VIII ОЦІНКА СТАНУ ПЕЧІНКИ

#### 8.1 КЛІНІЧНА ОЦІНКА

Клінічна оцінка тяжкості захворювання печінки пацієнтів з ХГС є неточною і недооцінює тяжкість змін, як це показує біопсія печінки. | 3

#### 8.2 МАРКЕРИ ФІБРОЗУ

Дослідження неінвазивних методів виявлення тяжкості хвороби печінки із використанням комбінації клінічних та біохімічних показників виявили, що може бути можливим розрізнити пацієнтів з цирозом від тих, у кого легкий перебіг захворювання. Проміжні етапи не розрізняються.<sup>77</sup> | 2<sup>++</sup>

Систематична оцінка продемонструвала, що сурогатні маркери фіброзу, які відображають порушення функції печінки (активність АЛТ, тромбоцити) або метаболізм фіброзу (напр., тканинний інгібітор матричних металопротеїназ 1, гіалуринова кислота), не можуть використовуватися окремо для прогнозування фіброзу. У окремих пацієнтів такі маркери, використані самі по собі, не можуть надійно диференціювати стадії фіброзу. Якщо маркери використовуються в панелях, вони можуть визначати, чи особа має високий або низький рівень фіброзу. 14 досліджень у систематизованій оцінці застосовували 10 різних панелей маркерів, жоден з яких не був кращий за інші з точки зору статистичного порівняння. Тест порівнювали із золотим стандартом біопсії печінки як частину процесу їх валідації, хоча і біопсія печінки потенційно може бути неточною через похибку вибірки. Порівняння сурогатних маркерів та біопсії печінки з клінічними результатами може бути більш релевантним.<sup>78</sup> | 2<sup>++</sup>

- В** Біохімічні маркери не треба використовувати у якості альтернативи біопсії печінки для визначення проміжних стадій фіброзу.
- В** Біохімічні тести можуть використовуватися як альтернатива біопсії печінки для діагностування цирозу або прямого скринінгу ускладнень фіброзу.
- Вимірювання щільності печінки може бути корисним в якості неінвазивної оцінки фіброзу печінки

*Коментар робочої групи: 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 ТЕ.*

#### 8.3 БІОПСІЯ ПЕЧІНКИ

Біопсія печінки має бути принаймні 25 мм завдовжки для того, щоб визначити ступінь фіброзу з точністю у 75%.<sup>79</sup> Смертність в результаті біопсії печінки складає 0,13-0,33%, а ступінь значної захворюваності складає близько 5,9%.<sup>80</sup> | 3

### 8.3.1 КОЛИ ПРОВОДИТИ БІОПСІЮ

<p>Біопсія печінки для пацієнтів з ХГС може забезпечити додатковий діагноз, такий як алкогольна хвороба печінки або стеатоз (10% пацієнтів), і може вплинути на прийняття рішення щодо ведення випадку захворювання у 5% пацієнтів.<sup>81</sup> Повторна біопсія печінки може бути корисна для ідентифікації осіб для лікування; третина пацієнтів з легкою формою ХГС мають одну ступінь прогресування фіброзу за шкалою Іцхака (0-6) в середньому за 30 місяців.<sup>82</sup> Частота і час проведення біопсії печінки мають відповідати потребам індивідуального пацієнта, оскільки прогресування фіброзу не є лінійним.</p>	3
<p>Виражений фіброз або цироз за результатами біопсії печінки порівняно з легкою формою захворювання прогнозує помірне зниження СВВ після противірусної терапії.<sup>83</sup></p>	1 <sup>++</sup>
<p>Біопсія печінки до та після успішної противірусної терапії (середній інтервал 20 місяців) показала як покращення з точки зору фіброзу (277 з 1094 пацієнтів), так і в зниженні ступеня цирозу (75 з 153 пацієнтів).<sup>84</sup></p>	1 <sup>+</sup>
<p><b>D</b> Біопсія печінки має проводитися тоді, коли є підозра щодо додаткових причин захворювання печінки.</p> <p><b>D</b> Повторна біопсія печінки має розглядатися для пацієнтів з легким перебігом захворювання, які залишаються без лікування, якщо прогресування фіброзу печінки може вплинути на рішення щодо вибору противірусної терапії.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> У пацієнтів з вродженими порушеннями згортання крові біопсія печінки має проводитися після консультації з фахівцем з питань гемофілії.</p>	

### 8.3.2 БІОПСІЯ ТА ГЕНОТИПИ

<p>Показник СВВ після терапії Пег-ІФН та РБВ для пацієнтів з генотипом 2 і 3 складає 76-82%, і 41-51% для пацієнтів з генотипом 1.<sup>7</sup> Центр оцінки технологій охорони здоров'я Сполученого Королівства рекомендує не вимагати проведення біопсії печінки перед початком лікування пацієнтів з генотипом 2 і 3.<sup>7</sup></p>	4
<p><b>D</b> Біопсія печінки не повинна розглядатися як суттєвий тест перед початком противірусної терапії, особливо для пацієнтів з інфекцією генотипу 2 і 3.</p>	

## WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection (2016)

### 6.2 Оцінка ступеня фіброзу та цирозу печінки

Існуючі рекомендації з 2014 року

**В умовах обмежених ресурсів передбачається, що індекс/співвідношення тромбоцитів/амінотрансферази (APRI) або FIB-4 можна використовувати для оцінки фіброзу печінки, а не інші неінвазивних тестів, таких як еластографія або FibroTest, які вимагають більше ресурсів.**

*Умовна рекомендація, низька якість доказів*

*Примітка: Ця рекомендація була сформульована в припущенні, що біопсія печінки не є можливим варіантом. FibroScan®, який є більш точним, ніж APRI і FIB-4, може бути кращим там, де є обладнання і вартість тесту не є перешкодою для тестування.*

Оцінка ступеня фіброзу печінки є важливим кроком в клінічному веденні осіб з ВГС. Хоча лікування ВГС має розглядатися у всіх осіб з інфекцією ВГС, як зазначено в розділі 10.1, особи з цирозом печінки повинні бути пріоритетними для лікування, тому що вони мають підвищений ризик розвитку ГЦК і смерті через печінкову недостатність. Крім того, вибір схеми лікування може залежати від наявності або відсутності цирозу. Таким чином, ГРН 2014 року вважає важливим визначити низької вартості ефективні методи оцінки ступеня фіброзу, які були б широко доступні в КНСД.

Біопсія печінки вважається «золотим стандартом» для оцінки фіброзу, але вона не так широко використовується в КНСД через високу вартість, інвазивність, дискомфорт пацієнта, ризик ускладнень, а також необхідність інтерпретації гістологічного матеріалу експертом. Були розроблені кілька бальних систем біопсії печінки, з яких система METAVIR є найбільш широко використовуваною (Таблиця 6.2).

**Таблиця 6.2** Система балів біопсії печінки METAVIR (164)

METAVIR стадія	F0	F1	F2	F3	F4
Визначення	Немає фіброзу	Портальний фіброз без септ	Портальний фіброз з септами	Численні септи без цирозу	Цироз

Доступні різні неінвазивні тести на фіброз на основі показників крові і методів візуалізації, які можуть бути більш придатними для КНСД (таблиця 6.3). Вони включають тестування сироватки, такі як індекс співвідношення амінотрансферази/тромбоцитів (APRI), бали FIB-4, які вимірюють непрямі маркери фіброзу такі як АЛТ, АСТ) і кількість тромбоцитів (рис. 6.1); тести, які повинні бути доступні у всіх клініках, де проводиться лікування пацієнтів з ВГС. Інші тести сироватки, такі як *FibroTest*, вимірюють прямі маркери фіброзу, такі як гаптоглобін. Ці тести запатентовані, вони повинні виконуватися в лабораторіях, які відповідають певним стандартам якості і, таким чином, більш дорогі і менш легко доступні. Не всі ці тести можуть оцінити всі стадії фіброзу, а також цирозу печінки. Наприклад, FIB-4 оцінювали тільки для діагностики значного фіброзу (METAVIR стадія  $\geq$ F2), в той час як APRI було затверджено для діагностики як вираженого фіброзу, так і цирозу печінки. Зовсім недавно були розроблені нові методи, які засновані на технології УЗД і оцінці ступеня фіброзу та цирозу печінки шляхом вимірювання жорсткості печінки. З них TE, яка виконується з *FibroScan*® (Echosens, Париж) була найбільш широко оцінена. Характеристики, які обмежують використання TE, включають високу вартість обладнання, потребу в регулярному калібруванні, навчанні операторів і відсутності апробованих порогових значень для конкретних стадій фіброзу.

**Таблиця 6.3** Вибрані неінвазивні тести для оцінки фіброзу печінки (75, 164–169)

Тест	Компоненти	Вимоги	Вартість
APRI	АСТ, тромбоцити	Простий сироватковий гематологічний тести	i +
FIB-4	Вік, АСТ, АЛТ, тромбоцити	Простий сироватковий гематологічний тести	i +
FibroTest	ГГТ, гаптоглобін, білірубін, А1 аполіпопротеїн, $\alpha$ 2-акроглобулін	Спеціалізовані тести. Тестування в призначених лабораторіях	++
FibroScan®	TE	Відповідне обладнання	+++

АЛТ: аланінамінотрансфераза; APRI: індекс співвідношення АЛТ/тромбоцитів; АСТ: аспартатамінотрансфераза; ГГТ: гамма-глутаміл транспептидаза



**Рисунок 6.1** Формули APRI і FIB-4

$\text{APRI} = [(\text{ACT (МО/л)} / \text{ACT\_ВМН (МО/л)}) \times 100] / \text{кількість тромбоцитів (10}^9\text{/л)}$
$\text{FIB-4} = \text{вік (роки)} \times \text{ACT (МО/л)} / \text{кількість тромбоцитів (10}^9\text{/л)} \times [\text{АЛТ (МО/л)}]^{1/2}$
АЛТ: аланінамінотрансфераз; АСТ: аспартатамінотрансфераза; МО: міжнародна одиниця виміру; ВМН: верхня межа норми

**6.2.2 Докази**

Питання PICO для цієї рекомендації було засновано на двох припущеннях. По-перше, біопсія печінки не буде доступна з причин, перерахованих вище, і по-друге, всі ділянки будуть мати доступ до лабораторних тестів, необхідних для розрахунку індексів APRI і FIB-4. Таким чином, були проаналізовані результати систематичних оглядів, щоб оцінити користь більш складних і дорогих тестів (наприклад, FibroTest або FibroScan®) порівняно з APRI і FIB-4 (веб Додаток 3, 2014 року). Був проведений систематичний огляд з метою оцінки діагностичної точності неінвазивних тестів оцінки фіброзу печінки у дорослих пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС. Систематичний огляд включав повні тексти статей та реферати, без мовних обмежень, які (i) оцінювали неінвазивні тести для визначення стадії фіброзу печінки за допомогою біопсії печінки в якості референтного стандарту, (ii) представляли дані, необхідні для розрахунку позитивних, хибнопозитивних, негативних і хибнонегативних діагностичних результатів неінвазивних тестів на основі визначених порогових значень тесту і (iii) минуло не більше шести місяців часу між біопсією печінки і досліджуванним тестом. Для синтезу і аналізу даних гістологічні показники, використовувані в окремих дослідженнях, були перетворені в систему стадіювання METAVIR. Значний фіброз (METAVIR естадія  $\geq$ F2) і цироз печінки (F4) були оцінені як змінні результату. В цілому, було встановлено, що якість доказів була низькою, в першу чергу через потенційну систематичну помилку через відсутність заздалегідь визначених порогових значень досліджуваних тестів для діагностики специфічних стадій фіброзу і низьку якість або неінформативність зразків біопсії печінки. Резюме результатів чутливості і специфічності і відповідні ДІ доступні з веб-додатку 3 2014 року.

Неінвазивні тести забезпечують числове значення, в той час як гістологічне стадіювання біопсії печінки дає описові напівкількісні категорії. Для неінвазивних тестів існують пороги, які корелюють з конкретними гістологічними стадіями і, у випадках APRI і FIB-4 ці порогові значення були перевірені. APRI і FIB-4 мають два порогових значення для діагностики конкретних стадій фіброзу, оскільки використання одного порогу призведе до субоптимальної чутливості і специфічності: високе порогове значення з високою специфічністю (тобто менше хибнопозитивних результатів) і низьке порогове значення з високою чутливістю (тобто меншою кількістю хибнонегативних результатів). Стратегія стадіювання, яка використовує комбінацію цих двох значень, використовує низьке порогове значення, щоб виключити наявність певної стадії фіброзу та високе порогове значення, щоб підтвердити, що пацієнт має фіброз, який вище або дорівнює специфічній стадії (наприклад,  $\geq$ F2). Проте, кількість хворих буде знижуватися в невизначеному діапазоні результатів тестів (тобто їх бали будуть між низьким і високим пороговим значенням), і такі пацієнти будуть потребувати альтернативного тестування або повторного тестування в майбутньому. TE використовує одне порогове значення; проте, немає рівномірно встановлених і перевірених порогів для конкретних стадій фіброзу. Тому, повідомлена чутливість і специфічність FibroScan®, імовірно, переоцінена. Встановлені високі і низькі порогові значення APRI і FIB-4 тестів разом з цілою низкою найчастіших порогових значень з FibroScan® для діагностики  $\geq$ F2 стадії фіброзу та цирозу представлені в таблиці 6.4. Резюме чутливості і специфічності цих тестів і FibroScan® для виявлення значного фіброзу (стадія  $\geq$ F2) і цирозу печінки (F4 стадія), наведені в таблиці 6.5.

Встановивши чутливість і специфічність неінвазивних тестів порівняно з біопсією печінки в якості референтного тесту (таблиця 6.5), ГРН 2014 року розглянула порівняльні характеристики неінвазивних тестів. Для цього аналізу APRI і FibroScan® були обрані, щоб проілюструвати

клінічні компроміси, оскільки ці тести можуть оцінювати порогові значення як F2, так і F4 (тобто F0–1 проти F2–4 і F0–3 проти F4).

**Таблиця 6.4 Низькі і високі порогові значення для виявлення вираженого фіброзу і цирозу печінки**

	<b>APRI (низьке порогове значення)</b>	<b>APRI (високе порогове значення)</b>	<b>FIB-4 (низьке порогове значення)</b>	<b>FIB-4 (високе порогове значення)</b>	<b>TE (FibroScan®)</b>
Значний фіброз (METAVIR ≥F2)	0,5	1,5	1,45	3,25	7–8,5 кПа
Цироз (METAVIR F4)	1,0	2,0	-	-	11–14 кПа
<i>APRI: індекс співвідношення амінотрансферази/тромбоцитів; кПа: кілопаскаль</i>					

**Таблиця 6.5 Резюме чутливості і специфічності APRI, FIB-4 і FibroScan® для виявлення фіброзу і цирозу печінки (всі значення у відсотках)**

		<b>APRI (низьке порогове значення)</b>	<b>APRI (високе порогове значення)</b>	<b>FIB-4 (низьке порогове значення)</b>	<b>FIB-4 (високе порогове значення)</b>	<b>TE</b>
Значний фіброз (META VIR ≥F2)	Чутливість (95% ДІ)	82 (77–86)	39 (32–47)	89 (79–95)	59 (43–73)	79 (74–84)
	Специфічність (95% ДІ)	57 (49–65)	92 (89–94)	42 (25–61)	74 (56–87)	83 (77–88)
Цироз (META VIR F4)	Чутливість (95% ДІ)	77 (73–81)	48 (41–56)	-	-	89 (84–92)
	Специфічність (95% ДІ)	78 (74–81)	94 (91–95)	-	-	91 (89–93)

*APRI: АЛТ/індекс співвідношення амінотрансферази/тромбоцитів*

Була оцінена стратегія, яка використовує комбінацію високих і низьких порогових значень. Використовуючи цю стратегію, пацієнти зі значеннями вище високих порогових значень APRI будуть пріоритетними щодо лікування, оскільки вони мають високу імовірність (94%) мати F4 цироз. У пацієнтів з балом APRI нижче низького порогового значення, лікування може бути відкладено, оскільки вони мають дуже низьку імовірність (18%) наявності фіброзу (F2 фіброз або вище) і, таким чином, можуть періодично повторно оцінюватися. Ті пацієнти, у кого значення APRI між низькими і високими пороговими, можуть повторно тестуватися кожні один або два роки або, якщо є ресурси, їх можна лікувати.

Було розглянуто ряд застережень. По-перше, бальна система APRI може бути менш надійною у осіб з ВІЛ через можливість тромбоцитопенії, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією, а не з цирозом. Проте, тромбоцитопенія, пов'язана з ВІЛ, призведе до більш високих балів APRI і, таким чином, більш раннього початку лікування. Хоча це не оцінювалося в поточному аналізі, метааналіз показав, що діагностична точність APRI істотно не відрізнялася між пацієнтами з HCV-

моноінфекцією ВГС і пацієнтами з ВГС/ВІЛ-інфекцією (170). Теоретично на тест FIB-4 також може впливати тромбоцитопенія, але ця система оцінки була вперше оцінена у пацієнтів з ВІЛ і було виявлено, що вона добре працює (171). Значення TE можуть бути штучно завищені цілою низкою факторів, в тому числі гострим запаленням печінки, перевантаженням печінки (наприклад, серцева недостатність), недавнім прийом їжі, амілоїдозом і холестаазом. Крім того, відсутність апробованих порогових значень для діагностики специфічних стадій фіброзу може утруднити інтерпретацію результатів тестів.

### **6.2.3 Обґрунтування рекомендації**

ГРН 2014 року вважає, що використання неінвазивного моніторингу було б краще за інвазивне тестування, особливо в КНСД, а біопсія печінки є дорогим і інвазивні процедури пов'язані з дискомфортом пацієнта, невеликим ризиком серйозної кровотечі та вимагає гістологічного обстеження спеціалістом для точного стадіювання. На підставі результатів систематичного огляду, обговорюваного вище, ГРН вважає, що APRI, FIB-4 і TE були найбільш корисними тестами для оцінки стадії хвороби печінки. Перевагою APRI порівняно з FIB-4 є те, що він затверджений для діагностики фіброзу F4, і, таким чином, може бути корисним для виявлення осіб з найбільшим ризиком хвороби, які може бути пріоритетними для лікування. Крім того, рекомендується, щоб особи, чії тести виявилися негативними на значний фіброз і/або цироз, періодично проходили повторне тестування, і, таким чином, могли отримати лікування, якщо їх показники APRI або FIB-4 підвищені.

### **Баланс користі і шкоди**

Основні небажані результати цієї рекомендації можуть бути через рішення про лікування на основі або хибнопозитивних або хибнонегативних результатів тестів APRI або FIB-4. Хибнопозитивний результат тесту призведе до того, що пацієнта потенційно лікуватимуть раніше, ніж це необхідно, що може піддати його ризику шкоди від побічних реакцій на ліки, а також збільшить використання ресурсів. Хибнонегативний результат означав би, що людина, яка потребує лікування, не отримає його, в результаті чого у людини може розвинути цироз або ГЦК, які потенційно можуть запобігти лікуванню ВГС. Незважаючи на це, можливе підвищення в доступності лікування в результаті розширення доступу до недорогого неінвазивного моніторингу і зниження ризику розвитку побічних реакцій від біопсії печінки переважає потенційну шкоду виявлення хибнопозитивних і хибнонегативних випадків.

### **Значення і переваги**

Тести APRI і FIB-4 вимагають тільки флеботомії; таким чином, ГРН 2014 року вважає, що ці тести є прийнятними для пацієнтів. Також TE є неінвазивною процедурою і, таким чином, імовірно, буде прийнятною.

### **Міркування щодо ресурсів**

Нижча вартість неінвазивних сироваткових тестів була найважливішим фактором, який призвів до появи рекомендації. Аналізи крові, які необхідні для розрахунку балів APRI і FIB-4 недорогі і доступні в закладах, які забезпечують лікування інфекції ВГС, оскільки вони також необхідні для моніторингу пацієнтів до і після початку лікування. На противагу цьому, вартість придбання, обслуговування та підтримання обладнання TE, такого як FibroScan®, дуже висока. Вартість стаціонарної машини становить \$ 100 000, а портативної становить \$ 30 000. Вартість річного обслуговування складає \$ 4 700. З цих причини використання TE вважається не доступним в більшості КНСД.

### **6.2.4 Питання імплементації**

Розрахунок балів APRI повинен бути легко здійснюваним, оскільки він покладається на тести, які є доступними в більшості клінік. Оцінка результатів є більш складним завданням в зв'язку з необхідністю оцінки двох порогових значень. Проте, вищезгадана стратегія передбачає підхід, який повинен бути доцільним і дозволить лікарям вирішувати, хто повинен лікуватися. Оскільки люди з фіброзом високої стадії і цирозом печінки (METAVIR F3 і F4 стадії) мають

найвищий ризик смерті від ускладнень ВГС-інфекції, вони повинні бути пріоритетними для лікування. Якщо ресурси дозволяють, може бути розглянуте лікування осіб з нижчою стадією цирозу печінки.

## Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### ІХ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕЛІКОВАНОЇ ХВОРОБИ

ХГС асоціюється зі значним ризиком розвитку цирозу і ГЦК.<sup>3, 85</sup> Розрахувати величину ризику розвитку цирозу і ГЦК з часом важко, оскільки результати сильно залежать від дизайну дослідження та характеристик досліджуваної популяції.<sup>3, 85</sup> 2<sup>++</sup>

Систематичний огляд 57 досліджень (всі перехресні та вивчені в різні моменти часу), які включали пацієнтів клінік захворювань печінки, пацієнтів після трансфузій, донорів та пацієнтів широкої громадськості, оцінили ризик прогресування цирозу через 20 років 2<sup>++</sup>

- Клініки захворювань печінки: 22% (95% ДІ від 18 до 26%)
- Пацієнти після трансфузій: 24% (95% ДІ від 11 до 37%)
- Донори: 4% (95% ДІ від 1 до 7%)
- пацієнти широкої громадськості: 7% (95% ДІ від 4 до 10%).

Через систематичні похибки вибірки, притаманні перехресним клінічним даним щодо захворювань печінки, когортні дослідження для популяції можуть найбільш достовірно представляти прогресування захворювання на рівні популяції. Когорти на основі популяції вказують, що в осіб, які були інфіковані ВГС у молодому віці, лише у 10% через 20 років розвинеться цироз. Старший вік інфікування ВГС, чоловіча стать і сильне зловживання алкоголем асоціюються з більш швидким прогресуванням хвороби.<sup>3</sup> 2<sup>++</sup>

Середній період часу від інфікування ВГС до розвитку ГЦК також показує значні варіації між дослідженнями, коливаючись від 9 до 31 року в одній систематизованій оцінці.<sup>85</sup> Фактично жодного випадку ГЦК не розвивається у першу декаду після інфікування ВГС, більшість виявляються вже після 20 років від моменту інфікування.<sup>85</sup> 2<sup>++</sup>

Ризик розвитку ГЦК для пацієнтів з встановленим цирозом, що викликаний ВГС, складає 7% впродовж контролю через 5 років.<sup>86,87</sup> 2<sup>+</sup>

Пацієнти з встановленим цирозом, асоційованим з ВГС, схильні до ризику ускладнень, таких як асцит, шлунково-кишкові кровотечі і печінкова енцефалопатія.<sup>86,87</sup> Кумулятивна імовірність всіх форм декомпенсації пацієнтів з цирозом, у яких немає пухлин, складає 18% на 5 років у одному дослідженні із загальним п'ятирічним рівнем виживання у 91%.<sup>87</sup> 2<sup>+</sup>

### 9.1 ВІК, СТАТЬ, ЕТНІЧНЕ ПОХОДЖЕННЯ

Збільшення віку впродовж розвитку ВГС інфекції пов'язано з більш швидким прогресуванням фіброзу печінки і скороченням часу від інфікування до розвитку 3

цирозу.<sup>87-89</sup> Вік більше 40 років на момент зараження особливо пов'язаний з більш швидкою прогресією.<sup>89,90</sup>

Три когортні дослідження звітують, що чоловіки, які інфіковані ВГС, мають більшу вірогідність до прогресування хвороби до прогресуючих стадій фіброзу печінки ніж жінки.<sup>89,91,92</sup>

Відмінності в прогресуванні захворювання спостерігаються у пацієнтів різних рас. Два когортні дослідження продемонстрували, що захворювання прогресувало дещо не так швидко серед пацієнтів афроамериканців порівняно з пацієнтами, які не є афроамериканцями.<sup>93,94</sup> Вірогідна швидкість прогресування у цих пацієнтів має розглядатися впродовж прийняття рішення про необхідність продовження противірусної терапії.

**D** | **Оцінюючи імовірну швидкість прогресування хвороби печінки, необхідно брати до уваги вік, стать та етнічне походження пацієнта.**

## 9.2 МАСА ТІЛА

Дослідження виявили, що індекс маси тіла (ІМТ) >25 асоціюється зі стеатозом печінки (див. розділ 12.1.3).

## 9.3 ТЮТЮНОКУРІННЯ

Тютюнокуріння є незалежним чинником ризику прогресування запалення печінки і фіброзу у хворих з ХГС.<sup>95,96</sup> Даних про вплив припинення паління виявлено не було.

**D** | **Пацієнти з ХГС мають бути поінформовані, що тютюнокуріння може прискорити прогресування хвороби печінки.**

## 9.4 АЛКОГОЛЬ

Сильне зловживання алкоголем у пацієнтів, інфікованих ХГС, асоціюється з більш тяжким захворюванням печінки, включаючи цироз печінки, термінальні стадії захворювання печінки і ГЦК.<sup>97,98</sup> Середнє споживання алкоголю більше шести одиниць в Сполученому Королівстві в день асоціюється з більш швидким прогресуванням фіброзу печінки.<sup>88,89,92</sup>

*Коментар робочої групи: в країнах Європи одиниця алкоголю дорівнює 10 мл чистого етанолу.*

Навіть помірна (визначена Шотландськими директивами) кількість алкоголю асоціюється з підвищеним ризиком розвитку фіброзу печінки порівняно з тими, хто утримується від споживання алкоголю.<sup>89,99</sup>

Пацієнти, які знають свій ВГС статус, мають вищу вірогідність прислухатися до поради припинити споживати алкоголь, аніж ті, хто вважає себе неінфікованим.<sup>100</sup>

**B** | **Пацієнти з ХГС повинні бути поінформовані, що вживання алкоголю (навіть помірне) може прискорити прогресування хвороби печінки.**

## WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection (2016)

### 6.1 Скринінг на споживання алкоголю і консультування щодо зниження помірних і високих рівнів споживання алкоголю

#### Існуюча рекомендація 2014 року

Оцінка споживання алкоголю рекомендується у всіх осіб з інфекцією ВГС з подальшою рекомендацією поведінкового втручання зі скорочення споживання алкоголю у осіб з помірним до високого рівня споживанням алкоголю.

#### *Сильна рекомендація, середня якість доказів*

*Примітка:* Скринінг-анкета ВООЗ на алкоголь, куріння і вживання психоактивних речовин (ASSIST) (146) може використовуватися для кількісного визначення рівня споживання алкоголю, як низького, середнього або високого на основі відповідей на вісім питань скринінгу, щоб оцінити частоту споживання і наявність пов'язаних з цим проблем.

#### 6.1.1 Передумови

У багатьох людей з хронічною інфекцією вірусу гепатиту С можуть пройти десятиліття між часом, коли вони набувають інфекцію і, коли у них розвиваються фіброз і цироз. В цей час стан здоров'я і поведінка можуть прискорити прогресування ураження печінки, в тому числі споживання алкоголю і ожиріння. ГРН 2014 року оцінювала різні втручання, які уповільнюють ураження печінки у осіб з інфекцією вірусу гепатиту С і вирішила оцінювати втручання зі зниження споживання алкоголю, оскільки споживання алкоголю є загальним і прискорює прогресування захворювання печінки у людей з інфекцією ВГС (147). Було висловлено думку стосовно того, що людина з інфекцією ВГС повинна піддаватися таким втручанням. Зменшення використання канабісу особами з інфекцією ВГС обговорювалося в настанові 2014 року ГРН, але не розглядалося в рамках процесу систематичного огляду через брак даних і суперечливі повідомлення про будь-який зв'язок з прогресуванням захворювання печінки (148).

Значне споживання алкоголю, від 210 і 560 г/тиждень (келих вина або банка пива містить 10-14 г алкоголю), подвоює ризик розвитку цирозу печінки, і навіть помірне вживання алкоголю може бути шкідливим (149). Метою систематичного огляду було вивчення ефективності поведінкових втручань у зменшенні споживання алкоголю серед людей з інфекцією ВГС, з точки зору результатів лікування інфекції ВГС, прогресування захворювання печінки і якості життя.

Вживання алкоголю особами з ВГС значно варіює в різних географічних регіонах і в різних групах ризику. Багато країн не мають опублікованих даних про норми вживання алкоголю особами з інфекцією ВГС. Деякі країни, такі як Єгипет і Саудівська Аравія повідомляють про вкрай низьке або незначне споживання алкоголю особами з інфекцією ВГС (149, 150). Значно вище, споживання алкоголю в інших країнах, особливо серед СІН і ув'язнених. У Китаї, більшість людей СІН в одному регіоні вживають алкоголь регулярно перед початком споживання ін'єкційного наркотику (151). В одному дослідженні, проведеному в Росії, 26-30% СІН вживали від помірної до великої кількості алкоголю (152). У Бразилії інфіковані ВГС молоді правопорушники споживали велику кількість алкоголю (153), а також в дослідженні, проведеному серед нігерійських ув'язнених, 59% осіб з інфекцією ВГС також вживали алкоголь (154). Також було встановлено високе споживання алкоголю в інших групах людей з інфекцією ВГС; 37% чоловіків і 9% жінок комерційних донорів плазми, інфікованих вірусом гепатиту С в Гуані, Китай, споживали > 40 г алкоголю в день (155). З урахуванням цих цифр, ГРН 2014 року вважає, що навіть у тих країнах, де споживання алкоголю є низьким серед населення в цілому, порада скорочення споживання алкоголю може мати вплив.

#### 6.1.2 Докази

Був проведений систематичний огляд досліджень, присвячених короткому поведінковому втручанням щодо зменшення споживання алкоголю порівняно з відсутністю поведінкового

втручання у осіб з інфекцією ВГС. Результати показали зменшення або припинення споживання алкоголю, СВР, фіброзу печінки, декомпенсованого цирозу печінки, ГЦК, якості життя і смертності (веб-додаток 3, 2014 року).

Було виявлено п'ять досліджень, які відповідали критеріям РІСО для оцінки; два РКД (156, 157) і три когортних дослідження (158–160). Ці дослідження оцінювали різні втручання і використовували різні виміри споживання алкоголю. Втручання, які були оцінені, включали чотири сеанси мотиваційної посиленої терапії, шість двогодинних сеансів групових консультацій, 24-тижневе інтегроване зменшення споживання алкоголю і консультування зі зміцнення здоров'я, а також два дослідження з однією «короткою» консультацією. Ці дослідження представили деякі докази того, що втручання зі зниження споживання алкоголю може знизити споживання алкоголю серед людей з помірним до високого споживання алкоголю з інфекцією хронічного гепатиту С. Проте, докази оцінювались як середньої якості через значну неоднорідність втручання і груп порівняння, а також виміри споживання алкоголю в цих дослідженнях.

Є кілька досліджень, які оцінюють коротке консультування зі зменшення споживання алкоголю серед неінфікованих ВГС осіб. Кокранівський огляд, проведений Kaner et al. (161), виявив, що серед 5860 осіб з небезпечним споживанням або залежних осіб, які спостерігалися в 22 дослідженнях, скринінг на ВГС з подальшим коротким втручанням (порівняно з відсутністю втручання) значно знизив середнє 313 г щотижневе споживання алкоголю на тиждень на 38 г на тиждень. Klimas et al. (162) досліджували ефективність психосоціальних втручань у тих, хто вживає алкоголь і одночасно застосовує заборонені наркотики. Серед 594 учасників чотирьох досліджень втручання з фокусом на споживанні алкоголю призвело до значного зниження споживання алкоголю на 3-му місяці (ВР 0,32) і 9 місяці (ВР 0,16) порівняно з традиційним лікуванням. Якість доказів в цілому вважалася помірною, оскільки була варіабельність типів втручань. Незважаючи на те, що ці дослідження проводились серед осіб без інфекції ВГС, ГРН 2014 року вважає, що користь, продемонстрована в цих дослідженнях, повинна застосовуватися у осіб з інфекцією ВГС. Одним з обмежень є те, що велика частина досліджень, включених в ці огляди, була з Північної Америки і Європи; таким чином, залишається неясним їх узагальнення до інших частин світу.

### **6.1.3 Обґрунтування рекомендації**

Таким чином, Група з розробки настанови 2014 року дійшла висновку, що є докази помірної якості, що втручання зі зниження споживання алкоголю будуть знижувати споживання алкоголю серед осіб з хронічною інфекцією ВГС, які споживають від помірної до великої кількості алкоголю. Хоча немає ніяких доказів, чи зменшення споживання алкоголю впливає на більш довгострокові важливі результати, в тому числі відповідь на лікування, захворюваність, смертність і якість життя, ГРН вважає, що ці результати, імовірно, будуть покращені. ГРН 2014 року також вважає, що це втручання було б прийнятним для ключових зацікавлених сторін.

#### **Баланс користі і шкоди**

Докази на користь втручання зі зниження споживання алкоголю вважались середньої якості, і імовірність небажаних ефектів мінімальна. Проте, актуальність цієї рекомендації, імовірно, буде в контексті конкретних умов і країни з низьким споживанням алкоголю можуть не захотіти витратити час і ресурси для проведення втручань зі зменшення споживання алкоголю в інших країнах.

#### **Значення і переваги**

Втручання, яке надається в контексті оцінки стану здоров'я печінки, було визнано прийнятним у осіб з інфекцією вірусу гепатиту С за умови підтримання конфіденційності. Що стосується справедливості, члени ГРН 2014 року вважають, що вживання алкоголю не повинно виключати можливості лікування ВГС.

### Міркування щодо ресурсів

Вважалося, що основні витрати на реалізацію короткого втручання зі зменшення споживання алкоголю, були пов'язані з підготовкою лікарів і консультантів і додатковим часом, необхідним для проведення консультації. Проте, вважалося, що коротке 5-10-хвилинне втручання зі зменшення споживання алкоголю навряд чи істотно збільшить витрати і буде, імовірно, буде доцільним для впровадження в більшості медичних установах.

#### 6.1.4 Впровадження

Важливим завданням з впровадження короткого втручання зі зменшення споживання алкоголю є вирішення питання стосовно того, який підхід необхідно розглянути. ГРН 2014 року запропонувала, що ASSIST BOO3 (146) буде відповідним для розробки скринінгу на споживання алкоголю і зменшення втручань, оскільки засновується на доказах і пропонує стандартизований підхід, направлений на первинну медичну допомогу. Пакет ASSIST включає інструменти для проведення з оцінки рівня споживання алкоголю та інших речовин, а також інструкції з впровадження консультування з короткого втручання.

Елементи підходу ASSIST наведені в Таблиці 6.1 і включають введення опитувальника з споживання алкоголю та інших заборонених речовин, класифікацію рівня споживання і, в разі необхідності, консультування зі зменшення споживання алкоголю або направлення.

Цей підхід більш докладно описується в настанові BOO3 щодо прогалин Програми дій з психічного здоров'я (mhGAP) неврологічних порушень і порушень психічного здоров'я при використанні речовини в неспеціалізованих відділеннях в КНСД (163).

#### 6.1.5 Питання досліджень

Додаткове дослідження потрібно для того, щоб повною мірою оцінити вплив короткого поведінкового втручання, такого як втручання ASSIST на інші результати, в тому числі захворюваність, смертність і якість життя, особливо в різних географічних умовах. Вимірювання споживання алкоголю є складним і в різних дослідженнях використовуються різні інструменти, роблячи порівняння і синтез доказів складним. Майбутні дослідження повинні розглянути питання про використання перевірених і стандартизованих інструментів для вимірювання споживання алкоголю, де це можливо. Оперативне дослідження необхідно, щоб оцінити підходи, які інтегрують скринінг н алкоголь і консультації в різних географічних умовах.

### Таблиця 6.1 ASSIST – Скринінговий тест на алкоголь, тютюнокуріння та вживання психоактивних речовин

Пакет ASSIST був розроблений у відповідь на тягар громадської охорони здоров'я, пов'язаних з використанням психоактивних речовин у всьому світі. Він призначений для використання в первинних медичних закладах для оцінки рівня залежності і для виявлення використання шкідливих речовин особами без залежності. Підхід ASSIST повинен бути ефективним для перехресних культур.

Елементи пакету ASSIST описані в трьох довідниках:

1. *Скринінговий тест ASSIST: посібник для використання в закладах первинної медичної допомоги*
2. *ASSIST-пов'язане коротке втручання при використанні небезпечних і шкідливих речовин: посібник для використання в закладах первинної медичної допомоги*
3. *Стратегії самодопомоги зі скорочення або припинення вживання психоактивних речовин: керівництво.*

Елементи підходу ASSIST такі:

- скринінговий опитувальник, який займає 5-10 хвилин і його можна вводити в установах первинної медичної допомоги;
- визначення «балів ризику» на основі опитувальника, які дозволяють класифікувати пацієнт залежно від ризику. Категорії визначають тип втручання в такий спосіб:



- низький ризик означає, що не потрібно ніякого лікування;
- помірний ризик вимагає короткого втручання;
- високий ризик призводить до направлення до спеціаліста для обстеження і лікування.

Посібник з короткого втручання допомагає працівникам охорони здоров'я в проведенні простого короткого втручання у пацієнтів, схильних до ризику.

Посібник з самодопомоги є ресурсом для пацієнта, використання якого допомагає змінити поведінку, пов'язану з використанням психотропних речовин.

## Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 9.5 АЛАНІНАМІНОТРАНСФЕРАЗА

Приблизно 25% (діапазон 10-40%) пацієнтів з ХГС мають стабільно нормальний показник активності аланінамінотрансферази сироватки крові. Такі пацієнти, більш імовірно, є жінками з легким перебігом хвороби.<sup>101</sup> Хоча є суттєва кореляція між пацієнтами з нормальною АЛТ і пацієнтами з легкою формою захворювання печінки, ці терміни не є синонімічними, а групи розглядаються окремо в лікувальних цілях (див. розділи 10.3.1 і 10.3.3). Визначення «стабільно нормальний» відрізняється в довідковій літературі із показниками вимірювання активності АЛТ кожні 2-3 місяці за період часу від 6 до 18 місяців.<sup>101</sup> Тим не менш, загострення активності АЛТ може відбуватися у 21,5% пацієнтів після того, як воно було нормальним протягом 12 місяців.<sup>102</sup> В даному випадку немає асоціації з гепатитом С, генотипом або вірусним навантаженням.<sup>101</sup>

1<sup>-</sup>  
2<sup>-</sup>

Прогресування фіброзу печінки відбувається повільніше у пацієнтів з нормальною АЛТ, ніж у пацієнтів з підвищеним рівнем активності АЛТ.<sup>103</sup>

2<sup>++</sup>

У пацієнтів, які не лікувалися, з легким перебігом захворювання, прогресування до помірного або тяжкого захворювання за час спостереження (5,6 років) складає 5% для пацієнтів з нормальною АЛТ і 24% для пацієнтів з підвищеним рівнем активності АЛТ.

## «An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012)»:

Нормальний рівень активності АЛТ не є протипоказанням до лікування. Ці пацієнти, які становлять приблизно одну третину хронічно інфікованих осіб, також реагують на терапію, як і пацієнти з підвищеним рівнем АЛТ. Більше того, приблизно одна четверта частина пацієнтів з постійно нормальним рівнем активності АЛТ мають хворобу печінки від помірної до тяжкої за даними біопсії.

Вважається, що рутинна біопсія печінки є непотрібною, якщо немає потреби у конкретній інформації щодо вибраних пацієнтів.<sup>101</sup>

1<sup>+</sup>

**D** | **Виявивши нормальну АЛТ необхідно проводити вимірювання активності АЛТ кожні 2 – 3 місяці, щоб упевнитися, що зростання активності АЛТ не були пропущені.**

| **Тривалість контролю для визначення нормальної АЛТ має складати 12 місяців.**

- Проведення біопсії печінки має розглядатися лише за умови клінічного занепокоєння або інших проблем з окремим пацієнтом.

## 9.6 КОІНФЕКЦІЯ З ВІЛ

Існує підвищений рівень розвитку термінальної стадії захворювання печінки у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ і ВГС порівняно з тими, хто має тільки ВГС (відносний ризик, ВР =6,14, 95% ДІ від 2,86 до 13,2).<sup>104</sup> Середній період часу до цирозу печінки у хворих з коінфекцією складає 26 років, порівняно з 38 роками у пацієнтів з моноінфекцією ВГС.<sup>104</sup> Пацієнти з ВГС з помірною імуносупресією в результаті ВІЛ також мають більш серйозні захворювання печінки, ніж ті, хто хворіє тільки на ВГС.<sup>105</sup> Існує помітне збільшення смертності внаслідок захворювання печінки у пацієнтів з коінфекцією ХГС і ВІЛ (ВР =17,5).<sup>106</sup>

1+

2+

Ефективна терапія проти ВІЛ і пов'язане з цим відновлення імунітету може обмежити прогресування захворювання печінки на ВГС.<sup>107</sup>

2++

- В** Прискорення швидкості розвитку декомпенсованого захворювання печінки у пацієнтів з коінфекцією ВГС та ВІЛ повинно спонукати якнайшвидшому призначенню противірусної терапії.

## 9.7 КОІНФЕКЦІЯ З ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ А АБО ГЕПАТИТУ В

Особам з ВГС рекомендована вакцинація проти гепатиту А і гепатиту В.<sup>108</sup> Спільний звіт про лікування гепатиту рекомендує вакцинацію проти гепатиту В, але не проти гепатиту А.<sup>109</sup> Одне дослідження випадку пацієнта з ВГС, який заразився гепатитом А, підтвердив високий рівень загрози фулмінантного гепатиту.<sup>110</sup>

4

Відповідь антитіл на вакцинацію проти гепатиту В у пацієнтів з ХГС знижена.<sup>111</sup>

3

- D** Необхідно розглянути можливість вакцинації пацієнтів з гепатитом С проти гепатиту А і В.

Пацієнти з ВГС, які мають серологічні докази наявної чи перенесеної інфекції ВГВ, мають більшу вірогідність отримати тяжке захворювання печінки.<sup>91,112,113</sup>

3

- D** Розраховуючи вірогідність прогресування хвороби печінки в результаті гепатиту С, необхідно зважати на наявну або перенесену хворобу ВГВ.

- Пацієнти з ВГС мають проходити тести на наявне або перенесене захворювання гепатиту В.

## 9.8 ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЗАЛІЗА

Пацієнти з ХГС можуть мати підвищені показники заліза, але немає єдиної думки з приводу того, чи це має вплив на захворювання. Показники феритину сироватки і сатурації трансферину збільшені в 20-60% пацієнтів, і корелюють з активністю АЛТ, допускаючи, що вони є маркерами запалення. Існує слабка кореляція з концентрацією заліза в печінці (КЗП).<sup>113</sup> Підвищені показники заліза рідко значно підвищений у пацієнтів з передцирозним станом. Від 20% до 50% пацієнтів з цирозом печінки матимуть підвищені значення показників заліза, але це також часто зустрічається у

4

пацієнтів з цирозом через гепатит В та алкогольну хворобу печінки. <sup>113</sup>	
Невідомо, чи підвищений показник заліза як єдиний фактор має вплив на відповідь на лікування лише ІФН. <sup>113</sup>	4
Не було знайдено доказів того, що виснаження запасів заліза (через кровопускання) має будь-який вплив на вірус чи перебіг захворювання печінки. <sup>114</sup> Існують попередні докази від 4 невеликих РКД, що кровопускання окремим пацієнтам з маркерами підвищення показників заліза до початку монотерапії ІФН може покращити СВВ. <sup>114, 115</sup>	4 1-
<b>D</b>	<b>Помірне навантаження заліза не виправдовує конкретних заходів перед початком протівірусної терапії, оскільки навряд чи має клінічну важливість.</b>
<b>D</b>	<b>Пацієнти із суттєвим рівнем збереження заліза потребують подальшого дослідження додаткових умов, які ведуть до перевантаження залізом.</b>

## 9.9 ГЕНОТИП ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

Стійкого зв'язку між генотипом ВГС та прогресуванням хвороби у кількох когортних дослідженнях виявлено не було. <sup>88,91,92,116,117</sup>	2+
---	----

## 9.10 КРІОГЛОБУЛІНЕМІЯ

Метааналіз низької якості щодо впливу кріоглобулінемії припускає, що цироз частіше діагностується у пацієнтів з кріоглобулінемією. <sup>118</sup>	1-
---	----

## Х ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

### «An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»:

#### ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ

Первинною метою терапії проти ВГС є повне знищення вірусу, яке виражається у вигляді СВВ. Традиційно СВВ визначають як невиявлюваний рівень РНК ВГС в сироватці щонайменше за 24 тижні після завершення лікування (СВВ24) (24); тим не менш, останні дані дозволяють припустити, що раннього оцінювання на 12-ому тижні після лікування (СВВ12) достатньо для визначення такого результату (25). Досягнення СВВ вважається довгостроковим звільненням від вірусу, оскільки рецидиви на пізньому етапі виникають рідко (26, 27). СВВ асоціюється з довгостроковим покращенням здоров'я в багатьох аспектах, включаючи якість життя (28, 29), позапечінкові прояви ВГС (наприклад, кріоглобулінемічний васкуліт) (30), гістологію печінки (31, 32), частоту ГЦК (33), захворюваність та смертність, що пов'язані з ВГС (34-36), та смертність від усіх причин (33).

Картина протівірусного лікування гепатиту С швидко змінюється. До останнього часу стандартом терапії була комбінація Пег-ІФН та РБВ, яка зазвичай застосовувалася протягом 48 тижнів у пацієнтів з генотипами 1, 4, 5 і 6 та протягом 24 тижнів у тих з генотипами 2 і 3 (3). Подвійна терапія дозволяє досягти показника СВВ 40%-50% у пацієнтів з генотипом 1 та приблизно 80% у пацієнтів з генотипами 2, 3, 5 і 6. Результати для пацієнтів з ВГС генотипу 4 є проміжними (3). У 2011 р. перші ПППД, БЦП і ТЛП, були затверджені для лікування ВГС генотипу 1 в комбінації з Пег-ІФН та РБВ. Ці інгібітори вірусної NS3/4A протеази (П) суттєво підвищують показник СВВ як у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, так і у пацієнтів,

які отримували попереднє лікування, порівняно із застосуванням подвійної терапії (37-41). Однак, вони асоціюються із підвищеною токсичністю, складністю схеми, що залучає терапію, що модифікується залежно від вираженості відповіді, взаємодіями між лікарськими засобами та низьким показником відповіді у пацієнтів з цирозом печінки та невдачею попереднього лікування. Окрім того, БЦП та ТЛП потребували супутнього застосування Пег-ІФН та РБВ протягом 24-48 тижнів, що значно підвищувало вартість терапії, та асоціювалися із виникненням РАШ у більшості пацієнтів з невдачею лікування (3). Подальше затвердження ПППД з підтвердженою ефективністю та переносимістю, скороченням тривалості лікування та можливістю вибору схеми без Пег-ІФН та РБВ, надає значні можливості в цій сфері.

Лікування ХГС є складним та потребує багато ресурсів. Фактори, що сприяють, включають високу поширеність супутніх психіатричних патологій в осіб, інфікованих ВГС (наприклад, депресії та згубних звичок), різні способи прийому лікарських засобів, побічні реакції та потребу у ретельному моніторингу симптомів та проведення лабораторних тестів в процесі лікування. Найбільш успішною моделлю надання всебічної допомоги особам з ХГС є використання багатофункціонального підходу, що включає досвідчених лікарів, медичних сестер та допоміжних спеціалістів сфери охорони здоров'я (наприклад, психологів, психіатрів, спеціалістів з питань згубних звичок та соціальних працівників). Сьогодні в Канаді відносно невелика кількість лікарів лікує ХГС, що в деяких випадках призводить до тривалого періоду очікування пацієнтами належного огляду, медичної оцінки та лікування. Ці недоліки в отриманні допомоги є значнішими у сільській та віддаленій місцевості, незважаючи на високу поширеність ВГС в багатьох регіонах з обмеженим доступом до медичної допомоги. Окрім того, державне фінансування медичних сестер, які представляють важливий компонент групи ведення захворювання, доступне не всюди. Для істотного зменшення майбутнього тягаря ХГС дуже важливо покращити доступ до лікування шляхом додаткового навчання та фінансування досвідченого персоналу та збільшення доступу до противірусних препаратів, які фінансуються державою (42). З появою пероральних противірусних схем, які мають небагато протипоказань, мінімальну токсичність і короткий курс лікування, кількість пацієнтів, що може отримати лікування, має різко зрости. Тим не менш, для досягнення цієї мети залишається потрібним ведення захворювання за участю команди.

#### **Рекомендація:**

3. Для покращення ситуації в сфері надання допомоги особам з гепатитом С необхідно збільшити ресурсне забезпечення в Канаді, включаючи навчання фахівців та державне фінансування медичних сестер (клас 2a, рівень C).

## **WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection (2014):**

### **Лікування пацієнтів з інфекцією ВГС**

ВГС в даний час є виліковною хворобою; також досягнення в терапії ВГС призвели до стабільно високих показників лікування. Діагностика та лікування ХГС має профілактичну користь, а особи, які лікуються від ВГС не можуть передавати вірус іншим. Лікування ВГС також корисне для здоров'я пацієнта, оскільки це зменшує ризик розвитку ГЦК (>75%) у осіб на всіх стадіях фіброзу.<sup>82,83</sup> На момент написання настанови (грудень 2013 року), шість препаратів ліцензовані для лікування ВГС – стандартний ІФН або Пег-ІФН- $\alpha$ , РБВ, ІП (БЦП, СИМ і ТЛП) і аналог нуклеотиду – інгібітор полімерази СОФ. Обмеження лікування включають: високу вартість, необхідність проведення складних лабораторних тестів і навчених лікарів, а також обмеженою ефективністю і високою токсичністю деяких лікарських засобів. Передбачається, що ряд

лікарських засобів для лікування ВГС буде швидко розширюватися найближчим часом. ВООЗ планує періодично оновлювати цю настанову, щоб включати нові ліцензовані препарати.

Перед початком лікування ВГС потрібно провести генотипування, оскільки різні генотипи вимагають різних схем лікування, а ІІ (БЦП, СИМ і ТЛП) призначаються тільки для генотипу 1. Сучасне лікування генотипу 1 – це поєднання Пег-ІФН, РБВ та ІІ або інгібітора нуклеотидної полімерази, що призводить до високих рівня СВВ (негативний тест на РНК ВГС впродовж трьох або шести місяців після закінчення лікування).<sup>84-87</sup> Подвійна терапія Пег-ІФН і РБВ або СОФ з РБВ використовується для генотипів 2 і 3.<sup>88,89</sup> Пацієнти з генотипом 4, які отримували лікування СОФ, Пег-ІФН і РБВ мають аналогічну відповідь порівняно з особами, які інфіковані генотипом 1. Невеликі дослідження пацієнтів з генотипами 5 і 6 показали аналогічні СВВ порівняно з пацієнтами з генотипами 2 і 3.<sup>90,91</sup> В цих групах потрібно проводити великі дослідження з метою підтвердження цих результатів і визначення предикторів відповіді або відсутності відповіді на лікування.

Лікування деякими лікарськими засобами (для лікування ВГС) може спричинити виражені побічними реакціями, тому необхідно проводити ретельну оцінку пацієнта і моніторинг.<sup>92,93,94</sup>

### **«An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»:**

#### **ПОКАЗАННЯ ТА ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ**

Всі пацієнти з ХГС мають розглядатися у якості кандидатів на отримання противірусного лікування. Рішення щодо того, чи слід починати терапію і коли, мають базуватися на балансі між очікуваною користю та ризиками лікування та бажанням конкретного пацієнта. Фактори, які необхідно зважити, включають імовірність досягнення СВВ і можливість прогресування захворювання до занедбаної стадії захворювання печінки без знищення вірусу, наявність позапечінкових проявів ХГС, передбачену переносимість пацієнтом лікування і очікувану тривалість життя пацієнта. Також слід враховувати перспективу розробки нових методів лікування з очевидними перевагами перед методами, доступними в даний час. У світлі цих питань слід розглянути можливість швидкого ініціювання лікування в певних підгрупах пацієнтів, особливо пацієнтів з пізньою стадією фіброзу печінки (F3 чи F4 відповідно до класифікації [мостоподібний фіброз або цироз печінки]) (43). Такі пацієнти знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку ускладнень, пов'язаних з ВГС, включаючи печінкову недостатність та ГЦК. Слід також розглянути можливість лікування пацієнтів з легкою та помірною стадією фіброзу (F1 чи F2), оскільки прогресування до більш пізньої стадії асоціюється зі зменшеною імовірністю досягнення СВВ. Більше того, ерадикація вірусу у пацієнтів з високим ризиком інфікування інших людей (наприклад, СІН, які продовжують спільно користуватися пристроями для ін'єкцій) може зменшити частоту появи нових випадків інфекції (44). Виліковний характер ВГС-інфекції означає, що ті, хто досягнув СВВ до розвитку цирозу печінки, не потребують довгострокового спостереження. Окрім профілактики прогресування захворювання печінки існують і інші переваги досягнення СВВ, включаючи покращення якості життя (28, 29) і зниження смертності від усіх причин (33). Пацієнти з позапечінковими проявами ХГС, включаючи криоглобулінемічний васкуліт, гемохроматоз і гломерулонефрит, мають розглядатися у якості кандидатів на отримання лікування, незалежно від тяжкості фонового захворювання печінки, оскільки такі захворювання зазвичай відповідають на ерадикацію вірусу (30).

Існує дуже мало абсолютних протипоказань до лікування із застосуванням терапії, що базується на Пег-ІФН та РБВ. Оскільки постреєстраційний досвід застосування цих методів лікування

виріс, багато захворювань, які раніше вважалися абсолютними протипоказаннями сьогодні вважаються відносними, а деякі можуть бути присутніми тільки тимчасово (таблиця 2) (3). У більшості випадків лікування таких пацієнтів із застосуванням Пег-ІФН та РБВ вимагає значного досвіду, тому пацієнти з відносними протипоказаннями мають отримувати лікування в спеціалізованих центрах. Протипоказання до застосування нещодавно затверджених повністю пероральних схем зустрічаються вкрай рідко.

## ТАБЛИЦЯ 2

### Протипоказання до лікування із застосуванням Пег-ІФН та РБВ

Абсолютні протипоказання	Вагітність
Серйозні, але не абсолютні, протипоказання	Зловживання алкоголем
	Декомпенсація функції печінки
	Ішемічна хвороба серця
	Трансплантація паренхіматозних органів (окрім печінки)
Відносні протипоказання	Виражена депресія
	Виражений психоз
	Аутоімунне захворювання
	Споживання ін'єкційних наркотиків
Протипоказання, які більше не є протипоказаннями	Ниркова недостатність (включаючи діаліз)
	Нормальний рівень АЛТ
	Стабільна замісна терапія метадоном
	Нейтропенія, анемія або тромбоцитопенія
	Контрольована епілепсія
	Вік більше 65 років
	Вживання алкоголю

*Таблицю відтворено з дозволу (3)*

#### Рекомендації:

4. Всі пацієнти з хронічною інфекцією ВГС мають розглядатися у якості кандидатів на отримання противірусної терапії (клас 1, рівень А).
5. Слід ретельно розглянути можливість початку противірусного лікування у пацієнтів з доказами фіброзу печінки (клас 1, рівень А).
6. Слід розглянути можливість початку противірусного лікування у пацієнтів з позапечінковими проявами ВГС (клас 1, рівень А).

## WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection (2014):

### Протипоказання до лікування

Лікування ВГС протипоказане особам з певними станами. В Таблиці 8.1 наводяться такі стани; це ґрунтується на настановах Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) та Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL). Лікування осіб з декомпенованим цирозом (Чайлд-П'ю В або вище) ІФН або Пег-ІФН ризиковане, тому що у

них можуть розвиватися небезпечні для життя інфекції та прискорюватися декомпенсація, що призводить до смерті. Вагітні жінки не повинні лікуватися РБВ, оскільки він викликає пороки розвитку плода. В зв'язку з цим, сексуально активним жінкам дітородного віку та їхнім партнерам (чоловікам) радять використовувати подвійну контрацепцію (включаючи презервативи з сперміцидами) під час лікування і впродовж шести місяців після лікування. У багатьох людей, які лікувалися ІФН, розвивається депресія; а в тих, у кого депресія вже існувала, вона може посилитися. Є повідомлення про самогубство серед осіб, які лікувалися ІФН, отже, потрібен ретельний відбір пацієнтів з тих, хто має депресію.

Таблиця 8.1

### Протипоказання до лікування схемою Пег-ІФН/РБВ

<b>Абсолютні протипоказання</b>
Неконтрольована депресія або психоз Неконтрольована епілепсія Неконтрольована аутоімунна хвороба Декомпенсований цироз печінки (Чайлд-П'ю $\geq 7$ чи $B_6$ у ВГВ/ВІЛ коінфікованих) Вагітність чи небажання використовувати засоби контрацепції Матері-годувальниці Тяжка конкуруюча хвороба, включаючи тяжкі інфекції Недостатньо контрольована гіпертензія Недостатньо контрольована серцева недостатність Недостатньо контрольований діабет Трансплантований солідний орган (окрім реципієнтів транспланта печінки) Хронічне обструктивне захворювання легень Вік до 2-х років Підвищена чутливість до препаратів, що використовуються для лікування ВГС
<b>Відносні протипоказання</b>
Аномальні гематологічні показники: гемоглобін $< 130$ г/л ( $< 120$ г/л для жінок); нейтропенія ( $< 1,5 \times 10^9$ /л); тромбоцитопенія ( $< 90 \times 10^9$ /л) Креатинін сироватки $> 15$ мг/л Гемоглобінопатії (серпоподібно-клітинна анемія або таласемії) Значуща ішемічна хвороба серця Не ліковані хвороби щитоподібної залози
Джерело: ґрунтується на настановах AASLD та EASL

### «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015»:

#### Протипоказання до лікування

#### ІФН- $\alpha$ та Рибавірин (РБВ)

Лікування ХГС Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ абсолютно протипоказане наступним групам пацієнтів: неконтрольована депресія, психоз чи епілепсія, вагітні жінки чи пари, які не бажають дотримуватися достатнього рівня контрацепції; тяжкі супутні хвороби чи коморбідні стани, включаючи хвороби сітківки, аутоімунні хвороби щитоподібної залози, декомпенсована хвороба печінки.

Використання Пег-ІФН- $\alpha$  не рекомендується у пацієнтів з абсолютною кількістю нейтрофілів  $<1500/\text{мм}^3$  та/чи тромбоцитів  $<90000/\text{мм}^3$ . Лікування пацієнтів з прогресуючою хворобою печінки, чиї параметри виходять за межі рекомендацій, можливе в кваліфікованих центрах під ретельним моніторингом і наївності інформованої згоди.

### **Затверджені протівірусні препарати прямої дії (ПППД)**

На підставі наявних знань, не існує ніяких абсолютних протипоказань до використання ПППД, що санкціоновані для використання в регіоні ЄС в 2015 році. Необхідно з обережністю використовувати СОФ у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, оскільки ефективність виділення метаболітів препарату нирками все ще вивчається. Комбінація РТВ з ПАР, ОМБ, ДАС проходять оцінку серед пацієнтів з декомпенсованим цирозом (Чайлд-П'ю В); ці препарати протипоказані пацієнтам пацієнтів з декомпенсованим цирозом (Чайлд-П'ю С). Тривають дослідження з оцінки фармакокінетики та безпеки СИМ при декомпенсованому цирозі.

***Коментар робочої групи:** станом на жовтень 2015 року в Україні ритонавір (АТС-код: J05AE03) не зареєстрований з показаннями для лікування ВГС.*

### **Показання до лікування: кого слід лікувати?**

Всі, хто не отримувал попереднього лікування, та пацієнти, які отримали лікування, з компенсованим та декомпенсованою хронічною хворобою печінки, асоційованою з ВГС, які готові лікуватися за відсутності у них протипоказань до лікування, повинні бути розглянуті відносно призначення лікування. Оскільки не кожен пацієнт, інфікований ВГС, може лікуватися впродовж наступного року чи близько того, потрібно визначитися з пріоритетами (Таблиця 2). Група експертів визнає, що пріоритети можуть змінюватися у відповідності до місцевих та/чи соціальних міркувань.

Пріоритет лікування повинен ґрунтуватися на стадії фіброзу, ризиках прогресування до більш пізніх стадій хвороби, наявності позапечінкових проявів інфекції ВГС та ризиках передачі інфекції ВГС. Лікування повинно бути пріоритетним для пацієнтів з фіброзом (оцінка F3–F4), в тому числі серед пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, які мають протипоказання до лікування ІФН- $\alpha$ , але яких можна лікувати безінтерфероновими схемами. Дійсно, дані клінічних досліджень та реальних груп населення показують, що ці пацієнти можуть отримати більше користі від лікування ВГС в короткотривалій перспективі, оскільки відмічалось суттєве скорочення балів при оцінці тяжкості цирозу за шкалою Чайлд-П'ю та MELD і зменшення частоти клінічних випадків. Однак, докази покращення медичного прогнозу залишаються обмеженими у пацієнтів з балами класа за шкалою Чайлд-П'ю  $>12$  та балами MELD  $>20$ . Безінтерферонове лікування пацієнтів з декомпенсованою хворобою повинно проводитися тільки в кваліфікованих центрах, до того часу, поки не накопляться дані щодо безпеки та ефективності лікування.

Високопріоритетні групи також включають пацієнтів з ВІЛ чи поєднаним гепатитом, пацієнтів перед та після трансплантації печінки, пацієнтів з клінічно значущими позапечінковими проявами (наприклад, симптоматичний васкуліт, що пов'язаний зі змішаною кріоглобулінемією та відноситься до ВГС, ВГС-іммунна комплексозалежна нефропатія та неходжкінські лімфоми), пацієнтів з виснажливою втомлюваністю незалежно від їх стадії фіброзу печінки.

Лікування також повинно бути пріоритетним незалежно від стадії фіброзу чи позапечінкових проявів для осіб, які піддаються ризику передачі ВГС, в тому числі активних СІН; чоловіків, які мають сексуальні стосунки з чоловіками з досить ризикованою сексуальною поведінкою; жінок дітородного віку, які хочуть завагітніти; пацієнтів на гемодіалізі та в ув'язнених. СІН та чоловіки, які мають сексуальні стосунки з чоловіками з досить ризикованою сексуальною поведінкою, повинні бути поінформовані про ризик повторного інфікування, а тому повинні вживати превентивних заходів для успішного лікування.



## Рекомендації

- Всі пацієнти, які не отримували попереднього лікування, і пацієнти, які отримали лікування, з компенсованою чи декомпенсованою хронічною хворобою печінки, асоційованим з ВГС, повинні розглядатися щодо лікування (A1)
- Лікування повинно бути пріоритетним для пацієнтів зі значним фіброзом чи цирозом печінки (METAVIR F3–F4) (A1)
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (клас В або С) слід терміново лікувати безінтерфероновими схемами (A1)
- Лікування повинно бути пріоритетним незалежно від стадії фіброзу у пацієнтів з ВІЛ чи поєднаним гепатитом, пацієнтів перед чи після трансплантації печінки, у пацієнтів з клінічно знучущими позапечінковими проявами (наприклад, симптоматичний васкуліт, асоційований зі ВГС-пов'язаною криоглобулінемією, нефропатією, що пов'язана з імунними комплексами ВГС, неходжкінські лімфоми) і у пацієнтів з виснажливою втомлюваністю (A1)
- Лікування також повинно бути пріоритетним незалежно від стадії фіброзу чи позапечінкових проявів для осіб, які піддаються ризику передачі ВГС, в тому числі активних СІН; чоловіків, які мають сексуальні стосунки з чоловіками з досить ризикованою сексуальною поведінкою; жінок дітородного віку, які хочуть завагітніти; пацієнтів на гемодіалізі та в ув'язнених (B1)
- Лікування виправдане у пацієнтів з помірним ступенем фіброзу (METAVIR F2) (A2)
- У пацієнтів з відсутністю чи легким ступенем фіброзу (METAVIR F0–F1) у разі відсутності жодного з вищеперерахованих позапечінкових проявів показання для лікування та строки лікування можуть визначатися індивідуально (B1)
- Лікування не рекомендується для пацієнтів з обмеженою тривалістю життя через супутню патологію, що не пов'язана із патологією печінки (B1)

Лікування виправдане у пацієнтів з помірним ступенем фіброзу (F2). Строки та вид лікування для пацієнтів з мінімальною стадією чи відсутністю фіброзу (F0–F1) та без будь-яких позапечінкових проявів не є беззаперечними; може розглядатися зміна строків лікування. У разі прийняття рішення щодо змін лікування для конкретного пацієнта слід розглядати вподобання пацієнта та пріоритети, перебіг хвороби та ризик прогресування, наявність супутньої патології та вік пацієнта. Пацієнти, лікування яких відкладено, регулярно повинні оцінюватися щодо ознак розвитку хвороби, для перегляду призначень і обговорення нових методів лікування в міру появи чи доступності при прийнятному рівні витрат.

Лікування не рекомендується для пацієнтів з обмеженою тривалістю життя через супутню патологію, що не пов'язана із патологією печінки.

Таблиця 2

### Показання для лікування ХГС і 2015 році: Хто та коли повинен лікуватися?

Пріоритет лікування	Групи пацієнтів
Лікування показане	Все пацієнти, які не отримували лікування, та пацієнти, які отримали лікування, з компенсованою та декомпенсованою хворобою печінки
Лікування повинно бути пріоритетним	Пацієти зі значним фіброзом (F3) чи цирозом (F4), в тому числі з

	декомпенсованим цирозом
	Пацієнти з коінфекцією ВІЛ
	Пацієнти з коінфекцією вірусного гепатиту В
	Пацієнти з показаннями для трансплантації печінки
	Пацієнти з рецидивом ВГС після трансплантації печінки
	Пацієнти з клінічно значущими позапечінковими проявами інфекції ВГС
	Пацієнти з виснажливою втомлюваністю
	Особи, які мають ризик інфікування ВГС (СІН; чоловіки, які мають статеві відносини з чоловіками з досить ризикованою сексуальною поведінкою; жінки дітородного віку, які хочуть завагітніти; пацієнти на гемодіалізі та ув'язнених
Лікування виправдане	Пацієнти з помірним фіброзом (F2)
Лікування може бути відкладене	Пацієнти з відсутністю або легкою формою хвороби (F0–F1) за відсутності всіх вищеперерахованих позапечінкових проявів інфекції ВГС
Лікування не рекомендоване	Пацієнти з обмеженою тривалістю життя через супутню патологію, що не пов'язана із патологією печінки

## Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 10.1 ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ

Кілька метааналізів і систематичних оглядів підтверджують, що комбінація Пег-ІФН з РБВ ефективна при лікуванні пацієнтів з ХГС, що призводить до високого рівня СВВ.<sup>7,119-121</sup> Всі пацієнти повинні розглядатися в якості кандидатів на лікування. 1+

**А** | **Всі пацієнти з хронічною інфекцією ВГС повинні розглядатися на противірусну терапію.**

*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.*

#### 10.1.1 СТІЙКА ВІРУСОЛОГІЧНА ВІДПОВІДЬ (СВВ)

СВВ стала прийнятною ціллю програм лікування ХГС і в даний час досягнута у 41-51% пацієнтів з генотипом 1 і у 73-82% пацієнтів з генотипом 2 і 3, які отримали курс комбінованої терапії

Пег-ІФН і РБВ.<sup>122,123</sup> Є певні дані, але їх не багато, щодо довготривалих результатів після СВВ, якості та тривалості спостереження:

- вірусологічний рецидив рідко трапляється після СВВ (у 1-13% пацієнтів)<sup>124-126</sup> | 1<sup>+</sup>
- знижений рівень смертності після СВВ<sup>127</sup> | 2<sup>+</sup>
- пацієнти з СВВ мають знижений ризик розвитку цирозу та первинної гепатоклітинної карциноми<sup>124,128</sup> | 2<sup>++</sup>
- латентний гепатит С може зберігатися в макрофагах, лімфоцитах або гепатоцитах у деяких пацієнтів, які досягли СВВ. При цьому може бути невеликий ризик рецидиву у майбутньому у наведених вище випадках.<sup>129, 130</sup> | 3

**В** | СВВ повинна використовуватися у якості маркера для кліренсу вірусу.

СВВ 80% досягається у пацієнтів, які приймають 80% дози Пег-ІФН та РБВ впродовж понад 80% часу, що можна співставити з 33% у пацієнтів, які менше дотримуються лікування.<sup>131</sup> | 2<sup>+</sup>

## An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012):

Таблиця

### Моніторинг можливих відповідей на терапію Пег-ІФН і РБВ

Швидка вірусологічна відповідь	Рівень РНК вірусу гепатиту С, що не визначається на 4 <sup>-му</sup> тижні терапії.
Продовжена швидка вірусологічна відповідь	Рівень РНК вірусу гепатиту С, що не визначається на 4-му та 12-му тижнях лікування у пацієнтів, які отримують ТЛП-потрійною терапією
Рання вірусологічна відповідь	Зниження рівня РНК вірусу гепатиту С на 12-му тижні лікування більше ніж на 2 log <sub>10</sub>
Вірусологічна відповідь в кінці лікування	Рівень РНК вірусу гепатиту С, що не визначається в кінці лікування
СВВ	Рівень РНК вірусу гепатиту С, що не визначається через 24 тижні після закінчення лікування
Нульова відповідь	Зниження рівня РНК вірусу гепатиту С на 12-му тижні лікування менше ніж на 2 log <sub>10</sub> порівняно із початковим рівнем
Часткова відповідь	Зниження рівня РНК вірусу гепатиту С більше ніж на 2 log <sub>10</sub> від початкового рівня на 12-му тижні лікування, але в той же час такий його рівень, що визначається.
Вірусологічний прорив	Повторна поява РНК вірусу гепатиту С впродовж лікування, в той час коли був досягнутий рівень РНК вірусу гепатиту С, що не визначався
Рецидив	Повторна поява РНК вірусу гепатиту С в разі, коли після закінчення лікування було досягнуто такий рівень РНК вірусу гепатиту С, що не визначався

## Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 10.2 ВАРІАНТИ ЛІКУВАННЯ ЗА ГЕНОТИПАМИ

#### 10.2.1 ГЕНОТИП 1 І ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ

Систематичний огляд оцінив додаткову терапію ІІ (БЦП і ТЛП) у пацієнтів з ВГС генотипу 1. Як у раніше нелікованих, так і у лікованих пацієнтів СВВ частіше досягалася при застосуванні ІІ (БЦП або ТЛП) в складі потрібної терапії Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси тіла порівняно лише з Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси тіла. Обидва препарати добре переносилися, при чому анемія була найбільш обмежуючим лікування побічною реакцією.<sup>132</sup> Рис. 1 і 2 показують алгоритми лікування пацієнтів з ВГС генотипу 1. 1<sup>+</sup>

Три РКД, які розглядалися у двох систематичних оглядах, виявили, що застосування ТЛП впродовж принаймні 12 і максимум 48 тижнів у комбінації з Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси в якості потрібної терапії, було ефективним в лікуванні раніше нелікованих або лікованих дорослих з ХГС генотипу 1. Дослідження включало раніше лікованих дорослих, які відповіли, частково відповіли і мали рецидив після лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси. СВВ була значно кращою, ніж з подвійною терапією Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси.<sup>133,134</sup> 1<sup>+</sup>

Два систематичних огляди виявили, що БЦП впродовж 24-44 тижнів в якості потрібної терапії в поєднанні з Пег-ІФН і РБВ на основі маси впродовж 48 тижнів, був ефективним у лікуванні раніше нелікованих або лікованих дорослих з ХГС генотипу 1. Ці дослідження включали раніше лікованих дорослих, які частково відповіли або мали рецидив після лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси, але не включали пацієнтів, які раніше не відповіли на лікування. СВВ була значно кращою, ніж з подвійною терапією Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси; 66% з потрібною терапією фіксованої тривалості порівняно з 63% з потрібною терапією в залежності від відповіді порівняно з 38% у контрольній групі, яка отримувала стандартну подвійну терапію.<sup>134,135</sup> 1<sup>+</sup>

Схема, яка включає БЦП, потребує чотиритижневого підготовчого лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси, в той час як ТЛП цього не потребує. Підготовче лікування БЦП, проте, не знижує СВВ. Відповідь на підготовче лікування може вказувати на імовірність СВВ при лікуванні як раніше нелікованих, так і лікованих пацієнтів.

- A** Всіх нелікованих пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, необхідно розглядати на отримання лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси тіла з додаванням ІІ в якості потрібної терапії.
- A** Всіх раніше лікованих пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, необхідно розглядати на лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси тіла з додаванням ІІ в якості потрібної терапії.
- У раніше лікованих пацієнтів з низькою імовірністю СВВ користь від лікування необхідно зважувати проти потенційних ризиків і побічних реакцій.
- A** Терапія, в залежності від відповіді, може використовуватися тільки у нелікованих пацієнтів і пацієнтів з рецидивом, які не мають цирозу, після попереднього лікування.

Немає прямих порівняльних досліджень БЦП і ТЛП, тому жоден препарат не може бути рекомендований більше, ніж інший.

Немає жодних доказів, що припускають, що певний Пег-ІФН слід використовувати у комбінації з певним ПІ.

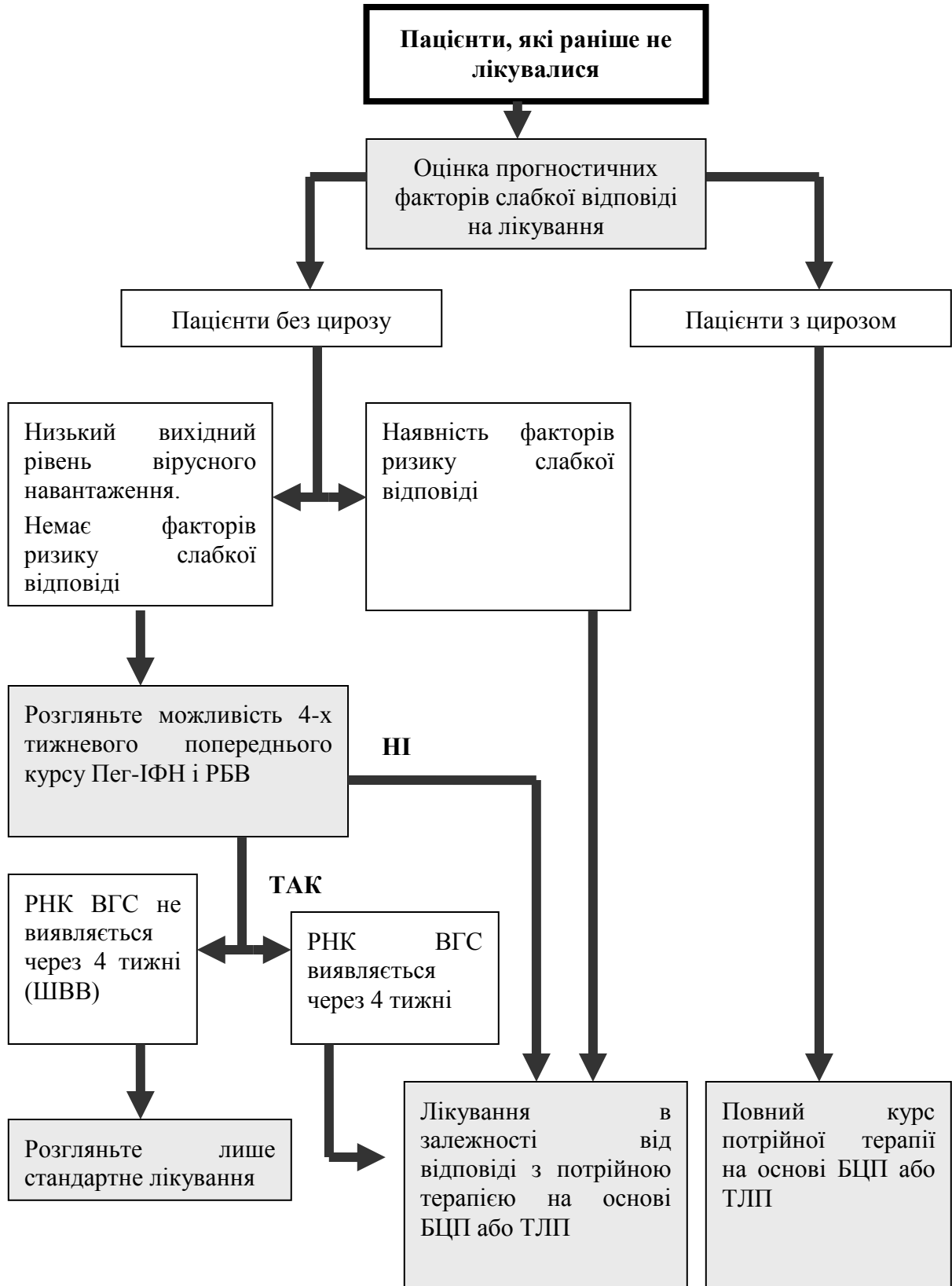


Рис. 1: Алгоритм застосування інгібіторів протеази у нелікованих пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1

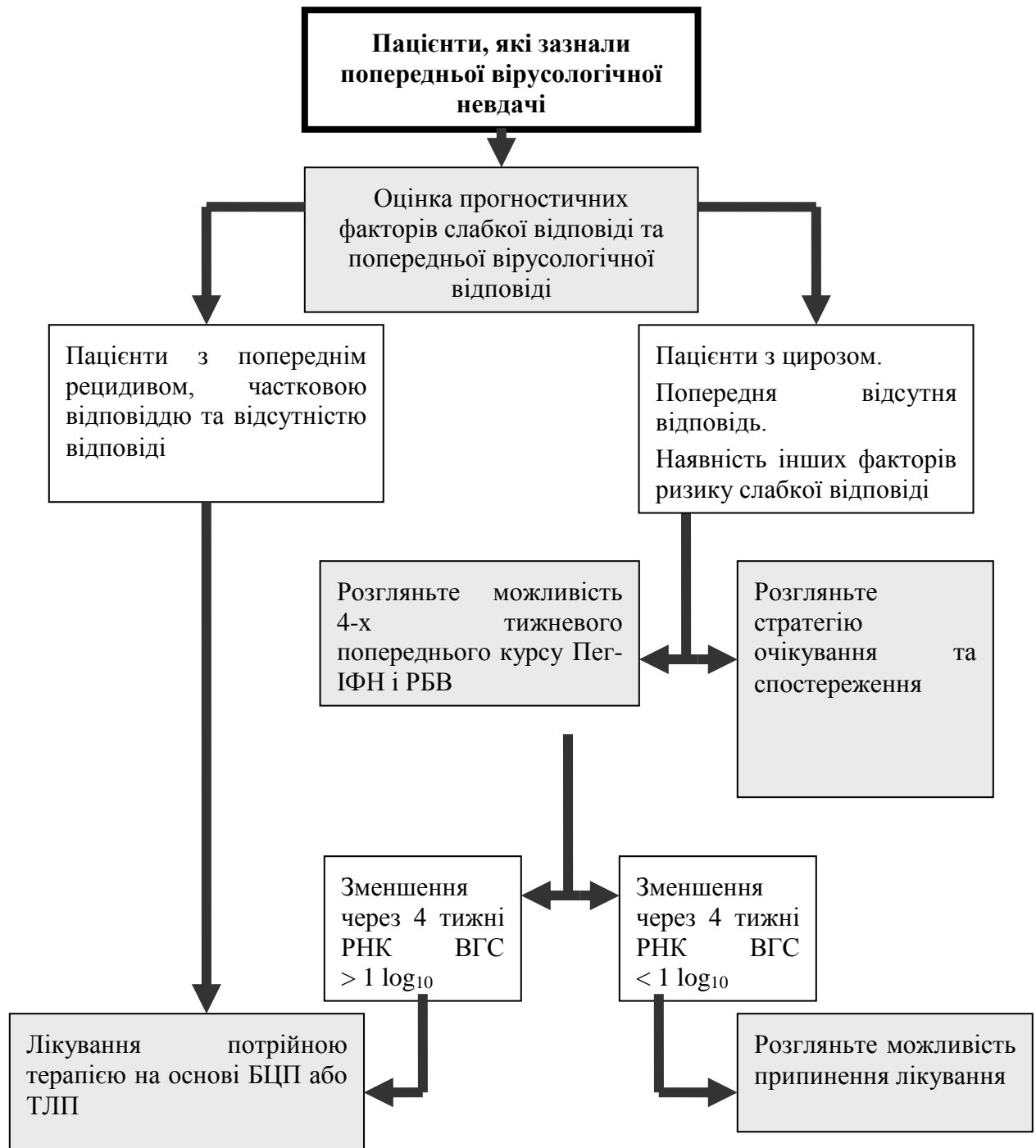


Рис. 2: Алгоритм застосування інгібіторів протеази у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, які зазнали попередньої вірусологічної невдачі лікування.

## 10.2.2 ГЕНОТИП 1 І ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ НЕ ПІДХОДЯТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНГІБІТОРАМИ ПРОТЕАЗИ

Оптимальна тривалість лікування пацієнтів з гепатитом С генотипу 1 становить 48 тижнів.<sup>7,119,120</sup> 1<sup>+</sup>

Пацієнти з інфекцією генотипу 1, які не змогли досягти ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) через 12 тижнів, мають менше 5% шансів досягнення РВВ.<sup>136</sup> З пацієнтів з інфекцією генотипу 1, які не змогли досягти РВВ, але продовжували лікування і залишалися позитивними на ВГС РНК впродовж 24 тижнів, жоден не мав РВВ.<sup>137</sup> Після ретельної клінічної оцінки деяких пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, можна вважати непридатними для лікування за схемою, яка включає ІІ. До них належать пацієнти з потенційно небезпечними взаємодіями призначених або недозволених засобів, і пацієнтів з супутніми захворюваннями, які гірше дотримуються лікування, що може знизити ефективність потрібної терапії і збільшити ризик розвитку медикаментозної резистентності.<sup>134</sup> 1<sup>+</sup>

Дослідження для реєстрації ТЛП і БЦП в *post hoc* аналізі продемонстрували, що пацієнти з низьким вірусним навантаженням, ліковані Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси, які досягли ШВВ, мають однакову частоту СВВ, що і пацієнти, які отримували лікування з додаванням ІІ.<sup>138</sup> Метааналіз розглядав скорочення строку лікування пацієнтів, які отримували Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси. Загалом серед усіх пацієнтів частота рецидивів була значно вищою серед пацієнтів з ШВВ генотипу 1, якщо тривалість лікування була скорочена до 24 тижнів із загальним зниженням СВВ на -13,6% (95% ДІ від -22,8% до -4,4%,  $p=0,004$ ). Якщо вірусне навантаження було менш 400 000 МО/мл, не було статистично значущого зниження СВВ при 24 тижневому лікуванні з середньою різницею в -3,1% (96% ДІ від -8,6% до 2,4%).<sup>138</sup> 1<sup>+</sup>

- А**
- Пацієнтів з інфекцією генотипу 1 необхідно перевірити на РВВ на 12 тижні.
  - У пацієнтів з інфекцією генотипу 1, які не досягли РВВ на 12 тижні, необхідно розглянути припинення лікування.
  - Пацієнти з інфекцією генотипу 1 з РВВ на 12 тижні повинні продовжувати лікування впродовж 48 тижнів. Пацієнти, позитивні на РНК ВГС впродовж 24 тижнів, повинні припинити лікування.
- В** Після поінформованого обговорення неліковані пацієнти з інфекцією генотипу 1 та:
- з мінімальним або нульовим фіброзом
  - з низьким вірусним навантаженням (менше 400 000 МО/мл)
  - ті, хто досяг ШВВ після попереднього лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси впродовж чотирьох тижнів, може розглядатися на 24-тижневе лікування без додавання ІІ.



## «An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)»:

### Рекомендації:

1. Оптимальна терапія для генотипу 1 ХГС включає використання БЦП або ТЛП в комбінації з Пег-ІФН- $\alpha$  і РБВ (Клас 1, рівень А).
2. БЦП та ТЛП не повинні використовуватися без Пег-ІФН- $\alpha$  і РБВ (Клас 1, рівень А).

## «An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»:

### ПАЦІЄНТИ З ВГС ГЕНОТИПУ 1, ЯКІ РАНІШЕ НЕ ОТРИМУВАЛИ ЛІКУВАННЯ (ТАБЛИЦЯ 4)

#### Безінтерферонові схеми

**СОФ/ЛЕД:** Нуклеотидний інгібітор полімерази СОФ (400 мг) був скомбінований з інгібітором NS5A ЛЕД (90 мг) в одній таблетці (СОФ/ЛЕД) для прийому раз на добу. Цю комбінацію оцінювали у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, у відкритих дослідженнях третьої фази ION-1 (8) і ION-3 (10) з первинною кінцевою точкою – показником СВВ12. В дослідженні ION-1, яке включало пацієнтів з компенсованим цирозом печінки (16%), учасникам було рандомно призначено 12 або 24 тижні застосування СОФ/ ЛЕД з чи без РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла (8). Серед пацієнтів, які отримували СОФ/ЛЕД протягом 12 тижнів, показник СВВ12 дорівнював 97% (211 з 217) та 99% (211 з 214) у тих, хто приймав та не приймав РБВ, відповідно. В групах 24-тижневого лікування показник СВВ12 становив 99% (215 з 217) у пацієнтів, які отримували РБВ, порівняно з 98% (212 з 217) пацієнтів, які отримували СОФ/ЛЕД окремо. Не було відзначено статистично значущих відмінностей між групами лікування або характеристиками попереднього лікування, які були б предикторами відповіді. Серед 136 пацієнтів з цирозом печінки показник СВВ12 варіював у діапазоні від 94% до 100%, при цьому не спостерігалось відмінностей між групами лікування протягом 12 та 24 тижнів або з чи без РБВ. Генотип ІL28В не був предиктором відповіді, показник СВВ12 варіював у діапазоні від 97% до 99% серед пацієнтів з несприятливим не-СС генотипом. Тільки в одного пацієнта на терапії спостерігався вірусологічний прорив, а у двох пацієнтів виник рецидив. Всі три пацієнти мали NS5A-резистентність, але метод глибокого секвенування не виявив резистентності до СОФ. Хоча більшість пацієнтів скаржилися щонайменше на одне небажане явище, тяжкість 93% з них була слабкою чи помірною, при цьому найчастіше виникали втомлюваність, головний біль, безсоння і нудота. Небажані явища частіше виникали у пацієнтів, яких було рандомізовано для отримання РБВ. В жодного пацієнта, який отримував лише СОФ/ЛЕД, не було відзначено концентрації гемоглобіну <100 г/л.

В дослідженні ION-3 (10) пацієнтам з ВГС генотипу 1 без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування, було рандомно призначено вісім тижнів застосування СОФ/ ЛЕД з чи без РБВ, дозу якого розраховано відносно до маси тіла, або СОФ/ЛЕД окремо протягом 12 тижнів. Серед 215 пацієнтів, яким було рандомно призначене застосування СОФ/ЛЕД протягом восьми тижнів, 202 (94%) досягли СВВ12 порівняно з 201 з 216 (93%), які отримували СОФ/ЛЕД/РБВ протягом восьми тижнів, та 206 з 216 (95%), які отримували СОФ/ЛЕД протягом 12 тижнів. Частота виникнення рецидивів становила 5% (СОФ/ЛЕД) і 4% (СОФ/ЛЕД/РБВ) в групах восьми тижнів лікування та 1% в групі 12 тижнів лікування. Хоча 12-

тижнева схема продемонструвала нижчу частоту рецидивів, лікування всіх пацієнтів протягом додаткових чотирьох тижнів призвело до надмірного лікування більшості осіб. Тому був проведений *post hoc* аналіз вихідного вірусного навантаження з метою виявлення пацієнтів, яким було достатньо восьми тижнів лікування (74). В цьому аналізі пацієнти з рівнем РНК ВГС <6 млн МО/мл продемонстрували частоту виникнення рецидивів 2%, як у 8-тижневій (2 з 123), так і 12-тижневій (2 з 131) групах лікування із застосуванням СОФ/ЛЕД, а показник СВВ12 становив 97% (119 з 123) і 96% (126 з 131) відповідно. Однак серед пацієнтів з базовим вірусним навантаженням  $\geq 6$  млн МО/мл, ті, які отримували лікування протягом тільки восьми тижнів застосування СОФ/ЛЕД, продемонстрували показник рецидивності, що дорівнював 10% (9 з 92), проти тільки 1% (1 з 85) у тих, хто отримував лікування протягом 12 тижнів. Відповідний показник СВВ12 дорівнював 90% (83 з 92) і 94% (80 з 85) відповідно. На підставі цих результатів Міністерство охорони здоров'я Канади і Управління з контролю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) рекомендували застосування 8-тижневої схеми СОФ/ЛЕД у пацієнтів без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування, з базовим рівнем РНК ВГС <6 млн МО/мл та застосування 12-тижневої схеми у пацієнтів з високим вірусним навантаженням (74).

На додаток до базового вірусного навантаження вивчався вплив базових РАШ на відповідь на лікування (10). Хоча 15 з 23 пацієнтів, в яких стався рецидив (65%) при застосуванні СОФ/ЛЕД, мали NS5A-резистентні варіанти, які було виявлено під час рецидиву (присутні на початку дослідження у дев'яти пацієнтів), резистентність до СОФ не було виявлено. Серед 116 пацієнтів (18%) з резистентністю NS5A на початку дослідження, 90% досягли СВВ12, що дозволяє припустити мінімальний вплив базових РАШ NS5A на відповідь на лікування із застосуванням СОФ/ЛЕД.

#### **Рекомендації:**

14. Пацієнтам без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування, та інфіковані ВГС генотипу 1, слід призначати СОФ/ЛЕД протягом восьми тижнів (клас 1, рівень В).
15. Пацієнтам без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування, інфіковані ВГС генотипу 1 та мають початковий рівень РНК ВГС  $\geq 6$  млн МО/мл, слід розглянути можливість подовження курсу терапії СОФ/ЛЕД до 12 тижнів (клас 1, рівень С).
16. Пацієнтам з цирозом печінки, які раніше не отримували лікування, та інфіковані ВГС генотипу 1, слід призначати СОФ/ЛЕД протягом 12 тижнів (клас 1, рівень В).

**ПАР<sub>р</sub>/ОМБ/ДАС ± РБВ:** ІП ПАР приймають разом з малою дозою РТВ (ПАР<sub>р</sub>), що дозволяє застосування один раз на добу. ПАР<sub>р</sub> (150 мг/100 мг) та інгібітор NS5A ОМБ (25 мг) поєднані в одній таблетці, дві такі таблетки приймаються один раз на добу. Прийом цих таблеток комбінується з нуклеозидним інгібітором полімерази ДАС (250 мг) у вигляді однієї таблетки, яку приймають двічі на добу. Плацебо або комбінація трьох ПППД плюс РТВ (під назвою «3D-режим») та РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла, призначались протягом 12 тижнів пацієнтам з ВГС генотипу 1 без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування, у дослідженні третьої фази SAPPHIRE-I (15). Пацієнтам, рандомізованим до призначення плацебо, пізніше було надане активне лікування. З 473 пацієнтів, які почали активну терапію, 455 (96%) досягли СВВ12, що підтверджує явну перевагу перед історичним контролем – потрібною терапією на основі ТЛП в схожій популяції пацієнтів (очікуваний СВВ12 дорівнює 78%). Показник СВВ12 не розрізнявся між пацієнтами з ВГС генотипу 1a (95% [307 з 322]) чи 1b (98% [148 з 151]). Єдиним базовим фактором, що асоціювався з відповіддю, був індекс маси

тіла (ІМТ). У пацієнтів з ожирінням (ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) частота досягнення СВВ12 дорівнювала 91,5%, порівняно з 97% серед пацієнтів з нижчим ІМТ. Не було відзначено різниці у відповіді відповідно до генотипу ІL28В, стадії фіброзу, базового рівня РНК ВГС, етнічної приналежності або модифікації дози РБВ.

Безпеку цієї схеми було оцінено шляхом порівняння з групою пацієнтів, рандомізованим до призначення плацебо (15). Небажані явища частіше виникали у пацієнтів на активному лікуванні (88%); однак, у 73% пацієнтів, які отримували плацебо, також спостерігалось щонайменше одне небажане явище. Тяжкі небажані явища (2.1%), зокрема, ті, що потребували припинення застосування препарату (<1%), траплялися рідко. Найбільш поширеними побічними реакціями були втомлюваність та головний біль, але в групі активного лікування вони виникали не частіше, ніж в групі плацебо. Нудота, свербіж, безсоння, діарея і астенія частіше відзначалися у пацієнтів на активному лікуванні. Підвищення загального білірубину спостерігалися у 2,8% пацієнтів на цій схемі, імовірно, через гемоліз, пов'язаний із РБВ, та інгібування транспортерів білірубину ОАТР1В1 і ОАТР1В3 за участі ПАР<sub>p</sub>. Випадків гепатотоксичності не спостерігалось. Анемія II ступеня (рівень гемоглобіну 80–100 г/л) спостерігалась у 5,8% пацієнтів, які отримували лікування даною схемою, що включала РБВ. У 5,5% пацієнтів дозу РБВ було модифіковано через появу небажаних явищ, що, однак, не вплинуло на частоту досягнення СВВ12 серед цих пацієнтів.

Дослідження 3-ї фази TURQUOISE-II оцінювало застосування схеми ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС + РБВ (12 проти 24 тижнів) у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, які раніше не отримували або отримували лікування (13). Серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування, частота досягнення СВВ12 була подібною в групах 12 та 24 тижнів лікування (94% [81 з 86] проти 95% [70 з 74]) в цілому, а також при аналізі різних підтипів генотипу (генотип 1a: 12 проти 24 тижнів: 92% [59 з 64] проти 93% [52 з 56]; та генотип 1b: 100% як при 12 [22 з 22], так і при 24 тижнях лікування [18 з 18]). Частота досягнення СВВ12 серед пацієнтів TURQUOISE-II, які раніше отримували лікування, обговорюється нижче.

Для оцінки необхідності прийому РБВ разом з ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС було проведено дослідження 3-ї фази PEARL-III і PEARL-IV за участю пацієнтів без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування, з генотипами 1b і 1a відповідно (75). У дослідженні PEARL-III пацієнти з ВГС генотипу 1b були рандомізовані для отримання ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС без РБВ (n=209) або разом з РБВ (n=210) протягом 12 тижнів. Тільки в 3-х з 419 пацієнтів у дослідженні спостерігалась невдача лікування, при цьому частота досягнення СВВ12 становила 99% в обох групах. У дослідженні PEARL-IV з 205 пацієнтів з ВГС генотипу 1a, які були рандомізовані в групу прийому ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС без РБВ протягом 12 тижнів, 185 (90%) досягли СВВ12. Цей показник був значно нижчим, ніж той, що спостерігався у пацієнтів, які отримували лікування ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС + РБВ (97% [97 з 100]), що підкреслює важливість супутнього прийому РБВ у випадку, коли цей режим призначають пацієнтам з ВГС генотипу 1a (75).

#### **Рекомендації:**

17. Пацієнтам, які раніше не отримували лікування та інфіковані ВГС генотипу 1a з цирозом печінки чи без нього, або інфіковані генотипом 1b та мають цироз печінки, слід призначати комбінацію ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС разом з РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів (клас 1, рівень А).

18. Пацієнтам, які раніше не отримували лікування, та інфіковані ВГС генотипу 1b без цирозу печінки слід призначати комбінацію ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС без РБВ протягом 12 тижнів (клас 1, рівень А).

**Коментар робочої групи:** дослідження *TURQUOISE-III* демонструє, що додавання РБВ до схеми ОМБ/ПТВ/р+ДБВ не є необхідним для пацієнтів з компенсованим цирозом печінки та ВГС генотипу 1b. У цьому дослідженні 60 пацієнтів з генотипом 1b та з цирозом печінки стадії А за Чайлд-П'ю, включаючи 55% тих, які раніше безуспішно лікувались із застосуванням Пег-ІФН з РБВ, отримували 3D-режим без РБВ протягом 12 тижнів. Всі 60 пацієнтів закінчили лікування, частота досягнення СВВ<sub>12</sub> склала 100% (95% ДІ, 94,0–100%) [[Feld JJ, Moreno C, Trinh R et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. Journal of Hepatology 2016;64:301–307](#)].

**СОФ та СИМ:** СОФ (400 мг на добу) застосовувався в комбінації з ІІ другого покоління СИМ (150 мг на добу) з чи без РБВ протягом 12 або 24 тижнів у фазі 2 дослідження COSMOS (76). Дослідження було поділено на дві когорти: когорта 1 включала 80 пацієнтів, які попередньо не дали відповідь на лікування, з легкою стадією фіброзу (від F0 до F2), а когорта 2 включала 87 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та пацієнтів, які попередньо не дали відповідь на лікування, з прогресивною стадією фіброзу (F3 та F4). Під час лікування рівень РНК ВГС пригнічувався в усіх пацієнтів, але в шістьох стався рецидив. Загальний показник СВВ<sub>12</sub> становив 92% (154 з 167), при цьому результати в когортах 1 і 2 були схожими (90% [72 з 80] проти 94% [82 з 87] відповідно). Показник СВВ<sub>12</sub> не розрізнявся між групами 12 та 24 тижнів лікування, з чи без РБВ, між пацієнтами, які раніше не отримували лікування, та пацієнтами, які отримували лікування (95% [38 з 40] проти 91% [116 з 127]). Присутність поліморфізму на позиції 80 із заміною К (лізин) на Q (глутамін), під назвою поліморфізм «Q80K», який асоціюється із зниженням активності СИМ та виявляється майже виключно у пацієнтів з ВГС генотипу 1a (див. нижче) (77, 78), не впливала на досягнення СВВ<sub>12</sub> (76). Хоча 4 з 6 пацієнтів, в яких стався рецидив, на початку дослідження мали інфекцію генотипу 1a та поліморфізм Q80K, 88% (51 з 58) пацієнтів з таким поліморфізмом все ж таки досягли СВВ<sub>12</sub>. У цьому невеликому дослідженні така схема добре переносилася, головний біль, втомлюваність і нудота були найбільш поширеними побічними реакціями. Тільки четверо пацієнтів (2%) припинили лікування через появу небажаних явищ. Хоча результати цього дослідження виглядають обнадійливими, враховуючи його невеликий розмір вибірки та доступність інших ефективних та менш дорогих пероральних схем противірусного лікування, слід зважити можливість застосування цієї схеми у якості терапії другої лінії до появи нових даних.

#### **Рекомендація:**

19. Пацієнтам, які раніше не отримували лікування, інфікованим ВГС генотипу 1a чи 1b з цирозом печінки або без нього, слід призначати СОФ (400 мг на добу) та СИМ (150 мг на добу) протягом 12 тижнів без РБВ (клас 1, рівень В).

#### **Схеми, що містять Пег-ІФН**

Враховуючи ефективність та значно покращену переносимість СОФ чи СИМ в комбінації з Пег-ІФН та РБВ порівняно зі схемами на основі ТЛП чи БЦП, ці ІІ першого покоління не мають більше використовуватися за винятком окремих обставин, коли лікування є невідкладним, а доступу до новіших препаратів немає. Застосування БЦП і ТЛП розглядається у редакції цього керівництва від 2012 р. (3).

**СОФ, Пег-ІФН та РБВ:** Застосування СОФ (400 мг на добу) в комбінації з Пег-ІФН та РБВ протягом 12 тижнів у пацієнтів з ВГС генотипів 1, 4, 5 і 6 оцінювалося у неконтрольованому відкритому дослідженні 3-ї фази NEUTRINO (5). Серед пацієнтів з ВГС генотипу 1 показник СВВ12 становив 89% (261 з 292). Хоча більша частина пацієнтів з генотипом 1а досягла СВВ12 порівняно з пацієнтами з генотипом 1b (92% [206 з 225] проти 82% [54 з 66]), ця різниця не була статистично значущою. При проведенні багатофакторного аналізу присутність цирозу печінки та не-СС генотипу ІL28В були єдиними предикторами вірусологічної невдачі. Показник СВВ12 становив 92% (252 з 273) у пацієнтів без цирозу печінки проти 80% (43 з 54) у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки. Показник СВВ12 становив 98% (93 з 95) у пацієнтів з ІL28В СС генотипу порівняно з 87% (202 з 232) у тих з не-СС генотипом. Хоча профіль побічних реакцій був схожим на той, що спостерігався при застосуванні двокомпонентної терапії Пег-ІФН та РБВ, неконтрольований характер дослідження виключив повну оцінку безпеки. Однак тільки 2% пацієнтів припинили лікування через появу небажаних явищ. Серед 28 пацієнтів, у яких стався рецидив (9% когорти), глибоке секвенування не виявило резистентності до СОФ (5).

#### **Рекомендація:**

20. Пацієнтам з ВГС генотипу 1а чи 1b з цирозом печінки або без нього слід призначати СОФ (400 мг на добу) разом з Пег-ІФН плюс РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів (клас 1, рівень В).

**СИМ, Пег-ІФН та РБВ:** У фазі 3 досліджень QUEST-1 і QUEST-2 (6,7), які проводилися у Північній Америці та Європі відповідно, ІІІ другого покоління СИМ (150 мг раз на добу) застосовувався в комбінації з Пег-ІФН та РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла, протягом 12 тижнів з наступними додатковими 12 або 36 тижнями застосування Пег-ІФН плюс РБВ порівняно з Пег-ІФН плюс РБВ протягом 48 тижнів у пацієнтів з ВГС генотипу 1. Пацієнти, яким рандомно призначили трьохкомпонентну терапію, з рівнем РНК ВГС <25 МО/мл на 4-ому тижні та невиявленою РНК ВГС на 12-ому тижні призупинили прийом Пег-ІФН плюс РБВ протягом 12 додаткових тижнів, а потім повністю припинили лікування. Пацієнти, які не відповідали критеріям ранньої відповіді, продовжили прийом Пег-ІФН та РБВ протягом додаткових 36 тижнів (тобто, всього 48 тижнів). Згідно зі зведеними даними цих досліджень показник СВВ12 в групах СИМ/Пег-ІФН/ РБВ дорівнював 80% (419 з 521), що значно вище ніж у пацієнтів, які отримували Пег-ІФН та РБВ окремо (50% [132 з 264]) (6,7). Всього 88% (459 з 521) пацієнтів в групах СИМ/Пег-ІФН/РБВ були підходящими кандидатами на отримання скороченого курсу лікування й 88% (405 з 459) з цих пацієнтів досягли СВВ12. В двох дослідженнях у 12% (62 з 521) пацієнтів, які не були підходящими кандидатами на отримання скороченого курсу лікування, показник СВВ12 становив 32%, незважаючи на 36 додаткових тижнів прийому Пег-ІФН та РБВ. Показник СВВ12 варіював залежно від базової стадії фіброзу, зменшуючись від 84% (317 з 378) у пацієнтів зі стадією фіброзу від F0 до F2 до 60% (29 з 48) у тих з цирозом печінки. Генотип ІL28В також мав важливе значення, при цьому показник СВВ12 дорівнював 95% (144 з 152) у пацієнтів з СС генотипом, які отримували лікування із застосуванням трьохкомпонентної терапії, порівняно з 80% (63 з 79) на схемі Пег-ІФН та РБВ окремо та 75% (275 з 369) у пацієнтів з не-СС генотипом, які отримували трьохкомпонентну терапію, порівняно з 37% (69 з 185) в контрольній групі.

Найважливішим предиктором відповіді була наявність поліморфізму Q80K на початку дослідження (див. вище). Згідно зі зведеними даними цих досліджень (6,7) показник СВВ12 при застосування трьохкомпонентної терапії, що базується на СИМ, становив 58% (49 з 84) у

пацієнтів з генотипом 1a та Q80K; цей результат не відрізнявся від того, що спостерігався в контрольній групі Пег-ІФН та РБВ (52% [23 з 44]). І навпаки, серед пацієнтів з генотипом 1a без Q80K показник СВВ12 становив 84% (138 з 165), результат, схожий на той, що спостерігався у пацієнтів з генотипом 1b (85% [228 з 267]) і значно вищий, ніж той, який було виявлено в контрольних групах (43% [36 з 83] у пацієнтів з генотипом 1a без Q80K та 53% [70 з 133] у пацієнтів з генотипом 1b). В цих дослідженнях поліморфізм Q80K був присутній на початку дослідження у 34% пацієнтів з генотипом 1a та наявними даними секвенування, але тільки в одного з 400 пацієнтів з генотипом 1b (6,7). Частота позитивного результату аналізу на Q80K серед пацієнтів з ВГС генотипу 1a в Канаді дорівнював 47% (79).

СИМ добре переносився в цих дослідженнях (6,7). Згідно зі зведеними даними програми досліджень застосування СИМ (80) основні небажані явища, які частіше спостерігалися у пацієнтів, що отримували СИМ, були висип (головним чином легкого ступеня) у 23% пацієнтів (проти 17% пацієнтів контрольної групи) та фоточутливість у 3,3% (проти 0,5% пацієнтів контрольної групи). Підвищення загального білірубіну, обумовлене інгібуванням біліарних транспортерів та гемолітичною анемією, пов'язаною з РБВ, спостерігалось у 7,9% пацієнтів (проти 2,8% пацієнтів контрольної групи). Слід відзначити, що частота появи анемії була схожою серед пацієнтів, які раніше отримували лікування із застосуванням трьохкомпонентної терапії, що базується на СИМ, порівняно з Пег-ІФН та РБВ окремо.

#### Рекомендації:

21. Пацієнтам, інфікованим ВГС генотипу 1b, та пацієнтам, інфікованим генотипом 1a без поліморфізму Q80K, слід призначати СИМ (150 мг на добу) разом з Пег-ІФН плюс РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів, після чого продовжується прийом Пег-ІФН плюс РБВ протягом додаткових 12 тижнів (клас 1, рівень А).
22. Пацієнти з генотипом 1a повинні пройти тестування на поліморфізм Q80K перед початком терапії із застосуванням СИМ, Пег-ІФН та РБВ. Пацієнти з поліморфізмом Q80K мають отримувати лікування із застосуванням іншої схеми (клас 1, рівень А).
23. Терапія, що модифікується в залежності від відповіді, не має застосовуватись для схеми СИМ, Пег-ІФН + РБВ. Пацієнтам з рівнем РНК ВГС  $\geq 25$  МО/мл на 4-ому тижні або виявленою РНК ВГС на 12-ому тижні слід повністю припинити лікування, враховуючи низьку імовірність досягнення СВВ та необхідність тривалішого прийому Пег-ІФН та РБВ (клас 2b, рівень С).

#### ТАБЛИЦЯ 4

##### Пацієнти, інфіковані вірусом гепатиту С (ВГС) генотипу 1, які раніше не отримували лікування

Популяція	Рекомендовано	Альтернатива (без ІФН)	Альтернатива (містить ІФН)	Не рекомендовано
Генотип 1a, без цирозу печінки	СОФ/ЛЕД × 8–12 тижнів* ПАР <sub>p</sub> /ОМБ/ДАС/РБВ × 12 тижнів	СОФ/СИМ × 12 тижнів	СОФ/Пег-ІФН/РБВ × 12 тижнів СИМ/Пег-ІФН/РБВ × 24 тижнів (якщо	Пег-ІФН/РБВ Пег-ІФН/РБВ/БЦП чи ТЛП СИМ/Пег-ІФН/РБВ × 24 тижнів (якщо

			Q80K-)	Q80K+)
Генотип 1b, без цирозу печінки	СОФ/ЛЕД × 8–12 тижнів* ПАР <sub>p</sub> /ОМБ/ДАС × 12 тижнів	СОФ/СИМ × 12 тижнів	СОФ/Пег- ІФН/РБВ × 12 тижнів СИМ/Пег- ІФН/РБВ × 24 тижнів	Пег-ІФН/РБВ Пег-ІФН/РБВ/БЦП чи ТЛП
Генотип 1a, з цирозом печінки	СОФ/ЛЕД × 12 тижнів ПАР <sub>p</sub> /ОМБ/ДАС/РБВ × 12 тижнів	СОФ/СИМ × 12 тижнів	СОФ/Пег- ІФН/РБВ × 12 тижнів СИМ/Пег- ІФН/РБВ × 24– 48 тижнів (якщо Q80K-)	Пег-ІФН/РБВ Пег-ІФН/РБВ/БЦП чи ТЛП СИМ/Пег- ІФН/РБВ × 24 тижнів (якщо Q80K+)
Генотип 1b, з цирозом печінки	СОФ/ЛЕД × 12 тижнів ПАР <sub>p</sub> /ОМБ/ДАС/РБВ × 12 тижнів	СОФ/СИМ × 12 тижнів	СОФ/Пег- ІФН/РБВ × 12 тижнів СИМ/Пег- ІФН/РБВ × 24 тижнів	Пег-ІФН/РБВ Пег-ІФН/РБВ/БЦП чи ТЛП

\*Пацієнтам з ВГС генотипу 1a чи 1b без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування, призначають СОФ/ЛЕД (СОФ 400 мг/ЛЕД 90 мг) один раз на добу (одна таблетка) протягом восьми тижнів. Розгляньте застосування схеми протягом 12 тижнів, якщо базовий рівень РНК ВГС  $\geq 6$  млн МО/мл.

«+» – позитивний результат; «-» – негативний результат; БЦП – боцепревір; ДАС – дасабувір (250 мг) одна таблетка двічі на добу; ІФН – інтерферон; Пег-ІФН – Пег-ІФН- $\alpha$ -2a (180 мкг/тиждень підшкірно) чи Пег-ІФН- $\alpha$ -2b (1,5 мкг/кг/тиждень); ПАР<sub>p</sub>/ОМБ – паритапревір (150 мг)/ РТВ (100 мг)/омбітасвір (25 мг) дві таблетки один раз на добу; Q80K – асоційований з резистентністю до СИМ варіант позиції 80; РБВ – рибавірин (дозу якого розраховано відносно до маси тіла: 1000 мг на добу, якщо маса тіла <75 кг; 1200 мг на добу, якщо маса тіла  $\geq 75$  кг); СИМ – симепревір (150 мг один раз на добу); СОФ – софосбувір (400 мг один раз на добу); ТЛП – телапревір.

### ПАЦІЄНТИ З ВГС ГЕНОТИПУ 1, ЯКІ РАНІШЕ ОТРИМУВАЛИ ЛІКУВАННЯ (ТАБЛИЦЯ 5)

#### Безінтерферонові схеми

Пацієнтів, які зазнали невдачі при застосуванні терапії на основі ІФН, слід розподіляти на тих, в кого стався рецидив (невиявлюваний рівень РНК ВГС протягом лікування з повторною появою РНК ВГС протягом шести місяців після припинення лікування), тих, хто дав часткову відповідь (зниження рівня РНК ВГС щонайменше на  $2 \log_{10}$  МО/мл без досягнення невиявлюваного рівня РНК ВГС під час терапії) або тими, хто дав нульову відповідь на лікування (зниження рівня РНК ВГС на  $< 2 \log_{10}$  МО/мл під час терапії; або прорив [підвищення рівня РНК ВГС на  $> 1 \log_{10}$  МО/мл порівняно з найнижчою точкою, незважаючи на триваючу противірусну терапію]) (3).

Пацієнтів з невідомою попередньою відповіддю слід лікувати як пацієнтів з нуль-відповіддю. Як і пацієнти, які раніше не отримували лікування, всі пацієнти з ВГС генотипу 1, які раніше отримували лікування, скоріше отримають користь від застосування пероральних ПППД, ніж ввід схем, що містять ІФН, оскільки ці пацієнти, за виключенням тих, в кого стався рецидив, продемонстрували погану відповідь на ІФН.

**СОФ/ЛЕД:** Схема із прийомом однієї таблетки СОФ/ЛЕД оцінювалася у пацієнтів, які раніше отримували лікування, у дослідженні 3-ї фази ION-2 (9). Дослідження включало тих, в кого стався рецидив (56%), і тих, хто не дав відповідь (44%), включаючи пацієнтів, з невдачею подвійної терапії Пег-ІФН/РБВ (48%) або її комбінації з ПП (52%). Пацієнтам було рандомно призначене отримання 12 або 24 тижнів лікування з чи без РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла. Показник СВВ12 становив 94% (102 з 109) у пацієнтів, які отримали 12 тижнів СОФ/ЛЕД, та 96% (107 з 111) у тих, хто також отримував РБВ. Показник СВВ12 у пацієнтів, які отримали 24 тижнів СОФ/ЛЕД, становив 99% (218 з 220) незалежно від того, чи отримували пацієнти також і РБВ. Рецидив стався у 4-6% пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 тижнів, і в жодного з тих, хто отримував лікування протягом 24 тижнів. Показник СВВ12 у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки (20% з кожної групи лікування), які отримували СОФ/ЛЕД протягом 12 тижнів окремо, дорівнював 86% (19 з 22) порівняно з 82% (18 з 22) тих, хто також отримував і РБВ. У пацієнтів з цирозом печінки, які отримували лікування протягом 24 тижнів (з чи без РБВ), показник СВВ12 становив 100% (44 з 44). У пацієнтів з цирозом печінки не було виявлено предикторів рецидиву ані на початку дослідження, ані в процесі лікування. Не було відзначено відмінностей у показнику СВВ12 згідно з отриманням РБВ, попереднім противірусним лікуванням (Пег-ІФН/РБВ проти Пег-ІФН/РБВ плюс ПП) або відповіддю на попереднє лікування (рецидив проти відсутності відповіді). Серед 62 пацієнтів (14%) з виявленою NS5A-резистентністю на початку дослідження 55 (89%) досягли СВВ12. Всі 11 пацієнтів, в яких стався рецидив, мали виявлену NS5A-резистентність під час рецидиву, але СОФ-асоційовану резистентність не було виявлено. Серед пацієнтів, які раніше отримували лікування із застосуванням ПП, 71% мали NS3/4A резистентність на початку дослідження й 98% з цих пацієнтів досягли СВВ12 (9). Переносимість СОФ/ЛЕД була схожою з тією, яка спостерігалася у дослідженнях ION-1 і ION-3 (див. вище) (8,10); більша кількість небажаних явищ була відзначена у пацієнтів, які раніше отримували лікування разом з РБВ.

На підставі високого показника відповіді, який спостерігався у дослідженні ION-2 серед пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, які зазнали невдачі попереднього лікування, що отримували лікування протягом 24 та 12 тижнів, Міністерство охорони здоров'я Канади та FDA рекомендували застосування 24-тижневої схеми СОФ/ЛЕД в цій підгрупі пацієнтів. Однак наступне, значно більше рандомізоване дослідження у Франції (дослідження SIRIUS) (81) дозволило припустити, що 12-тижнева схема СОФ/ЛЕД плюс РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла, настільки ж ефективна, як і 24-тижнева схема СОФ/ЛЕД у пацієнтів з цирозом печінки, які не дали відповідь ані на Пег-ІФН/РБВ, ані на трьохкомпонентну терапію, що включала ПП. 74 з 77 пацієнтів (96%), яким було рандомно призначене застосування СОФ/ЛЕД/РБВ протягом 12 тижнів, досягли СВВ12 (4% показник рецидивності) порівняно з 75 з 77 пацієнтів (97%), яким було рандомно призначене застосування СОФ/ЛЕД окремо протягом 24 тижнів (3% показник рецидивності). Окрім того, аналіз зведених даних дослідження SIRIUS дослідження та шести інших досліджень у фазі 2 і 3, який включав 352 пацієнтів з цирозом печінки, які отримували лікування, (82), 12 тижнів прийому СОФ/ЛЕД/РБВ призвели до



отримання показника СВВ12, схожого на той, що спостерігався при застосуванні СОФ/ЛЕД окремо протягом 24 тижнів (96% проти 98%).

#### **Рекомендації:**

24. Пацієнтам з ВГС генотипу 1 без цирозу печінки, які зазнали невдачі попереднього лікування із застосуванням Пег-ІФН та РБВ з чи без ІІ, слід призначати СОФ/ЛЕД без РБВ протягом 12 тижнів (клас 1, рівень В).

25. Пацієнтам з генотипом 1 з цирозом печінки, які зазнали невдачі попереднього лікування із застосуванням Пег-ІФН та РБВ з чи без ІІ, слід призначати СОФ/ ЛЕД та РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів (клас 1, рівень А).

**ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС та РБВ:** Застосування комбінації ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС разом з РБВ в дозі, залежній від маси тіла, оцінювалося у пацієнтів без цирозу печінки, які раніше отримували лікування, у дослідженні 3-ї фази SAPPHIRE-II (14). Серед 297 пацієнтів, які були рандомізовані для призначення ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС + РБВ протягом 12 тижнів, 286 (96%) досягли СВВ12. Не було виявлено жодних факторів, які б могли бути предикторами відповіді до початку або в ході лікування. Частота досягнення СВВ12 була схожою серед пацієнтів з генотипом 1a (96% [166 з 173]) та 1b (97% [119 з 123]) і не відрізнялась між пацієнтами з рецидивом (95% [82 з 86]), частковою відповіддю (100% [65 з 65]), та нуль-відповіддю (95% [139 з 146]) на попереднє лікування. РАШ до одного чи більше з трьох ПППД в схемі були виявлені у п'яти з семи пацієнтів з рецидивом після лікування (14).

У дослідженні TURQUOISE-II (13) застосування схеми ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС + РБВ протягом 12 або 24 тижнів оцінювалося у 380 пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, з яких 58% зазнали невдачі попереднього лікування Пег-ІФН та РБВ. Серед пацієнтів з генотипом 1b частота досягнення СВВ12 становила 99% (67 з 68) після 12 тижнів терапії та 100% (51 з 51) після 24 тижнів. Показник відповіді не відрізнявся в залежності від тривалості лікування чи історії попереднього лікування. У пацієнтів з інфекцією генотипу 1a частота досягнення СВВ12 становила 89% (124 з 140) після 12-тижневої та 94% (114 з 121) після 24-тижневої терапії; ця різниця не була статистично значущою. Не було відзначено різниці між 12- та 24-тижневою групами дослідження серед пацієнтів з генотипом 1a з цирозом печінки, які раніше не отримували лікування (для 12 та 24 тижнів, відповідно 92% [59 з 64] та 93% [52 з 56]), які мали рецидив (93% [14 з 15] та 100% [13 з 13], відповідно) або мали часткову відповідь (100% [11 з 11] та 100% [10 з 10], відповідно). Проте, серед пацієнтів з генотипом 1a з нуль-відповіддю на попереднє лікування, 24-тижнева група продемонструвала кращий результат, ніж 12-тижнева група (93% [39 з 42] та 80% [40 з 50], відповідно) (13).

Для визначення важливості застосування РБВ у пацієнтів з ВГС генотипу 1b без цирозу печінки, які раніше отримували лікування, у дослідженні PEARL-II пацієнтів було рандомізовано до груп прийому ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС з РБВ або без нього протягом 12 тижнів (83). Всі 91 пацієнтів (100%), які отримували лише ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС, досягли СВВ12 порівняно з 97% (85 з 88) тих, що були рандомізовані до супутнього призначення РБВ.

Очікується часткове співпадання РАШ після застосування схем лікування, що базуються на ІІ. Оскільки схема ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС містить ІІ і для таких пацієнтів наявні інші схеми з підтвердженою активністю (тобто, СОФ/ЛЕД) (9), цю схему не слід застосовувати у пацієнтів, які зазнали невдачі з іншим ІІ (наприклад, ТЛІ, БЦІ або СИМ).

#### **Рекомендації:**

26. Пацієнтам без цирозу печінки, які раніше отримували лікування та інфіковані ВГС генотипу 1a, слід призначати комбінацію ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС разом з РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів (клас 1, рівень А).

27. Пацієнтам без цирозу печінки, які раніше отримували лікування та інфіковані ВГС генотипу 1b, слід призначати комбінацію ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС без РБВ протягом 12 тижнів (клас 1, рівень А).

28. Пацієнтам з цирозом печінки, інфікованим генотипом 1a, з нуль-відповіддю на попереднє лікування Пег-ІФН та РБВ, слід призначати комбінацію ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС разом з РБВ протягом 24 тижнів (клас 1, рівень В).

29. Пацієнтам, які зазнали невдачі попереднього лікування з застосуванням іншого ІІ, не слід призначати комбінацію ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС через можливу перехресну резистентність з ПАР (клас 2b, рівень С).

### ТАБЛИЦЯ 5

#### Пацієнти з гепатитом С (ВГС) генотипу 1, які раніше отримували лікування

Популяція	Рекомендовано	Альтернатива (без ІФН)	Альтернатива (містить ІФН)	Не рекомендовано
Генотип 1a, без цирозу печінки	СОФ/ЛЕД ×12 тижнів ПАР <sub>p</sub> /ОМБ/ДАС/РБВ ×12 тиж.	СОФ/СИМ 12 тижнів <sup>†</sup>	× СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів СИМ/Пег-ІФН/РБВ ×24–48 тижнів (якщо Q80K–) <sup>†‡</sup>	Пег-ІФН/РБВ 12 Пег-ІФН/РБВ/БЦП чи ТЛП СИМ/Пег-ІФН/РБВ (якщо Q80K+)
Генотип 1b, без цирозу печінки	СОФ/ЛЕД ×12 тижнів ПАР <sub>p</sub> /ОМБ/ДАС ×12 тижнів	СОФ/СИМ 12 тижнів <sup>†</sup>	× СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів СИМ/Пег-ІФН/РБВ ×24–48 тижнів <sup>†,‡</sup>	Пег-ІФН/РБВ 12 Пег-ІФН/РБВ/БЦП чи ТЛП
Генотип 1a, з цирозом печінки	СОФ/ЛЕД/РБВ ×12 тижнів ПАР <sub>p</sub> /ОМБ/ДАС/РБВ ×12–24 тиж <sup>*</sup>	СОФ/ЛЕД ×24 тижні СОФ/СИМ 12 тижнів <sup>†</sup>	× СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів СИМ/Пег-ІФН/РБВ ×24–48 тижнів (якщо Q80K–) <sup>†‡</sup>	Пег-ІФН/РБВ 12 Пег-ІФН/РБВ/БЦП чи ТЛП СИМ/Пег-ІФН/РБВ за наявності (якщо Q80K+)
Генотип 1b, з цирозом печінки	СОФ/ЛЕД/РБВ ×12 тижнів ПАР <sub>p</sub> /ОМБ/ДАС/РБВ ×12 тижнів	СОФ/ЛЕД ×24 тижні СОФ/СИМ 12 тижнів <sup>†</sup>	× СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів СИМ/Пег-	Пег-ІФН/РБВ 12 Пег-ІФН/РБВ/БЦП чи ТЛП

\*Пацієнти з ВГС генотипу 1a, цирозом печінки та попередньою нуль-відповіддю повинні отримувати 24 тижні ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС/РБВ, якщо їм призначається ця схема. Пацієнти з генотипом 1 та цирозом печінки, в яких спостерігався рецидив або часткова відповідь, можуть отримувати схему ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС/РБВ протягом 12 тижнів;

<sup>†</sup>Схеми, що містять симепревір (СИМ) не повинні призначатись пацієнтам, які зазнали невдачі попереднього лікування із застосуванням інгібітору протеази;

<sup>‡</sup> Пацієнтам з нуль-відповіддю на попереднє лікування та генотипом 1a чи 1b не слід призначати СИМ/ Пег-ІФН-α-2a чи Пег-ІФН-α-2b/РБВ незалежно від присутності чи відсутності цирозу печінки. Тим, в кого стався рецидив, слід призначати лікування загальною тривалістю 24 тижнів (12 тижнів з СИМ/Пег-ІФН/РБВ з наступним отриманням 12 тижнів Пег-ІФН/РБВ), якщо РНК ВГС <25 МО/мл на 4-ому тижні та не визначається на 12-ому тижні лікування. В іншому випадку лікування має бути припинене повністю. Пацієнти з частковою відповіддю мають отримувати лікування загальною тривалістю 48 тижнів (12 тижнів з СИМ/Пег-ІФН/РБВ з наступним отриманням 36 тижнів Пег-ІФН/РБВ), якщо РНК ВГС <25 МО/мл на 4-ому тижні та не визначається на 12-ому та 24-ому тижні; в іншому випадку лікування має бути припинене повністю.

+ позитивний результат; – негативний результат; БЦП – боцепревір; ДАС: 250 мг одна таблетка двічі на добу; ІФН – інтерферон; Пег-ІФН – Пег-ІФН-α-2a (180 мкг/тиждень підшкірно) чи Пег-ІФН-α-2b (1,5 мкг/кг/тиждень); ПАР<sub>p</sub>/ОМБ: 150 мг/100 мг/25 мг, дві таблетки один раз на добу; Q80K – асоційований з резистентністю до СИМ варіант позиції 80; РБВ, дозу якого розраховано відповідно до маси тіла: 1000 мг на добу, якщо маса тіла <75 кг; 1200 мг на добу, якщо маса тіла ≥75 кг; СИМ: 150 мг один раз на добу; СОФ – софосбувір (400 мг один раз на добу); СОФ/ЛЕД – СОФ 400 мг/ ЛЕД 90 мг один раз на добу (одна таблетка); ТЛП – телапревір

**СОФ та СИМ:** Як було описано вище, застосування СОФ (400 мг на добу) в комбінації з ІІ СИМ (150 мг на добу) з чи без РБВ протягом 12 або 24 тижнів оцінювалося у фазі 2 дослідження COSMOS (76). Когорта 1 включала 80 пацієнтів, які попередньо не дали відповідь на лікування, з легкою стадією фіброзу (від F0 до F2), а когорта 2 включала 47 пацієнтів, які попередньо не дали відповідь на лікування, (плюс 40 пацієнтів, які раніше не отримували лікування) з прогресивною стадією фіброзу (F3 і F4). Загалом 116 з 127 пацієнтів, які попередньо не дали відповідь на лікування (91%), досягли показника СВВ12, який суттєво не відрізнявся від того, що спостерігався серед піддослідних, які раніше не отримували лікування (95% [38 з 40]). Показники СВВ12 серед пацієнтів, які попередньо не дали відповідь на лікування, були схожими незалежно від ступеня тяжкості фіброзу (від F0 до F2: 90% [72 з 80] проти F3: 96% [23 з 24] проти F4: 91% [21 з 23]), тривалості лікування або отримання РБВ. Враховуючи очікувану перехресну резистентність між іншими ІІ та СИМ, пацієнти, які попередньо не дали відповідь на ці препарати, були виключені з дослідження (76). Через невеликий розмір вибірки цього дослідження та наявність інших ефективних та менш дорогих схем без ІФН, застосування цієї комбінації слід розглядати у якості варіанта терапії другої лінії до появи нових даних.

**Рекомендації:**

30. Пацієнтам з ВГС генотипу 1a чи 1b з цирозом печінки або без нього, які зазнали невдачі попереднього лікування із застосуванням Пег-ІФН та РБВ, слід призначати СОФ (400 мг на добу) та СИМ (150 мг на добу) без РБВ протягом 12 тижнів (клас 1, рівень В).
31. Комбінація СОФ та СИМ не повинна застосовуватися у пацієнтів, які зазнали невдачі попереднього лікування із застосуванням іншого ПІ (клас 2b, рівень С).

### **Схеми, що містять Пег-ІФН**

Враховуючи ефективність та значно покращену переносимість СОФ чи СИМ в комбінації з Пег-ІФН та РБВ порівняно зі схемами на основі ТЛП чи БЦП, ці ІІ першого покоління не мають більше використовуватися за винятком рідких обставин (див. вище).

**СОФ, Пег-ІФН та РБВ:** Досвід застосування СОФ (400 мг) в комбінації з Пег-ІФН та РБВ у пацієнтів, які не дали відповідь на терапію, що базується на ІФН, обмежений. Однак, Міністерство охорони здоров'я Канади та FDA США затвердили застосування цієї схеми для пацієнтів, які раніше отримували лікування. На основі моделювання FDA спрогнозував частоту досягнення СВВ12 в 78% у пацієнтів, які не дали відповідь на Пег-ІФН та РБВ, за умови застосування СОФ плюс Пег-ІФН/РБВ протягом 12 тижнів. У дослідженні 3-ї фази NEUTRINO на пацієнтах, які раніше не отримували лікування (5), 52 пацієнти з ВГС генотипу 1 мали типові характеристики популяції, що отримувала лікування (тобто, прогресивна стадія фіброзу [F3 та F4], не-СС генотип ІL28В та високе базове вірусне навантаження [ $\geq 800,000$  МО/мл]). Тридцять сім з цих пацієнтів (71%) досягли СВВ12 при застосуванні 12 тижнів СОФ/ Пег-ІФН/РБВ (74). Хоча цю схему також не досліджували на пацієнтах, які не дали відповідь на терапію із застосуванням ІІ, відсутність перехресної резистентності між ІІ та СОФ діє можливість припустити, що ці пацієнти мають дати таку ж відповідь, що і ті, які не дали відповідь на лікування із застосуванням Пег-ІФН/РБВ окремо.

#### **Рекомендація:**

32. Пацієнтам з ВГС генотипу 1a чи 1b з цирозом печінки або без нього, які зазнали невдачі попереднього лікування із застосуванням Пег-ІФН та РБВ з чи без ІІ, слід призначити СОФ (400 мг на добу) з Пег-ІФН + РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів (клас 2b, рівень С).

**СИМ, Пег-ІФН та РБВ:** Застосування СИМ (150 мг на добу) оцінювалося в комбінації з Пег-ІФН та РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла, протягом 12 тижнів з наступним застосуванням Пег-ІФН та РБВ протягом 12-36 тижнів у пацієнтів з ВГС генотипу 1, які не дали відповідь на ІФН в двох дослідженнях. Фаза 3 дослідження PROMISE (84) включала тих, в кого стався рецидив, тоді як фаза 2b дослідження ASPIRE (85) також включала пацієнтів, які попередньо дали часткову відповідь, та пацієнтів, які попередньо не дали відповідь на лікування. У дослідженні PROMISE (84) оцінювався підхід терапії, що модифікується залежно від вираженості відповіді, ідентичний тому, що використовувався у пацієнтів, які раніше не отримували лікування (див. вище). Лікування із застосуванням трьохкомпонентної терапії було більш ефективним, ніж застосування двокомпонентної терапії Пег-ІФН та РБВ (СВВ12: 79% [206 з 260] проти 36% [48 з 133]) у пацієнтів, в яких стався рецидив. Більшість пацієнтів, які отримували СИМ (93% [241 з 260]), були зареєстровані для отримання скороченого лікування від 48 до 24 тижнів й 83% з цих пацієнтів (200 з 241) досягли СВВ12. У пацієнтів з невиявленим рівнем РНК ВГС на 4-ому тижні (77% когорти) показник СВВ12 становив 87% (173/200) порівняно з 60% у тих з рівнем РНК ВГС  $< 25$  МО/мл, але невиявленою РНК ВГС на 4-ому тижні. Серед пацієнтів, які не були обрані для скороченої терапії, показник СВВ12 становив 40% (6 з 15), не зважаючи на 48 тижнів лікування. З 39 пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, яким було рандомно призначене отримання трьохкомпонентної терапії, 29 (74%) досягли СВВ12 порівняно з 5 з 19 (26%) в контрольній групі. У піддослідних, які раніше не отримували лікування, з досліджень QUEST-1 і QUEST-2 (6,7) пацієнти з ВГС генотипу 1a та мутацією Q80K на початку дослідження не отримали користь від прийому СИМ (показник

СВВ12 в групах СИМ та плацебо: 47% [14 з 30] проти 30% [6 з 20] відповідно). РАШ, схожі на ті, які були відзначені при застосування ТЛП та БЦП, виникли у більшості пацієнтів (90%), які не досягли СВВ12 в групі застосування СИМ (84).

У фазі 2b дослідження ASPIRE (85) 462 пацієнтам, які не дали відповідь на Пег-ІФН/РБВ (40% тих, в кого стався рецидив, 35% пацієнтів, які дали часткову відповідь і 25% пацієнтів, які попередньо не дали відповідь на лікування,) було рандомно призначене отримання СИМ (100 мг чи 150 мг або плацебо) протягом 12, 24 або 48 тижнів в комбінації з Пег-ІФН та РБВ протягом 48 тижнів. У пацієнтів, які раніше отримували лікування із застосуванням СИМ в дозі 150 мг на добу протягом 12 тижнів, показник СВВ24 становив 77% (20 з 26) у тих, в кого стався рецидив, 65% (15 з 23) у пацієнтів, які дали часткову відповідь, та 44% (8 з 18) у пацієнтів, які попередньо не дали відповідь на лікування; всі результати переважають ті, отримані в контрольній групі (37%, 19% і 9% відповідно). Серед пацієнтів з цирозом печінки, які попередньо не дали відповідь на лікування (в усіх групах прийому СИМ в дозі 150 мг), 31% (4 з 13) досягли СВВ24 з СИМ порівняно з 0 з двох пацієнтів, які раніше отримували лікування із застосуванням Пег-ІФН та РБВ.

#### **Рекомендації:**

33. Пацієнтам з ВГС генотипу 1b чи генотипу 1a без поліморфізму Q80K, в яких стався рецидив після застосування Пег-ІФН та РБВ, слід призначати СИМ (150 мг на добу) разом з Пег-ІФН та РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів, після чого приймаються лише Пег-ІФН + РБВ протягом додаткових 12 тижнів. Лікування слід припинити повністю у пацієнтів з рівнем РНК ВГС >25 МО/мл на 4-ому тижні чи виявленою РНК ВГС на 12-ому тижні лікування (клас 1, рівень А).
34. У пацієнтів, які попередньо дали часткову відповідь або нуль-відповідь, слід розглянути можливість застосування альтернативних схем, враховуючи низьку імовірність досягнення СВВ та потребу в довготривалому прийомі Пег-ІФН та РБВ при застосуванні цієї схеми (клас 2b, рівень В).

### **«EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015»:**

#### **Лікування ХГС, в тому числі пацієнтів без цирозу і пацієнтів з компенсованим цирозом (клас А)**

Починаючи з 2015 року, пацієнти, які попередньо не отримували лікування, та пацієнти, які отримували лікування, з компенсованою та декомпенсованою хворобою печінки отримають користь від широкого вибору комбінацій лікарських засобів. Показання будуть залежати від генотипу ВГС/підтипу, тяжкості хвороби та/чи результатів попереднього лікування. Не дивлячись на відповідні витрати щодо цих варіантів лікування, безінтерферонові схеми лікування є найкращими варіантами, коли вони доступні, через їх вірусологічну ефективність, простоту використання та переносимість. Показання такі ж, як для пацієнтів з ВГС-моноінфекцією, так і для ВІЛ-інфікованих. Тим не менше, може знадобитися зміна лікування чи корекція дозування в зв'язку із останніми медикаментозними взаємодіями.

## Рекомендації

- Показання для лікування ВГС у осіб з коінфекцією ВГС/ВІЛ ідентичні тим, що і у пацієнтів з ВГС-моноінфекцією (A1)
- Не дивлячись на відповідні витрати цих варіантів, безінтерферонові варіанти – це найкращі варіанти, при їх доступності, у пацієнтів з ВГС-моноінфекцією, у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ без цирозу чи з компенсованим (Чайлд-П'ю А) чи декомпенсованим (Чайлд-П'ю В чи С) цирозом, оскільки вони вірусологічно ефективні, прості у використанні та легко переносяться (A1)
- Ці ж безінтерферонові схеми можуть використовуватися у ВІЛ-інфікованих, а також у пацієнтів не інфікованих ВІЛ, оскільки вірусологічні результати лікування ідентичні (A1)

Для кожного генотипу нижче наводяться доступні опції, а потім коротко викладені дані, доступні для даної опції, а в таблицях 5 та 6 наводиться коротка характеристика.

### Лікування інфекції ВГС генотипу 1

Шість варіантів лікування доступні в 2015 році для пацієнтів, інфікованих генотипом 1, в тому числі дві інтерферонвмісних схеми лікування та чотири безінтерферонові схеми лікування. Комбінацію СОФ та РБВ не слід використовувати у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1. У випадку, коли жоден із запропонованих варіантів не доступний, подвійна комбінація Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ або потрійна комбінація Пег-ІФН- $\alpha$ , РБВ а також ТЛП чи БЦП, залишаються прийнятними для окремих пацієнтів. Імовірно ці схеми будуть працювати, доки нові ПППД не стануть доступними та дешевими; дивіться попередні Клінічні настанови EASL [5, 24].

### *Інтерферонвмісні схеми*

#### *Генотип 1, інтерферонвмісний варіант 1*

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 1, можна лікувати щотижневою комбінацією Пег-ІФН- $\alpha$ , щоденною дозою РБВ в залежності від маси тіла пацієнта (1000 чи 1200 мг у пацієнтів з масою тіла <75 кг чи  $\geq$ 75 кг відповідно) та щоденно СОФ (400 мг) впродовж 12 тижнів (A1)

### **Генотип 1, інтерферонвмісний варіант 2**

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 1, можна лікувати щотижневою комбінацією Пег-ІФН- $\alpha$ , щоденною дозою РБВ в залежності від маси тіла пацієнта (1000 чи 1200 мг у пацієнтів з масою тіла <75 мг чи  $\geq$ 75 кг відповідно) і щоденною дозою СИМ (150мг) (A1)
- Ця комбінація не рекомендується для пацієнтів, інфікованих підтипом 1a, які мають визначене заміщення Q80K в послідовностях протеази NS3 на вихідному рівні, за оцінкою популяційного секвенування (аналіз прямого секвенування) (A1)
- СИМ слід приймати впродовж 12 тижнів в поєднанні з Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ. Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ необхідно призначати окремо ще 12 тижнів (загальна тривалість лікування 24 тижні) пацієнтам, які попередньо не отримували лікування, і пацієнтам з попереднім рецидивом, в тому числі хворих цирозом печінки, а також ще 36 тижнів (загальна тривалість лікування 48 тижнів) пацієнтам з попередньою частковою та нульовою відповіддю, в тому числі хворих цирозом печінки (B1)
- Рівні РНК ВГС необхідно контролювати відносно реакції на лікування. Лікування слід припинити, якщо рівень РНК ВГС досягає 25 МО/мл і більше на 4-й, 12-й чи 24-й тиждень (A2)

### **Безінтерферонові варіанти**

#### **Генотип 1, безінтерфероновий варіант 1**

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, можна лікувати безінтерфероною комбінацією з фіксованою дозою СОФ (400 мг) та ЛЕД (90 мг) по одній таблетці один раз на день (A1)
- Пацієнтів без цирозу, в тому числі тих, які попередньо не отримували лікування, і тих, які пройшли лікування, необхідно лікувати цією комбінацією фіксованих доз впродовж 12 тижнів без РБВ (A1)
- Лікування може бути скорочено до 8 тижнів у пацієнтів, які попередньо не отримували лікування, без цирозу, якщо їхній вихідний рівень РНК ВГС нижче 6 млн (6,8  $\log_{10}$ ) МО/мл. При цьому необхідно дотримуватися обережності, особливо у пацієнтів з фіброзом F3, з урахуванням очікування майбутніх даних щодо точності рівнів РНК ВГС, детермінованих цим діапазоном значень, та практичного підтвердження того, що 8 тижнів лікування достатньо для досягнення високої СВВ (B1)
- Пацієнтів з компенсованим цирозом, в тому числі тих, які не отримували попереднього лікування, і тих, які отримували лікування, необхідно лікувати цією комбінацією фіксованих доз РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або  $\geq$ 75 кг відповідно) щоденно впродовж 12-ти тижнів (A1)
- Пацієнтам з компенсованим цирозом печінки з протипоказаннями чи поганою переносимістю РБВ слід вводити комбінацію з фіксованою дозою СОФ та ЛЕД впродовж 24-х тижнів без РБВ (B1)
- Лікування комбінацією фіксованих доз СОФ та ЛЕД з РБВ може бути продовжено до 24-х тижнів у тих з компенсованим цирозом, хто пройшов лікування, і має негативний прогноз щодо відповіді, наприклад, кількість тромбоцитів <75 $\times$ 10<sup>3</sup>/мкл (B2)



**Генотип 1, безінтерфероновий варіант 2**

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, можна лікувати за допомогою безінтерферонової схеми, що включає комбінацію фіксованих доз ОМБ (75 мг), ПАР (12,5 мг) та РТВ (50 мг) в одній таблетці (дві таблетки один раз на день під час їди) та ДАС (250 мг) (одна таблетка два рази на день) (**A1**)
- Пацієнти, інфіковані підтипом 1b, без цирозу повинні отримувати цю комбінацію без РБВ впродовж 12-ти тижнів (**A1**)
- Пацієнти, інфіковані підтипом 1b, з цирозом повинні отримувати цю комбінацію впродовж 12-ти тижнів щоденно з РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або ≥75 кг відповідно) (**A1**)
- Пацієнти, інфіковані підтипом 1a, без цирозу повинні отримувати цю комбінацію впродовж 12-ти тижнів щоденно з РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або ≥75 кг відповідно) (**A1**)
- Пацієнти, інфіковані підтипом 1a, з цирозом повинні отримувати цю комбінацію впродовж 24-х тижнів щоденно з РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або ≥75 кг відповідно) (**A1**)

**Генотип 1, безінтерфероновий варіант 3**

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, можна лікувати за допомогою безінтерферонової комбінації щоденною дозою СОФ (400 мг) та щоденною дозою СИМ (150 мг) впродовж 12-ти тижнів (**A1**)
- На основі даних інших безінтерферонових комбінацій, додавання щоденної дози РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або ≥75 кг відповідно) рекомендується пацієнтам з цирозом печінки (**B1**)
- Для пацієнтів з цирозом печінки та протипоказаннями до використання РБВ, необхідно розглядати продовження лікування до 24-х тижнів (**B1**)

**Генотип 1, безінтерфероновий варіант 4**

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 1, можна лікувати за допомогою безінтерферонової комбінації щоденної дози СОФ (400 мг) та щоденної дози ДАК (60 мг) впродовж 12-ти тижнів (**A1**)
- На підставі даних інших безінтерферонових комбінацій, додавання щоденної дози РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або ≥75 кг відповідно) рекомендується пацієнтам з цирозом печінки (**B1**)
- Для пацієнтів з цирозом печінки та протипоказаннями до використання РБВ необхідно розглянути продовження лікування до 24-х тижнів (**B1**)

**Таблиця 5. Рекомендації щодо лікування ВГС моноінфекції або коінфекції ВГС/ВІЛ пацієнтів з ХГС без цирозу печінки, включаючи тих, хто попередньо не отримував лікування, та тих, кому не допомогло попереднє лікування на основі Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ.**

Пацієнти	Пег-ІФН- $\alpha$ , РБВ та СОФ	Пег-ІФН- $\alpha$ , РБВ та СИМ	СОФ та РБВ	СОФ та ЛЕД	ПАРр, ОМБ та ДСБ	Посилений ПАРр та ОМБ	СОФ та СИМ	СОФ та ДАК
Генотип 1a	12 тиж.	12 тижнів (для тих, хто попередньо не отримував лікування, або для тих, у кого розвинувся рецидив) чи 24 тижні (пацієнти з частковою чи нульовою відповіддю)	Ні	8–12 тижнів без РБВ	12 тижнів з РБВ 12 тижнів без РБВ	Ні	12 тижнів без РБВ	12 тижнів без РБВ
Генотип 1b								
Генотип 2	12 тиж.	Ні	12 тиж.	Ні	Ні	Ні	Ні	12 тижнів без РБВ
Генотип 3	12 тиж.	Ні	24 тиж.	Ні	Ні	Ні	Ні	12 тижнів без РБВ
Генотип 4	12 тиж.	12 тижнів (для тих, хто попередньо не отримував лікування, або для тих, у кого розвинувся рецидив) чи 24 тижні (пацієнти з частковою чи нульовою відповіддю)	Ні	12 тижнів без РБВ	Ні	12 тижнів без РБВ	12 тижнів без РБВ	12 тижнів без РБВ
Генотип 5 або 6	12 тиж.	Ні	Ні	12 тижнів без РБВ	Ні	Ні	Ні	12 тижнів без РБВ

**Таблиця 6. Рекомендації щодо лікування ВГС моноінфекції або коінфекції ВГС/ВІЛ пацієнтів з ХГС з компенсованим (клас А) цирозом печінки, включаючи тих, хто попередньо не отримував лікування, та тих, кому не допомогло попереднє лікування на основі Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ.**

Пацієнти	Пег-ІФН- $\alpha$ , РБВ та СОФ	Пег-ІФН- $\alpha$ , РБВ та СИМ	СОФ та РБВ	СОФ та ЛЕД	ПАР, посилений РТВ, ОМБ та ДАС	Посилений РТВ ПАР та ОМБ	СОФ та СИМ	СОФ та ДАК
Генотип 1a	12 тиж.	12 тижнів (для тих, хто попередньо не отримував лікування, або для тих, у кого розвинувся рецидив) чи 24 тижні (пацієнти з частковою чи нульовою відповіддю)	Ні	12 тижнів з РБВ або 24 тижні без РБВ, або 24 тижні при негативному прогнозі відповіді	24 тижнів з РБВ	Ні	12 тижнів з РБВ або 24 тижні без РБВ	12 тижнів з РБВ або 24 тижні без РБВ
Генотип 1b					12 тижнів з РБВ			
Генотип 2	12 тиж.	Ні	16–20 тиж.	Ні	Ні	Ні	Ні	12 тижнів без РБВ
Генотип 3	12 тиж.	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	24 тижнів з РБВ
Генотип 4	12 тиж.	12 тижнів (для тих, хто попередньо не отримував лікування, або для тих, у кого розвинувся рецидив) чи 24 тижні (пацієнти з частковою чи нульовою відповіддю)	Ні	12 тижнів з РБВ або 24 тижні без РБВ, або 24 тижні з РБВ при негативному прогнозі відповіді	Ні	24 тижнів з РБВ	12 тижнів з РБВ або 24 тижні без РБВ	12 тижнів з РБВ або 24 тижні без РБВ
Генотип 5 або 6	12 тиж.	Ні	Ні		Ні	Ні	Ні	12 тижнів з РБВ або 24 тижні без РБВ

## Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 10.2.3 ГЕНОТИП 2 І 3 І ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ

Оптимальним лікуванням пацієнтів з інфекцією генотипу 2 і 3 є Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси.<sup>7,119,120</sup> В якості первинного результату один метааналіз порівнював показники СВВ у пацієнтів з інфекцією генотипу 2 або 3. Через 24 тижні терапії показники СВВ склали 74% і 69% відповідно, з СШ 1,49 (95% ДІ від 1,23 до 1,80), проте, відсоткова різниця не була значущою ( $p=0,90$ ). У пацієнтів з вищим вірусним навантаженням, показники ШВВ з інфекцією генотипу 2 (75%) відрізнялися від показників генотипу 3 (58%) з СШ 2,36 (95% ДІ 1,80 до 3,09). Різниця у відсотках в 24,9% (95% ДІ від 12,8 до 37,0;  $p=0,07$ ) не була значущою. У пацієнтів з низьким вірусним навантаженням відповідні показники були 79% і 75% з СШ 1,50 (95% ДІ від 1,08 до 2,09), знову ж таки, з незначною різницею ( $p=0,84$ ). В якості вторинного результату аналізували скорочений строк терапії у пацієнтів з ШВВ, які отримували лікування впродовж 12–16 або 24 тижнів. ШВВ у пацієнтів з інфекцією генотипу 2 була 83% і 84% відповідно, а у пацієнтів з інфекцією генотипу 3 склали 84% і 86%. У пацієнтів без ШВВ, які отримували лікування впродовж 24 тижнів, ШВВ була вище у пацієнтів з інфекцією генотипу 2, з 17,8% зваженою різницею (95% ДІ: від 8,7 до 27,0) та загальним СШ 2,06 (95% ДІ від 1,40 до 3,02). Автори дійшли висновку, що лікування впродовж 24 тижнів повинно залишатися стандартним строком для пацієнтів з інфекціями генотипу 2 або 3. Проте, серед пацієнтів, які досягають ШВВ, пацієнти з ВГС генотипу 3 відповідали на скорочене лікування, а також пацієнти з генотипом 2, незалежно від початкової віремії.<sup>139</sup>

Метою другого метааналізу було визначення оптимальної тривалості лікування у хворих з генотипами 2 і 3. Результати цих двох генотипів об'єднували. Об'єднані дані СВВ були вищими при стандартному лікуванні в РКД, які рандомізовані на початку дослідження з СШ 0,88 (95% ДІ від 0,76 до 1,01) на користь стандартної терапії порівняно зі скороченою терапією. Об'єднана пропорція показників СВВ РКД, рандомізованих при ШВВ була аналогічною в групі скороченого лікування (82%) і в групі стандартного лікування (83%), з загальним ефектом з ВР 1,00 (95% ДІ від 0,92 до 1,09). До висновків авторів слід ставитися з обережністю, враховуючи відсутність деталей методології і високий рівень гетерогенності включених досліджень. Автори роблять висновок, що на основі вихідних характеристик всі пацієнти повинні отримувати подвійну терапію впродовж 24 тижнів. Проте, у пацієнтів, які досягнуть ШВВ через чотири тижні їх лікування може бути скорочено до 12-16 тижнів подвійної терапії Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси. Вони не виявили жодної різниці між лікуванням 12 або 16 тижнів, але кількість була невеликою. Кількість пацієнтів з цирозом була надто невеликою, щоб можна було зробити будь-який висновок щодо цієї групи. РБВ з урахуванням маси досяг вищих показників СВВ, ніж РБВ в низьких фіксованих дозах.<sup>140</sup>

Дані з двох досліджень показують, що у пацієнтів з інфекцією генотипа 2 або 3, які досягли швидкої вірусологічної відповіді (РНК ВГС-негативна) через чотири тижні, можуть отримувати Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси впродовж 12 або 16 тижнів з аналогічними результатами що і лікування впродовж 24 тижнів.<sup>141, 142</sup>

1+

1+

1+

- |          |   |
|----------|---|
| <b>A</b> | <b>У пацієнтів з генотипом 2 або 3 стандартним лікуванням має бути Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси впродовж 24 тижнів.</b>                                     |
| <b>B</b> | <b>Пацієнти без цирозу печінки з генотипом 2 або 3, які досягли ШВВ через 4 тижні терапії, можуть бути розглянуті на скорочену терапію від 12 до 16 тижнів.</b> |

### **An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012)**

Скорочення строків лікування не слід розглядати у пацієнтів з ко-факторами, що знижують імовірність успіху лікування (наприклад, виражений фіброз, негроїдна раса, ожиріння, метаболічний синдром/ інсулінорезистентність), навіть якщо ШВВ досягнута. Якщо у пацієнта після скороченого курсу лікування виник рецидив, слід розглянути можливість повторного 24-тижневого курсу лікування (клас 1, рівень А).

У пацієнтів, які інфіковані генотипом 3, які не досягли ШВВ, але досягли РВВ, лікування повинно бути продовжено до 36-48 тижнів, особливо в умовах ко-факторів, які знижують імовірність успішності лікування (клас 2а, рівень С).

### **«An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»:**

#### **ПАЦІЄНТИ З ВГС ГЕНОТИПУ 2 (ТАБЛИЦЯ 6)**

##### **СОФ та РБВ**

У фазі 3 дослідження FISSION (5) СОФ (400 мг на добу) застосовувався в комбінації з РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла, протягом 12 тижнів на пацієнтах з ВГС генотипу 2, які раніше не отримували лікування. Пацієнтів рандомно розподілили до контрольної групи для отримання 24-тижневого курсу Пег-ІФН та РБВ (800 мг на добу). Пацієнти з цирозом печінки становили приблизно 20% популяції дослідження. Показник СВВ12 в групах застосування СОФ/РБВ та Пег-ІФН/РБВ становив 97% (68 з 70) і 78% (52 з 67) відповідно. Частота появи небажаних явищ була значно нижчою серед пацієнтів, які отримували СОФ/РБВ, особливо грипоподібних симптомів та депресії, які притаманні терапії, що базується на ІФН. У фазі 3 дослідження VALENCE (12) 32 пацієнти з ВГС генотипу 2, які раніше не отримували лікування, отримали 12 тижнів застосування комбінації СОФ та РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла. Як спостерігалось в дослідженні FISSION (5), всі ці пацієнти досягли показника СВВ12 окрім одного (97%). Показник відповіді не розрізнявся між пацієнтами з цирозом печінки (100% [два з двох]) та без цирозу печінки (97% [29 з 30]). У фазі 3 POSITRON дослідження (11), 143 пацієнтам з ВГС генотипу 2, які не є кандидатами на отримання ІФН було рандомно призначене отримання СОФ та РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла, протягом 12 тижнів або плацебо. Більшість пацієнтів в цьому дослідженні мали протипоказання до ІФН або відмовились від його прийому; тільки 7% попередньо не дали відповідь на лікування, що базувалося на ІФН. Серед 109 пацієнтів з генотипом 2, які отримували СОФ/РБВ протягом 12 тижнів, 101 пацієнтів (93%) досягли показника СВВ12, який був схожий на результат, що спостерігався у дослідженнях FISSION і VALENCE (5,12). Показник СВВ12 не розрізнявся між пацієнтами з та без цирозу печінки (94% [16 з 17] проти 92% [85 з 92]).

Застосування СОФ (400 мг на добу) та РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла, також досліджувалося у пацієнтів з ВГС генотипу 2, які отримували лікування, у фазі 3 досліджень VALENCE (12) і FUSION (11). У дослідженні VALENCE (12) 37 з 41 (90%) пацієнтів, які раніше отримували лікування, досягли СВВ12 після 12-тижневого курсу СОФ/РБВ. У дослідженні FUSION (11) 68 пацієнтів, які попередньо не дали відповідь на схему, що містила ІФН (приблизно 75% через виникнення рецидиву), були рандомно обрані для отримання СОФ/РБВ протягом як 12, так і 16 тижнів. Загалом досягнення СВВ12 спостерігалось у 86% (31 з 36) пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 тижнів, проти 94% (30 з 32) тих, хто отримував лікування протягом 16 тижнів, хоча ця різниця не була статистично значущою. У пацієнтів без цирозу печінки, високий показник СВВ12 спостерігався незалежно від тривалості лікування (12 проти 16 тижнів: 96% [25 з 26] проти 100% [23 з 23]). Однак, нижчий показник відповіді спостерігався серед пацієнтів з цирозом печінки (12 проти 16 тижнів: 60% [шість з 10] проти 78% [сім з дев'яти]). Хоча ця різниця не була статистично значущою, поганий показник відповіді серед пацієнтів, яких лікували протягом 12 тижнів, дає можливість припустити, що застосування 16-тижневої схеми є переважним, якщо комбінація СОФ/РБВ призначається цій підгрупі пацієнтів, особливо у піддослідних, які не є кандидатами на отримання ІФН. Переносимість комбінації СОФ/РБВ була схожою з тією, що спостерігалася в дослідженнях FISSION і POSITRON (5,11).

### **СОФ, Пег-ІФН та РБВ**

Застосування комбінації СОФ, Пег-ІФН та РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла, протягом 12 тижнів досліджувалося у пацієнтів з ВГС генотипу 2, які не дали відповідь на попередню терапію, у відкритій фазі 2 дослідження (86). Серед 23 пацієнтів з ВГС генотипу 2 (14 з цирозом печінки) спостерігався показник СВВ12, що дорівнював 96% (22 з 23). Високий показник відповіді спостерігався серед пацієнтів з цирозом печінки (93% [13 з 14]) та без цирозу печінки (100% [у дев'яти з дев'яти]). Серед всієї популяції дослідження (n=47), яка також включала 24 пацієнтів з генотипом 3, троє пацієнтів припинили застосування РБВ через анемію, а один пацієнт припинив весь курс лікування через біль. Серйозні небажані явища виникли у чотирьох пацієнтів (9%); більшість через застосування Пег-ІФН або РБВ і жодне через застосування СОФ.

### **Рекомендації:**

35. Пацієнтам з ВГС генотипу 2, які раніше не отримували лікування, слід призначати СОФ (400 мг на добу) разом з РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів (клас 1, рівень А).
36. Пацієнтам з генотипом 2 без цирозу печінки, які отримували лікування, слід призначати СОФ (400 мг на добу) разом з РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів (клас 1, рівень А).
37. Пацієнтам з генотипом 2 та цирозом печінки, які отримували лікування і яким можна призначати ІФН, слід призначати СОФ (400 мг на добу) разом з Пег-ІФН та РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів. Пацієнтам, яким не можна призначити ІФН, слід призначати СОФ (400 мг на добу) разом з РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 16 тижнів (клас 1, рівень В).

**ТАБЛИЦЯ 6**  
**Пацієнти з вірусом гепатиту С генотипу 2**

Популяція	Рекомендовано	Альтернатива (без ІФН)	Альтернатива (містить ІФН)	Не рекомендовано
Пацієнти, які раніше не отримували лікування	СОФ/РБВ × 12 тижнів	Відсутня	СОФ/Пег-ІФН/РБВ × 12 тижнів Пег-ІФН/РБВ × 24 тижнів*	Пег-ІФН/РБВ/ПП СОФ/ЛЕД ПАР <sub>p</sub> /ОМБ/ДАС ± РБВ СОФ/СИМ
Пацієнти без цирозу печінки, які раніше отримували лікування	СОФ/РБВ × 12 тижнів	Відсутня	СОФ/Пег-ІФН/РБВ × 12 тижнів	Пег-ІФН/РБВ
Пацієнти з цирозом печінки, які раніше отримували лікування	СОФ/Пег-ІФН/РБВ × 12 тижнів	СОФ/РБВ × 16 тижнів*	Відсутня	Пег-ІФН/РБВ/ПП СОФ/ЛЕД ПАР <sub>p</sub> /ОМБ/ДАС ± РБВ СОФ/СИМ

\* Схема є затвердженою, але має гірші клінічні результати. ДАС – дасабувір (250 мг) одна таблетка двічі на добу; ІФН – інтерферон; Пег-ІФН – Пег-ІФН- $\alpha$ -2a (180 мкг/тиждень підшкірно) або Пег-ІФН- $\alpha$ -2b (1,5 мкг/кг/тиждень); ПП – інгібітор протеази (наприклад, БЦП, ТЛП чи СИМ); ПАР<sub>p</sub>/ОМБ- паритапревір (150 мг)/РТВ (100 мг)/омбітасвір (25 мг) дві таблетки один раз на добу; РБВ – рибавірин (дозування відповідно до маси тіла [1000 мг на добу, якщо маса тіла <75 кг; 1200 мг на добу, якщо маса тіла  $\geq$ 75 кг] за умови застосування в комбінації з СОФ; 800 мг на добу за умови застосування в складі подвійної терапії разом з Пег-ІФН); СИМ – симепревір (150 мг на добу); СОФ: 400 мг на добу; СОФ/ЛЕД СОФ 400 мг/ЛЕД 90 мг раз на добу (одна таблетка)

### ПАЦІЄНТИ З ВГС ГЕНОТИПУ 3 (ТАБЛИЦЯ 7)

#### СОФ та РБВ

У фазі 3 дослідження FISSION (5) СОФ (400 мг на добу) в комбінації з РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла, протягом 12 тижнів або з Пег-ІФН/РБВ (800 мг на добу) протягом 24 тижнів застосовувався у 359 пацієнтів з ВГС генотипу 3, які раніше не отримували лікування. Загалом досягнення СВВ12 спостерігалось у 56% (102 з 183) пацієнтів, які були випадково обрані для отримання СОФ/РБВ, порівняно з 63% (110 з 176) тих, які отримували Пег-ІФН/РБВ. Ця різниця не була статистично значущою. У світлі субоптимальних відповідей, отриманих при 12-тижневому застосуванні схеми СОФ/РБВ в цьому дослідженні, дослідження VALENCE вивчало 24-тижневий курс у пацієнтів з ВГС генотипу 3 (12). Серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування, 94% (99 з 105) досягли СВВ12, при цьому відповіді не розрізнялися між пацієнтами з цирозом (92% [12 з 13]) та без цирозу печінки (95% [87 з 92]).

Застосування комбінації СОФ/РБВ також досліджувалося у пацієнтів з ВГС генотипу 3, які отримували лікування. У фазі 3 дослідження FUSION (11) 127 пацієнтам, які не дали відповідь на попереднє лікування, було рандомно призначено 12 чи 16 тижнів застосування СОФ та РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла. Загалом показник СВВ12 дорівнював 30% (19 з 64) та 62% (39 з 63) у групі 12 та 16 тижнів відповідно. Наявність цирозу печінки була міцним негативним предиктором відповіді у пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 тижнів; при застосуванні цієї схеми тільки 19% (п'ять з 26) пацієнтів з цирозом печінки та 37% (14 з 38) пацієнтів без цирозу печінки досягли СВВ12. В групі 16-тижневого лікування показник СВВ12 становив 61% (14 з 23) серед пацієнтів з цирозом печінки і 63% (25 з 40) у тих без цирозу печінки. В цьому дослідженні, головною причиною невдачі лікування був рецидив, який спостерігався серед 66% (42 з 64) пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 тижнів, та серед 38% (24 з 63) тих, хто отримував лікування протягом 16 тижнів. Отже, дослідження VALENCE вивчало подовжений курс (24 тижнів) застосування СОФ/РБВ на 145 пацієнтах з ВГС генотипу 3, які раніше отримували лікування (12). Серед 98 пацієнтів без цирозу печінки в цьому дослідженні СВВ12 спостерігався у 85 (87%). Однак, тільки 62% (29 з 47) пацієнтів з цирозом печінки досягли СВВ12. Ці дані обґрунтовують необхідність альтернативних варіантів терапії пацієнтів з ВГС генотипу 3 з цирозом печінки, які отримували лікування.

### **СОФ, Пег-ІФН та РБВ**

Застосування комбінації СОФ, Пег-ІФН та РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів досліджувалося у невеликій відкритій фазі 2 дослідження на пацієнтах з ВГС генотипу 3, які не дали відповідь на попередню терапію (86). Серед 24 пацієнтів, 12 з яких мали цироз печінки, спостерігався показник СВВ12, що дорівнював 83% (20 з 24). Не було відзначено різниці у відповіді між пацієнтами з цирозом та пацієнтами без цирозу печінки (83% [10 з 12] в обох групах).

### **СОФ/ЛЕД плюс РБВ**

Схема із застосуванням однієї таблетки СОФ/ЛЕД досліджувалася у пацієнтів з ВГС генотипу 3 у відкритій фазі 2 дослідження ELECTRON-2, яке проводилося у двох центрах в Новій Зеландії (87). В цьому дослідженні 51 пацієнту, які раніше не отримували лікування (16% з цирозом печінки), було рандомно призначено 12 тижнів застосування СОФ/ЛЕД з чи без РБВ, дозу якого розраховано на підставі маси тіла. П'ятдесят пацієнтів, які раніше отримували лікування, (44% з цирозом печінки), отримали СОФ/ ЛЕД плюс РБВ. Серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування, показник СВВ12 дорівнював 64% (16 з 25) в групі застосування СОФ/ЛЕД та 100% (26 з 26) у тих, хто отримував СОФ/ЛЕД плюс РБВ. Серед пацієнтів, які раніше отримували лікування, що отримували СОФ/ЛЕД/РБВ протягом 12 тижнів, пацієнти без цирозу печінки мали вищий показник СВВ12, ніж ті з цирозом печінки (89% [25 з 28] проти 73% [16 з 22]). ЛЕД мав обмежену активність проти генотипу 3 ВГС *in vitro* (88); отже, хоча СОФ/ЛЕД є потенційним варіантом лікування у таких пацієнтів, до того, як рекомендувати цю схему у якості терапії першої лінії, надаючи їй перевагу перед іншими схемами, що містять СОФ, необхідно отримати додаткові дані в різних популяціях.

### **Рекомендації:**

38. Пацієнтам з ВГС генотипу 3, які раніше не отримували лікування, та тим, які раніше отримували лікування і не мають цирозу печінки, слід призначати СОФ (400 мг на добу) разом з РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 24 тижнів (клас 1, рівень В).



39. Пацієнтам з ВГС генотипу 3 з цирозом печінки, які отримували лікування, слід призначати СОФ (400 мг на добу) разом з Пег-ІФН та РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів (клас 1, рівень В).

ТАБЛИЦЯ 7

## Пацієнти з гепатитом С генотипу 3

Популяція	Рекомендовано	Альтернатива (без ІФН)	Альтернатива (містить ІФН)	Не рекомендовано
Пацієнти, які раніше не отримували лікування, без цирозу печінки	СОФ/РБВ ×24 тижнів	СОФ/ЛЕД/РБВ × 12 тижнів	СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів Пег-ІФН/РБВ × 24 тижнів*	Пег-ІФН/РБВ/ІІІ ПАР <sub>Р</sub> /ОМБ/ДАС ± РБВ СОФ/СИМ
Пацієнти, які раніше не отримували лікування, з цирозом печінки	СОФ/РБВ ×24 тижнів	СОФ/ЛЕД/РБВ × 12 тижнів	СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів	Пег-ІФН/РБВ
Пацієнти, які раніше отримували лікування, без цирозу печінки	СОФ/РБВ ×24 тижнів	СОФ/ЛЕД/РБВ × 12 тижнів	СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів	Пег-ІФН/РБВ/ІІІ
Пацієнти, які раніше отримували лікування, з цирозом печінки	СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів	СОФ/РБВ × 24 тижнів* СОФ/ЛЕД/РБВ × 12 тижнів	Відсутня	ПАР <sub>Р</sub> /ОМБ/ДАС ± РБВ СОФ/СИМ

\*Схема є затвердженою, але має гірші клінічні результати. ДАС – дасабувір (250 мг) одна таблетка двічі на добу; ІФН – інтерферон; Пег-ІФН – Пег-ІФН- $\alpha$ -2a (180 мкг підшкірно/тиждень) або Пег-ІФН- $\alpha$ -2b (1,5 мкг/кг/тиждень); ІІІ – інгібітор протеази (наприклад, БЦП, ТЛП чи СИМ); ПАР<sub>Р</sub>/ОМБ- паритапревір (150 мг)/РТВ (100 мг)/омбітасвір (25 мг) дві таблетки один раз на добу; РБВ – рибавірин (дозу якого розраховано на підставі маси тіла [1000 мг на добу, якщо маса тіла <75 кг; 1200 мг на добу, якщо маса тіла  $\geq$ 75 кг] за умови застосування в комбінації з СОФ; 800 мг на добу за умови застосування у складі двокомпонентної терапії з Пег-ІФН); СИМ – симепревір (150 мг на добу); СОФ: 400 мг на добу; СОФ/ЛЕД СОФ (400 мг)/ЛЕД (90 мг) один раз на добу (одна таблетка).

## «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015»:

## Лікування інфекції ВГС генотипу 2

Найкращий варіант лікування першої лінії для пацієнтів, інфікованих генотипом 2, – це безінтерферонове поєднання СОФ з РБВ. Інші варіанти можуть бути корисні для невеликої кількості пацієнтів, які не переносять цю схему лікування. У випадку, коли ці варіанти не

доступні, комбінація Пег-ІФН- $\alpha$  з РБВ залишається прийнятним варіантом у відповідності із опублікованими раніше Клінічними настановами EASL [5].

### **Генотип 2, варіант 1**

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2 потрібно лікувати щоденною дозою РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 кг або  $\geq 75$  кг відповідно) та щоденною дозою СОФ (400 мг) впродовж 12-ти тижнів (**A1**)
- Лікування слід продовжити до 16-ти чи 20-ти тижнів у пацієнтів з цирозом печінки, особливо, якщо вони вже отримували лікування (**B1**)

### **Генотип 2, варіант 2**

- Пацієнтів з цирозом печінки та/чи тих, хто раніше отримував лікування, можна лікувати щотижневою комбінацією Пег-ІФН- $\alpha$ , щоденною дозою РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 кг або  $\geq 75$  кг відповідно) та щоденною дозою СОФ (400 мг) впродовж 12-ти тижнів (**B1**)

### **Генотип 2, варіант 3**

- Пацієнтів з цирозом печінки та/чи тих, хто пройшов лікування, можна лікувати за допомогою безінтерференової комбінації щоденної дози СОФ (400 мг) та щоденної дози ДАК (60 мг) впродовж 12 тижнів (**B1**)

### **Лікування інфекції ВГС генотипу 3**

Існує три варіанти лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3. Комбінація СОФ та РБВ не є оптимальною, зокрема для пацієнтів з цирозом, у яких попереднє лікування ІФН та РБВ було невдалим. Спираючись на дані з інших генотипів та невелику групу пацієнтів з генотипом 3, потрібна комбінація Пег-ІФН, РБВ та СОФ виявляється корисною. Безінтерференові комбінації СОФ та ДАК з чи без РБВ, виявляються ще одним привабливим варіантом для пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3.

ЛЕД є значно менш потужним проти генотипу 3, ніж ДАК *in vitro*; в клінічних дослідженнях ЛЕД, щодо ролі ЛЕД та РБВ в комбінації з СОФ не можуть бути визначені через відсутність контрольної групи тільки для СОФ та РБВ. Таким чином, хоча була використана ця комбінація, в очікуванні подальших досліджень більшої кількості пацієнтів, включаючи більші контрольні групи, комбінація СОФ плюс ЛЕД не рекомендується для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3.

У випадку, коли жоден з цих варіантів не доступний, комбінація Пег-ІФН- $\alpha$  з РБВ залишається прийнятним варіантом, у відповідності із раніше опублікованими Клінічними настановами EASL [5].

### **Генотип 3, варіант 1**

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, можна лікувати щотижневою комбінацією Пег-ІФН- $\alpha$ , щоденною дозою РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 кг або  $\geq 75$  кг відповідно) та щоденною дозою СОФ (400 мг) впродовж 12-ти тижнів (**B1**)
- Ця комбінація є відмінним варіантом для пацієнтів, які не змогли досягти СВВ після лікування СОФ плюс РБВ (**B1**)

**Генотип 3, варіант 2**

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 3, можна лікувати щоденною дозою РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 кг або ≥75 кг відповідно) та щоденною дозою СОФ (400 мг) впродовж 24-х тижнів (A1)
- Ця терапія не є оптимальною для тих з цирозом, хто пройшов лікування, і тих, які не змогли досягти СВВ після лікування СОФ плюс РБВ. Для таких пацієнтів слід запропонувати можливість альтернативного лікування (B1)

**Генотип 3, варіант 3**

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 3, без цироза можна лікувати за допомогою безінтерференової комбінації щоденної дози СОФ (400 мг) та щоденної дози ДАК (60 мг) впродовж 12-ти тижнів (A1)
- Ті, хто попередньо не отримував лікування, та пацієнти, які пройшли лікування, інфіковані ВГС генотипу 3 з цирозом повинні отримувати цю комбінацію РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 кг або ≥75 кг відповідно) щоденно впродовж 24-х тижнів, в очікуванні подальших даних порівняння 12-тижневого лікування РБВ та 24-тижневого лікування з чи без РБВ в цій групі (B1)

**Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):****10.2.4 ГЕНОТИП 4, 5, 6 І ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ**

Оптимальна тривалість лікування пацієнтів з генотипом 4 гепатиту С становить 48 тижнів.<sup>7, 119, 120</sup> 1<sup>++</sup>

Метааналіз двох великих РКД третьої/четвертої фаз, проведених у Бельгії у пацієнтів з ХГС (n=1073), порівнює відповіді на противірусну терапію пацієнтів з вірусом генотипу 5, з відповіддю у пацієнтів з іншими генотипами ВГС. Дослідження показало, що інфекція генотипу 5 відповідає на терапію аналогічно генотипу 1, проте, популяція з генотипом 5 старша за віком, більш імовірно, має набуту інфекцію при переливанні крові і частіше має цироз печінки. У метааналізі рекомендували лікування пацієнтів з інфекцією генотипу 5 впродовж 48 тижнів подвійною терапією.<sup>143</sup> 1<sup>+</sup>

Систематичний огляд знайшов дуже мало досліджень з лікування хворих з інфекцією генотипу 6. Лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси є ефективним з показниками СВВ близько 70% після 48 тижнів терапії. Показники СВВ аналогічні у пацієнтів з інфекцією генотипу 6, які отримують Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси 24 тижні, хоча необхідні додаткові дослідження, перш ніж рекомендувати 24 тижні, як оптимальну тривалість лікування цих пацієнтів.<sup>144</sup> 1<sup>+</sup>

**A** | Для пацієнтів з інфекцією генотипу 4, 5 або 6 стандартне лікування повинно тривати 48 тижнів Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси.

## «An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»:

### ПАЦІЄНТИ З ВГС ГЕНОТИПІВ 4, 5 І 6 (Таблиця 8)

Дані, які б могли скерувати лікаря у процесі прийняття рішення щодо терапії пацієнтів з ВГС генотипів 4, 5 чи 6, є обмеженими через невелику кількість пацієнтів, включених у клінічні дослідження 3-ї фази. В Канаді ці генотипи виявляють у <1% випадків (22). Хоча ІІ першого покоління, БЦП та ТЛП, не мають клінічно значущої активності проти генотипів 4, 5 чи 6, СОФ (5) та СИМ (89) мають активність проти всіх цих генотипів. Однак, через брак опублікованих даних, Міністерство охорони здоров'я Канади і FDA США затвердили для лікування з ВГС генотипу 4 тільки СОФ.

### Схеми без Пег-ІФН

**ПАР<sub>p</sub>/ОМБ ± РБВ:** Комбінована лікарська форма, що містить підсилений РТВ ІІ NS3/4A паритапревір (ПАР<sub>p</sub>) та інгібітор NS5A ОМБ, вивчалася у пацієнтів з ВГС генотипу 4 в дослідженні PEARL-I (90). Пацієнти, які раніше не отримували лікування, були рандомізовані в групи призначення ПАР<sub>p</sub>/ОМБ з РБВ (в дозі, залежній від маси тіла) або без нього протягом 12 тижнів; всі пацієнти, які раніше отримували лікування, отримували РБВ. Майже всі пацієнти (93%) в цьому дослідженні, мали помірно виражений фіброз (від F0 до F2), і жоден не мав цирозу печінки. Серед суб'єктів, які отримували ПАР<sub>p</sub>/ОМБ + РБВ, всі пацієнти, які раніше не отримували лікування (42 з 42), та пацієнти, які отримували лікування (41 з 41), досягли СВВ12. Однак, частота досягнення СВВ12 була нижчою (91% [40 з 44]) серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та яких було рандомізовано в групу застосування схеми без РБВ, що дозволяє припустити, що РБВ є необхідним при застосуванні цієї комбінації препаратів. Профіль безпеки комбінації ПАР<sub>p</sub>/ОМБ + РБВ був схожим с таким, що спостерігався у пацієнтів з ВГС генотипу 1, які додатково отримували ДАС (14,15).

**СОФ/ЛЕД:** Застосування схеми з однією таблеткою СОФ/ЛЕД оцінювалося у пацієнтів з ВГС генотипу 4 у одноцетровому відкритому дослідженні фази ІІа SYNERGY, що проводилося в одному центрі (Національний інститут вивчення алергії та інфекційних захворювань) (91). 21 пацієнт (38% тих, хто раніше отримував лікування; 40% з цирозом печінки) отримував СОФ/ЛЕД протягом 12 тижнів. Серед 20 пацієнтів, які пройшли контрольний період після лікування, 19 (95%) досягли СВВ12. Жоден пацієнт не припинив лікування через небажане явище. В подібному відкритому дослідженні, яке проводилося серед 25 пацієнтів з ВГС генотипу 6 (92% пацієнтів, які раніше не отримували лікування; 8% з цирозом печінки; 80% з СС генотипом ІL28В) в двох центрах (ELECTRON-2) (87), 12-тижнева схема застосування СОФ/ЛЕД показала частоту досягнення СВВ12, що дорівнювала 96% (24 з 25). Хоча дані *in vitro* дозволяють припустити, що застосування СОФ/ЛЕД має бути ефективним для пацієнтів з ВГС генотипу 5 (88), наразі воно не може бути рекомендоване в цій підгрупі пацієнтів, доки не будуть отримані дані клінічного дослідження.

**СОФ та РБВ:** Застосування пероральної комбінації СОФ (400 мг на добу) та РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 або 24 тижнів досліджувалося в рандомізованому дослідженні, яке проводилося серед 103 пацієнтів з Єгипту з ВГС генотипу 4 (52% тих, хто раніше отримував лікування; 17% з компенсованим цирозом печінки) (92). Серед піддослідних, які раніше не отримували лікування, показник СВВ12 в групах 12 та 24 тижнів лікування був схожим (84% [21 з 25] проти 92% [22 з 24]). В той час, як пацієнти без цирозу печінки мали схожі відповіді в групах 12 та 24 тижнів лікування (86% [19 з 22] проти 90% [19 з 21]), пацієнти

з цирозом печінки продемонстрували користь від більш тривалої терапії (СВВ12 у 12-тижневій порівняно з 24-тижневою групою: 67% [2 з 3] проти 100% [3 з 3]); однак розмір вибірки був обмежений. Серед пацієнтів, які раніше отримували лікування, (41% тих, хто не дав відповідь), 24-тижнева схема продемонструвала загальну перевагу (СВВ12 у 12-тижневій порівняно з 24-тижневою групою: 70% [19 з 27] проти 89% [24 з 27]) та у пацієнтів без цирозу печінки (73% [16 з 22] проти 95% [20 з 21]). У пацієнтів з цирозом печінки показник СВВ12 в групах 12 та 24 тижнів лікування становив 60% (3 з 5) та 67% (4 з 6) відповідно (92). Ці результати були підтверджені невеликим дослідженням серед осіб єгипетського походження, що мешкали у Сполучених Штатах, які отримували лікування із застосуванням СОФ та РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 або 24 тижнів (93). Серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування, показник СВВ12 становив 79% (11 з 14) у пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 тижнів, та 100% (14 з 14) у тих, хто отримував лікування протягом 24 тижнів. У пацієнтів, які раніше отримували лікування, відповідний показник СВВ12 становив 59% (10 з 17) та 87% (13 з 15).

### **Схеми, що містять Пег-ІФН**

**СОФ, Пег-ІФН та РБВ:** У дослідженні 2-ї фази АТОМІС (94) невелика кількість пацієнтів з ВГС генотипів 4 і 6 приймала СОФ (400 мг раз на добу) протягом 24 тижнів в комбінації з Пег-ІФН/РБВ. У пацієнтів з генотипом 4 спостерігалась частота досягнення СВВ12 82% (9 з 11), а у пацієнтів з генотипом 6 – 100% (п'ять з п'яти), підтверджуючи противірусну активність цієї схеми. У дослідженні 3-ї фази NEUTRINO (5) невелика підгрупа пацієнтів з ВГС генотипів 4 (n=28), 5 (n=1) і 6 (n=5) отримувала цю схему протягом короткого 12-тижневого періоду лікування, в якому спостерігалась частота досягнення СВВ12, що дорівнювала 96% (27 з 28) у пацієнтів з генотипом 4, та 100% (шість з шести) у пацієнтів з генотипами 5 і 6. Один пацієнт з генотипом 4, який не досягнув СВВ12, мав цироз печінки, і в нього виник рецидив після завершення терапії. Переносимість було схожою з такою, що в минулому спостерігалася серед пацієнтів, які раніше отримували лікування із застосуванням Пег-ІФН та РБВ.

**СИМ, Пег-ІФН та РБВ:** Дослідження RESTORE являло собою відкрите дослідження 3-ї фази в одній групі, яке оцінювало застосування СИМ разом з Пег-ІФН/РБВ серед 35 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 72 пацієнтів з ВГС генотипу 4, які раніше отримували лікування (95). Всі пацієнти отримали 12 тижнів потрібної терапії з наступними 12 або 36 тижнями застосування подвійної терапії Пег-ІФН та РБВ. Пацієнти, які раніше не отримували лікування, та пацієнти, в яких стався рецидив, отримували терапію, що модифікується залежно від вираженості відповіді (додаткові 12 тижнів застосування подвійної терапії Пег-ІФН та РБВ за умови досягнення рівня РНК ВГС <25 МО/мл на 4-ому тижні та невиявленого рівня на 12-ому тижні; в іншому випадку – додаткових 36 тижнів), в той час, як пацієнти з частковою або нуль-відповіддю на попереднє лікування отримували 36 тижнів подвійної терапії (всього 48 тижнів). Загалом 65% (70 з 107) пацієнтів досягли СВВ12 (83% [29 з 35] пацієнтів, які раніше не отримували лікування, 86% [19 з 22] пацієнтів з рецидивом, 60% [6 з 10] пацієнтів з частковою відповіддю та 40% [16 з 40] пацієнтів в нуль-відповіддю на попереднє лікування). Більшість пацієнтів (89% пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 91% з тих, в кого стався рецидив) відповідала критеріям застосування скороченої терапії, і в цих групах частота досягнення СВВ12 становила 94% і 95% відповідно. Профіль безпеки був схожим з таким, що спостерігався в інших дослідженнях 3-ї фази терапії СИМ/Пег-ІФН/РБВ (6, 7).

### **Рекомендації:**

40. Пацієнти з ВГС генотипу 4 мають отримувати лікування із застосуванням комбінації ПАР<sub>р</sub>/ОМБ + РБВ в дозі, залежній від маси тіла, або СОФ/ЛЕД без РБВ протягом 12 тижнів (клас 1, рівень В).
41. Пацієнти з ВГС генотипу 5 мають отримувати лікування із застосуванням СОФ (400 мг на добу) та Пег-ІФН + РБВ в дозі, залежній від маси тіла, протягом 12 тижнів (клас 1, рівень В).
42. Пацієнти з ВГС генотипу 6 мають отримувати лікування із застосуванням СОФ/ЛЕД протягом 12 тижнів (клас 1, рівень В).

ТАБЛИЦЯ 8

## Пацієнти з гепатитом С (ВГС) генотипів 4, 5 і 6

Популяція	Рекомендовано	Альтернатива (без ІФН)	Альтернатива (містить ІФН)	Не рекомендовано
Генотип 4	ПАР <sub>р</sub> /ОМБ/РБВ × 12 тижнів СОФ/ЛЕД ×12 тижнів	СОФ/РБВ ×24 тижнів	СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів СИМ/Пег-ІФН/РБВ ×24–48 тижнів*	Пег-ІФН/РБВ Пег-ІФН/РБВ/БЦП чи ТЛП
Генотип 5	СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів	Відсутня	Відсутня	ПАР <sub>р</sub> /ОМБ/ДАС ± РБВ
Генотип 6	СОФ/ЛЕД ×12 тижнів	Відсутня	СОФ/Пег-ІФН/РБВ ×12 тижнів	

\*Пацієнти з ВГС генотипу 4, які раніше не отримували лікування, і ті, в кого стався рецидив, мають отримати лікування загальною тривалістю 24 тижнів (12 тижнів застосування схеми СИМ/Пег-ІФН-α-2а чи Пег-ІФН-α-2b/РБВ з наступним отриманням 12 тижнів Пег-ІФН/РБВ) за умови досягнення рівня РНК ВГС <25 МО/мл на 4-ому тижні та такого рівня РНК ВГС, що не визначається тест-системами, на 12-ому тижні. В іншому випадку лікування має бути повністю припинене. Пацієнти з ВГС генотипу 4, які дали часткову або нульову відповідь на попереднє лікування, мають отримувати лікування загальною тривалістю 48 тижнів (12 тижнів СИМ/Пег-ІФН/РБВ з наступним отриманням Пег-ІФН/РБВ впродовж 36 тижнів) за умови досягнення рівня РНК ВГС <25 МО/мл на 4-ому тижні та такого рівня РНК ВГС, що не визначається тест-системами, на 12-ому та 24-ому тижні; в іншому випадку лікування має бути повністю припинене. БЦП – боцепревір; ДАС – дасабувір (250 мг) одна таблетка двічі на добу; ІФН – інтерферон; Пег-ІФН – Пег-ІФН-α-2а (180 мкг/тиждень підшкірно) чи Пег-ІФН-α-2b (1,5 мкг/кг/тиждень); ПАР<sub>р</sub>/ОМБ – паритапревір (150 мг)/РТВ (100 мг)/омбітасвір (25 мг) дві таблетки один раз на добу; РБВ: дозу якого розраховано відносно до маси тіла (1000 мг на добу, якщо маса тіла <75 кг; 1200 мг на добу, якщо маса тіла ≥75 кг); СИМ: 150 мг один раз на добу; СОФ – софосбувір (400 мг один раз на добу); СОФ/ЛЕД – СОФ (400 мг)/ЛЕД (90 мг) один раз на добу (одна таблетка); ТЛП – телапревір.

## «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015»:

### Лікування інфекції ВГС генотипу 4

В 2015 році пацієнтам, інфікованим ВГС генотипу 4, доступні шість варіантів лікування, включаючи два варіанти інтерферонвмісних та чотири безінтерферонових варіанти. У випадках, коли жоден з цих варіантів не доступний, залишається прийнятною комбінація Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ; дивись попередні настанови EASL [5].

#### *Інтерферонвмісні варіанти*

##### *Генотип 4, інтерферонвмісний варіант 1*

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 4, можна лікувати за допомогою щотижневої комбінації Пег-ІФН- $\alpha$ , щоденного РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або  $\geq$ 75 кг відповідно) та щоденного СОФ (400 мг) впродовж 12-ти тижнів (**B1**)

##### *Генотип 4, інтерферонвмісний варіант 2*

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 4, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневого Пег-ІФН- $\alpha$ , щоденного РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або  $\geq$ 75 кг відповідно) та щоденного СИМ (150 мг) (**B1**)
- СИМ слід вводити впродовж 12-ти тижнів в комбінації з Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ. В подальшому Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ слід призначати додатково ще впродовж 12 тижнів (загальний строк лікування – 24 тижні) пацієнтам, які до того не отримували лікування, та пацієнтам з рецидивом, включаючи пацієнтів з цирозом; додатково ще впродовж 36-и тижнів (загальний строк лікування 48 тижнів) пацієнтам з частковою або нульовою відповіддю, включаючи пацієнтів з цирозом (**B1**)
- Рівні РНК ВГС необхідно контролювати щодо реакції на лікування. Лікування слід припинити, якщо рівень РНК ВГС досягає 25 МО/мл чи більше на 4-й, 12-й, 24-й тиждень (**A2**)

**Безінтерферонові варіанти****Генотип 4, безінтерфероновий варіант 1**

- Пацієнти, інфіковані ВГС генотипу 4, підлягають лікуванню безінтерференовою схемою фіксованих доз СОФ (400 мг) та ЛЕД (90 мг) в одній таблетці раз на день (**A1**)
- Пацієнтів без цирозу, в тому числі тих, хто не отримувал лікування, і тих, хто пройшов лікування, необхідно лікувати цією комбінацією фіксованих доз впродовж 12-ти тижнів без РБВ (**A1**)
- На основі даних від пацієнтів, інфікованих генотипом 1, пацієнтам з компенсованим цирозом печінки, включаючи тих, хто раніше отримувал лікування, і тих, хто не отримувал лікування, слід вводити цю комбінацію з фіксованим дозуванням впродовж 12-ти тижнів з РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або ≥75 кг відповідно) (**B1**)
- Пацієнтам з компенсованим цирозом печінки з протипоказаннями чи поганою переносимістю РБВ слід вводити комбінацію з фіксованою дозою СОФ та ЛЕД впродовж 24-х тижнів без РБВ (**B1**)
- На основі даних від пацієнтів, інфікованих генотипом 1, лікування комбінацією з фіксованим дозуванням СОФ та ЛЕД з РБВ може бути продовжено до 24-х тижнів у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, які раніше отримували лікування і тих, хто має негативні прогностичні фактори відповіді, наприклад, показник тромбоцитів <math><75 \times 10^3 / \text{мкл}</math> (**B1**)

**Генотип 4, безінтерфероновий варіант 2**

- Пацієнтів без цирозу печінки, інфікованих генотипом 4, можна лікувати безінтерференовою схемою, що включає фіксовані дози ОМБ (75 мг), ПАР (12,5 мг) та РТВ (50 мг) в одній таблетці (дві таблетки раз на день під час їди) впродовж 12-ти тижнів з дозуванням РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або ≥75 кг відповідно) щоденно без ДАС (**B1**)
- Пацієнтів з цирозом печінки, інфікованих генотипом 4, слід лікувати фіксованою дозою ОМБ (75 мг), ПАР (12,5 мг) та РТВ (50 мг) в одній таблетці (дві таблетки раз в день під час їди) впродовж 24-х тижнів з дозуванням РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або ≥75 кг відповідно) щоденно без ДАС, в очікуванні подальших даних (**B6**)

**Генотип 4, безінтерфероновий варіант 3**

- Пацієнтів, інфікованих генотипом 4, можна лікувати безінтерференовою комбінацією СОФ (400 мг) та СИМ (150 мг) щоденно впродовж 12-ти тижнів (**B2**)
- На основі даних про інші комбінації, пацієнтам з цирозом рекомендовано додавання щоденної дози РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або ≥75 кг відповідно) (**B2**)
- У випадках протипоказань до РБВ при цирозі печінки, слід розглядати можливість продовження лікування до 24-х тижнів (**B2**)



**Генотип 4, безінтерфероновий варіант 4**

- Пацієнтів, інфікованих генотипом 4 можна лікувати безінтерференовою комбінацією СОФ (400 мг) та ДАК (60 мг) щоденно впродовж 12-ти тижнів **(B2)**
- На основі даних про інші комбінації, пацієнтам з цирозом рекомендовано додавання щоденної дози РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або  $\geq 75$  кг відповідно) **(B2)**
- У випадку протипоказань до РБВ при цирозі печінки, слід розглянути можливість продовження лікування до 24-х тижнів **(B2)**

**Лікування інфекції ВГС генотипів 5 чи 6**

Існує три варіанти лікування пацієнтів з генотипом 5 чи 6 ВГС: потрійна комбінація Пег-ІФН- $\alpha$ , РБВ та СОФ; безінтерференова комбінація СОФ та ЛЕД; безінтерференова комбінація СОФ та ДАК. У випадках, коли жоден з цих варіантів не доступний, залишається прийнятною комбінація Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ [5].

**Генотип 5 чи 6, варіант 1**

- Пацієнти, інфіковані генотипом 5 або 6, можуть підлягати лікуванню комбінацією Пег-ІФН- $\alpha$  щотижнево, РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або  $\geq 75$  кг відповідно) щоденно та СОФ (400 мг) щоденно впродовж 12-ти тижнів **(B1)**

**Генотип 5 чи 6, варіант 2**

- Пацієнти, інфіковані генотипом 5 чи 6 можуть підлягати лікуванню безінтерференовою схемою з фіксованими дозами СОФ (400 мг) та ЛЕД (90 мг) в одній таблетці раз на день **(A1)**
- Пацієнтам без цирозу, включаючи пацієнтів, які раніше отримували лікування, слід вводити цю комбінацію з фіксованим дозуванням впродовж 12-ти тижнів без РБВ **(B1)**
- На основі даних від пацієнтів, інфікованих генотипом 1 ВГС, пацієнтам з компенсованим цирозом печінки, включаючи тих, хто раніше не отримував лікування, слід вводити цю комбінацію з фіксованим дозуванням впродовж 12-ти тижнів з дозуванням РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або  $\geq 75$  кг відповідно) **(B1)**
- Пацієнтам з компенсованим цирозом печінки з протипоказаннями чи поганою переносимістю РБВ слід вводити комбінацію з фіксованою дозою СОФ та ЛЕД впродовж 24-х тижнів без РБВ **(B1)**
- На основі даних від пацієнтів, інфікованих генотипом 1, лікування комбінацією з фіксованим дозуванням СОФ та ЛЕД з РБВ може бути продовжено до 24-х тижнів у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, які раніше отримували лікування та знегативними прогностичними факторами відповіді, наприклад, показник тромбоцитів  $< 75 \times 10^3$ /мкл **(B1)**

### Генотип 5 чи 6, варіант 3

- Пацієнтів, інфікованих генотипом 5 або 6 ВГС, можна лікувати безінтерфероною комбінацією СОФ (400 мг) та ДАК (60 мг) щоденно впродовж 12 тижнів (**B1**)
- На основі даних щодо інших комбінацій, пацієнтам з цирозом рекомендовано додавання щоденної дози РБВ в залежності від маси тіла (1000 або 1200 мг у хворих <75 мг або ≥75 кг відповідно) (**B1**)
- У випадках протипоказань до РБВ при цирозі печінки, слід розглядати можливість продовження лікування до 24-х тижнів (**B1**)

## WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection (2016)

### 7. РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ

#### 7.1 Оцінка щодо лікування ВГС

Існуюча рекомендація з 2014 року

Всі дорослі і діти з хронічною інфекцією ВГС, в тому числі СІН, повинні оцінюватися на противірусне лікування.

*Сильна рекомендація, середня якість доказів*

#### 7.1.1 Передумови

За останні два десятиліття, успіх лікування інфекції ВГС за виміром СВВ постійно збільшується. Раннє лікування стандартним ІФН призвело до частоти СВВ 30–60%, в залежності від генотипу. Введення Пег-ІФН збільшило показники СВВ до 40–70%, а нещодавнє введення ПППД збільшило частоту а СВВ для генотипу 1 з 40% до понад 90%. Незважаючи на ці успіхи, дуже мало людей в КНСД отримували лікування ВГС. Причини цього численні і включають високу вартість лікування, потреби в дорогому лабораторному обладнанні і тести для оцінки прийнятності та відповіді на лікування, а також відсутність працівників, навчених лікуванню ВГС. Схеми на основі Пег-ІФН і РБВ також призводять до високого рівня побічних реакцій, які можуть бути виснажливими і навіть небезпечним для життя. Таким чином, ГРН 2014 року вважає важливим оцінити відповідні докази з користі і шкоди лікування порівняно з відсутністю лікування ВГС.

#### 7.1.2 Докази

Було проведено систематичний огляд з метою вивчення корисності лікування порівняно з відсутністю лікування ВГС у дорослих та дітей. Показниками результатів були показники СВВ, декомпенсована хвороба печінки, ГЦК, летальність, пов'язана з печінкою та летальність від усіх причин, несприятливі події, пов'язані з лікуванням, які призвели до припинення і якість життя (веб-додаток 3, 2014 року).

Чотирнадцять систематичних оглядів були включені в остаточний синтез. Шість оглядів представили дані, які порівнюють ІФН з плацебо (172–177) і шість поєднували і порівнювали різні типи ІФН (стандартний ІФН або Пег-ІФН) з плацебо (178–183). Не було досліджень, які б порівнювали плацебо зі схемами лікування, які включали ПППД, оскільки стандартом медичної допомоги на час введення ПППД було лікування Пег-ІФН і РБВ. В одному з оглядів оцінювали монотерапію РБВ порівняно з плацебо (184). Всі огляди ІФН, Пег-ІФН або РБВ порівняно з плацебо були РКД, які використовували відповідні метааналітичні методи, без істотної опосередкованості або неточності і, таким чином, містили високоякісні докази відповідно до критеріїв GRADE.

Систематичні огляди ефективності різних видів ІФН (ІФН або Пег-ІФН) в комбінації з РБВ порівняно з плацебо показали очевидну користь лікування в досягненні СВВ. Ефекти Пег-ІФН/РБВ на ГЦК, захворюваність, пов'язану з печінкою і летальність від усіх причин були суперечливими або статистично незначущими. Одне дослідження, яке порівнювало РБВ з плацебо не показало ніякого істотного позитивного ефекту РБВ в досягненні СВВ, знижуючи летальність від усіх причин або покращуючи якість життя (184).

Систематичні огляди показали, що найбільш поширеними побічними реакціями були грипоподібні синдроми, депресія через ІФН та анемія через РБВ. Частота припинення лікування наблизилася до 20% в одному дослідженні пацієнтів, оцінюваних на трансплантацію печінки, порівняно з 0% серед тих, хто отримував плацебо (179).

Один систематичний огляд, в тому числі чотири РКД і 31 не-РКД щодо вірусологічних результатів і побічних реакцій лікування у дітей показали, що показники ефективності лікування ІФН схожі у дітей і дорослих (174). Загальний показник СВВ на Пег-ІФН і РБВ був 30–100%, що можна порівняти з показниками СВВ у дорослих. Побічні реакції були в основному грипоподібні симптоми і нейтропенія. Даних було недостатньо для оцінки застосовності припинення терапії на 12-му тижні, якщо зниження було менше, ніж на  $2 \log_{10}$  в РНК ВГС або ефективність скорочення тривалості лікування до 24-х тижнів у дітей з генотипами вірусу 2 і 3.

У дослідженнях, проведених серед осіб з ВІЛ-коінфекцією, було більше 110 випадків припинення лікування та понад 830 випадків грипоподібних симптомів на 1000 осіб, які отримували лікування, ніж серед осіб, які отримували плацебо. Дослідження, які показують користь терапії серед осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГС, описані в розділі 9.2.

Споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН), виключені з більшості клінічних досліджень; таким чином, дані про переваги лікування серед них походять із обсерваційних досліджень. Систематичний огляд результатів лікування серед СІН (як колишніх, так і нинішніх користувачів), з яких приблизно половина одночасно споживали ін'єкційні наркотики, продемонстрували СВВ 56% (37% для генотипів 1 і 4, і 67% для генотипів 2 і 3), частота відміни лікування 22% і високий рівень дотримання режиму прийому ліків. Ці результати були аналогічні тим, які спостерігалися у людей, які не споживали наркотики (185). Крім того, дані економічного моделювання оцінки ефективності витрат лікування ВГС-інфекції серед СІН були розглянуті ГРН 2014 року. У цій групі лікування вважається економічно ефективним в різних умовах. Додатковою користю лікування СІН є те, що лікування інфекції ВГС може запобігти її передачі і знизити поширеність ВГС в цій групі населення (186, 187).

### **7.1.3 Обґрунтування рекомендації**

#### **Баланс користі і шкоди**

ІФН-терапія, незалежно від того, чи це стандартний, чи Пег-ІФН, збільшує імовірність СВВ. Хоча оцінювані дослідження не змогли показати користь щодо виживаності або якості життя від досягнення СВВ, інші дослідження з більш тривалими періодами подальшого спостереження показали зв'язок (188). Є докази, в основному з обсерваційних досліджень, ефективності лікування інфекції ВГС серед СІН, в тому числі тих, хто продовжує споживати ін'єкційні наркотики під час лікування. Лікування гепатиту С є також ефективним серед осіб з ВІЛ-коінфекцією.

Ризик розвитку побічних реакцій від ІФН-терапії інфекції ВГС високий, з великою кількістю осіб, які припинили лікування через побічні реакції. Найбільш істотними ризиками є депресія, підвищений ризик розвитку тяжкої інфекції і анемія. Крім того, грипоподібний синдром часто зустрічається серед осіб на ІФН-терапії. Були розглянуті додаткові складності, такі як фінансовий тягар на пацієнтів, які повинні платити за дороге і тривале лікування. Незважаючи

на це, з точки зору захворюваності та летальності від нелікованої інфекції ВГС, ГРН 2014 року дійшла висновку, що користь від лікування явно переважає потенціал шкоди. Група дійшла висновку, що ризик шкоди буде зменшений з введенням нових ПППД, які мають меншу тривалість терапії і більш сприятливі профілі безпеки.

### **Значення і переваги**

Багато людей, які можуть отримувати лікування гепатиту С, не хочуть лікуватися через страх побічних реакцій ліків, зокрема, Пег-ІФН. Це небажання, імовірно, зменшиться з введенням ліків, які є більш безпечними і їх легше вводити.

### **Міркування стосовно ресурсів**

Вартість лікування інфекції ВГС висока. Схема лікування Пег-ІФН з РБВ коштує від \$ 2000 до \$ 28 000 США на людину (189). Такий широкий діапазон цін відображає успіх в деяких країнах ведення переговорів з виробниками щодо зниження цін. Лікування гепатиту С вимагає клінічної та лабораторної інфраструктури для спостереження та моніторингу терапії; таким чином, можливість надання лікування є складним завданням.

Кілька країн із середнім рівнем доходу успішно розширили лікування ВГС. Єгипет представив найбільш вражаючий приклад, коли понад 300 000 осіб з ВГС отримали лікування станом на березень 2016 року. Лікування також отримали пацієнти в декількох інших КНСД, таких як Бразилія, Китай, Індія і Пакистан. Економічний аналіз на основі даних з Єгипту показав, що лікування пацієнтів з більш пізніми стадіями хвороби (METAVIR F4) вважається більш економічно ефективним, ніж лікування пацієнтів з менш вираженим фіброзом (190). Економічні оцінки показують, що лікування ВГС у СІН є економічно ефективним і може бути більш ефективним в деяких сценаріях, ніж лікування осіб, які не мають постійного ризику інфікування, оскільки передача інфекції ВГС може бути попереджена. Ці моделі також показують, що розширення масштабів лікування ВГС може мати вирішальне значення для зниження рівня поширеності інфекції ВГС серед СІН (186, 187, 191, 192).

#### **7.1.4 Питання досліджень**

Оперативні дослідження необхідні для оцінки різних моделей медичної допомоги. Вони можуть включати оцінку перерозподілу функцій і інтеграції послуг з лікування гепатиту С з іншими клінічними послугами, такими як ТБ або ВІЛ- клініками. Крім того, було б важливо оцінити способи надання послуг з лікування маргінальним групам, таким як СІН і, які вважають стандартні клінічні послуги важкодоступними.

### **7.2 Лікування ПППД**

Нова рекомендація

Рекомендується використовувати схеми ПППД для лікування людей з гепатитом С, а не схеми лікування Пег-ІФН/РБВ.

*Розгляд підгруп:* для пацієнтів з інфекцією генотипу 3 з цирозом і пацієнтів з інфекцією генотипу 5 і 6 з і без цирозу рекомендується схема на основі ІФН – СОФ/Пег-ІФН/РБВ в якості альтернативного варіанту лікування (див. Обґрунтування рекомендації).

*Сильна рекомендація, середня якість доказів*

#### **7.2.1 Передумови**

З моменту випуску першої настанови ВООЗ з лікування осіб з інфекцією ВГС в квітні 2014 року, кілька нових ліків отримали нормативне затвердження і докази з клінічних досліджень і спостережень когорта продемонструвати безпеку та ефективність схем лікування з використанням цих нових ліків. Ці схеми лікування (деякі з яких включають Пег-ІФН і/або РБВ) мають коротку тривалість лікування (зазвичай 12 тижнів), легко вводяться (всього лише одна таблетка/день), дуже ефективні (СВВ  $\geq 90\%$  і добре переносяться з невеликою кількістю побічних реакцій). У них є потенціал бути основою для великого розширення числа осіб, які

пройшли лікування. ГРН вважає, що важливо оцінити, чи є достатньо доказів, щоб рекомендувати нові ПППД на перевагу методам лікування, заснованих на Пег-ІФН.

### 7.2.2 Докази

Систематичний огляд (веб-додаток 2, 2016 р.) визначив 204 дослідження, які оцінювали безпеку і ефективність різних схем ПППД, і на основі самостійного пошуку знайшов ще два дослідження. Дослідження, проведені серед пацієнтів, інфікованих генотипом 1 чи 4, увійшли в метааналіз мережі, щоб представити непрямі об'єднані оцінки СВВ, припинення лікування та тяжкі зворотні події і летальність. Через відсутність даних про генотипи 2, 3, 5 і 6, мережевий метааналіз був неможливим, і прямі об'єднані оцінки СВВ, припинення лікування і тяжких зворотних подій і показники летальності були розраховані. У мережевому метааналізі результати у пацієнтів на ПППД були зіставлені з результатами у пацієнтів, які отримували Пег-ІФН/РБВ.

Підхід до класифікації доказів є модифікацією підходу стандарту GRADE в тому, що докази, отримані з досліджень, розглядалася як високої якості, навіть якщо це не були РКД. Це тому, що дослідження проводились в суворій відповідності з протоколами досліджень (тобто у відповідності з певними критеріями включенням і виключенням, зумовленими результатами і дуже низьким відсівом для подальшого спостереження). Крім того, незважаючи на відсутність контрольної групи в більшості досліджень, ефективність і безпека при лікуванні компаратором (ІФН і РБВ) добре встановлена з багатьох попередніх дослідженнях. Сила доказів була знижена через непряме (використання мережевого метааналізу) і ризик зсуву (дослідження з однією групою). Завдяки ефекту великої величини, якість доказів була піднята таким чином, що остаточна оцінка була як докази помірної якості.

У нелікованих хворих з інфекціями генотипу 1 або 4, які отримували Пег-ІФН/РБВ, об'єднаний показник СВВ склав 46,9% (95% ДІ: 41,9–51,9%). У пацієнтів на схемах, які включали Пег-ІФН/РБВ з ПППД, об'єднана СВВ була між 66,4% і 90,2%. У пацієнтів, які отримували один ПППД/РБВ, об'єднаний показник СВВ склав 77,3%, а для схем ПППД об'єднаний показник СВВ склав вище 96%, за винятком асунапревіру/ДАК (СВВ 83,1%) (рис. 7.1). Аналогічні результати спостерігалися у пацієнтів, які вже отримували лікування, де терапія на основі ІФН досягла СВВ 21,7–64,9%, в той час як ПППД терапія досягла СВВ від 94% до 98,1% за винятком асунапревіру/ДАК (показник СВВ 62,9%) (рис. 7.2).

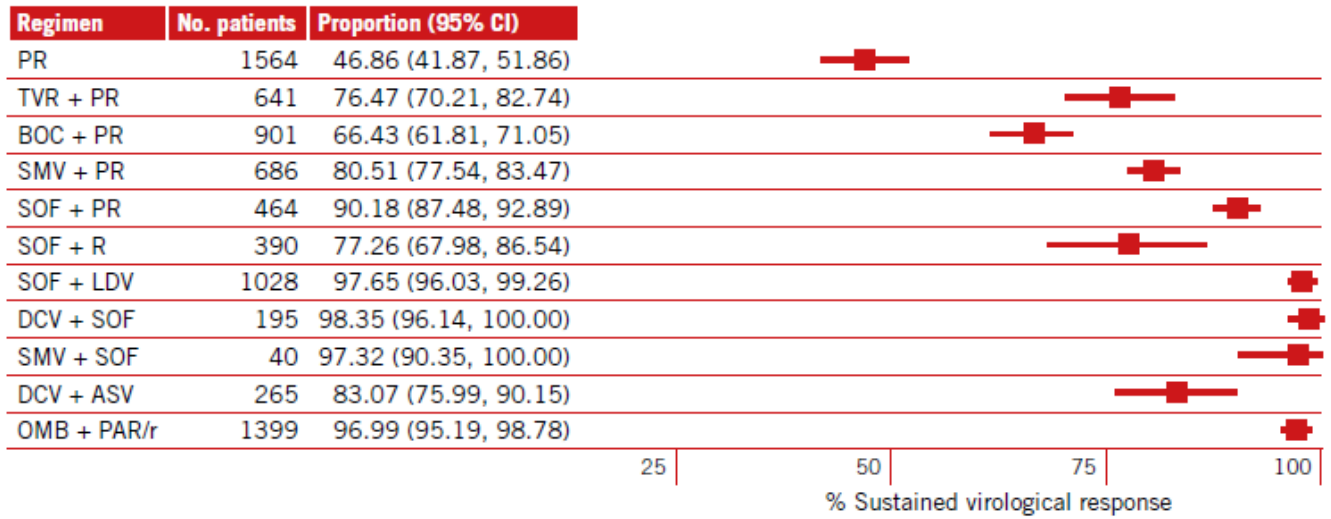
Припинення лікування через несприятливі події сталося в 2,1–13,6% пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з генотипом інфекції 1 або 4, які отримували схеми з Пег-ІФН, і від 0,1% до 1,5% пацієнтів, які отримували схеми ПППД, за винятком асунапревіру/ДАК (5,2%) (рис 7.3). Тяжкі зворотні події були у 2,6–10,9% пацієнтів, які отримували лікування на основі схем ІФН порівняно з 0,9–2,2% пацієнтів, які отримували схеми лікування ПППД, за винятком асунапревіру/ДАК (8,3%) (рис. 7.5).

Аналогічні результати спостерігалися у пацієнтів з інфекціями генотипу 1 або 4 з досвідом лікування (рис. 7.4 і 7.6).

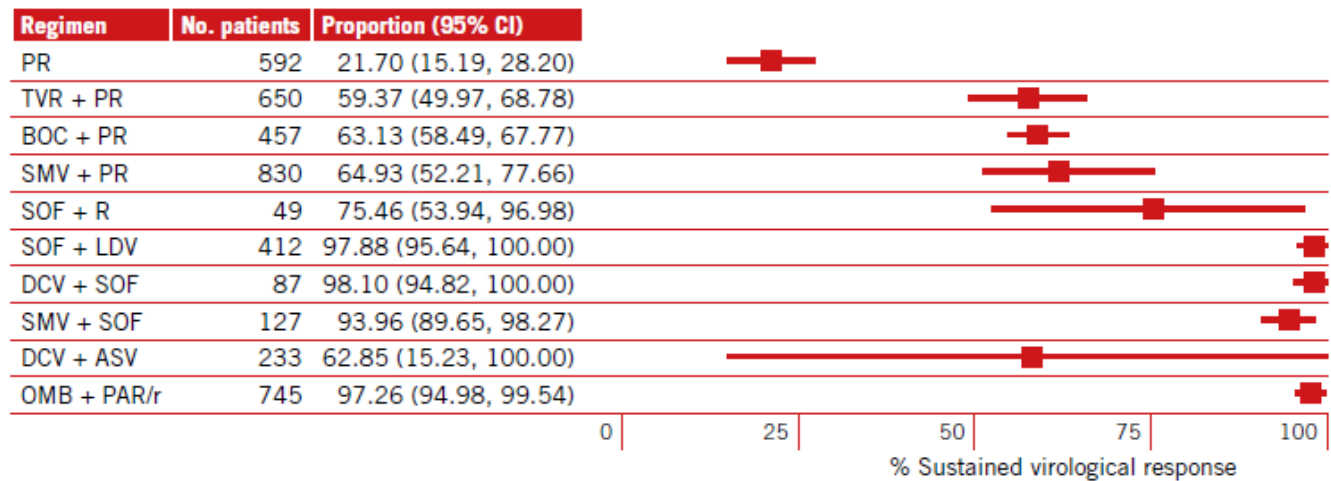
Менше було проведено досліджень у пацієнтів з генотипами 2, 3, 5 і 6 інфекції, але наявні докази показали аналогічні результати, як серед осіб, інфікованих генотипами 1 і 4, з більш високими показниками СВВ і нижчими показниками припинення та СВВ серед пацієнтів, які отримували схеми ПППД.

Дані, отримані з обсерваційних досліджень, були використані для отримання інформації, де дані клінічних досліджень, були обмежені (веб-додаток 7, 2016 р.).

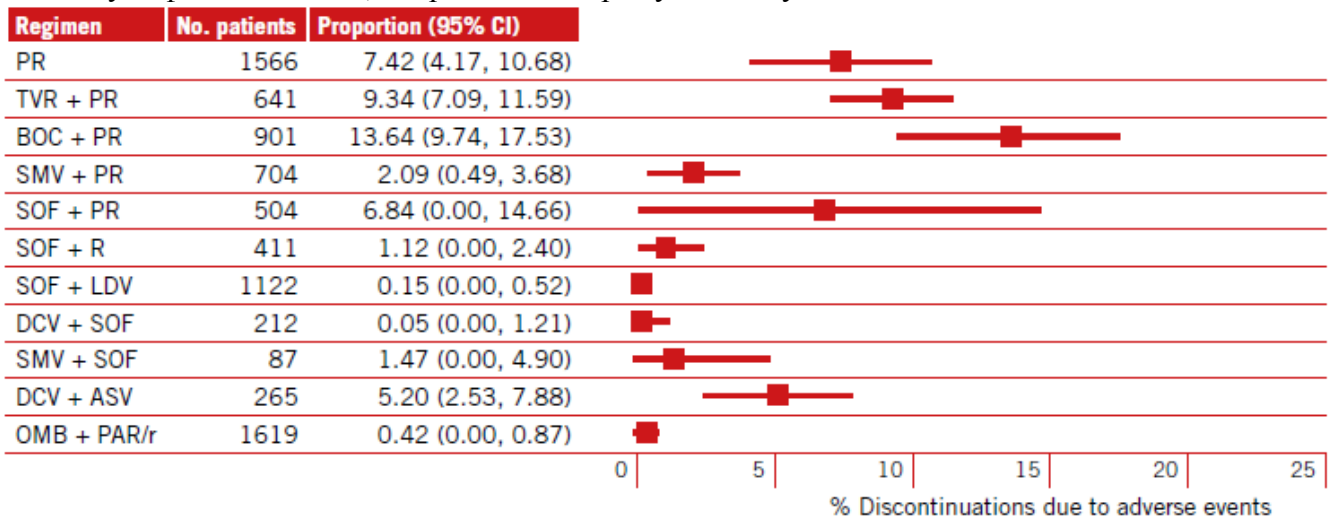
**Рисунок 7.1** Об'єднана пропорція показників СВВ в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які раніше не отримували лікування



**Рисунок 7.2** Об'єднана пропорція показників СВВ в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які отримували лікування

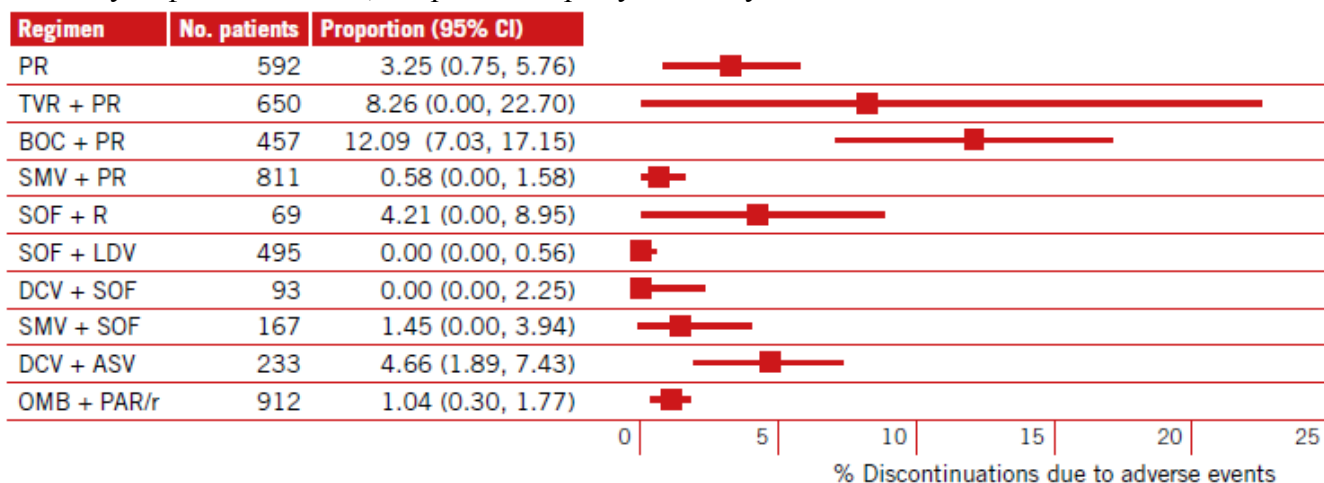


**Рисунок 7.3** Об'єднана пропорція показників припинення через несприятливі події в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які раніше не отримували лікування

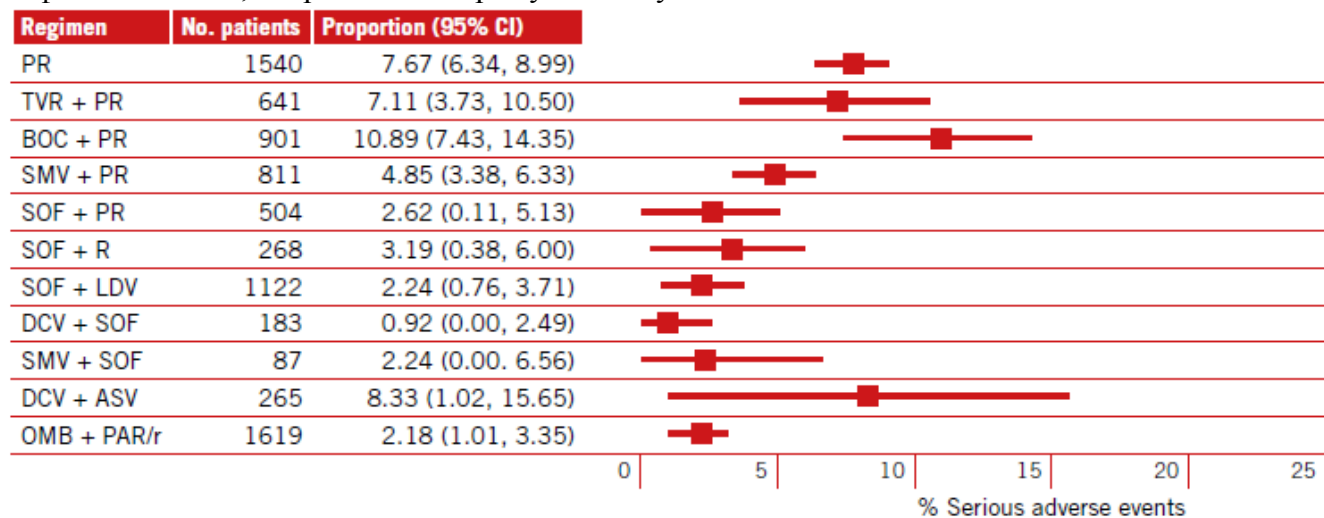


PR: Пер-ІФН/ РБВ  
 TVR + PR: ТЛП/ Пер-ІФН/ РБВ  
 BOC + PR: боцепревір/ Пер-ІФН/ РБВ  
 SMV + PR: сімепревір/ Пер-ІФН/ РБВ  
 SOF + PR: СОФ/ Пер-ІФН/ РБВ  
 R + SOF: РТВ/ СОФ  
 LDV + SOF: ЛЕД/ СОФ  
 DCV + SOF: ДАК/ СОФ  
 SMV + SOF: СИМ/ СОФ  
 ASV + DCV: асунапревір/ ДАК  
 OMB + PAR/r: ОМБ/ПАР/ РТВ ± ДАС

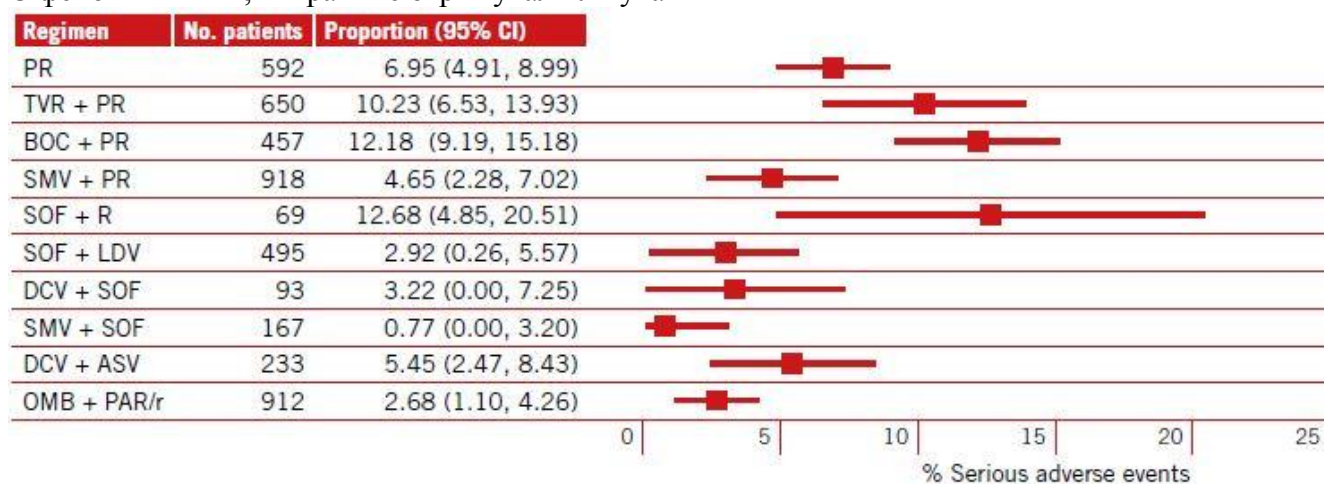
**Рисунок 7.4** Об'єднана пропорція показників припинення через зворотні реакції в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які раніше отримували лікування



**Рисунок 7.5** Об'єднана пропорція показників серйозних зворотних подій в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які раніше не отримували лікування



**Рисунок 7.6** Об'єднана пропорція показників серйозних зворотних подій в популяціях гепатиту С фенотипів 1 і 4, які раніше отримували лікування



PR: Пег-ІФН/ РБВ

TVR + PR: ТЛП/ Пег-ІФН/ РБВ

BOC + PR: боцепревір/ Пег-ІФН/ РБВ

SMV + PR: сімепревір/ Пег-ІФН/ РБВ

SOF + PR: СОФ/ Пег-ІФН/ РБВ

R + SOF: РТВ/ СОФ

LDV + SOF: ЛЕД/ СОФ

DCV + SOF: ДАК/ СОФ

SMV + SOF: СИМ/ СОФ

ASV + DCV СОФ/ДАК

OMB + PAR/r: ОМБ/ПАР/ РТВ ± ДАС

Всього 440 пацієнти з інфекцією генотипу 2 лікували СОФ/РБВ. СВВ була досягнута у 70–92% пацієнтів, які раніше не лікувалися і у 70–93,5% пацієнтів, які раніше отримували лікування. Ці результати аналогічні тим, які отримані з клінічних досліджень, описаних вище.

В цих обсерваційних когортах 82 особи з інфекцією генотипу 3 отримували СОФ/ДАК протягом 12 або 24 тижнів. Коли стратифікувати за попереднім досвідом лікування, наявністю цирозу печінки і використання РБВ, то загальна кількість в кожній групі була невеликою (менше 38 в кожній групі). Проте, усі пацієнти без цирозу, які раніше не отримували лікування і ті, хто отримував ДАК/СОФ ± РБВ досягли СВВ. У тих, хто не мав цирозу і мали досвід у лікуванні, додавання РБВ покращило СВВ з 89% до 100%. Серед тих, хто мав попередній досвід лікування і мали цироз печінки, додавання РБВ збільшило СВВ з 73,7% до 89,5%. Ці результати кращі, ніж ті, які отримані з Пег-ІФН і РБВ. Мало результати доступні стосовно пацієнтів з інфекцією генотипу 3, які приймають СОФ/Пег-ІФН/РБВ. Це лікування дало в результаті СВВ 100% у нелікованих раніше осіб без цирозу, 82% у нелікованих осіб з цирозом печінки, 85% з досвідом лікування без цирозу, а також 77% у людей з цирозом печінки з досвідом лікування.

Дані були доступні стосовно 77 осіб, інфікованих генотипами 5 або 6, які отримували або СОФ/Пег-ІФН/РБВ або ЛЕД/СОФ. Частота СВВ склала 100% з СОФ/Пег-ІФН/РБВ і  $\geq 95\%$  з ЛЕД/СОФ.



### 7.2.3 Обґрунтування рекомендації

#### Баланс користі і шкоди

Група з розробки настанови дійшла висновку, що існують докази помірної якості, що схеми лікування ПППД є кращими, ніж схеми, які включають Пег-ІФН. На додаток до сили доказів, дана рекомендація була визнана «сильною», оскільки потенційна користь від більш високих показників СВВ і більш низьких показників значних побічних реакцій і припинення лікування переважають потенційну шкоду. З перспектив цінності і переваг, пацієнти віддавали перевагу схемам ПППД з цих причин, а також через їх легкість введення і коротку тривалість лікування. Крім того, зі зниженням цін на лікарські засоби ПППД терапія стає дешевшою, ніж терапія на основі ІФН в багатьох країнах. І, нарешті, введення ПППД терапії легше, ніж ІФН-терапії, що сприяє її імплементації.

Група з розробки настанови визнає, що в деяких конкретних сценаріях Пег-ІФН і РБВ залишається обмежена роль, де наявні дані обмежені в підтримці тільки ПППД терапії. Зокрема, це стосується осіб, інфікованих вірусом генотипу 3 з компенсованим цирозом печінки де, на підставі клінічних результатів досліджень СОФ/Пег-ІФН/РБВ дають найвищі шанси на СВВ. Крім того, відсутність даних про використання ПППД у пацієнтів з інфекціями генотипу 5 і 6 СОФ/Пег-ІФН/РБВ рекомендуються в якості альтернативної схеми при інфекціях цих генотипів.

#### Значення і переваги

Як уже згадувалося раніше, у пацієнтів вірогідність виліковування і відсутність несприятливих подій є найбільш важливими факторами, пов'язаними зі схемами лікування, хоча пацієнти також визнають такі фактори як відсутність потреби в ін'єкціях і коротший термін лікування. Таким чином, ПППД терапія може бути прийнятною для пацієнтів, оскільки призводить до більш високого рівня лікування, коротшої тривалості, легшого введення і меншої кількості побічних реакцій.

#### Міркування щодо ресурсів

Ресурси, необхідні для введення терапії ВГС, можна умовно розділити на витрати системи охорони здоров'я (наприклад, лабораторії та персонал), а також ціни на ліки. Лікування пацієнтів з ПППД вимагає менше витрат системи охорони здоров'я порівняно з лікуванням ІФН, оскільки тривалість лікування коротша і менше необхідних лабораторних аналізів і менше несприятливих подій. Що стосується цін на ліки, вони є змінними і динамічними. Ціни ПППД є надзвичайно високими в країнах з високим рівнем доходу. Незважаючи на це, дослідження ефективності витрат, проведені в країнах з високим рівнем доходів, свідчать про те, що економічна ефективність ПППД терапії, як правило, нижче порога готовності оплатити в цих країнах. Мало досліджень економічної ефективності були проведені в КНСД. Пацієнти в КНСД можуть отримати користь від недорогих генериків, де ліцензійні угоди були підписані з компаніями, які займаються виробництвом генериків. Інші країни ведуть переговори про багаторівневі ціни безпосередньо з виробниками. Завдяки таким домовленостям про ціни, вартість ПППД терапії дійсно нижча, ніж ІФН терапія в таких країнах, як Монголія і Україна (таблиця 7.1). Хоча ціна ПППД терапії вище в Бразилії, якщо дивитися з точки зору ціни щодо СВВ, різниця між ІФН і ПППД терапією мала (таблиці 7.2).

Навіть при сприятливих цінах на лікарські засоби вплив лікування всіх пацієнтів вже з діагнозом хронічної інфекції ВГС на бюджет буде значним. У таблиці 7.3 представлені наслідки для бюджету Бразилії, Монголії та України. В Бразилії, загальна вартість перевищить \$ 3 млрд. В Україні, відповідна цифра становить \$ 1,2 млрд, а в Монголії \$ 101 млн.

#### 7.2.4 Впровадження

Досвід використання ПППД в США, Західній Європі та Єгипті демонструє можливість розширення доступу до лікування ВГС з використанням з ПППД. Інші приклади

продемонстрували широкий доступ до терапії, зокрема ВІЛ, у всіх параметрах доходів, що це можливо. Через вимоги менш інтенсивного моніторингу непрямі витрати на лікування, пов'язані з лабораторним моніторингом буде нижче порівняно з моніторингом лікування Пег-ІФН і РБВ.

Оскільки ПППД терапію легше вводити і вона вимагає меншого моніторингу пацієнтів, її може вводити персонал нижчої ланки (наприклад, лікарі і медсестри первинної медичної допомоги). Це призвело б до доступності лікування в більшій кількості закладів, в тому числі для таких як СІН і мігрантів, які піддаються високому ризику інфекції, але які відчувають труднощі в доступі до послуг з лікування.

**Таблиця 7.1 Вартість препарату на 4 тижні лікування ВГС в Бразилії, Монголії та Україні**

Препарат		РБВ (\$)	Пег-ІФН (\$)	СОФ (\$)	ЛЕД/ СОФ (\$)	ДАК (\$)
Країна	Бразилія	26.63	455.18a	2 300.00	3149.00	849.00
	Монголія	26.63	455.18a	300.00	400.00	512.00
	Україна	21.19	118.00a	300.00	812.00	512.00

Джерело: аналіз впливу бюджету (веб-додаток 3, 2016)

<sup>a</sup> Примітка: схеми на основі Пег-ІФН мають тривалість 48 тижнів порівняно з 12 або 24 тижнями схем ПППД.

**Таблиця 7.2 Вартість на пацієнта (ВНП) і вартість на СВВ (ВНСВВ) вибраних схем ПППД в Бразилії, Монголії та Україні (\$ США 2015)**

	Пег-ІФН/РБВ		Усі ПППД	
	ВНП (\$ США)	ВНСВВ(\$США)	ВНП (\$США)	ВНСВВ(\$США)
Бразилія	5 368	10 733	10 831	11 312
Монголія	7 036	15 316	1 709	1 739
Україна	3 173	6 150	2 953	3 097

Джерело: аналіз впливу бюджету (веб-додаток 3, 2016)

**Таблиця 7.3 Вартість препарату на 4 тижні лікування ВГС в Бразилії, Монголії та Україні (\$ США 2015)**

	Кількість осіб з хронічним ВГС	Кількість діагностованих осіб	Кількість осіб СВВ	Вартість ліків (\$ США)	Інші витрати (\$ США)	Загальна вартість (\$ США)
Бразилія	2 036 570	314 934	299 734	3 324 524 944	65 984 876	3 390 509 821
Монголія	198 764	59 629	58 249	81 417 808	19 897 906	101 315 714
Україна	1 024 858	410 783	387 365	972 405 729	227 160 446	1 199 566 175

Джерело: Кількість осіб з хронічним ВГС на основі посилання (13) і діагностованих на основі посилання (9).

### 7.2.5 Питання досліджень

1. Потрібно більше даних щодо специфічних субпопуляцій, в тому числі у осіб з тяжкою нирковою недостатністю (тобто ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і на гемодіалізі), осіб віком до 18 років, вагітних жінок, а також з коінфекцією ВГВ.
2. Потрібно більше даних для виявлення прогностичних факторів для вибору осіб, яких можна лікувати в більш короткі терміни.
3. На сьогоднішній день є обмежені дані щодо оцінки ефективності витрат на ПППД в КНСД. Ці дані можуть виявитися корисними в наданні допомоги політикам, які приймають рішення стосовно розподілу ресурсів на ПППД.
4. Нові дані свідчать про те, що резистентність NS5A може призвести до зниження показників СВВ; проте клінічне значення резистентності не відоме.

5. Необхідні додаткові дослідження, щоб допомогти прийняттю рішень щодо лікування після неефективного лікування, а також, яка стратегія другої чи третьої лінії повинна бути запропонована.
6. Регіональні реєстри в КНСД допоможуть забезпечити відсутні дані щодо результатів «реального світу» в цих країнах.
7. Алгоритми зі спрощеними підходами до скринінгу, лікування та моніторингу хронічного ВГС повинні бути оцінені для використання в закладах первинної медичної допомоги.
8. Необхідні дослідження з розробки вакцини для первинної профілактики інфекції ВГС.
9. Необхідні додаткові дослідження з одночасного ведення хронічного ВГС і активного туберкульозу.

### 7.3 Видалення рекомендації з лікування ТЛП або БЦП

Нова рекомендація

Використання схем, які містять БЦП або ТЛП більше не рекомендується для лікування осіб з інфекцією гепатиту С.

*Сильна рекомендація, середня якість доказів*

#### 7.3.1 Довідкова інформація

ТЛП або БЦП є інгібіторами протеази першого покоління, які, коли вводять з Пег-ІФН/РБВ у осіб, інфікованих ВГС генотипу 1, призводить до більш високих показників СВВ порівняно з Пег-ІФН/РБВ моно. В результаті вони були включені настанову ВООЗ з ВГС 2014 року для розгляду лікування інфекції ВГС генотипу 1. Проте, ці схеми лікування призводять до високого рівня серйозних побічних реакцій, в тому числі побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням ІФН і РБВ, а також пов'язаних з застосуванням ТЛП і БЦП. Порівняно з новішими ПППД, ефективність лікування схемами, які містять ТЛП або БЦП, нижча і побічні реакції частіші. Зокрема, пацієнти з запущеною хворобою, наприклад, з кількістю тромбоцитів  $<100\,000/\text{мм}^3$  і альбуміну  $<35\text{ г/л}$  на початку (передбачається, що значна частина пацієнтів отримували лікування на початкових етапах у багатьох країнах), більш імовірно помруть або матимуть тяжку інфекцію або декомпенсацію (193). У той час як ці ліки можуть все ще бути на ринку в деяких країнах, виробники вирішили вивести їх з більшості країн з високим рівнем доходу. Крім того, настановою 2015 року EASL або AASLD ці ліки більше не рекомендуються (194, 195).

#### 7.3.2 Докази

Систематичний огляд виявив сім досліджень, які оцінювали ТЛП і чотири дослідження, які оцінювали БЦП при інфекції ВГС генотипу 1 або 4. З мережевого метааналізу показники СВВ були нижчі у пацієнтів, які раніше не отримували лікування (76,5%; 95% ДІ 0,2, 82,7%) та у пацієнтів з досвідом лікування (59,4%; 95% ДІ 50,0%, 68,8%), які отримували ТЛП/Пег-ІФН/РБВ порівняно з пацієнтами, які отримували схеми комбінацій ПППД, які показали СВВ  $>90\%$  як у нелікованих, так і з досвідом лікування (рис. 7.1 і 7.2). Результати були подібні для БЦП/Пег-ІФН/РБВ. Відмінності в СВВ між схемами, які містять БЦП і ТЛП і новими схемами ПППД були статистично значущим. Спостерігалися більш високі показники припинення (від 8,3 до 13,6%) і серйозні побічні реакції (від 7,1 до 12,2%) серед нелікованих і з досвідом лікування пацієнтів, які отримували схеми з вмістом ТЛП і БЦП, ніж у пацієнтів, які отримували схеми з усіма ПППД (від 0,0 до 6,8% щодо припинення та 0,9–12,7% щодо серйозних побічних реакцій) (рис. 7.3 до 7.6). Факторами, які впливають на якість доказів були опосередкованість і ризик систематичної помилки; таким чином, докази вважалися доказами середньої якості.

#### 7.3.3 Обґрунтування рекомендації

##### Баланс користі і шкоди

Баланс користі і шкоди був на користь лікування новими схемами ПППД порівняно з лікуванням БЦП або ТЛП завдяки більш високим показникам СВВ і нижчим показникам несприятливих подій і припинення лікування. Тривалість лікування БЦП і ТЛП також довша і

вимагає одночасного введення ІФН; таким чином, пацієнти навряд чи віддають їм перевагу. Застосування нових ПППД, які не вимагають ІФН, а не продовжувати використовувати ТЛП і БЦП повинно пов'язуватись зі значною користю і без будь-якої шкоди.

### **Значення і переваги**

Схеми лікування на основі БЦП і ТЛП пов'язані з більш високими показниками побічних реакцій і більш низькою ефективністю, ніж новіші методи лікування з ПППД. Схеми лікування більші за тривалістю лікування, вимагають щотижневих ін'єкцій і більш інтенсивного лабораторного моніторингу. Тому вони навряд чи будуть прийнятні для пацієнтів при наявності кращих варіантів (тобто нових ПППД).

### **Міркування щодо ресурсів**

ПППД вимагають більш короткої тривалості лікування, мають менше вимог до моніторингу і менш імовірно витратні щодо лікування побічних реакцій порівняно з лікуванням за схемами на основі БЦП або ТЛП. Завдяки коротшій тривалості лікування і в країнах, де ціна нових ПППД була знижена, 8–12 тижневе лікування новими ПППД повинно бути дешевше, ніж лікування за схемами на основі БЦП або ТЛП. У довгостроковій перспективі передбачається, що лікування новими ПППД при належних переговорах щодо ціноутворення вимагатиме менше ресурсів, ніж лікування за схемами на основі БЦП або ТЛП.

### **7.3.4 Впровадження**

Як вже говорилося в розділі 7.2, уникання застосування Пег-ІФН/РБВ уникне частих серйозних побічних реакцій, пов'язаних як з ІФН, так і БЦП і ТЛП, сприятиме впровадженню лікування ВГС. Для того, щоб переконатися, що ці ліки більше не призначаються, національні агентства з лікарських засобів повинні розглянути можливість видалення ТЛП і БЦП з національних формулярів і настанов/протоколів лікування.

### **7.4 Переважні і альтернативні схеми лікування осіб з хронічним гепатитом С**

Нова рекомендація

У осіб з ВГС генотипу 1 без і з цирозом печінки рекомендується лікування ЛЕД/СОФ з/без РБВ або ДАК/СОФ з/без РБВ.

Альтернативні рекомендовані схеми лікування осіб з інфекцією генотипу 1 без і з цирозом – це СИМ/СОФ з/без РБВ або ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС з/ без РБВ.

*Сильна рекомендація, середня якість доказів*

Нова рекомендація

У осіб з інфекцією ВГС генотипу 2 без і з цирозом печінки рекомендується лікування СОФ/РБВ.

Альтернативна рекомендована схема – це ДАК/СОФ.

*Сильна рекомендація, низька якість доказів*

Нова рекомендація

У осіб з ВГС генотипу 3 без цирозу печінки рекомендується лікування ДАК/СОФ або СОФ/РБВ.

У осіб з ВГС генотипу 3 з цирозом печінки рекомендується лікування з ДАК/СОФ/РБВ.

В якості альтернативи у осіб з ВГС генотипу 3 з цирозом печінки пропонується лікування СОФ з Пег-ІФН/РБВ.

*Сильна рекомендація, низька якість доказів*

Нова рекомендація

У осіб з ВГС генотипу 4 без і з цирозом печінки рекомендується лікування ЛЕД/СОФ з/без РБВ або ДАК/СОФ з/без РБВ.

Альтернативні схеми лікування, рекомендовані при ВГС генотипу 4 без і з цирозом печінки – це СИМ/СОФ з/без РБВ або ОМБ/ПАР/РТВ з РБВ.

*Сильна рекомендація; середня якість доказів*

Нова рекомендація

У осіб з ВГС генотипу 5 або 6 без і з цирозом печінки рекомендується лікування ЛЕД/СОФ. Альтернативною рекомендованою схемою є СОФ/Пег-ІФН/РБВ.

*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів*

Схеми з ДАК, ЛЕД і СОФ можна призначати пацієнтам без цирозу печінки, а також пацієнтів з компенсованим і декомпенсованим цирозом печінки.

Схеми з ПАР, СИМ і Пег-ІФН можуть бути призначені особам без цирозу або з компенсованим цирозом печінки, але не для людей з декомпенсованим цирозом печінки, тому що вони можуть привести до печінкової недостатності та смерті в цих осіб. Таким чином, якщо це передбачено для людей з цирозом, вони повинні використовуватися тільки в тих місцях, де спеціалізована допомога надається і де ступінь цирозу печінки (компенсована проти декомпенсованим) може точно оцінити.

Таблиця 7.4 наводить коротку інформацію про рекомендовані кращі альтернативні схеми лікування ВГС з кожним генотипом. Таблиці 7.5 і 7.6 наводять рекомендовані кращі і альтернативні тривалості лікування у осіб з і без цирозу, відповідно. Було недостатньо доказів щоб мати можливість сформулювати рекомендації щодо конкретної тривалості лікування. Швидше за все, короткий виклад існуючих рекомендацій лікувально-тривалість від настанов AASLD і EASL 2015 року представлені в таблицях 7.5 і 7.6. Там, де рекомендації відрізнялися між цими двома настановами. Був обрана схема з меншою кількістю опцій (наприклад, «рибавирином 12 тижнів», ніж «рибавирин 12 або 24 тижні»).

**Таблиця 7.4** Рекомендовані кращі і альтернативні схеми з якістю доказів і силою рекомендації

	Переважаюча	Альтернативна	Сила рекомендації	Якість доказів
<b>Генотип 1 без цирозу</b>	ДАК/СОФ або ЛЕД СОФ	СИМ/ СОФ або ОМБ/ ПАР/РТВ/ ДАС ± РБВ	Сильна	Помірна
<b>Генотип 1 з цирозом</b>	ДАК/СОФ ± РБВ або ЛЕД СОФ/±РБВ	СИМ/ СОФ ± РБВ або ОМБ/ ПАР/РТВ/ДАС± РБВ		
<b>Генотип 2 з і без цирозу</b>	СОФ/РБВ	ДАК/ СОФ	Сильна	Низька
<b>Генотип 3 без цирозу</b>	ДАК/СОФ або СОФ/ РБВ		Сильна	Низька
<b>Генотип 3 з цирозом</b>	ДАК/ СОФ/ РБВ	СОФ/ Пег-ІФН/ РБВ		
<b>Генотип 4 без цирозу</b>	ДАК/СОФ або ЛЕД/СОФ	СИМ/ СОФ або ОМБ/ ПАР/РТВ/ РБВ	Сильна	Помірна
<b>Генотип 4 з цирозом</b>	ДАК/СОФ± РБВ або ЛЕД/СОФ/± РБВ	СИМ/ СОФ ± РБВ або ОМБ/ ПАР/РТВ/ РБВ		
<b>Генотип 5 і 6 з і без цирозу</b>	ЛЕД/СОФ	СОФ/ Пег-ІФН/ РБВ	Умовна	Дуже низька

**Таблиця 7.5** Резюме рекомендованих кращих схем з тривалістю лікування\*

	ДАК/СОФ	ЛЕД/СОФ	СОФ/РБВ
Генотип 1	12 тижнів	12 тижнів <sup>a</sup>	
Генотип 2			12 тижнів
Генотип 3	12 тижнів		24 тижні
Генотип 4	12 тижнів	12 тижнів	
Генотип 5		12 тижнів	
Генотип 6		12 тижнів	

### Особи з цирозом

	ДАК/СОФ	ДАК/СОФ/РБВ	ЛЕД/СОФ	ЛЕД/СОФ/РБВ	СОФ/РБВ
Генотип 1	24 тижні	12 тижнів	24 тижні	12 тижнів <sup>b</sup>	
Генотип 2					16 тижнів
Генотип 3		24 тижні			
Генотип 4	24 тижні	12 тижнів	24 тижні	12 тижнів <sup>b</sup>	
Генотип 5			24 тижні	12 тижнів <sup>b</sup>	
Генотип 6			24 тижні	12 тижнів <sup>b</sup>	

\* Тривалість лікування адаптована з рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) 2015 року і Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).

<sup>a</sup> Лікування може бути скорочене до 8 тижнів у нелікованих осіб без цирозу, якщо їх вихідний рівень РНК ВГС нижче 6 млн (6,8 log<sub>10</sub>) МО/мл. Тривалість лікування необхідно скорочувати з обережністю.

<sup>b</sup> Якщо кількість тромбоцитів <75×10<sup>3</sup>/мкл, слід призначити лікування РБВ 24 тижні.

### Таблиця 7.6 Резюме рекомендованих альтернативних схем з тривалістю лікування\*

#### Особи з цирозом

	СИМ/СОФ	ДАК/СОФ	ОМБ ПАР/РТВ/ ДАС	ОМБ ПАР/РТВ/ РБВ	СОФ/Пер-ІФН/РБВ
Генотип 1	12 тижнів <sup>a</sup>		12 тижнів		
Генотип 2		12 тижнів <sup>b</sup>			
Генотип 3					
Генотип 4	12 тижнів			12 тижнів <sup>b</sup>	
Генотип 5					12 тижнів <sup>b</sup>
Генотип 6					12 тижнів <sup>b</sup>

\* Тривалості лікування адаптовані з настанови AASLD і EASL 2015 року.

<sup>a</sup> Якщо пацієнт з інфекцією генотипу 1a- є позитивним на Q80K, схема СИМ/ СОФ не слід обирати.

<sup>b</sup> Пацієнтів з інфекцією генотипу 1a слід лікувати ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС і РБВ; а генотипі 1b слід лікувати з ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС.

#### Особи з цирозом

	Може бути призначено особам з компенсованим або декомпенсованим цирозом печінки	Ці схеми слід призначати тільки особам з компенсованим цирозом, оскільки вони можуть привести до печінкової недостатності та смерті, коли призначаються особам з декомпенсованим цирозом. Тому їх слід використовувати тільки в закладах, де спеціалізована медична допомога доступна і де ступінь цирозу печінки (компенсованого проти декомпенсованого) точно можна оцінити.				
	ДАК/СОФ	СИМ/СОФ	СИМ/СОФ/ РБВ	ОМБ ПАР/РТВ/ДА С	ОМБ ПАР/РТВ/РБ В	СОФ/Пер-ІФН/РБВ
Генотип 1		24 тижні <sup>a</sup>	12 тижнів <sup>a</sup>	24 тижні <sup>b</sup>		
Генотип 2	12 тижнів					
Генотип 3						12 тижнів
Генотип 4		24 тижні	12 тижнів <sup>a</sup>		24 тижні	
Генотип 5						12 тижнів
Генотип 6						12 тижнів

\* Тривалості лікування адаптовано з настанови AASLD і EASL 2015 року.

<sup>a</sup> Якщо пацієнт з інфекцією генотипу 1a- є позитивним на Q80K, схема СИМ/ СОФ не слід обирати

<sup>b</sup> Пацієнтів з інфекцією генотипу 1a слід лікувати ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС і РБВ протягом 24 тижнів; а генотипу 1b слід лікувати з ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС і РБВ протягом 12 тижнів.

### 7.4.1 Довідкова інформація

Оскільки перша настанова ВООЗ з лікування ВГС була видана в 2014 році, кілька нових схем ПППД отримали схвалення регулюючих органів. Ці схеми досліджувалися в різних комбінаціях і серед різних груп пацієнтів (тобто в залежності від генотипу, досвіду лікування, наявності/відсутності цирозу і коінфекції). В результаті різні схеми лікування показані для різних груп пацієнтів. Така велика кількість схем призводить до плутанини серед працівників охорони здоров'я щодо того, яке лікування слід призначати якому пацієнту. З переходом до терапії на основі всіх ПППД ГРН вважає важливим, щоб настанова передбачала, які схеми лікування є кращими для різних генотипів і груп пацієнтів.

### 7.4.2 Докази

#### Генотипи 1 і 4

Численні дослідження оцінювали ефективність схем ПППД серед пацієнтів з досвідом і без досвіду лікування з інфекціями генотипу 1 і 4 (рис. 7.1 до 7.6; веб-додаток 2, 2016 г.). З них ДАК/ СОФ, ОМБ/ПАРр ± ДАС, ЛЕД/СОФ і СИМ/СОФ – всі призвели до частоти СВВ >96% у пацієнтів без досвіду лікування з інфекцією генотипу 1. Показник СВВ склав 46,9% для Пег-ІФН/РБВ, 77,3% для СОФ/РБВ, 80,5% для СИМ/Пег-ІФН/РБВ і 83,1% для асунапревіру/ДАК. Результати були подібні у пацієнтів з досвідом лікування, де ДІ для схем ПППД чітко збігалися і, таким чином, їх не можливо було статистично розрізнити. Результати були також схожі щодо показників припинення лікування і серйозні зворотні реакції, де всі схеми ПППД мали порівнювані результати.

ГРН рекомендувала специфічні бажані схеми лікування серед тих, які виконуються аналогічним чином на підставі їх ефективності та безпеки, прийнятності для пацієнтів, складності схем, потреби в субгенотипувні і, імовірно важливих взаємодій між лікарськими засобами. Виходячи з цих критеріїв, ДАК/ СОФ і ЛЕД/ СОФ вважаються кращими схемами лікування.

Для осіб без цирозу СИМ/ СОФ і ОМБ/ ПАР/ РТВ ± ДАС були зазначені в якості альтернативних варіантів через необхідність тестування на Q80K перед лікуванням СИМ, а для ОМБ/ ПАР/ РТВ потреба в дозуванні два рази на день і частоти взємодії ліків. Крім того, ОМБ/ ПАР/ РТВ ± ДАС можуть призвести до ВІЛ-ARV резистентності, якщо їх призначено особам з не діагностованою ВІЛ-інфекцією, яким могли б мимоволі призначити лікування ВІЛ-інфекції одним лікарським засобом (тобто РТВ).

Інгібітори протеази СИМ і ПАР, а також Пег-ІФН викликають додаткову клопотаність. Коли призначають пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки, вони можуть прискорити печінкову недостатність і смерть. Тому відповідно до FDA і ЕМА ці ліки можуть бути використані у осіб з компенсованим цирозом печінки (Чайлд-П'ю класу А), але протипоказані особам з декомпенсованим цирозом (Чайлд-П'ю Клас В і С). Тому їх слід використовувати тільки в закладах, де доступна спеціалізована медична допомога і де ступінь цирозу печінки (компенсований проти декомпенсованого) можуть бути точно оцінені.

#### Генотип 2

У систематичному огляді 17 груп досліджень оцінювали результати лікування пацієнтів з і без досвіду лікування інфекції генотипу 2. Схеми лікування ПППД, які були оцінені, включали СОФ/ РБВ і ДАК/ СОФ ± РБВ. Через брак даних модель мережевого метааналізу не представляється можливою; таким чином, порівняння засновані на прямих показниках СВВ (веб-Додаток 2, 2016 р). Об'єднані показники СВВ для нелікованих пацієнтів, які отримували СОФ/ РБВ склали 94,5% (95% ДІ 91,9%, 96,6%), а з Пег-ІФН/ РБВ 78,3% (95% ДІ 68,6%, 86,7%). Об'єднаний показник СВВ у пацієнтів з досвідом лікування, які отримували СОФ/ РБВ протягом 12 тижнів був 91,0% (95% ДІ 85,7%, 95,1%) і протягом 24 тижнів був 88,0% (95% ДІ 74,7%, 96,8%). Всього 21 пацієнт розподілено на три групи дослідження ДАК/ СОФ (19 без досвіду

лікування і 2 з досвідом лікування), всі з яких досягли СВВ (196, 197). Ще одне дослідження представили дані про ДАК/ СОФ/ РБВ у п'яти пацієнтів з або без досвіду лікування. З них 80% (95% ДІ 28,4%, 99,5%) досягли СВВ. Показник припинення через побічні реакції склав  $\leq 0,05\%$ , показник серйозних зворотних реакцій був  $\leq 0,03\%$ , а рівень смертності дорівнював нулю як серед пацієнтів з досвідом лікування, так і без досвіду лікування з інфекцією генотипу 2.

### **Генотип 3**

Двадцять одна група досліджень оцінювали різні схеми лікування ПППД серед пацієнтів з інфекцією генотипу 3. Незважаючи на різні тривалості лікування, серед пацієнтів без досвіду лікування, загальні показники СВВ було порівнюваними: у пацієнтів, які отримували СОФ/ РБВ 92,2% (95% ДІ 88,1%, 95,5%), СОФ/ Пег-ІФН/ РБВ 93,3% (95% ДІ 83,4%, 99,0%) або ДАК/ СОФ 12 тижнів 90,1% (95% ДІ 83,0%, 95,0%) та ДАК/ СОФ впродовж 24 тижнів 100,0% (95% ДІ 90,7%, 99,8%) (вєб Додаток 2, 2016 р.). Загальна частота СВВ у пацієнтів на ДАК/ СОФ/ РБВ з досвідом лікування бул 91,5% (95% ДІ 85,6%, 97,4%) протягом періоду лікування 12 тижнів і 16 тижнів. У осіб з цирозом печінки дані клінічних досліджень на сьогоднішній день демонструють обмежену підтримку схеми лікування тільки ПППД. ДАК/СОФ протягом 12 тижнів без РБВ показав частоту СВВ 62,2% (95% ДІ 46,6%, 77,8%), СОФ/ РБВ впродовж 24 тижні показав частоту СВВ 77,7% (95% ДІ 69,9%, 85,5%) у осіб з цирозом печінки (198, 199). Частота припинення були найвищою (10,4%) серед пацієнтів, які отримували лікування Пег-ІФН/ РБВ протягом 24 тижнів, потім 5,0% серед осіб з досвідом лікування, які отримували лікування СОФ/ РБВ протягом 24 тижнів. Показники припинення ПППД схем лікування склали  $\leq 0,03\%$ . Показники серйозних побічних реакцій були  $\leq 0,04\%$  у пацієнтів без досвіду лікування, але були вищими у пацієнтів з досвідом лікування, 0.01-9,4%. Смертність дорівнювала нулю у всіх групах дослідження.

### **Генотипи 5 і 6**

Чотири дослідження, які включали 77 пацієнтів, оцінювали ефективність лікування пацієнтів, інфікованих генотипами 5 і 6. У першому дослідженні оцінювали СОФ/ Пег-ІФН/ РБВ у п'яти нелікованих пацієнтів генотипу 6 і всі досягли СВВ (200). У другій групі дослідження оцінювали СОФ/ Пег-ІФН/ РБВ у п'яти нелікованих пацієнтів з інфекцією генотипу 6 і одного пацієнта без досвіду лікування з інфекцією генотипу 5 і всі досягли СВВ (201). Одне з досліджень представило дані 21 пацієнта без досвіду лікування і 20 пацієнтів з досвідом лікування з інфекцією генотипу 5, а інше дослідження включало 25 нелікованих і з досвідом лікування пацієнтів з інфекцією генотипу 6, які отримували лікування 12 тижнів ЛЕД/ СОФ. СВВ в обох дослідженнях склала  $\geq 95\%$  (202, 203). Результати у пацієнтів з інфекцією генотипу 5 і 6 узгоджуються з результатами у пацієнтів з інфекцією генотипу 1 і 4 (хоча немає ніяких даних, які оцінюють використання ОМБ/прітапесвіру/ РТВ  $\pm$  ДАС). Таким чином, обмежені дані клінічних досліджень, що підтримують використання ЛЕД/ СОФ у пацієнтів з інфекцією генотипу 5 і 6 показують порівнянні результати у пацієнтів з інфекцією генотипу 1 і 4, які підтримують їх використання в якості терапії першої лінії. Проте, з огляду на брак даних, ГРН також виступає за використання СОФ/ Пег-ІФН/ РБВ в якості альтернативних схем. Якщо рекомендовані схеми лікування першої лінії ще не доступні, в період переходу до більш оптимальних схем, може бути розглянуто використання СОФ/ РБВ або СОФ/ Пег-ІФН/ РБВ.

#### **7.4.3 Обґрунтування рекомендації**

##### **Баланс користі і шкоди**

Кращі схеми були обрані на підставі доказів більш високих показників виліковування, нижчих показників побічних реакцій, а також легкості введення, порівняно з іншими схемами. За винятком пацієнтів з цирозом печінки з інфекцією генотипів 3, 5 і 6, ГРН вдалося виявити бажані або альтернативні схеми лікування, які не вимагають Пег-ІФН і РБВ. Ці два препарати мають набагато більш високу токсичність, ніж ПППД ; таким чином, користь використання



обраних схем переважає шкоду, що дозволяє зробити сильні рекомендації для більшості з обраних режимів, в тому числі для інфекцій генотипів 2 і 3, де сила доказів вважалася низькою. Група з розробки настанови вважає, що сильна рекомендація є виправданою, оскільки користь від рекомендованих схем всіх-ПППД значно переважає шкоду, тому пацієнти, імовірно, в значній мірі віддають перевагу схемам лікування ПППД, а також тому, що нові схеми лікування в даний час дешевші, ніж схеми лікування з ІФН в багатьох країнах.

### **Значення і переваги**

Обрані схеми лікування можуть бути прийнятні для пацієнтів завдяки їх високій ефективності і безпеки, і зручності використання. Кращі схеми лікування всі пероральні, які застосовуються протягом відносно короткого часу один раз в день.

### **Міркування щодо ресурсів**

Група з розробки настанови визнає, що на момент написання цієї настанови, існує значна різниця між країнами щодо ціни і наявності цих схем. Серед рекомендованих схем ДАК/ СОФ і ЛЕД/ СОФ є кращими або альтернативними схемами для всіх генотипів, крім пацієнтів з інфекцією генотипу 3 з цирозом печінки. Ліки для цих двох схем включені в добровільні ліцензійні угоди, підписані між компаніями, які випускають оригінальні ліки і компаніями, які випускають генерики. ДАК/СОФ і ЛЕД/СОФ вже доступні як генерики в деяких країнах. Введення генериків призводить до нижчих цін; ціна за 12-тижневий курс генеричного СОФ менш US \$ 500/пацієнта в Індії (204). Широкомасштабну впровадженню лікування ВГС сприятиме швидке зниження цін на ПППД.

### **7.4.4 Впровадження**

Ідеальною ситуацією вибору візаві схем може бути одна схема для всіх генотипів і для всіх пацієнтів, незалежно від їх ступеня цирозу і попереднього досвіду лікування. Рекомендовані схеми лікування в цій настанові є важливим кроком в цьому напрямку. Крім того, вибрані кращі схеми дають клініцистам можливість призначати схеми без ІФН і РБВ для всіх (крім пацієнтів з інфекцією генотипу 2 або цироз і інфекцією генотипу 3). Це спрощує впровадження шляхом зменшення потреби в тестуванні генотипу (в тих країнах, де переважає один генотип), а також зниження ризику припинення лікування через побічні реакції.

Група з розробки настанови визнає, що, незважаючи на ці успіхи, імплементація цих рекомендацій не може бути негайною. На додаток до високих цін, ці ліки ще не отримали схвалення регулюючих органів в багатьох країнах. Клініцисти в багатьох країнах не знають про наявність цих ліків. Хотілося б сподіватися, що ці рекомендації забезпечать політикам базу для початку імплементації методів лікування з потенціалом широкомасштабного надання лікування завдяки високій ефективності і меншій потребі в медичних тестуваннях і втручань до, під час і після лікування.

### **7.4.5 Питання досліджень**

1. Потрібно більше клінічних досліджень і даних спостережень з результатів лікування з ПППД у пацієнтів з інфекцією генотипів 2, 3, 5 і 6, щоб забезпечити більш надійне керівництво.
2. Дані, що підтримують терапію тільки з ПППД, обмежені у пацієнтів з інфекцією генотипу 3, особливо з цирозом печінки. Подальші дані з поточних схем лікування, особливо ДАК/СОФ/РБВ протягом 12-ти тижнів, а також нових ПППД другого покоління, необхідні для вирішення цієї незадоволеної потреби

### **7.5 Лікування Пег-ІФН і РБВ**

Існуючі рекомендації з 2014 року

Пег-ІФН в комбінації з РБВ рекомендується для лікування хронічної ВГС-інфекції, а не стандартний не-Пег-ІФН з РБВ.

*Сильна рекомендація, середня якість доказів*

*Примітка: В умовах, коли доступ до лікування ВГС-інфекції обмежений, пріоритет щодо лікування слід*

*віддавати пацієнтам з фіброзом і цирозом печінки (METAVIR стадії F3 і F4).*

### **7.5.1 Передумови**

Хоча лікування ВГС-інфекції відходить від використання ІФН, він все ще рекомендується тільки у дітей і підлітків в якості альтернативної схеми для деяких генотипів. Коли схеми лікування включають ІФН, Пег-ІФН є прийнятним стандартом медичної допомоги в країнах з високим рівнем доходу, оскільки він має більший період напіврозпаду, в результаті чого необхідні менш часті ін'єкції і призводить до кращих показників СВВ, ніж стандартний ІФН. Незважаючи на це, стандартний ІФН все ще використовується в деяких країнах з обмеженими ресурсами, оскільки набагато дешевший, ніж Пег-ІФН. Група з розробки настанови 2014 року вважає, що важливо проаналізувати докази і забезпечити чітку рекомендацію стосовно того, яка форма ІФН є кращою.

### **7.5.2 Докази**

З метою оцінки ефективності Пег-ІФН/РБВ порівняно з ІФН/РБВ у нелікованих дорослих і дітей з хронічним вірусним гепатитом був проведений систематичний огляд. Оцінювали такі результати як СВВ, декомпенсовані захворювання печінки, ГЦК, смертність від усіх причин, несприятливі події і якість життя (веб-додаток 3, 2014 року).

В аналіз були включені двадцять п'ять статей, і докази з результатів СВВ з цих досліджень вважалися високої якості завдяки точності і узгодженості результатів, а також через низький ризик систематичної помилки. Наявні докази свідчать про те, що застосування Пег-ІФН/РБВ більш ефективне для досягнення СВВ у людей з ХГС порівняно зі стандартним ІФН/РБВ (ВР 0,81; 95% ДІ 0,76, 0,86). Очікуваний абсолютний ефект оцінює, що 661 на 1000 осіб, які отримували лікування стандартним ІФН, зазнали невдачі у досягненні СВВ (що дорівнює СВВ 33,9%), а 535 на 1000 осіб не в змозі досягти СВВ Пег-ІФН (що дорівнює СВВ 46,5%). Вища ефективність Пег-ІФН спостерігалася при інфекції генотипу 1 і не-генотипі 1 у осіб з і без цирозу, а також у пацієнтів з досвідом і без досвіду лікування.

Дослідження не виявили відмінностей в частоті припинення лікування через побічні реакції при порівнянні Пег-ІФН зі стандартним ІФН. Дані про несприятливі події були оцінені як дані помірної якості, і не було виявлено ніяких істотних відмінностей в швидкості припинення дослідження через несприятливі події серед пацієнтів, які приймали Пег-ІФН порівняно зі стандартним ІФН. Були доступні обмежені дані з деяких результатів, в тому числі смертності, пов'язаної печінкою, декомпенсації печінки та ГЦК. З наявних даних було на 14 випадків менше ГЦК на 1000 випадків з Пег-ІФН (вихідний рівень 21 на 1000), на 3 менше випадків печінкової декомпенсації (від 17 на 1000) і на 5 менше випадків летальності (від 15 на 1000). Ще один пацієнт на 1000 припинив лікування через несприятливі події (від 118 на 1000).

Три дослідження були проведені у осіб з коінфекцією ВІЛ-ВГС (205–207). Дослідження АСТГ 5071, RIBAVIC і APRICOT порівнювали стандартний ІФН і РБВ з Пег-ІФН і РБВ. У дослідженні APRICOT частота СВВ була значно вище у тих, хто отримував Пег-ІФН і РБВ, ніж у тих, хто отримував стандартний ІФН і РБВ і досягла 62% при інфекції генотипів 2 або 3, але тільки 29% при інфекції генотипу 1. У дослідженні RIBAVIC показники СВВ були вищими на Пег-ІФН і РБВ (27% проти 20%), але нижчі, ніж в дослідженні APRICOT; це, імовірно, було пов'язано з дуже високим показником припинення лікування (42%). У дослідженні АСТГ 5071, в цілому, частота СВВ для інфекції генотипу 1 і не-генотипу 1 разом узяті, склала 27% і 12%, відповідно. Показники припинення лікування були також вищі в групі стандартного ІФН.

### **7.5.3 Обґрунтування рекомендації**

#### **Баланс користі і шкоди**

Група з розробки настанови 2014 року дійшли висновку, що існують докази високої якості, що Пег-ІФН і РБВ більш ефективні порівняно зі стандартним ІФН і РБВ. Крім того, не було ніякої різниці в частоті побічних реакцій або більш довготривалих результатів. Таким чином, ГРН

2014 року вважає, що користь від Пег-ІФН порівняно зі стандартним ІФН явно переважає ризику.

### **Значення і переваги**

Варіант вважався прийнятним у пацієнтів, оскільки Пег-ІФН легше вводити. Він вимагає менш частих ін'єкцій, ніж стандартний ІФН і пов'язаний зі значно вищою імовірністю СВВ без збільшення побічних реакцій.

### **Міркування щодо ресурсів**

Причина, з якої стандартний ІФН продовжує використовуватися в деяких країнах полягає в тому, що він дешевший, ніж Пег-ІФН. Основною перешкодою на шляху більш широкого застосування Пег-ІФН є його висока вартість. Пег-ІФН виробляється обмеженою кількістю компаній, а вартість 48-тижневого лікування Пег-ІФН і РБВ варіюється від \$ 2000 в Єгипті до \$ 28 000 у В'єтнамі. Моделювання показало, що лікування пацієнтів з компенсованим цирозом є економічно ефективним в цьому контексті (190). Доступність може істотно відрізнятись в різних клінічних умовах. Лікування вимагає клінічної інфраструктури для спостереження і моніторингу терапії, але було успішно розгорнуто в декількох країнах з обмеженими ресурсами. Зокрема, Єгипет зробив лікування доступним для великої кількості пацієнтів.

#### **7.5.4 Впровадження**

Рекомендована тривалість лікування варіює залежно від комбінації ПППД, генотипу, стадії хвороби, коінфекції ВІЛ та початковою відповіддю на лікування. Крім того, Пег-ІФН рекомендується тільки у дітей старше 2-х років.

## **8. КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ**

Низка клінічних міркувань мають важливе значення для ведення осіб з хронічною інфекцією ВГС. Вони повинні впливати на вибір певної схеми лікування і те, як у пацієнтів будуть контролюватися побічні реакції. Через складність пов'язаних питань ГРН 2014 року формально не оцінювала такого роду міркування. Швидше за все, існуючі рекомендації, настанова і керівництва були переглянуті і обговорені. Вони представлені тут, щоб допомогти політикам і клініцистам у визначенні факторів, які можуть впливати на вибір лікування. Вони повинні розглядатися в поєднанні з рекомендованими схемами лікування, представленими в главі 7 і міркування щодо конкретних груп населення, охоплених в розділі 9. Типовий маршрут лікування пацієнт показаний на рис. 8.1

### **8.1 Клінічна оцінка пацієнтів до початку лікування**

Оцінка перед лікуванням ризику побічних реакцій повинна ґрунтуватися на клінічному анамнезі пацієнта, прийомі супутніх препаратів, а також знаннях схем лікування та шляхів введення. Потенціал взаємодії лікарських засобів слід оцінювати до лікування і вибирати схему з низьким ризиком взаємодії ліків. Стандартні лабораторні тести, які проводяться до початку лікування, включають повний аналіз крові, міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), функції нирок і печінки: АЛТ, АСТ, білірубін, альбумін і лужну фосфатазу. У пацієнтів, яким призначено ІФН, також необхідно перевірити функцію щитоподібної залози і очне дно до початку лікування.

#### **8.1.1 Генотипування**

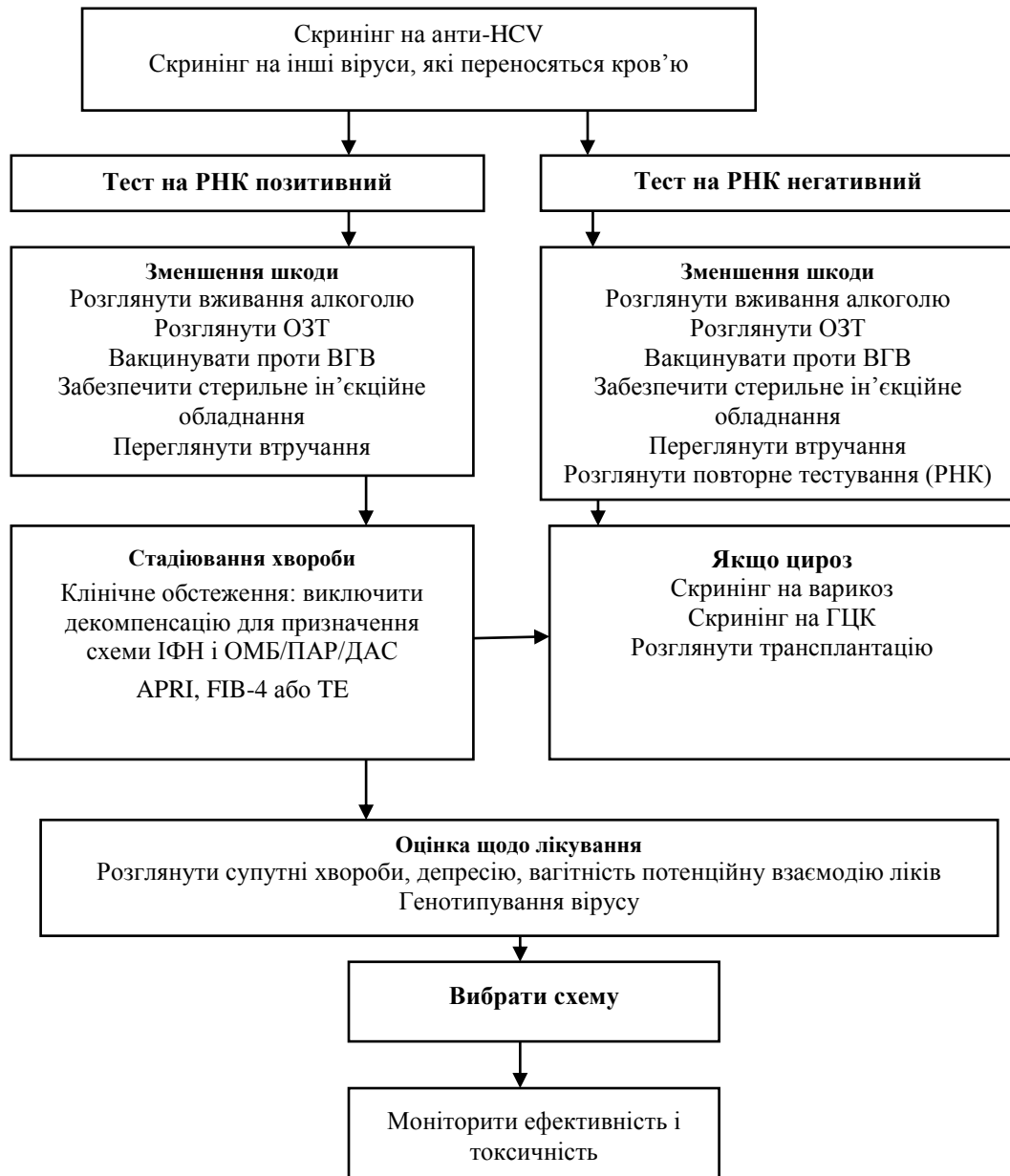
У більшості країн існує поєднання генотипів ВГС у осіб з хронічними ВГС (див. 2.1). Настанова 2016 року містить рекомендації з бажаних і альтернативних схем ПППД за генотипом. Тому важливо знати генотип пацієнта визначення найбільш придатної схеми лікування. Генотипування зазвичай проводять слідуючи послідовності 5'UTR (нетрансльована область) або з NS5B область геному ВГС. Визначення генотипу, проте, є дорогим і не всюди доступне. Якщо інформація про генотип недоступна, необхідний прагматичний процес прийняття рішень, враховуючи загальні генотипи, що циркулюють у інфікованого населення. Проте, така

рекомендація може бути практично можливою в таких країнах, як Єгипет або Монголія, де майже всі люди інфіковані одним генотипом.

#### **Визначення мутації Q80K**

Зниження ефективності лікування СИМ буває у осіб з інфекцією ВГС генотипу 1a з NS3 Q80K поліморфізмом. Таким чином, пацієнтів необхідно перевірити на наявність цього поліморфізму до призначення СИМ і розглянути альтернативну терапію, якщо він виявиться. Цей тест дорогий і не набув широкого поширення в країнах з обмеженими ресурсами.

Рисунок 8.1 Маршрут лікування пацієнта



## Тестування на IL28B

Тестування на IL28B корисне для прогнозування відповіді на лікування ІФН. Сприятливі генотипи включають генотип CC в rs12979860, TT в rs8099917 і AA в rs12980275 (208, 209). Проте, цей тест не є корисним в прогнозі відповіді на ПППД терапію і, таким чином, більше не є частиною оцінки перед початком лікування.

### 8.1.2 Протипоказання до лікування

Є багато протипоказань до терапії на основі ІФН і РБВ, в тому числі депресія, декомпенсований цироз печінки і супутні хвороби. Проте, ПППД терапія має набагато менше протипоказань і, таким чином, може використовуватися у більшості пацієнтів. Таблиці 8.1-8.3 представляють перелік цих станів, які засновані на маркуванні продуктів і рекомендацій настанови AASLD і EASL 2015 року. (194, 83 195). Деякі з ПППД можуть використовуватися у осіб з декомпенсованим цирозом. Проте, цей стан є протипоказанням для використання СИМ і комбінації ОМБ/ПАР/ДАС/РТВ або ОМБ/ПАР/РТВ, а також Пег-ІФН і РБВ. Вагітні жінки не повинні отримувати РБВ, оскільки він викликає пороки розвитку плоду. Через цей ризик сексуально активні жінки дітородного віку та їх партнери повинні використовувати подвійну контрацепцію (в тому числі презервативи з сперміцидом) під час і протягом шести місяців після терапії. У багатьох осіб, які отримували ІФН, буде розвиватися депресія; схеми з ІФН протипоказані тим, у кого неконтрольована депресія, психоз або епілепсія. Є повідомлення про самогубства серед осіб, які отримують терапію ІФН і, тому потрібен ретельний відбір пацієнтів, які страждають на депресію.

**Таблиця 8.1** Терапія з використанням противірусних препаратів прямої дії: протипоказання/попередження

Препарат	Протипоказання/попередження
ЛЕД/СОФ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аміодарон спільне введення</li> <li>Індуктори Р-глікопротеїну (гп)</li> <li>Ниркова недостатність (ШКФ &lt;30 мл/ хв/ 1,73 м<sup>2</sup>)</li> </ul>
ДАК	<ul style="list-style-type: none"> <li>Препарати, які індують або інгібують СYP3A</li> </ul>
СОФ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аміодарон спільне введення (обережність також з бета-блокаторами)</li> <li>Ниркова недостатність (ШКФ &lt;30 мл/ хв/ 1,73 м<sup>2</sup>)</li> </ul>
ОМБ/ДАС/ПАР/ РТВ або ОМБ/ДАС/РТВ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Цироз Чайлд-П'ю клас В і С</li> <li>Препарати, які індують або інгібують СYP3A або СYP2C8</li> <li>Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів, включаючи РТВ</li> <li>Неліковані ВІЛ-1 інфекції, тому що РТВ може призвести до антиретровірусної лікарської резистентності</li> </ul>
СИМ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Чайлд-П'ю клас В і С цироз</li> <li>Взаємодія СYP3A</li> </ul>

Джерело: На основі інформації з етикетки продукту і настанов AASLD і EASL 2015 року(194, 195).

ШКФ: оцінюється швидкість клубочкової фільтрації; гп: глікопротеїн

**Таблиця 8.2 Протипоказання до терапії РБВ**

<b>Абсолютні протипоказання</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вагітність або небажання використовувати контрацепцію</li> <li>• Матері-годувальниці</li> <li>• Тяжка супутня хвороба, в тому числі тяжкі інфекції</li> <li>• Недостатній контроль серцевої недостатності</li> <li>• Хронічна обструктивна хвороба легенів</li> <li>• Попередня гіперчутливість до РБВ</li> <li>• Спільне введення диданозину</li> </ul>
<b>Відносні протипоказання</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аномальні гематологічні показники: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Нв &lt;10 г/дл</li> <li>- Кількість нейтрофілів &lt;1,5×10<sup>9</sup>/л</li> <li>- Кількість тромбоцитів &lt;90×10<sup>9</sup>/л</li> </ul> </li> <li>• Сироватковий креатинін &gt;1,5 мг/дл</li> <li>• Гемоглобінопатія (серпоподібно-клітинна хвороба чи таласемія)</li> <li>• Значне захворювання коронарної артерії</li> </ul>

На основі інформації з етикетки продукту і настанов AASLD і EASL 2015 року(194, 195).

**Таблиця 8.3 Протипоказання до застосування Пег-ІФН**

<b>Абсолютні протипоказання</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неконтрольована депресія або психоз</li> <li>• Неконтрольована епілепсія</li> <li>• Неконтрольована аутоімунна хвороба</li> <li>• Декомпенсований цироз печінки</li> <li>• Вагітність або небажання користуватися протизаплідними засобами</li> <li>• Матері-годувальниці</li> <li>• Тяжка супутня хвороба, в тому числі тяжкі інфекції</li> <li>• Недостатньо контрольована артеріальна гіпертензія</li> <li>• Недостатньо контрольована серцева недостатність</li> <li>• Погано контрольований діабет</li> <li>• Трансплантація солідних органів (за винятком пацієнтів після трансплантації печінки)</li> <li>• Хронічна обструктивна хвороба легенів</li> <li>• Вік менше 2-х років</li> <li>• Попередня гіперчутливість до ІФН</li> <li>• Спільне введення диданозину</li> </ul>
<b>Відносні протипоказання</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аномальні гематологічні показники: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Нв &lt;10 г/дл</li> <li>- Кількість нейтрофілів &lt;1,5×10<sup>9</sup>/л</li> <li>- Кількість тромбоцитів &lt;90×10<sup>9</sup>/л</li> </ul> </li> <li>• Сироватковий креатинін &gt; 1,5 мг/дл</li> <li>• Гемоглобінопатія (серпоподібно-клітинна хвороба чи таласемія)</li> <li>• Значне захворювання коронарної артерії</li> <li>• Неліковане захворювань щитоподібної залози</li> <li>• Офтальмологічна хвороба</li> <li>• Коліт</li> <li>• Панкреатит</li> </ul>

На основі інформації з етикетки продукту і настанов AASLD і EASL 2015 року(194, 195).

## **8.2 Моніторинг побічних реакцій**

Рекомендації з моніторингу щодо виявлення побічних реакцій у лікуванні ВГС значною мірою засновані на досвіді лікування ІФН і РБВ. Технічний звіт про моніторинг під час лікування було

проведено в рамках процесу розробки настанови 2014 року (веб-додаток 5, 2014 року). Новіші схеми лікування без ІФН набагато краще переносяться пацієнтами, оскільки вони мають менше зворотних подій і, отже, менше потреби в ранньому припиненні лікування. Таким чином, може бути зменшена частота рутинного лабораторного контролю; проте, зберігається необхідність лабораторного моніторингу у пацієнтів з цирозом печінки і у тих, у кого значні супутні хвороби, а також у пацієнтів, які отримували лікування РБВ. Хоча цей підхід оцінюється, поки що немає достатніх даних для забезпечення абсолютних рекомендацій. Резюме моніторингу лікування хворих, яке засноване на думці експертів представлено в таблиці 8.4. Якщо показники крові стають аномальними на терапії, може знадобитися збільшений моніторинг і коригування дози. Клінічне судження, засноване на клінічних деталях пацієнта, таких як наявність ВІЛ-інфекції, цирозу печінки або порушенням функції нирок, потенціал взаємодії лікарських засобів і клінічне благополуччя під час лікування може потребувати більш частого моніторингу, ніж схеми, показані в таблиці 8.4. Непряма гіпербілірубінемія може зустрічатися у пацієнтів на схемах, які містять інгібітори протеази (СИМ, ПАР і асунапревір), особливо в поєднанні з РБВ. Вона скороминуча і зменшується при продовженні лікування

### 8.2.1 Схеми, які містять ПППД

Виявилося, що нові схеми ПППД добре переносяться пацієнтами як в клінічних дослідженнях, так і в обсерваційних дослідженнях «реального світу». Було показано, що деякі схеми лікування є безпечними для використання у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки і у тих, хто піддався трансплантації печінки. Проте, у цих хворих потрібен ретельний моніторинг, тому рекомендується такі схеми використовувати тільки у відділеннях з досвідом лікування таких пацієнтів і лікування ускладнень, якщо вони виникають.

#### Даклатасвір (ДАК)

Загальні побічні реакції, пов'язані з цим препаратом – це втома, головний біль і нудота, спостерігалися в дослідженнях, які або використовували препарат в комбінації з СОФ з або без РБВ (197), або з використанням ІФН і РБВ (210). Серйозні зворотні реакції з цією схемою відбулися в <2,5% випадків і частота відміни лікування становила <2% в фазі 3 клінічних досліджень. Сверблячка була самим поширеним побічною реакцією цієї схеми; проте, пацієнти також відчували втому, нудоту і безсоння при застосуванні схем, в яких одночасно вводили РБВ.

Безсимптомне підвищення сироваткового рівня АЛТ без підвищення білірубіну в сироватці було відзначено протягом перших чотирьох тижнів лікування, але минуло без втручання або необхідності припинення ПППД. Це найчастіше зустрічається у пацієнтів з одночасним застосуванням естрогенотерапії. Минуча некон'югована білірубінемія мала місце у пацієнтів, які отримували РБВ, пов'язаний з пригніченням транспортерів білірубіну ОАТР1В1 і ОАТР1В3 РТВ. Підвищення загального білірубіну спостерігалось частіше у пацієнтів з цирозом печінки.

**Таблиця 8.4** Структура частоти моніторингу пацієнтів, які отримують лікування ВГС на основі типу схеми

Час	ПППД моно			ПППД + РБВ			ПППД + Пер-ІФН + рибавирин			
	Загальний аналіз крові функція нирок, печінки	Дотримання Побічні реакції	РНК ВГС	Загальний аналіз крові функція нирок, печінки	Дотримання Побічні реакції	РНК ВГС	Загальний аналіз крові креатинін, АЛТ	Функція щитоподібної залози	Дотримання Побічні реакції	РНК ВГС
На початку	x		x	x		x	x	x		x



Час	ПППД моно			ПППД + РБВ			ПППД + Пег-ІФН + рибавирин			
Тиждень 1				x	x		x		x	
Тиждень 2				x	x		x		x	
Тиждень 4	x	x		x	x		x		x	
Тиждень 8				x	x		x		x	
Тиждень 12			x	x	x		x	x	x	
Тиждень 12 після завершення лікування				x		x	x	x		x
Тиждень 24 після завершення лікування										x

АЛТ: аланінамінотрансферази; ПППД :ліки прямої дії, протівірусну.

### Сімепревір (СІМ)

Зниження ефективності лікування СІМ спостерігалось у осіб, інфікованих вірусом генотипу 1a, який мав NS3 Q80K поліморфізм. Таким чином, етикетка препарату СІМ містить рекомендацію щодо скринінгу на наявність цього варіанту поліморфізму до початку терапії і розглянути альтернативну терапію, якщо виявлений штам Q80K. Цей тест є дорогим і не набув широкого поширення в КНСД.

Пацієнти, які приймають СІМ, можуть відчувати від легкого до помірного ступеня висипання і світлочутливість, які можуть бути більш виражені у людей східної Азії. Клінічні дослідження 3 фази показали, що показники серйозних побічних реакцій були низькими ( $\leq 6\%$ ), коли СІМ використовувався з будь-яким ІФН або СОФ (101, 211). Деякі обмежені дані реальних когорт показують, що пацієнти з ШКФ  $< 46$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, які отримують СОФ і СІМ, можуть з більшою імовірністю мати побічних реакції (119). Загальними побічними реакціями є втома, головний біль, нудота, безсоння і свербіж.

### СОФ з або без ЛЕД

Обидва препарати добре переносяться пацієнтами, як в клінічному дослідженні, так і в «реальних умовах». СОФ з ІФН і РБВ протягом 12-ти тижнів досить добре переносяться пацієнтами з низькими показниками припинення участі в клінічних дослідженнях. При всіх цих схемах втома, головний біль, безсоння і нудота є найбільш поширеними небажаними явищами. З'явилися останні дані зі значної брадиаритмії, пов'язаної з СОФ у пацієнтів, які також приймають аміодарон і тому протипоказаний у цих хворих. СОФ виводиться з організму нирками і тому не рекомендується в тих, у кого ШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або у тих, у кого термінальна стадія ниркової недостатності.

### 8.2.2 Схеми терапії, які містять ІФН

Терапія з використанням ІФН викликає низку побічних реакцій, деякі з яких можуть бути небезпечними для життя. Пацієнтів слід регулярно оцінювати, і попереджати, що треба проявляти пильність щодо ознак депресії, дратівливості, сильної втоми, порушення сну, ретинопатії і шкірних реакцій. Рекомендується обговорити важливі побічні реакції з сім'єю, оскільки пацієнти можуть мати тенденцію занижувати або ігнорувати ранні ознаки депресія.

Слід розглядати зниження дози або припинення лікування, а також введення антидепресантів, якщо є депресія.

Гематологічні побічні реакції включають нейтропенію, тромбоцитопенію, лімфопенію і анемію. Ці параметри повинні бути оцінені на 1, 2 і 4 тижні терапії. Залежно від клінічної ситуації, подовження інтервалів між оцінками від 4 до 8 тижня можна розглядати надалі. Доза ІФН повинна бути знижена, якщо кількість нейтрофілів падає нижче  $750/\text{мм}^3$ , або кількість тромбоцитів падає нижче  $50\,000/\text{мм}^3$ . Лікування необхідно припинити, якщо кількість нейтрофілів падає нижче  $500/\text{мм}^3$  або кількість тромбоцитів нижче  $25\,000/\text{мм}^3$ . Коли нейтрофіли або тромбоцити підвищуються з цих рівнів, лікування може бути перезапущено в меншій дозі. Ці перерви повинні бути короткими, наскільки це можливо, і перехід на схеми без ІФН, якщо такі є, повинні розглядатися у пацієнтів, які не переносять ІФН.

### 8.2.3 Схеми з РБВ

Більшість рекомендованих схем не потребують додавання РБВ. Проте, в певних ситуаціях, зокрема, при лікуванні людей з цирозом РБВ може знадобитися, щоб оптимізувати ефективність, скоротити тривалість лікування і тим самим вартість і, можливо, зменшити ризик вибору варіантів, асоційованих з резистентністю. Прийом РБВ ускладнюється тим, що його необхідно приймати з їжею і викликає прогнозовану в залежності від дози гемолітичну анемію. Таким чином, його не слід призначати пацієнтам з анемією або з захворюваннями крові, такими як таласемія. Крім того, у пацієнтів з цирозом печінки, серцево-судинними захворюваннями, легеневою хворобою, нирковою недостатністю і віком старше 60-ти років потрібен ретельний моніторинг при лікуванні схемами, які містять РБВ. Може бути потрібно зниження дози (див. текст нижче). Ретельне клінічне обстеження пацієнтів до і під час лікування важливо для визначення тих, хто потребує більш ретельного моніторингу.

#### Корекція дози РБВ

Анемія є загальною прогнозованою побічною реакцією лікування РБВ і часто потрібна корекції дози. У пацієнтів з рівнем гемоглобіну (Hb) нижче 10 г/дл необхідно зниження дози РБВ з 800–1200 мг/добу (в залежності від маси тіла пацієнта і генотипу) до 600 мг/добу. Пацієнт, чий рівень гемоглобіну нижче 8,5 г/дл повинен припинити РБВ. У пацієнтів зі стабільними серцево-судинними хворобами в анамнезі, потрібно зниження дози РБВ, якщо Hb зменшується на  $\geq 2$  г/дл протягом 4-тижневого періоду. Крім того, пацієнти, у яких Hb залишається  $< 12$  г/дл після 4 тижнів на зниженій дозі, повинні припинити комбіновану терапію.

Доза РБВ у пацієнтів з нирковою недостатністю також повинна бути скоректована; пацієнтів зі ШКФ  $< 50$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> не слід лікувати РБВ, у пацієнтів на діалізі доза повинна бути знижена до 200 мг в день або приймати її три рази на тиждень. Ця група потребує більш ретельного моніторингу.

Серед пацієнтів з декомпенсованим цирозом дозування РБВ повинно засновуватися або на вазі, або починатися з початкової дози 600 мг і збільшуватись в залежності від переносимості.

РБВ є тератогенним і, отже, не може застосовуватись під час вагітності. Жінки дітородного віку повинні уникати вагітності, використовуючи, принаймні дві надійні форми контрацепції. РБВ також має тривалий період напіврозпаду; таким чином, вагітності необхідно запобігти протягом принаймні 6 місяців після закінчення терапії РБВ. Провайдери несуть відповідальність за забезпечення того, щоб їх пацієнтки і партнери могли отримати доступ і використовувати надійні засоби контрацепції.

### 8.3 Взаємодії лікарських засобів

Розгляд взаємодії ліків не входить в рамки даної настанови. Проте, важливо, щоб лікарі розглядали потенційні взаємодії ліків при виборі схеми лікування, оскільки взаємодії ліків

відрізняються як в кількості, так і в клінічному значенні, в залежності від призначених ліків. Таким чином, настійно рекомендується проконсультуватися щодо призначень на сайті Університету Ліверпуля про взаємодію ліків від гепатиту (<http://www.hep-druginteractions.org/>) до призначення, оскільки деталі взаємодії часто оновлюються. Цей веб-сайт включає деталі взаємодії з призначеними і не призначеними ліками. Огляд деяких з найбільш значних взаємодій наводиться нижче.

### **8.3.1 Софосбувір (СОФ)**

Введення СОФ в комбінації з аміодароном і з іншим ПППД може призвести до серйозної симптоматичної брадикардії. Препарати, які є індукторами кишкового Р-гр (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, звіробій) можуть змінити концентрацію СОФ. СОФ, як правило, є безпечним при введенні з препаратами проти ВІЛ, хоча введення з типранавіром/РТВ може знижувати концентрацію СОФ.

*Коментар робочої групи: станом на 26 травня 2016 року типранавір (АТС-код: J05AE09) в Україні не зареєстрований.*

### **8.3.2 Сімепревір (СИМ)**

СИМ помірно пригнічує шляхи СYP1A2, СYP3A4, OATP1B3 і Р-гр. Він має деякі важливі взаємодії лікарських засобів з серцевими препаратами, статинами, протисудомними, антибіотиками, ліками проти ВІЛ і трав'яними засобами.

### **8.3.3 Даклатасвір (ДАК)**

На ДАК впливають помірні та сильні індуктори СYP3A, і взаємодіє з деякими антибіотиками, протигрибковими препаратами, серцевими препаратами, статинами і деякими ліками проти ВІЛ, для яких може бути необхідне коригування дози.

### **8.3.4 Ледіпасвір (ЛЕД)**

ЛЕД є інгібітором Р-гр і резистентності білка раку молочної залози (BCRP). Спільне введення з ЛЕД/ СОФ і аміодароном може призвести до серйозної симптоматичної брадикардії. Засоби, які знижують кислотність шлунка, повинні також використовуватися з обережністю, оскільки вони знижують концентрацію ЛЕД. ЛЕД безпечний для використання з великою кількістю препаратів проти ВІЛ, але слід уникати у тих, хто приймає типранавір/ РТВ. Інші важливі лікарські засоби, які слід уникати, включають СИМ, звіробій і розувастатин.

### **8.3.5 ОМБ, ПАР, РТВ та ДАС**

Ця схема має численні взаємодії з лікарськими засобами, в основному, за рахунок комбінації з РТВ. Що ж стосується всіх інших препаратів, згаданих вище, настійно рекомендується попередньо ретельно оцінювати потенційні взаємодії і припинити або виключити ліки, які, імовірно будуть взаємодіяти. Використання рекреаційних наркотиків, наприклад, бензодіазепінів, може також асоціюватися з потенційно небезпечними для життя взаємодіями.

### **8.3.6 Антиретровірусна терапія у осіб з ВІЛ/ ВГС коінфекцією**

У 2015 році ВООЗ оновила свої рекомендації з лікування ВІЛ, щоб рекомендувати лікування всіх осіб з ВІЛ, незалежно від клінічної стадії (ВООЗ) або кількості клітин CD4 (3). Вибір АРТ для осіб з коінфекцією такий же, як для тих, у кого тільки ВІЛ. Проте, особи з коінфекцією ВІЛ, піддаються більш високому ризику розвитку побічних реакцій терапії гепатиту С, тому повинні більш уважно спостерігатися. Перед початком терапії гепатиту С, ретельний розгляд взаємодії лікарських засобів має важливе значення. Де імовірна взаємодія лікарських засобів, необхідно замінити лікарські засоби АРТ перед початком терапії ВГС. Особливо важливо знати про ВІЛ-інфекції, коли розглядається лікування на основі РТВ (тобто ПАР) для того, щоб уникнути монотерапії ВІЛ-інфекції, що може призвести до резистентності до АРВ препаратів. Таблиця 8.5 наводить схеми АРТ першої лінії, а таблиця 8.6 наводять резюме взаємодії між лікарськими засобами АРТ і ліками проти ВІЛ і ВГС.

**Таблиця 8.5** Резюме схем АРТ першої лінії для дорослих, підлітків, вагітних і матерів-годувальниць і дітей

Категорія пацієнтів	Перевага схеми першої лінії	Альтернативні схеми лікування першої лінії
Дорослі	TDF + 3TC (або FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (або NVP)
		TDF + 3TC (або FTC) + DTG <sup>a</sup>
		TDF + 3TC (або FTC) + EFV400 <sup>a</sup>
		TDF + 3TC (або FTC) + NVP
Вагітні/матері-годувальниці	TDF + 3TC (або FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (або NVP)
		TDF + 3TC (або FTC) + NVP
Підлітки	TDF + 3TC (або FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (або NVP)
		TDF (або ABC) + 3TC (або FTC) + DTG <sup>a</sup>
		TDF (або ABC) + 3TC (або FTC) + EFV400 <sup>a</sup>
		TDF (або ABC) + 3TC (або FTC) + NVP
Діти віком від 3-х до 10-ти років	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP
		AZT + 3TC + EFV (або NVP)
		TDF + 3TC (або FTC) + EFV (або NVP)
Діти молодше 3-х років	ABC або AZT + 3TC + LPV/r	

*Джерело:* Настанова з використанням антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції. ВООЗ, 2015 (3)

3TC: ламівудин; ABC: абакавір; AZT: зидовудин; DTG: долутегравір, EFV: ефавіренц; EFV400: ETC при меншій дозі (400 мг/ добу); FTC: емтрицитабін; ЛПВ: лопінавір; НВП: невірапін; r: ритонавір; TDF: тенофовір.

<sup>a</sup> Безпека і ефективність даних з використання ДТГ і EFV400 у вагітних жінок, людей з ВІЛ/ ТБ, а також дітей і підлітків молодше 12 років ще не доступні.

**Таблиця 8.6** Медикаментозна взаємодія при одночасному призначенні ліків проти ВГС та ВІЛ.

HIV antiviral drugs	Daclatasvir	Ledipasvir/ sofosbuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir/ dasabuvir	Simeprevir	Sofosbuvir	Pegylated interferon	Ribavirin
<b>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</b>								
Abacavir (ABC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Emtricitabine (FTC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Lamivudine (3TC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Tenofovir (TDF)	◆	■	◆	◆	◆	◆	■	■
Zidovudine (AZT)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	●
<b>HIV entry/integrase inhibitor</b>								
Dolutegravir (DTG)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</b>								
Efavirenz (EFV)	■	■	●	●	●	◆	◆	◆
Nevirapine (NVP)	■	◆	●	●	●	◆	◆	◆
<b>Protease inhibitor</b>								
Lopinavir	◆	◆	●	●	●	◆	◆	◆
Ritonavir	■	◆	●	●	●	◆	◆	◆

*Джерело: University of Liverpool hepatitis drug interactions webpage (<http://www.hep-druginteractions.org/>)*

- Ці лікарські засоби не повинні призначатися одночасно
- Потенціальна взаємодія
- ◆ Відсутні клінічно значущі очікувані взаємодії

#### 8.4 Моніторинг відповіді на лікування

Лікування за схемами на основі ІФН потребує частого моніторингу рівнів РНК ВГС. Необхідно вирішити, чи слід (а) припинити лікування, коли відсутня елімінація вірусу в певні моменти часу (називається «марність лікування»); або (б) скоротити тривалість лікування на основі швидкого зниження вірусного навантаження (називається «швидка вірусологічна відповідь»). Ці питання не мають відношення до нових ПППД через відносно не частий вірусний прорив і тому, що швидкість зниження вірусного навантаження не корелює з СВВ. Насправді, у більшості осіб, які отримували ПППД, вірусне навантаження не визначається через 4 тижні після початку лікування. Це забезпечує важливу можливість зменшення частоти лабораторного моніторингу. Враховуючи високу вартість і відносну недоступність, тестування на РНК ВГС було б важливим фактором у сприянні розширення лікування ВГС в КНСД.

Серед пацієнтів, які отримували схеми ПППД, рівень РНК ВГС іноді тестують протягом перших 2-4 тижнів лікування, щоб контролювати дотримання схем терапії, але немає докази того, що ця практика покращує результати лікування. Після завершення лікування СВВ через 12 тижнів після завершення лікування є орієнтиром для оцінки результатів лікування на основі схем ПППД. У тих країнах, де тестування на РНК ВГС виконати важко або є занадто дорогим і, де послідовність щодо варіантів, асоційованих з резистентністю не можлива, можна було б проводити моніторинг ВГС не так часто. Пропонована спрощена схеми моніторингу наведена в таблиці 8.4.

### Аспекти спрощення моніторингу лікування

Таблиця 8.4 представляє собою ілюстративний приклад того, як лікування за схемами ПППД може дозволити зниженню моніторингу порівняно з попередніми схемами ІФН-терапії. На початку необхідно виконувати моніторинг безпеки, загальний аналіз крові, згортання, тести функції печінки і нирок. У контексті схем ПППД, де не існує ніяких «правил марності», можливо, щоб дороге тестування вірусного навантаження перед лікуванням ВГС не повторювали, якщо у особи проводилося тестування на вірусне навантаження протягом останніх 6 місяців, щоб підтвердити наявність хронічного гепатиту С (тобто наявність вірусного навантаження, яке можна оцінити кількісно протягом більше 6 місяців).

Комбінація ОМБ, ПАР і ДАС асоціюється з клінічно безпрецедентним спалахом АЛТ протягом перших 4 тижнів приблизно у 1% хворих. Належною практикою є контролювати функцію печінки в цей період; препарат повинен бути припинено, якщо рівень АЛТ > 10 разів верхньої межі норми (212). Інші схеми лікування ПППД без РБВ можуть призначатися без необхідності регулярних моніторингових тестів, але клінічна оцінка будь-яких побічних реакцій має важливе значення. Ретельна клінічна оцінка супутніх захворювань пацієнта, споживання наркотиків і загальний стан здоров'я перед лікуванням мають важливе значення для того, щоб визначити, які пацієнти можуть потребувати більш ретельного моніторингу.

Схеми, які включають РБВ, асоціюються з більш частими побічними реакціями, зокрема, з анемією. Пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ШКФ < 50 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>), слід лікувати з обережністю, оскільки побічні реакції, пов'язані з РБВ, зокрема, анемія, як правило, більш поширеним і серйозні. Проте, в цілому, пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, ниркової функції слід ретельно контролювати. Загалом, пацієнти, які не мають значних супутніх захворювань і не мали досвіду попереднього лікування, анемії, швидше за все будуть добре переносити 12-тижневу терапію ПППД і РБВ. Якщо безсимптомні, Нв можна перевірити на 4-му тижні і повторювати тільки при наявності клінічних показань.

Сучасним стандартом виліковування в клінічних дослідженнях і на практиці є негативне вірусне навантаження через 12 тижнів після лікування (СВВ12). Це замінює тестування після лікування вірусного навантаження, яке зазвичай проводиться на 4, 12 і 24 тижні після закінчення лікування. Значення результату тесту на 4-му тижні обмежене, оскільки потрібно повторне тестування на 12-му тижні. Крім того, тест на 24 тижні (СВВ24) є граничною величиною, оскільки імовірність рецидиву після 12 тижня на схемах режимах ПППД дуже мала. Існує підвищений інтерес до тестування на варіанти, асоційовані з резистентністю, але клінічна значущість варіантів, асоційованих з резистентністю, залишається неясною, і цей тест недоступний в більшості країн з обмеженими ресурсами. Таким чином, можна припустити, що одна оцінка вірусного навантаження ВГС проводиться в будь-який момент часу між 12 і 24 тижнями після лікування для підтвердження успішної ліквідації вірусу.

## Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 10.3 ПІДГРУПИ ПАЦІЄНТІВ

#### 10.3.1 ПАЦІЄНТИ З ЛЕГКОЮ ФОРМОЮ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ

У пацієнтів з легкою формою ХГС ефективність і безпека комбінованої терапії Пег-ІФН і РБВ аналогічна ефективності і безпеці у інших пацієнтів з гепатитом С. Таким | 1<sup>++</sup>

чином, біопсія печінки, щоб виключити пацієнтів з легкою формою захворювання, не потрібна перед розглядом питання про противірусне лікування.<sup>145</sup>

**А** | **Пацієнти з легкою формою ХГС повинні розглядатися на отримання лікування.**

### 10.3.2 ПАЦІЄНТИ З ЦИРОЗОМ

Див. Розділ 11.1.1 щодо інформації про пацієнтів з цирозом.

### 10.3.3 ПАЦІЄНТИ З НОРМАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ АЛТ

Ефективність та безпека комбінованої терапії Пег-ІФН та РБВ у пацієнтів з ХГС з нормальними рівнями активності АЛТ аналогічна ефективності і безпеці у пацієнтів з підвищеним рівнем активності АЛТ. (див. розділ 9.5)<sup>146</sup>

**А** | **Пацієнти з ХГС і нормальним рівнем активності АЛТ повинні розглядатися на лікування.**

### 10.3.4 ПАЦІЄНТИ З КОІНФЕКЦІЄЮ ВІЛ

Пег-ІФН і РБВ впродовж 48 тижнів ефективні в лікуванні пацієнтів з ВГС і супутньою ВІЛ-інфекцією. Їх застосування призвело до СВВ у 60% пацієнтів з генотипом 2 і 3 та у 14-29% пацієнтів з генотипом 1. У пацієнтів з генотипом 1 і низьким вірусним навантаженням (<800000 МО/мл), показник СВВ становив близько 60%.<sup>147-149</sup>

98% пацієнтів з супутніми ВІЛ/ВГС, які не мали РБВ на 12 тижні, не досягли СВВ на 48 тижні.<sup>149</sup>

Пацієнти з коінфекцією ВІЛ і ВГС генотипу 2 і 3, у яких не визначається РНК ВГС на 4 тижні, не отримують користі від терапії тривалістю понад 24 тижні.<sup>150</sup>

Пег-ІФН плюс РБВ з урахуванням маси для лікування ВГС був більш ефективним, ніж стандартний ІФН плюс РБВ з урахуванням маси в досягненні СВВ у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ: 55% проти 26% в цілому, 46% проти 18% при генотипі 1 і 4, і 71% проти 43% при генотипі 2 і 3. Різниця між когортами залежала від генотипу ВГС в перші 12 тижнів терапії Пег-ІФН, незалежно від статусу ВІЛ. Серед пацієнтів з генотипом віресу 2 або 3 дослідження показало значно більш різке зменшення рівня РНК ВГС у пацієнтів з моноінфекцією ВГС порівняно з ВГС ВІЛ-інфікованими пацієнтами тільки на 4 тижні, в той час як значні відмінності серед пацієнтів з ВГС генотипу 1 спостерігалися тільки після 12 тижнів лікування. В цілому, більш тривале лікування (48-72 тижнів) показало кращі відповіді на лікування, незалежно від генотипу, ніж більш коротка тривалість лікування (24-48 тижні).<sup>150-152</sup>

Думка експертів групи з розробки настанови полягала в тому, що можливо зробити рекомендації стосовно лікування хворих з коінфекцією ВІЛ і ВГС генотипу 1 шляхом екстраполяції схем лікування пацієнтів з моно-інфекцією ВГС генотипу 1, які включають ПІ.

**А** | **Усі пацієнти з коінфекцією ВІЛ і ВГС повинні бути розглянуті на лікування гепатиту.**

**А** | **У пацієнтів з 1 генотипом ВГС і ВІЛ-інфекцією, які не досягають РБВ, лікування необхідно припинити.**

**А** | **Пацієнтам з коінфекцією не 1 генотипу, які вважаються придатними для лікування, пропонується лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси впродовж 48 тижнів.**

- Пацієнти з коінфекцією генотипу 2 або 3, які досягли ШВВ, можуть розглядатися на лікування впродовж 24 тижнів.
- С** | **Всі пацієнти з коінфекцією ВІЛ і ВГС генотипу 1 повинні бути розглянуті на лікування за схемою, яка включає ІІІ ВГС.**
- В** | **Неліковані пацієнти з коінфекцією ВІЛ і ВГС генотипу 1, яким не підходить лікування за схемою, яка включає ІІІ ВГС, повинні бути розглянуті на лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси впродовж 48-72 тижнів залежно від вірусологічної відповіді.**
- | Пацієнти з коінфекцією генотипу 1, не виліковані від гепатиту, повинні контролюватися щодо прогресування захворювання.

### 10.3.5 ПАЦІЄНТИ З КОІНФЕКЦІЄЮ ГЕПАТИТУ В

Результати лікування комбінацією не-Пег-ІФН і РБВ у пацієнтів з коінфекцією хронічним гепатитом В і С аналогічні результатам, досягнутим у пацієнтів з моноінфекцією ВГС.<sup>153,154</sup> Жодного дослідження не було знайдено, яке б вивчило взаємодію Пег-ІФН і РБВ у пацієнтів з коінфекцією хронічного гепатиту В і С. 2<sup>++</sup>

Не знайдено ніяких доказів, щоб зробити рекомендації з лікування ІІІ пацієнтів з генотипом 1 і з коінфекцією гепатиту В, оскільки ці пацієнти були виключені з клінічних досліджень.

- С** | **Пацієнти з коінфекцією хронічного гепатиту В та С повинні розглядатися на отримання комбінованої терапії Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси.**
- | Пацієнти з хронічним гепатитом В і коінфекцією ВГС генотипу 1 можуть бути розглянуті на комбіноване лікування Пег-ІФН і РБВ з урахуванням маси з додаванням ІІІ на індивідуальній основі в центрах, які мають досвід в лікуванні гепатиту В.

### 10.3.6 ПАЦІЄНТИ В ПРОГРАМАХ ЛІКУВАННЯ НАРКОЗАЛЕЖНОСТІ

У пацієнтів з ХГС, які беруть участь в стабільній програмі лікування наркозалежності, лікування комбінацією Пег-ІФН і РБВ є ефективним і призводить до високого рівня СВВ. В той же час показник відмов від лікування вищий, ніж в інших когортах, відмови трапляються раніше, зазвичай протягом перших восьми тижнів. Після восьми тижнів прийому препаратів дотримання лікування аналогічне дотриманню лікування в інших групах.<sup>44,155</sup> 2<sup>++</sup>

Останні дослідження показали, що пацієнти, які активно споживають наркотики, мають аналогічні результати лікування, як і ті хто не споживають наркотиків.<sup>156-158</sup> 2<sup>+</sup>  
1<sup>+</sup>

- С** | **Пацієнти з ХГС, які беруть участь в програмі лікування наркозалежності, можуть розглядатися для лікування.**
- | Активні СІН мають залучатися до заходів із забезпечення медичної допомоги та зниження шкоди здоров'ю.
- | Активні СІН повинні мати комплексну оцінку їх психологічних потреб та імовірність дотримання противірусного лікування.

## An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012):Ц

Рішення лікувати СІН, які хворі ВГС, з недавнім, або активним вживанням наркотиків, має прийматися в індивідуальному порядку досвідченими докторами, в ідеалі – в умовах



міждисциплінарного консенсусу. Навчання застосуванню на практиці стратегій зменшення шкоди є незамінним компонентом світової практики лікування цих пацієнтів. (Клас 1, Рівень С).

## «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015»:

### Лікування пацієнтів з тяжкою хворобою печінки

#### *Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки без показань для трансплантації печінки*

Основна мета протівірусного лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, які відсутні в списку очікування на трансплантацію, – досягнення покращення функції печінки та виживаності. 48-тижневий режим лікування СОФ та РБВ оцінюється у пацієнтів з цирозом печінки та портальною гіпертензією [88]. Попередні результати показали відмінну відповідь на лікування та незначне покращення тестів печінкової функції. Довгострокові клінічні переваги та ефект від цього лікування на портальний тиск не спостерігались.

Дослідження оцінило безпечність та ефективність комбінації фіксованих доз СОФ та ЛЕД з РБВ впродовж 12 чи 24 тижнів у пацієнтів з декомпенсованим цирозом (оцінка за Чайлд-П'ю до 12), інфікованих ВГС генотипа 1 чи 4 [89]. Частота СВВ склала 87 (45/52) та 89% (42/47) після 12 та 24 тижнів лікування відповідно; лікування було однаково ефективним у пацієнтів з цирозом печінки класу В та класу С. Був явний ефект вірусного кліренсу на функції печінки, зі значним покращенням рівнів білірубіну, альбуміну та міжнародного нормалізованого відношення і, як наслідок, в шкалах MELD та Чайлд-П'ю. Покращення функції печінки було виявлено на четвертому тижні після переривання лікування. Таким чином, воно буде мати важливе значення для оцінки вигоди від ліквідації ВГС на функцію печінки і наступної виживаності в більш пізні моменти часу. Ці попередні результати показують, що пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки отримують користь від цієї схеми лікування. При призначенні лікування слід брати до уваги наявність супутньої патології, яка може впливати на виживаність. Дані щодо пацієнтів з більш пізніми стадіями хвороби печінки (>12 за Чайлд-П'ю) обмежені.

#### Рекомендації

- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (клас В і клас С, до 12 балів), які не знаходяться в списку очікування на трансплантацію печінки і без супутньої патології, яка може впливати на виживаність, можна лікувати за допомогою комбінації СОФ та РБВ впродовж 16–20 тижнів (генотип 2), комбінації з фіксованою дозою СОФ та ЛЕД (генотипи 1, 4, 5, 6), чи поєднання СОФ та ДАК (всі генотипи), з дозою РБВ в залежності від маси тіла впродовж 12 тижнів **(В1)**
- Пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки з протипоказаннями чи поганою переносимістю РБВ слід вводити комбінацію з фіксованою дозою СОФ та ЛЕД (генотипи 1, 4, 5, 6), чи комбінацію СОФ та ДАК (всі генотипи) впродовж 24 тижнів без РБВ **(В1)**

#### *Пацієнти з ГЦК без показань до трансплантації печінки*

ВГС є провідною причиною ГЦК у всьому світі, захворюваність та летальність від ВГС-асоційованої ГЦК зростає, особливо в регіонах з високим рівнем доходів. ГЦК щороку трапляється у 1–7% пацієнтів з цирозом печінки. Ризик пов'язаний з тяжкістю фіброза серед інших факторів. Було з'ясовано, що СВВ асоційована з загальним зменшенням летальності, летальності від хвороб печінки, із зменшенням ризику ГЦК. За допомогою декількох метааналізів дослідили взаємозв'язок між досягненням СВВ та зниженням ризику ГЦК, що передбачає, що СВВ пов'язана зі зниженням ГЦК [90, 91]. Тим не менше, більшість з цих

досліджень мають обсерваційний та ретроспективний дизайн; були засновані на СВВ, досягнутої завдяки лікуванню ІФН.

Так, було з'ясовано, що ІФН призводить до покращення результатів після абляції чи резекції ВГС, цілком можливо, що високі темпи СВВ, досягнуті з новими безінтерфероновими схемами можуть знизити ризик рецидиву після резекції чи абляції ГЦК [92]. Якщо частота рецидивів ГЦК може бути знижена за допомогою даної стратегії, більш високі темпи резекції чи абляції плюс СВВ з противірусним лікуванням можуть допомогти скоротити наступну необхідність в трансплантації для ВГС-асоційованої ГЦК. Потрібно більше даних, щоб оцінити вплив високоєфективних безінтерферонових схем на ризик рецидиву після резекції ГЦК чи абляції.

Рекомендації

- Хоча довгострокові вигоди противірусного лікування для зниження ризику ГЦК у пацієнтів, які перенесли резекцію чи абляцію ГЦК при ВГС-асоційованій ГЦК невідомі, ці пацієнти часто страждають фіброзом та повинні отримувати відповідне противірусне лікування при хворобах печінки, дотримуючись описаним вище правилам (В2)

### *Пацієнти з показаннями для трансплантації печінки*

Трансплантація печінки є найкращим варіантом для пацієнтів з термінальною стадією хвороби печінки. Однак, як правило, після трансплантації за відсутності профілактики виникає рецидив інфекції гепатиту С [93]; строк служби трансплантанта зменшений у пацієнтів з рецидивуючим гепатитом С.

Лікування інфекції ВГС у пацієнтів, які очікують на трансплантацію, має дві головні мети: профілактика інфікування трансплантанта після трансплантації (у всіх випадках) і покращення печінкових функцій перед трансплантацією (у пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки). Можна стверджувати, що, оскільки виліковування інфекції ВГС може бути досягнуто в переважній більшості випадків після трансплантації, немає необхідності лікування ВГС інфекції до трансплантації, особливо тому, що тривалість противірусного лікування не може бути передбачена для пацієнтів, які знаходяться в списку очікування на трансплантацію. Тим не менше, профілактика інфікування трансплантанта печінки суттєво полегшує лікування після трансплантації. Окрім того, покращення печінкових функцій передбачає виключення із списку деяких пацієнтів [94], що є доцільним в контексті нестачі органів [89]. Окрім того, ризик рецидиву ГЦК теоретично може бути зменшений при противірусному лікуванні після резекції; таким чином, більшій кількості пацієнтів може бути запропонована резекція.

В нещодавно опублікованому дослідженні [95], 61 пацієнта, які були інфіковані генотипами 1 чи 4 з цирозом класу А за шкалою Чайлд-П'ю, лікували СОФ та РБВ до 48 тижнів перед трансплантацією; 46 з них підпали під трансплантацію. Ефективність у відповідності із протоколом складала 43 пацієнта з рівнем РНК ВГС <25 МО/мл в момент трансплантації. Серед них, 30 (70%) досягли СВВ на 12 тижні після трансплантації, що означає відсутність повторення інфікування. Час без виявлення РНК ВГС перед трансплантацією був кращим прогнозом відповіді (РНК ВГС не виявлялось впродовж  $\geq 30$  днів поспіль). Ці концептуальні дослідження показали, що безінтерферонове лікування впродовж декількох тижнів перед трансплантацією дозволяє попередити ВГС-інфікування трансплантанта у більшості пацієнтів. У пацієнтів, інфікованих генотипом 2, поєднання СОФ та РБВ є оптимальним, з досить високим рівнем СВВ. Для інших генотипів, цю комбінацію слід вводити до трансплантації печінки тільки, якщо немає іншого вибору лікування.

Лікування Пег-ІФН- $\alpha$ , РБВ та СОФ впродовж 12 тижнів є прийнятним у пацієнтів з компенсованим (клас А) цирозом, які знаходяться в списку очікування на трансплантацію

печінки, якщо безінтерферонові поєднання не доступні, як показує дослідження, що проводилось на 164 пацієнтах, інфікованих генотипом 1, половина з яких вже отримували лікування та третина з цирозом, які досягли СВВ на 4-му тижні у 85% випадків [13].

Поєднання СОФ та ЛЕД з РБВ впродовж 12 чи 24 тижнів оцінювалося у пацієнтів з генотипами 1 та 4 з компенсованим (клас А) чи декомпенсованим (клас В і клас С, до 12 балів) цирозом [89]. У пацієнтів класу А за шкалою Чайлд-П'ю, дані цього та інших досліджень показали досягнення СВВ на 12 тижні у більше ніж 95% досліджуваних, як у тих, хто попередньо не отримував лікування, так і у тих, хто вже отримував лікування, незалежно від строків лікування. У пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, попередній аналіз показав рівень СВВ на 12 тижні 88% (50/57) та 88% (37/42) у пацієнтів класу В та класу С відповідно, незалежно від тривалості лікування [89]. На 4-му тижні після лікування, результати MELD покращилися з 1-го до 8-ми балів у 64% (34/53) випадках у пацієнтів з тяжкістю хвороби класу В та у 70% (28/40) пацієнтів класу С. Бал за шкалою Чайлд-П'ю покращився з 1-го до 3-х балів приблизно у двох третин пацієнтів. У цієї комбінації хороший профіль безпеки; найбільш серйозні побічні реакції, включаючи смерть, не були пов'язані із досліджуваними препаратами. Хоча дослідження не було спеціально сплановане для оцінки впливу протівірусного лікування у пацієнтів з компенсованим та декомпенсованим цирозом печінки в списку очікування на трансплантацію.

Було опубліковано дані щодо ефективності та безпеки комбінації РТВ, ПАР, ОМБ та ДАС з РБВ у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, інфікованих генотипом 1 [45]. Пацієнти з цирозом печінки, які очікують на трансплантацію, як правило, мають більш пізні стадії хвороби та портальної гіпертензії, ніж ті, які були включені в це дослідження; однак були включені пацієнти з низьким рівнем альбуміну (<35 г/дл у 43 пацієнтів) і тромбоцитів (<100 000 клітин/мл, 78 пацієнтів). У пацієнтів з тромбоцитами <100 000/мл рівень СВВ склав 89% та 97% на 12-му та 24-му тижні лікування відповідно. Частота СВВ у пацієнтів з рівнем альбуміну <35 г/дл склала 84% та 89% відповідно. Таким чином, ця комбінація може розглядатися у пацієнтів з компенсованим цирозом та ГЦК, які знаходяться в списку на трансплантацію печінки.

Поєднання СОФ та СИМ, з чи без РБВ, було оцінено у великих групах в практичних дослідженнях, в тому числі у значної кількості пацієнтів з цирозом [13]. У пацієнтів з генотипом 1 та компенсованим цирозом печінки рівень СВВ на 4-му тижні був близько 90%. Попередні дані у 81 пацієнта з генотипом 1 та декомпенсованим цирозом печінки показали досягнення СВВ на 4-му тижні у 75% випадків та хороший профіль безпеки. Тим не менше, СИМ не показан пацієнтам з декомпенсованим цирозом через більш високі концентрації препарату.

## Рекомендації

- Пацієнтам, які очікують трансплантацію, показане протівірусне лікування, оскільки вана попереджає інфікування трансплантанта (**A1**)
- Лікування повинно бути розпочато якомога скоріше для того, щоб завершити повний курс лікування до трансплантації та оцінки впливу кліренсу вірусу на печінкові функції, оскільки в окремих випадках значне покращення функції печінки може призвести до виключення із списку на трансплантацію (**B1**)
- Пацієнтів, які очікують на трансплантацію, необхідно лікувати безінтерфероновою схемою впродовж 12-ти чи 24-х тижнів, практично до самої трансплантації, з РБВ (**A1**)
- Пацієнтів із збереженими печінковими функціями (клас А), у яких показаннями для трансплантації печінки є ГЦК, можна лікувати за допомогою комбінації СОФ та РБВ впродовж 16–20 тижнів (генотип 2), з фіксованою дозою комбінації СОФ та ЛЕД з РБВ впродовж 12 тижнів (генотипи 1, 4, 5 чи 6), комбінацією посилених ПАРр, ОМБ та ДАС з РБВ впродовж 12 тижнів (генотип 1b) чи 24-х тижнів (генотип 1a), поєднанням посилених РТВ ПАР та ОМБ з РБВ впродовж 12 тижнів (генотип 4), поєднанням СОФ та СИМ з РБВ впродовж 12 тижнів (генотипи 1 та 4) або комбінацією СОФ та ДАК з РБВ впродовж 12 тижнів (всі генотипи) (**B1**)
- Лікування Пег-ІФН- $\alpha$ , РБВ та СОФ і РБВ впродовж 12 тижнів є прийнятним у пацієнтів з компенсованим (клас А) цирозом печінки, які очікують на трансплантацію печінки, якщо безінтерферонові схеми не доступні (**B2**)
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (клас В або клас С) в очікуванні трансплантації печінки можна лікувати за допомогою комбінації СОФ та РБВ впродовж 12 тижнів (генотип 2), з фіксованою дозою комбінації СОФ та ЛЕД з РБВ впродовж 12 тижнів (генотипи 1, 4, 5 та 6), або комбінацією СОФ та ДАК з РБВ впродовж 12 тижнів (всі генотипи), однак, дані щодо пацієнтів з цирозом за шкалою Чайлд-П'ю >12 або з балом MELD >20 (A1) обмежені.
- Оптимальний час лікування (тобто до трансплантації чи після трансплантації) для максимізації виживаності залишається суперечливим і потребує індивідуальної оцінки (**B2**)
- Через обмежену кількість даних щодо безпеки серед пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, які очікують на трансплантацію печінки, необхідні часті клінічні та лабораторні оцінки (**B2**)

**Рецидиви після трансплантації печінки**

Рецидив ВГС, як правило, трапляється у пацієнтів з виявленою на момент трансплантації печінки РНК ВГС [93]. Перебіг ВГС, що пов'язаний із хворобою печінки, прискорюється у реципієнтів після трансплантації печінки приблизно у однієї третини з них розвивається цироз печінки впродовж 5-ти років після трансплантації [96, 97]. Пацієнти з гострим холестатичним гепатитом і пацієнти з помірним та поширеним фіброзом чи портальною гіпертензією в перший рік після трансплантації мають високий ризик втрати транспланта і потребують невідкладного протівірусного лікування [98, 99].

Лікування Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ призводить до низького рівня СВВ та погано переноситься реципієнтами печінки. Додавання ТЛП чи БЦП збільшує частоту СВВ до 60–70% у пацієнтів, інфікованих генотипом 1, але також спричиняє часті тяжкі побічні реакції. Окрім того, необхідно коректувати дози блокаторів кальцієврина, щоб уникнути токсичності через

взаємодії ліків. Тим не менше, було з'ясовано, що кліренс ВГС справляє позитивний вплив як на трансплантат, так і на виживаність пацієнтів [100, 101].

В першому дослідженні, що проводилось для оцінки безпеки та ефективності безінтерферонової терапії у ВГС-позитивних реципієнтів печінки, використовувалася комбінація СОФ та РБВ впродовж 24 тижнів [102]. Група включала 40 пацієнтів, з яких 40% мали цироз та 88% не реагували на ІФН терапію. Ця схема викликала СВВ на 12 тижні в 70% випадків, з відмінним профілем безпеки (тяжкі побічні реакції у 15% пацієнтів, анемія у 20% і припинення лікування в 5%). Корекція дози блокатора кальциневрину не знадобилась через відсутність суттєвих взаємодій СОФ з такролімусом чи циклоспорином. Позитивний вплив кліренсу ВГС на печінкові функції та виживаність після трансплантації печінки підтверджується даними застосування СОФ в індивідуальному порядку, які включали пацієнтів з тяжким рецидивом гепатиту С чи очікуваної тривалості життя без противірусного лікування менше 12 місяців [103]. Пацієнти отримували СОФ та РБВ до 48 тижнів з чи без Пег-ІФН- $\alpha$ . Рівень СВВ на 12 тижні складав 59%. П'ятдесят сім відсотків пацієнтів мали значне клінічне покращення при останньому обстеженні, в той час як 22% залишалися без змін, 3% погіршили клінічний стан та 13% вмерли. Ці результати дозволяють припустити, що кліренс ВГС впливає на виживаність в цих найбільш тяжких випадках, особливо з раннім рецидивом. В реальному житті у пацієнтів, інфікованих генотипом 2, поєднання СОФ та РБВ після трансплантації печінки дали досить високий рівень СВВ в дослідженні TARGET [13].

Були представлені попередні дані щодо клінічних досліджень, що тривають, присвячених оцінці ефективності та безпеки комбінації фіксованих доз СОФ та ЛЕД з РБВ впродовж 12 чи 24 тижнів [104]. Ці пацієнти включали тих, хто попередньо не отримував лікування та в переважній кількості тих, хто отримував лікування з генотипами 1 та 4, які мали фіброз на всіх стадіях (F0–F4), та пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки класа В та класа С. Частота СВВ була 97% (108/111) у F0–F3 пацієнтів, 96% (49/51) у пацієнтів з хворобою класа А та 84% (37/44) у пацієнтів з класом В. Доступні дані тільки про 8 пацієнтів класа С, 5 з яких (62%) досягли СВВ. Не було ніяких відмінностей в ефективності між 12-ма та 24-ма тижнями лікування, а профіль безпеки комбінації був відмінним. Як і у пацієнтів з нормальним імунітетом, результати MELD на 4-му тижні після лікування покращилися у більшості пацієнтів класа А та класа В за шкалою Чайлд-П'ю, які досягли елімінації вірусу [104].

Противірусна ефективність та безпечність комбінації посиленних РТВ ПАР, ОМБ та ДАС з РБВ впродовж 24-х тижнів були протестовані у 34 реципієнтів печінки, інфікованих ВГС генотипа 1 [105]. Всі вони не отримували лікування після трансплантації та мали фіброз F0–F2. Всі окрім одного досягли СВВ на 12 тижні, в той час, як тільки 6% пацієнтів повідомили про тяжкі побічні реакції, 17% – про анемію, у 1-го пацієнта лікування було припинено. Через взаємодії РТВ з ПАР, такролімусом та циклоспорином була необхідність в корекції дози впродовж лікування. Дані пацієнтів без рецидивів після трансплантації слід екстраполювати на пацієнтів з більш пізніми стадіями хвороби.

Наводилися дані про реальні групи, де лікування проводилось комбінацією СОФ та СИМ з чи без РБВ впродовж 12 тижнів. СВВ на 12-му тижні була досягнута у 91% (60/66) пацієнтів, інфікованих генотипом 1, більшість з яких раніше не отримували лікування, третина з яких мали фіброз чи компенсований цироз. Частота СВВ була дещо нижчою у пацієнтів з генотипом 1а з фіброзом [28]. В когортному дослідженні з дизайном для реальної клінічної практики TARGET, в якому більшість пацієнтів раніше отримували лікування та більше половини мали цироз, поєднання СОФ та СИМ дало 90% (61/68) частоту СВВ на 4-му тижні [106].

Існує мало даних щодо комбінації СОФ та диклатасвіра після трансплантації, в основному це дані від невеликих когорт в реальній клінічній практиці. Взагалі з цією легкопереносимою

схемою СВВ досягається в більше ніж 90% випадків, в тому числі пацієнтів з фіброзуючим холестатичним гепатитом [107].

#### Рекомендації

- Всі пацієнти з післятрансплантаційним рецидивом ВГС повинні розглядатися на лікування (**A1**)
- Гострий холестатичний гепатит або наявність фіброзу ступеня від помірного до поширеного чи портальної гіпертензії через рік після трансплантації є предиктором гострого прогресування хвороби та втрату трансплантанта; це вказує на потребу в невідкладній противірусній терапії (**A1**)
- Пацієнти з рецидивом ВГС після трансплантації слід лікувати безінтерфероновими схемами з РБВ впродовж 12 чи 24 тижнів (**A1**)
- Пацієнтів без цирозу чи з компенсованим (клас А) цирозом печінки після трансплантації можна лікувати комбінацією посилених ПАРр, ОМБ та ДАС з РБВ впродовж 12-ти тижнів (генотип 1b) чи 24-х тижнів (генотип 1a з цирозом), комбінацією ПАРр та ОМБ з РБВ впродовж 12-ти чи 24-х тижнів (генотип 4 без чи з цирозом печінки відповідно), чи комбінацією СОФ та СИМ з РБВ впродовж 12-ти тижнів (генотипи 1 і 4), з потребою в корекції доз імуносупресантів чи, у випадку комбінації СОФ з СИМ, необхідність уникати циклоспорина А (**B1**)
- Пацієнтів з декомпенсованим цирозом (клас В чи клас С) можна лікувати за допомогою комбінації СОФ та РБВ впродовж 12 тижнів (генотип 2), комбінацією фіксованих доз СОФ та ЛЕД з РБВ впродовж 12-ти тижнів (генотипи 1, 4, 5 чи 6) або комбінацією СОФ та ДАК з РБВ впродовж 12-ти тижнів (всі генотипи). У цих пацієнтів, прийом РБВ може розпочатися в дозі 600 мг щоденно; доза в подальшому корегується в залежності від переносимості (**B1**)
- Корекція дози такролімуса чи циклоспорина не потрібна в комбінаціях СОФ- РБВ, СОФ-ЛЕД чи СОФ-ДАК (**A2**)
- Через значне збільшення концентрації СИМ в плазмі, одночасний прийом СИМ та циклоспорина А не рекомендується реципієнтам печінки. Ніяких змін дози СИМ не потрібно з такролімусом та сиролімусом, але слід проводити регулярний моніторинг їх концентрації в крові (**A2**)
- При використанні комбінації посилених РТВ ПАР, ОМБ та ДАС, доза такролімуса повинна бути скоригована до 0,5 мг один раз в тиждень чи 0,2 мг кожні 3 дні, в той час як доза циклоспорина повинна бути скоригована до однієї п'ятої частини добової дози перед початком лікування гепатиту; використання преднізолону в дозі  $\leq 5$  мг/день дозволяється, але використання mTOR блокаторів не рекомендується (**A2**)

#### Лікування особливих груп

##### **Коінфекція ВГВ**

У пацієнтів з коінфекцією ВГС+ВГВ рівень ДНК ВГВ часто низький чи такий, що не визначається тест-системами, хоча він може змінюватися в широких діапазонах, і, як правило, основним фактором хронічного гепатиту виступає ВГС. У пацієнтів повинен бути ретельно проаналізований реплікативний статус як ВГВ, так і ВГС, також слід перевіряти на наявність інфекції вірусу гепатиту дельта. При реплікації ВГС, що спричинює хворобу печінки, лікування слід проводити за тими ж правилами, що стосуються і моноінфекції ВГС. Існує потенційний ризик реактивації ВГС під час чи після кліренсу вірусу гепатиту С [108]. В цьому випадку, чи якщо виявляється значна реплікація ВГВ, показане лікування конкуруючими препаратами

нуклеозидів/нуклеотидів ВГВ. СИМ посилює вплив тенофовіру. Таким чином, у пацієнтів, які отримують тенофовір в якості лікування ВГВ, слід часто перевіряти розрахункову швидкість клуб очкової фільтрації, функції каналців і відповідним чином регулювати дозування.

Рекомендації

- Пацієнтів слід лікувати за тими ж схемами і дотримуватися тих же правил, що і при лікуванні пацієнтів з моноінфекцією ВГС (**B1**)
- Якщо вірус ВГВ реплікується в значній кількості до, під час чи після кліренсу ВГС, показана терапія аналогами конкуруючих нуклеозидів/нуклеотидів ВГВ (**B1**)

### *Імунокомплексні прояви ХГС*

Було описано декілька імунокомплексних проявів хронічної інфекції ВГС. Змішана кріоглобулінемія, в основі якої лежить експансія В лімфоцитів, може призводити до системного васкуліту, при якому багато органів уражені в результаті внутрішньосудинного осадження імунних комплексів. Лікування змішаної кріоглобулінемії зосновано на етіологічній (протівірусній терапії) та/чи імуносупресивній терапії. Ритуксимаб, анти-CD20 моноклональні антитіла були використані як для уражень шкіри, так для уражень внутрішніх органів.

Існує значна асоціація між вірусним гепатитом С та В-клітин неходжкінської лімфоми. Дифузна В-великоклітинна лімфома є найбільш поширеною. Хвороба лікується по стандартному режиму R-СНОР; дія ритуксимабу явно посилюється, не дивлячись на те, що може також підвищитися вірусна реплікація. Із застосуванням ритуксимабу може бути пов'язана гепатотоксичність і підвищення трансаміназ, хоча ризик не великий.

Зв'язок хронічної інфекції ВГС і хронічної ниркової недостатності достовірно встановлена. Було виявлено ряд гістологічних уражень, але більш частими були мембранозно-проліферативний гломерулонефрит I типу, як правило на фоні змішаної кріоглобулінемії II типу. Також може виникати вогнищевий сегментарний гломерулосклероз та інтерстиційний гломерулонефрит. Підходи до лікування ВГС-асоційованих хвороб нирок включають протівірусне лікування, кортикостероїди та циклофосфамід; лікування, спрямоване на виснаження В-клітин з метою попередження утворення імунних комплексів; плазмаферез. Імовірно, але не доведено, що більш ефективна та швидка вірусологічна відповідь, що спостерігається при нових безінтерферонових протівірусних схемах, покращить результати. Існують деякі дані щодо використання ритуксимабу в лікуванні хвороб нирок, індукованих інфекцією ВГС. Тим не менше, існують питання, що стосуються його безпечного та оптимального використання разом із швидкодіючими ПППД, на які слід звернути увагу. Рекомендується мультидисциплінарний підхід.

## Рекомендації

- За необхідності, в лікування ВГС-асоційованої лімфоми повинні використовуватися нові безінтерферонові схеми, але вплив СВВ на загальний прогноз поки не з'ясований. Ефект нових противірусних схем лікування разом з виснаженням В-клітин потребує подальшого вивчення. Міждисциплінарний підхід при ретельному моніторингу функцій печінки не потрібен **(В1)**
- Слід розглядати відповідне противірусне лікування для лікування змішаної кріоглобулінемії та ниркових хвороб, що пов'язані із хронічною інфекцією ВГС. Роль ритуксимабу у пов'язаних із ВГС ниркових хворобах потребує оцінки. Більш швидке гальмування реплікації вірусу гепатиту та високий темп СВВ потребують кореляції з відповіддю ураженої печінки та кріоглобулінемією. Ретельний моніторинг побічних реакцій є обов'язковим **(В1)**

***Пацієнти і зсупутніми хворобами******Пацієнти на гемодіалізі***

Інфекція ВГС поширена серед пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі та асоційована з підвищеною загальною летальністю та летальністю від хвороб печінки. Однак, серцево-судинні хвороби залишаються головними причинами смерті у діалітичних пацієнтів, незалежно від статусу ВГС. Як і в будь-яких випадках, кандидатура на діаліз для противірусного лікування потребує спеціального розгляду супутніх хвороб, оскільки хвороба печінки може мати незначний вплив на прогнозовану захворюваність та летальність данного пацієнта. Імуносупресія може прискорити ураження печінки, яке пов'язане з інфекцією ВГС. З цієї причини, слід розглядати противірусне лікування для всіх пацієнтів на гемодіалізі, які є кандидатами на трансплантацію нирок.

Використання РБВ в цій ситуації проблематично. Після гемодіалізу рекомендується індивідуальна доза РБВ 200 мг/день, чи по 200 мг через день, чи по 200 мг тричі на тиждень, також необхідна гемопоетична підтримка. Наразі немає опублікованих даних, які описують фармакокінетику, дозування, безпечність та ефективність поточних режимів безінтерферонової терапії ВГС у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Ці дані вкрай необхідні.



## Рекомендації

- При лікуванні пацієнтів на гемодіалізі, особливо потенційних кандидатів на трансплантацію нирок, необхідно розглянути питання щодо застосування противірусної терапії **(B1)**
- Пацієнти на гемодіалізі повинні отримувати лікування безінтерфероновою схемою, а якщо є можливість, то і без РБВ, 12 тижнів – пацієнти без цирозу, 24 тижні – пацієнти з цирозом печінки **(B1)**
- СИМ, ДАК та комбінація посилених РТВ ПАР, ОМБ і ДАС виводяться метаболізмом печінки та можуть бути використані у пацієнтів з тяжкими нирковими хворобами **(A1)**
- СОФ не слід призначати пацієнтам із швидкістю клубочкової фільтрації <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> чи з термінальною стадією ниркової недостатності, доки не буде доступно більше даних **(B2)**
- Невідомо, чи потрібна корекція дози затверджених для лікування ВГС ПППД у хворих на діалізі. Дані щодо безпеки дозування та ефективності в цій когорті немає. Таким чином, ці препарати повинні бути використані з особливою обережністю у хворих з тяжкими нирковими хворобами, і тільки у крайніх випадках, при загрозі життю пацієнтів на діалізі **(B1)**

*Реципієнти трансплантації інших паренхіматозних органів*

Вірус гепатиту С в нирках реципієнтів може бути пов'язаний із збільшенням швидкості прогресування фіброзу печінки. Більшість досліджень груп з трансплантантом нирок вказують, що у ВГС-позитивних пацієнтів зменшена ниркова функція трансплантанта та виживаність. Погіршення виживаності трансплантанта частково впливає на підвищеній летальності пацієнтів. Окрім того певні фактори, що пов'язані із ВГС, наприклад, гломерулонефрит та збільшений ризик розвитку діабета, впливають на трансплантант. ВГС-позитивність пов'язана зі збільшенням загальної летальності та летальності через хвороби печінки, хоча основною причиною смерті пацієнтів є серцево-судинні хвороби [109]. Оскільки цироз є важливим індикатором низької виживаності після трансплантації нирки, бажано оцінити стадію фіброзу печінки у всіх ВГС-позитивних кандидатів на трансплантацію нирки [94]. Для пацієнтів з встановленим діагнозом цирозу печінки та портальної гіпертензії, яким не допомогла (або якщо вони не придатні) противірусна терапія ВГС, ізольовані трансплантації нирок можуть бути протипоказані при цьому слід розглядати одночасну трансплантацію печінки та нирок [110]. Оскільки лікування на основі ІФН може призвести до відторгнення трансплантанта, необхідно запропонувати таким пацієнтам безінтерферонові схеми лікування. Ще належить визначити, чи краще призначати (щоб покращити результат) пацієнтам з ХГС без цирозу печінки трансплантацію нирок, з надією на те, що їхній ВГС можна буде вилікувати після трансплантації.

Дані щодо ВГС після трансплантації серця обмежені та суперечливі, дослідження показують незмінну чи зменшену виживаність у пацієнтів, інфікованих ВГС. Ніякі дослідження ризиків та вигід противірусного лікування не проводились на цих пацієнтах; ризик відторгнення трансплантанта при ІФН терапії лишається нез'ясованим. В цьому контексті, лікування ХГС у реципієнтів серця повинно ґрунтуватися на безінтерферонових схемах і показання слід розглядати індивідуально в кожному конкретному випадку, якщо ВГС представляє загрозу для життя.

Міжнародні настанови визначають хронічну інфекцію ВГС як протипоказання до трансплантації легень [111]. Кандидатам на трансплантацію легень деякі автори рекомендують

лікування перед трансплантацією, але досвід з цим підходом обмежений. Відсутні дані щодо впливу інфекції ВГС і її лікування після трансплантації підшлункової залози чи тонкого кишечника.

#### Рекомендації

- Лікування гепатиту до трансплантації нирки допоможе уникнути летальності після трансплантації та може попередити ВГС-специфічні причини дисфункції ниркового трансплантанта. За можливості, протівірусне лікування повинно бути надано потенційним реципієнтам до занесення в список на трансплантацію нирки. Ці пацієнти повинні отримувати лікування безінтерфероновою схемою, а якщо можливо, то і без РБВ, 12 тижнів для пацієнтів без цирозу, 24 тижні – для пацієнтів з компенсованим (Клас А) цирозом печінки у відповідності з вищезазначеними рекомендаціями. Однак, дані щодо безпеки та ефективності в цій групі не доступні; потреба в корекції доз для нових ПППД не відома. Таким чином, ці препарати слід використовувати з великою обережністю, а пацієнтам з рШКФ <30мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> чи термінальною стадією хвороби нирок не слід вводити СОФ, доки не буде отримано більше даних (**B1**)
- Реципієнти паренхіматозних органів (окрім печінки) з показаннями для лікування ВГС повинні отримувати безінтерферонове лікування, дотримуючись наведеним вище рекомендаціям щодо режиму лікування та управління лікарськими взаємодіями циклоsporину та такролімусу за необхідності (**B2**)

#### *Активні наркозалежні та пацієнти на стабільній замісній підтримуючій терапії*

Групи старіючих лідей, які споживають ін'єкційні наркотики (СІН), з ХГС та низьким рівнем лікування, вносять значний вклад в популяцію з прогресуючою хворобою печінки і в летальність від хвороб печінки [112, 113]. Поширеність ВГС серед СІН приблизно 65% [114–116] та >80% серед СІН у віддаленій перспективі [114].

При лікуванні СІН протівірусну терапію слід розглядати за умови, що вони бажають отримати лікування та у них є можливість та бажання проводити регулярні зустрічі. Існують настанови для оцінки ВГС-інфікованих перед початком лікування ВГС [5, 117]. Моделюючі дослідження показують, що лікування ВГС-інфікованих СІН може знизити передачу інфекції [118, 119]. Рішення впродовж лікування повинні прийматися індивідуально в кожному випадку. У СІН з тривалими соціальними проблемами та/чи з психіатричними хворобами в анамнезі чи з більш частим споживанням наркотиків під час лікування існує ризик зниження дотримання лікування та зниження імовірного досягнення СВВ; вони потребують уважного моніторингу під час лікування та більше підтримуючих заходів.

Лікування гепатиту успішно проводилось серед СІН за допомогою різних клінічних моделей, в тому числі в рамках многопрофільних лікарень, що спеціалізуються на хворобах печінки, та в клініках, що спеціалізуються на вірусних гепатитах, в клініках ОЗТ, наркологічних клініках, в'язницях та муніципальних клініках. Стратегії підвищення дотримання призначеного лікування розглядалися вище.

Клінічні програми розвитку ПППД виключили активних СІН, але багато досліджень включали тих, хто знаходився на замісній терапії. Дані щодо безпеки та наслідків лікування ПППД не були представлені клінічними дослідженнями субпопуляцій осіб на ОЗТ. Дослідження взаємодії препаратів були представлені СОФ та СИМ в одній групі та метадоном [120] і бупренорфіном [121] в другій групі без спостереження клінічно значущих взаємодій. Проводяться дослідження взаємодій ДАК та метадону/бупренорфіну.

На додаток до ОЗТ, у пацієнтів з наркозалежністю часто використовуються антидепресанти, нейролептики та седативні лікарські засоби. Суттєвої взаємодії препаратів із СОФ не виявлено.

СИМ збільшує концентрацію в крові перорального мідазолама і, потенційно, триазолама. Таким чином, рекомендується обережність при сумісному введенні пероральним шляхом цих препаратів з вузьким терапевтичним індексом. Мало існує даних щодо ДАК. Фармакокінетичні дослідження легких та заборонених наркотиків не проводились.

#### Рекомендації

- Слід регулярно та добровільно перевіряти СІН на антитіла до ВГС, кожні 6–12 місяців при негативному результаті **(B1)**
- СІН повинні бути забезпечені чистими ін'єкційними засобами та доступом до ОЗТ в рамках широко поширених комплексних програм щодо зниження шкоди, в тому числі у в'язницях **(B1)**
- Пре-терапевтична освіта повинна включати в себе обговорення передачі ВГС, факторів ризику прогресування фіброзу, лікування, ризик повторного інфікування та стратегії зниження шкоди **(B1)**
- СІН слід рекомендувати помірне споживання алкоголю чи утримання від нього, якщо є ознаки прогресуючої хвороби печінки **(A1)**
- СІН слід рекомендувати помірне споживання канабіса чи утримуватися від нього, якщо є ознаки прогресуючої хвороби печінки **(B2)**
- Лікування гепатиту у СІН повинно розглядатися індивідуально і здійснюватися многопрофільною командою **(A1)**
- Перетерапевтичне обстеження повинно включати оцінку стану житла, освіти, культури, соціальних функцій та підтримки, фінансів, харчування та споживання наркотиків і алкоголю. СІН повинні бути прив'язані до служби соціальної підтримки і групи взаємної підтримки, якщо такі існують **(A1)**
- Внутрішньовенне споживання наркотиків в анамнезі на початку лікування не пов'язане зі зниженою СВВ; рішення щодо лікування необхідно приймати індивідуально в кожному випадку **(B1)**
- Пацієнти, які отримують наркотики та алкоголь, чи будь-які інші пацієнти із соціальними проблемами та/чи психіатричними хворобами в анамнезі і пацієнти з більш частим споживанням наркотиків під час лікування можуть менше дотримуватися лікування та мати більш низьку імовірність досягнення СВВ. Вони повинні бути під особливим спостереженням впродовж лікування та потребують в більш інтенсивній міждисциплінарній підтримці **(B1)**
- Необхідна оцінка безпеки та ефективності нових інтерферонвмісних та безінтерферонових схем у СІН **(C1)**
- СІН, які перебувають на ОЗТ повинні отримувати лікування безінтерфероновою схемою **(B1)**
- Схеми лікування ВГС, які можуть бути використані у СІН, такі ж, як і у не залежних. Спеціальна корекція дози метадону та бупренорфіну не потрібна, але потрібен контроль ознак опіюдної токсичності; в іншому випадку повинна бути відміна. Є потреба в більших даних щодо ДАК **(B1)**
- Слід роз'яснити, що трансплантація печінки є методом лікування у пацієнтів з анамнезом внутрішньовенного споживання наркотиків **(B1)**
- Замісна терапія не є протипоказанням для трансплантації печінки; особам з ОЗТ не слід рекомендувати зменшення чи припинення лікування **(B1)**

### ***Гемоглобінопатії***

Найбільш частою гемоглобінопатією, асоційованою з ХГС, є велика таласемія, яка потребує частих переливань крові і поширена в країнах з низьким рівнем скринінгу крові. Хронічна інфекція ВГС також часто зустрічається у осіб із серпоподібно-клітинною анемією. Лікування цим пацієнтам часто не надається, оскільки Пег-ІФН- $\alpha$  та РБВ можуть спричинити анемію. Дослідження протівірусного лікування в цій когорті населення ще не були опубліковані, але тривають. За відсутності опублікованих досліджень щодо вивчення безпеки безінтерферонових схем лікування у пацієнтів з гемоглобінопатіями, немає ніяких схем підстав вважати, що ці препарати специфічно протипоказані. Таким чином, у цих пацієнтів слід використовувати схеми, що не містять ІФН та РБВ. Їх перевагою є те, що вони не погіршують анемію.

#### **Рекомендації**

- Показання для лікування ВГС у пацієнтів з гемоглобінопатією такі ж, як і у пацієнтів без неї (**A1**)
- Пацієнтів з гемоглобінопатією слід лікувати безінтерферовою схемою та без РБВ (**B1**)
- Схеми протівірусного лікування ВГС пацієнтів з гемоглобінопатіями такі ж, як і пацієнтів без гемоглобінопатій (**B1**)
- Коли використання РБВ необхідне, рекомендується ретельний контроль; також може знадобитися переливання крові (**B2**)

### ***Порушення згортання крові***

Гемофілія є спадковим порушенням згортання крові, що спричинюється дефіцитом факторів VII чи IX при гемофілії А чи В відповідно. Пацієнти страждають на спонтанні та травматичні кровотечі. Лікування ґрунтується на внутрішньовенному заміщенні цих факторів, які до недавнього виділялися з донорської плазми. Концентрати факторів згортання отримують з пулов плазми, що включає близько 30 000 донорів, та до 1985 року вводилась без будь-якої вірусної інактивації. Хворі на гемофілію, які отримували неактивовані концентрати до 1985 року, мали майже 100% шанс інфікуватися ВГС після першого ж контакту з концентратом. Існує рід інших спадкових порушень згортання крові, які підлягають лікуванню концентратами, в тому числі хвороба Віллебранда та дефіцит фібриногену і факторів II, VII, X, XI, XIII.

Прогресування до кінцевої стадії хвороби печінки у пацієнтів з гемофілією схожа на таку, як у ВГС-позитивних осіб в загальній популяції. Дослідження хронічної хвороби печінки при гемофілії таке ж, як і для осіб без гемофілії. Трансюгулярна біопсія печінки підвищує безпеку процедури. Для моніторингу прогресування хвороби можуть бути використані неінвазивні методи. Смерть від печінкової недостатності ВГС-позитивних людей є однією з основних причин смерті у пацієнтів зі спадковими порушеннями згортання крові. За виключенням гістологічного дослідження печінки лікування ХГС при гемофілії схоже на лікування ХГС у пацієнтів без гемофілії. В лікуванні пацієнтів з гемофілією також використовуються сучасні ПППД для лікування ВГС.

В світі було зроблено більше 100 трансплантацій печінки пацієнтам з гемофілією. Концентрат фактора VIII/IX вводять безпосередньо перед операцією, чи за допомогою болюсної ін'єкції, чи безперервної інфузії, чи впродовж післяопераційного періоду (12–48 год), після чого введення концентрату не потрібне. Коінфекція ВІЛ/ВГС не є протипоказанням до трансплантації печінки при гемофілії. Показання для трансплантації печінки у пацієнтів з гемофілією такі ж, як і у не

хворих на гемофілію, але процедура має переваги, створюючи фенотипові ліки від гемофілії внаслідок синтезу фактора VIII пересаженою печінкою.

Рекомендації

- Показання для терапії ВГС у пацієнтів з порушеннями згортання крові такі ж, як і у пацієнтів без даної патології (A1)
- Через потенційні взаємодії препаратів у пацієнтів із коінфекцією ВГС/ВІЛ, які отримують антиретровірусні препарати, потрібен ретельний відбір агентів (A1)

**Подальші заходи для пацієнтів, які не отримували лікування та пацієнтів з невдачею лікування**

Пацієнтів, які не отримували лікування, з ХГС та тих, хто не відреагував на попереднє лікування, слід регулярно обстежувати. Причина(и) недотримання та неефективності лікування повинні бути чітко задокументовані. Ті пацієнти, які не отримували лікування, повинні бути обстежені з інтервалом від 1-го до 2-х років неінвазивним методом. Пацієнти з цирозом печінки повинні проходити спеціальний контроль ГЦК кожні 6-ть місяців.

Рекомендації

- Пацієнтів, які не отримували лікування, з хронічним ВГС та тих, хто не відреагував на попереднє лікування, слід регулярно обстежувати (A1)
- Неінвазивні методи визначення фіброзу краще підходять для подальшої періодичної оцінки (A1)
- Спостерігати за ГЦК у пацієнтів з цирозом печінки необхідно продовжувати невизначений час (A1)

## WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection (2016)

### 9. АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ СПЕЦИФІЧНИХ ПОПУЛЯЦІЙ

#### 9.1 Споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН)

Споживання ін'єкційних наркотиків поширене в багатьох країнах світу, що уражає людей в країнах з низьким, середнім і високим рівнем доходу. У всьому світі, приблизно 67% СІН мають ознаки інфекції ВГС (тобто антитіла анти-ВГС); 10 мільйонів з 16 мільйонів осіб 148 країн (19). СІН піддаються підвищеному ризику захворювань, пов'язаних з ВГС, і передачі, а також всіх причин захворюваності і смертності і, отже, вимагають спеціалізованої медичної допомоги (54) і повинні розглядатися пріоритетними для лікування ВГС. Насправді, багато СІН, з ВГС не знають, що вони інфіковані, і показники лікування ВГС серед них дуже низькі (213). Це пов'язано з низкою причин, в тому числі з криміналізацією споживання наркотиків, а також з дискримінацією і стигматизацією в закладах охорони здоров'я.

При наданні допомоги СІН, слід дотримуватися центральних принципів поваги і недискримінації, а також додаткового дотримання і психологічної підтримки в міру необхідності.

##### 9.1.1 Скринінг

Оскільки популяція з високим рівнем поширеності інфекції ВГС, всім СІН слід запропонувати скринінг на ВГС, як невід'ємний компонент комплексного пакету втручань зі зменшення шкоди. Повторний скринінг потрібен у осіб з постійним ризиком повторного інфікування, а також можливістю повторного зараження після спонтанного виведення або успішного лікування

повинні також розглядатися. Ті, хто був раніше інфікований, повинен бути повторно протестований на РНК ВГС, оскільки антитіло залишається позитивним після першої інфекції. Потенціал повторної інфекції не повинен бути аргументом для відмови в лікуванні СІН.

Також було показано, що виявлення випадків захворювання на ВГС і лікування в спеціалізованих послугах людей з залежністю, є економічно ефективним в умовах високого рівня доходу. Чим вищі показники лікування, тим більш економічно ефективним стає виявлення випадків захворювання на ВГС, тим більше з виявлених отримують лікування і буде спостерігатися більший вплив на популяцію (186). Скринінг на ВГВ і ВІЛ-інфекції рекомендується також у СІН.

### **9.1.2 Медична допомога**

Лікування ВГС у СІН, вимагає інтеграції послуг, як і інші галузі охорони здоров'я потребують, включаючи лікування ВІЛ і туберкульозу, а також залежності від наркотиків і алкоголю. Стратегії зменшення шкоди, в тому числі опіоїд замісної терапії (ОЗТ) і стерильного ін'єкційного обладнання необхідні для того, щоб запобігти ВГС та інших вірусів, які передаються кров'ю, такі як ВГВ і ВІЛ.

У всі часи недопущення дискримінації або стигматизації СІН має важливе значення. Надання допомоги повинно надаватись тільки з інформованої згоди. Крім того, прийнятність послуг є життєво важливим компонентом медичної допомоги і втручання можуть допомогти зменшити споживання ін'єкційних наркотиків та більш безпечних ін'єкцій. Керівництво з коротких поведінкових втручань доступне в рамках пакету ВООЗ ASSIST (146). СІН піддаються ризику зараження вірусом гепатиту В і мають бути вакциновані з використанням швидкої схеми вакцинації, як описано в іншій настанові ВООЗ (5). Програми щодо голочок і шприців повинні також забезпечити стерильні голки і шприци з низьким рівнем мертвого простору СІН.

Коінфекція ВІЛ і/або ТБ поширена серед СІН і вимагають додаткового розгляду, як описано в розділах 9.2 і 9.7.

### **9.1.3 Лікування**

Лікування інфекції ВГС є одночасно дієвим і економічно ефективним у СІН (214–216) і, отже, ВООЗ рекомендує, щоб всіх дорослих і дітей з хронічною інфекцією ВГС, включаючи СІН, оцінювали на противірусне лікування. Лікування також є ефективним профілактичним заходом, оскількивилікувані від інфекції ВГС особи, не передають вірус (186, 187, 217).

Підвищення показників лікування серед СІН вимагає нових підходів, таких як тестування і виявлення більше СІН призначаючи лікування ВГС і збільшуючи отримання лікування, дотримання і показники успішного лікування (218). Координація та інтеграція послуг з лікування гепатиту С з програмами щодо голочок і шприців або послугами наркотичної залежності в даний час оцінені щодо полегшення доступу до лікування ВГС серед СІН.

Успішні стратегії щодо збільшення тестування на ВГС і діагностики серед СІН включають безкоштовне консультування і тестування, пункти тестування і моніторингу, а також оцінки щодо ризиків і консультування, що ґрунтується на оцінці ризику. Крім того, скринінг і оцінка захворювання печінки ТЕ (наприклад, FibroScan®) є дуже корисною стратегією для збільшення прихильності до лікування та виявлення пацієнтів з найбільшою потребою в лікуванні. Моделі медичної допомоги засновуються на веденні випадку і підтримка може додатково збільшити прихильність до лікування в цій групі населення.

СІН, які отримували Пег-ІФН/РБВ, мають результати, аналогічні результатам людей без наркотичної залежності, але є мало даних про успіх ПППД серед СІН. Нещодавній звіт клінічного дослідження гразопревіру та елбасвіру (які отримав схвалення FDA в січні 2016 року) серед СІН, які отримують ОЗТ, задокументували 4-тижневу СВВ 96%, незважаючи на те, що у 79% осіб під час лікування скринінг виявив наркотики в сечі (219).

Це підтримує використання терапії на основі ПППД серед СН навіть тих, хто є активними споживачами заборонених наркотиків.

Необхідно враховувати потенційні взаємодії між лікарськими засобами, як між призначеними, так і не призначеними (дивись розділ 8.3).

## **9.2 Особи з коінфекціями ВГС/ВІЛ**

Особи з коінфекціями ВІЛ/ВГС, як правило, мають більш швидке прогресування фіброзу печінки, особливо ті, у кого лімфоцитів CD4 <200 клітин/мм<sup>3</sup> (80-82, 220). Крім того, навіть серед пацієнтів, у яких АРТ призводить до успішного контролю ВІЛ-інфекції (тобто неможливо виявити вірусного навантаження ВІЛ), ризик печінкової декомпенсації серед інфікованих пацієнтів вищий, ніж серед пацієнтів з моноінфекцією ВГС (221). З цих причин всі особи з коінфекціями ВІЛ/ВГС повинні розглядатися на лікування ВГС.

Лікування таких хворих в минулому комбінацією ІФН і РБВ було дуже важким, оскільки багато пацієнтів повинні були припинити лікування через побічні реакції, такі як депресія або втрата маси тіла, а також тяжка анемія, тромбоцитопенія і нейтропенія. Крім того, частота СВВ у пацієнтів з коінфекцією була нижче, ніж у пацієнтів з ВГС-моноінфекцією

Результати терапії ВГС ПППД у осіб з коінфекцією ВІЛ можна порівняти з результатами моноінфекції ВГС. Таким чином, ПППД терапія істотно спростила лікування осіб з коінфекціями ВІЛ і ВГС. Між препаратами ПППД і АРВ препаратами є менше взаємодій, а також показники СВВ на основі терапії ПППД серед осіб з коінфекцією ВІЛ вище 95%, навіть у тих, у кого попереднє лікування ВГС було неефективним або був фіброз. Тому немає більше необхідності розглядати пацієнтів з ВІЛ/ВГС-коінфекцією як особливих, які важко піддаються лікуванню. Проте, слід підкреслити необхідність перевіряти наявність взаємодій препаратів для лікування ВІЛ та ВГС (дивись також розділ 8.3, таблиця 8.6).

Бажано спочатку почати лікування ВІЛ і домогтися супресії ВІЛ перед початком лікування гепатиту С, хоча є деякі обставини, при яких може мати сенс лікування інфекції ВГС, а потім почати терапію ВІЛ (222). Це може включати людей з помірним до тяжкого фіброзу з ризиком швидкого прогресування захворювання печінки, якщо ВІЛ-інфекція не асоціюється зі значною імуносупресією під час лікування. Крім того, враховуючи коротку тривалість лікування гепатиту С, ризик взаємодії між препаратами проти ВГС і ВІЛ і підвищений ризик розвитку гепатотоксичності, пов'язаної з АРТ при наявності ВГС-інфекції, лікування інфекції ВГС може спочатку спростити подальшу АРТ в залежності від наявних на місцевому рівні схем. Особи з коінфекцією ВІЛ піддаються більш високому ризику розвитку побічних реакцій терапії гепатиту С, тому слід здійснювати ретельний моніторинг. Перед початком терапії гепатиту С важливо розглянути взаємодії лікарських препаратів (див розділ 8.3). Якщо взаємодії лікарських препаратів імовірні, необхідно замінити АРВ-препарати до початку терапії ВГС. Особливо важливо знати про ВІЛ-інфекцію при розгляді протівірусної терапії РТВ (таких як ПАР/ОМБ/ДАС) з тим, щоб уникнути лікування одним препаратом ВІЛ-інфекції, що може привести до лікарської резистентності до АРВ-препаратів. З огляду на те, що багато країн не мають доступу до широкого спектру терапії ВГС і можуть мати обмежені можливості для повторного лікування, дуже важливо у пацієнтів з коінфекцією ретельно оцінювати будь-які лікарські взаємодії, які можуть або зменшити ефективність або збільшити ризик побічних реакцій, їх слід уникати.

Потенційні шкідливі реакції АРВ-препаратів включають їх гепатотоксичні реакції. Кілька досліджень показали, що гепатотоксичність в результаті АРТ може посилитися при наявності супутньої інфекції ВГС (223-225). Проте, найвищі показники гепатотоксичності спостерігалися з АРВ препаратами, які більше широко не використовуються або не рекомендуються, в тому числі ставудін (d4T), диданозин (ddI) (226), невірапін (NVP) або повна доза РТВ (600 мг два рази

на день) (227). У більшості ВІЛ/ВГС-коінфікованих осіб, в тому числі і з цирозом, користь АРТ переважає побоювання щодо ураження печінки, викликане ліками.

Підвищені ферменти печінки можуть бути результатом АРТ-індукованої токсичності препарату та/або опортуністичної інфекції, роблячи інтерпретацію підвищення ферментів печінки більш проблематичним, ніж у пацієнтів з моно інфекцією ВГС. АЛТ і АСТ повинні контролюватися через 1 місяць після початку АРТ, а потім кожні 3-6 місяців. Значне підвищення АСТ/АЛТ може потребувати ретельної оцінки інших причин порушення функції печінки (наприклад, алкогольний гепатит, гепатобіліарна хвороба) і може знадобитися короткочасне переривання АРТ або конкретного препарату, який, імовірно, викликає підвищення.

### **9.2.1 Моніторинг терапії у осіб з коінфекцією ВГС/ВІЛ**

ЛЕД/СОФ може призначатися з усіма АРВ препаратами. Проте, через збільшення концентрації тенофовіру, коли є розширення фармакокінетики (РТВ або кокістату) в схемі АРВ, ці комбінації повинні використовуватися при частому моніторингу нирок, якщо інші варіанти не доступні. Концентрація тенофовіру також збільшується в схемах, які містять ефавіренц, а також потрібна обережність відносно ниркового моніторингу.

Схеми на основі ІФН асоціюються оборотним зниженням CD4 (в середньому 140 клітин/мм<sup>3</sup>), а також з високим рівнем припинення лікування через побічні реакції (25% пацієнтів в дослідженні APRICOT) (207). Тому у осіб з коінфекцією, які отримують лікування, рекомендується моніторинг CD4. Також існує підвищений ризик гематологічної супресії у людей з ВІЛ інфекцією; вони є важливим побічними реакціями обмеження доз, особливо при спільному введенні деяких АРВ препаратів.

Моніторинг під час лікування ІФН і РБВ з або без інгібітора протеази рекомендується в різні моменти часу (таблиця 8.4). Додаткові моменти часу можуть знадобитися для осіб з ознаками побічних реакцій і у осіб з найвищим ризиком (наприклад, людей з цирозом і ВІЛ і у тих, хто на терапії інгібітором протеази). Додатковий моніторинг функції печінки рекомендується у осіб з цирозом печінки, в тому числі рівнів альбуміну, білірубіну і тести на коагуляцію. Особи з ознаками нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії потребують моніторингу кожні 1-2 іжні.

### **9.3 Діти і підлітки**

Конвенція Організації Об'єднаних Націй про права дитини визначає дитину як особу віком до 18-ти років (228); ВООЗ визначає підлітка як особу віком від 10-ти до 19-ти років. У тих країнах, де дорослі мають високу поширеність ВГС, також можна очікувати підвищення поширеності у дітей. Цей показник істотно вище в певних підгрупах осіб, хто піддається медичному втручання. Про ярогенну передачу повідомлялося в лікарнях (229). Зменшення передачі вірусу гепатиту С в медичних закладах є одним з пріоритетів (стратегії щодо зниження передачі вірусу гепатиту С в якості частини медичної допомоги наведені в таблиці 2.3). Показники серопоширеності 10-20% були зареєстровані серед дітей, які проходили лікування злоякісних пухлин, ниркової недостатності, яка вимагала гемодіалізу, екстракорпоральної мембранної оксигенації і тих, хто піддався хірургічним процедурам (230-235).

#### **9.3.1 Скринінг**

Цілеспрямований скринінг показаний у дітей, у яких були медичні втручання або які отримували продукти крові в країнах, де скринінг крові не проводиться на регулярній основі або там, де медичне обладнання недостатньо стерилізують. Діти, народжені від матерів з інфекцією ВГС, також мають ризик; ризик вертикальної (від матері до дитини) передачі становить приблизно 4-8% і істотно вище у дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів (10,8-25%) (30, 32-35).

#### **9.3.2 Медична допомога**



Комплексна медична допомога є одним з ключових аспектів надання дитині медичної допомоги. Необхідний зв'язок між закладами охорони здоров'я матері і дитини, первинної медичної допомоги, послуг для СІН і, при необхідності, направлення щодо догляду та лікування ВІЛ-інфекції.

### 9.3.3 Лікування

Жоден з ПППД не був схвалений для використання у дітей; таким чином, єдиним схваленим для лікування дітей залишається Пег-ІФН/РБВ, який рекомендується у дітей старше 2-х років. Терміново необхідні клінічні дослідження, які б надали необхідні дані з безпеки та ефективності ПППД для забезпечення нормативного затвердження у дітей. Література з продукту Пег-ІФН повідомляє, що педіатричні пацієнти, які отримували терапію комбінацією РБВ мали затримку у вазі і зрості після 48 тижнів терапії порівняно з вихідним рівнем. Проте, до кінця 2-х років спостереження більшість осіб повернулися до вихідного процентилю нормативної кривої росту щодо маси тіла і зросту (перцентиль середньої маси тіла для даного віку склав 64% в початковому стані і 60% на 2 році після лікування; перцентиль середнього зросту склав 54% на початку і 56% на 2 році після лікування).

### 9.4 Особи з цирозом

Спектр захворювань у осіб, інфікованих вірусом гепатиту С поширюється від легкого фіброзу до компенсованого, а потім декомпенсованого цирозу і ГЦК. У від 15% до 30% осіб, інфікованих вірусом гепатиту С, триватиме розвиток цирозу печінки протягом 20 років, і частина буде прогресувати до ГЦК. Ризик помітно збільшується у тих, хто надмірно споживає алкоголь (149), а також у коінфікованих ВГВ і/або ВІЛ, особливо у тих, хто не має доступу до АРТ (71, 72). Особи з цирозом мають менше часу для лікування, найбільші витратити і найбільше виграють від досягнення СВВ. Лікування ВГС-інфекції повинно початися до настання декомпенсованої хвороби, оскільки медична допомога більш складна, і деякі ліки проти ВГС можуть прискорити печінкову недостатність і смерть при введенні на даній стадії.

Регулярне клінічне обстеження і моніторинг сироваткового білірубину, альбуміну і профілю коагуляції (134) необхідні у осіб з цирозом на лікуванні схемами, заснованими на ІФН, щоб виявити декомпенсоване захворювання. Лікування таких пацієнтів за схемами з ІФН тягне за собою високий ризик серйозних побічних реакцій і рекомендується використання гемопоетичних факторів в закладах, де вони доступні (132).

Було показано, що використання певних схем ПППД у осіб з цирозом печінки було безпечним і ефективним, особливо у пацієнтів з компенсованим захворюванням. Додавання РБВ до лікування підвищує ризик серйозних побічних реакцій, особливо тих, які асоціюються з анемією і вимагають додаткового контролю. СИМ і ОМБ/ПАР/РТВ/ДАС не затверджені для застосування у пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки. Даклатавір, ЛЕД і СОФ вивчалися у осіб з декомпенсованим цирозом печінки і продемонстрували доступність і ефективність. Проте, пропорція пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки погіршується на лікуванні, і в даний час немає предикторів для ідентифікації цих пацієнтів перед лікуванням. Таким чином, лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки слід розглядати тільки в центрах з досвідом лікування ускладнень і, в ідеалі, де доступна трансплантація печінки.

Оцінка і спостереження щодо прогресування захворювання і доказів ГЦК є невід'ємною частиною допомоги особами з цирозом печінки, пов'язаним з ВГС. Компенсований цироз може прогресувати з плином часу в декомпенсований цироз печінки, який асоціюється з асцитом, варикозним розширенням вен стравоходу і шлунка і, в кінцевому підсумку до печінкової недостатності, ниркової недостатності і сепсису, які є небезпечними для життя. Діагноз декомпенсованого захворювання печінки ґрунтується на лабораторній і клінічній оцінці і, тому перед початком лікування повинно бути проведено ретельне медичне обстеження пацієнтів.

Особи з цирозом печінки (в тому числі ті, хто досягли СВВ) повинні проходити УЗД щодо ГЦК кожні 6 місяців і мати оцінку  $\alpha$ -фетопротеїну і повинні проходити ендоскопію кожні 1-2 роки, щоб виключити варикозне розширення вен стравоходу (132).

### 9.5 Особи з хронічним захворюванням нирок

Існує незадоволена потреба в лікуванні ПППД у хворих з тяжкою нирковою хворобою (рШКФ  $<30$  мл/ хв/  $1,73$  м<sup>2</sup>) і у тих, хто потребує гемодіалізу. СОФ, який використовується в багатьох затверджених схемах, не має даних безпеки та ефективності, щоб підтримати його використання в цих ситуаціях. Попередні фармакокінетичні та клінічні дані дослідження дозволяють припустити, що використання ОМБ/ ПАР/ РТВ і ДАС можливо, і ранній результати свідчать про можливу ефективність (236). Для вирішення цієї незадоволеної потреби також шукають нові схеми.

Як РБВ, так і Пег-ІФН вимагають корекції дози у пацієнтів з нирковою недостатністю. Пег-ІФН- $\alpha$ -2a виводиться печінкою, а Пег-ІФН- $\alpha$ -2b нирками. Хоча теоретичні накопичення щодо Пег-ІФН- $\alpha$ -2b можуть з'явитися у осіб на гемодіалізі, ніяких клінічних відмінностей не було виявлено (225, 227).

У осіб з тяжкою нирковою хворобою (ШКФ  $<30$  мл/ хв/  $1,73$  м<sup>2</sup>), в тому числі, які на гемодіалізі, знижена доза Пег-ІФН- $\alpha$ 2a 135 мкг рекомендується один раз на тиждень. Доза РБВ повинна також бути знижена, оскільки ризик побічних реакцій, пов'язаних з анемією, високий.

У пацієнтів з нирковою недостатністю, які отримують постійно гемодіаліз, РБВ можна вводити в дозі 200 мг на день або 200 мг через день. Плазмовий РБВ видаляється за допомогою гемодіалізу з коефіцієнтом видалення приблизно 50%.

У пацієнтів, які отримують АРВ-препарати в комбінації з тенофовіром і СОФ, може бути потрібен посилений моніторинг нирок (див розділ 9.2).

### 9.6 Особи з коінфекціями ВГС/ВІЛ

Важливо перевірити на наявність інфекції ВГВ, перш ніж починати лікування гепатиту С. Коінфекції ВГВ і ВГС можуть привести до прискореного перебігу захворювання; ВГС вважається основним чинником захворювання. Осіб з коінфекціями ВГВ і ВГС можна лікувати антиретровірусними препаратами прот ВГС; СВВ, імовірно, буде аналогічною СВВ пацієнтів з моноінфекцією ВГС (66, 237). Під час лікування і після кліренсу ВГС існує ризик реактивації ВГВ, і може знадобитися лікування одночасно анти-ВГВ протівірусними препаратами (224). До початку лікування необхідно перевірити взаємодії ліків. Телбівудін, зокрема, може асоціюватися з більш високим ризиком нейропатії, якщо призначати одночасно з ІФН вмісними схемами. Для більш детальної інформації див. *Настанову ВООЗ з профілактики, догляду та лікування осіб з інфекцією гепатиту В* (4).

### 9.7 Особи з коінфекціями ТБ/ВГС

Люди з підвищеним ризиком інфікування ВГС також часто мають підвищений ризик зараження туберкульозом. Таким чином, скринінг на активний ТБ повинен бути частиною клінічного обстеження пацієнтів, які розглядаються на лікування ВГС. ВООЗ рекомендує алгоритм скринінгу на чотири симптоми, щоб виключити активний ТБ (238). Якщо пацієнт не має одного з наступних симптомів – поточний кашель, лихоманка, втрата маси тіла або нічна пітливість – ТБ може бути розумно виключений; в іншому випадку, пацієнт повинен пройти подальші дослідження на туберкульоз або інші захворювання.

Більшість ПППД взаємодіють з метаболічними шляхами в печінці, яка збільшує і/або зменшує рівень лікарського ПППД при спільному введенні з протимікробними препаратами, такими як рифабутин, рифампіцин і рифапентин (239, 240). Таким чином, одночасне лікування ВГС-інфекції та туберкульозу слід уникати. Активний туберкульоз зазвичай повинен розглядатися до початку терапії ВГС. Крім того, у осіб з ВГС, які отримують лікування туберкульозу, важливо

контролювати функції печінки, оскільки ризик гепатотоксичності, індукованої протимікробними ліками вище у хворих з коінфекціями ТБ/ВГС, ніж у пацієнтів з моноінфекцією ТБ, хоча ризик тяжкої гепатотоксичності рідкісний (241).

Паралельне лікування ВГС та мультирезистентного туберкульозу особливо складна через взаємодії між ПППД і протимікробними засобами другої лінії. Є обмежені дані з ведення осіб з коінфекціями ВГС, ВІЛ та туберкульозу, але такі випадки слід розглядати щодо клінічного рішення з тим, щоб зменшити додаткові побічні реакції, кількість таблеток і взаємодії ліків. Клініцисти повинні бути інформовані про ризик реактивації туберкульозу, якщо людина, особливо з ВІЛ-коінфекцією, отримує терапію і на основі нтерферону, оскільки ІФН терапія може призвести до збільшення захворюваності на активний туберкульоз (16). Базові тести функції печінки у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки рекомендується до початку лікування латентного ТБ. У осіб з аномальними базовими результатами тестів рутинні періодичні лабораторні тестування повинні проводитися під час лікування латентного туберкульозу (242).

## Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 10.4 ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ

#### 10.4.1 ВІК, СТАТЬ, ЕТНІЧНА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ

Противірусна терапія менш ефективна у пацієнтів віком понад 40 років; чоловіки рідше, ніж жінки, досягають СВВ.<sup>7,119,120</sup> У пацієнтів різних рас спостерігалися певні розбіжності у відповіді на противірусну терапію. Метааналіз різних етнічних груп показав, що пацієнти афроамериканського чи латиноамериканського походження мали нижчий показник СВВ порівняно з білими або азіатськими групами (16% і 24% проти 32% і 59% з генотипом 1 досягли СВВ).<sup>159</sup> 1+

**A** Пацієнти мають знати, що старший вік на початку лікування знижує імовірність СВВ.

**B** Пацієнти мають знати про імовірність СВВ відповідно до їх етнічної групи.

#### 10.4.2 МАСА ТІЛА

Три систематичні огляди повідомляють, що у пацієнтів з ХГС, маса тіла яких понад 75 кг, лікування комбінацією Пег-ІФН і РБВ призводить до нижчої СВВ, ніж у пацієнтів з масою тіла до 75 кг.<sup>7,119,120</sup> Дозування Пег-ІФН і РБВ в цих дослідженнях було визначено для маси 75 кг, і не пов'язувалося зі справжньою вагою, тому слід проявляти обережність при екстраполяції результатів. Питання маси та дієти обговорюються в розділі 12. 1+

#### 10.4.3 АЛКОГОЛЬ

Дослідження з лікування пацієнтів, які продовжують вживати алкоголь, обмежені. Два когортних дослідження показали, що відповідь на стандартне лікування ІФН була обернено пропорційна кількості вжитого алкоголю.<sup>160,161</sup> Утримання від алкоголю протягом 6 місяців не змінило показники від колишнього вживання алкоголю.<sup>162</sup> 2+

Пацієнти мають знати, що вживання алкоголю (навіть помірне) може знизити відповідь на лікування Пег-ІФН і РБВ.

## «An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver»:

### РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ

При застосуванні ПППД необхідно враховувати можливість виникнення РАШ. Через високу швидкості реплікації ВГС і низьку точність його РНК-залежної РНК-полімерази нові варіанти виникають безперервно (96-98). ВГС циркулює у вигляді великої популяції пов'язаних вірусів, відомих як квазівиди. Варіанти з мутаціями, які призводять до резистентності до ПППД, з'являються випадково і з низькою частотою присутні до експозиції ПППД. Після експозиції ПППД ці резистентні варіанти мають селективну перевагу над вірусом дикого типу і виступають як домінуючі штами в квазівидах. Імовірність того, що резистентність з'явиться при застосуванні певних ПППД, залежить від їхнього генетичного бар'єру до резистентності. Цей бар'єр, як правило, відображає кількість нуклеотидних замін, які повинні виникнути для того, щоб з'явився високий рівень резистентності. Наприклад, часта ІІ-асоційована мутація R155K потребує двох замін у вірусі генотипу 1b та всього однієї заміни у вірусі генотипу 1a, отже цей варіант набагато частіше зустрічається у пацієнтів з генотипом 1a (99). На додаток до генетичного бар'єру важливе значення має пристосованість РАШ. РАШ, який дуже погано реплікується, навряд чи з'явиться при застосуванні терапії і буде швидко пригноблений вірусом дикого типу після видалення селективного тиску препарату (97, 98). Наприклад, варіант S282T, що дає резистентність до СОФ, має вкрай низьку реплікативну здатність і, як наслідок, виявляється лише в рідкісних випадках у пацієнтів при застосуванні СОФ і швидко зникає після припинення лікування (100). І навпаки, багато варіантів, резистентних до інгібіторів NS5A, дуже пристосовані і добре конкурують з вірусом дикого типу (88, 101). В результаті, NS5A-резистентні варіанти виявляються у 10%-15% пацієнтів з генотипом 1 до експозиції препарату і довго персистують після припинення терапії у пацієнтів, які не дали відповідь на схеми, що містять інгібітор NS5A (8,9).

Стратегії подолання резистентності включають уникання застосування ПППД у вигляді монотерапії або у низьких дозах, збільшення комплаєнтності, комбінування ПППД з профілями резистентності, які не перекриваються, вибір ПППД з високими бар'єрами до резистентності та комбінування ПППД з Пег-ІФН та РБВ (96). Інгібітори NS5A (наприклад, ЛЕД, ОМБ), нуклеозидні інгібітори полімерази (наприклад, ДАС) та ІІ NS3/4A (наприклад, ТЛП, БЦП, СИМ) мають низькі бар'єри до резистентності (88). Однак, при комбінуванні потужних агентів декількох класів вірусологічна невдача в процесі лікування спостерігається надзвичайно рідко (наприклад, в одного пацієнта серед 473, які отримували лікування із застосуванням ПАР<sub>p</sub>/ОМБ/ДАС плюс РБВ у дослідженні SAPPHERE-I), а рецидив після лікування є дуже непоширеним (наприклад, в семи з 463 пацієнтів в цьому дослідженні) (15). Тим не менш, резистентність до двох або всіх трьох класів лікарських засобів була визначена майже у всіх пацієнтів з вірусологічною невдачею на цій комбінації. ЛЕД-резистентні варіанти також непоширені, але присутні під час рецидиву в більшості пацієнтів, котрі не дали відповідь на комбінацію СОФ/ЛЕД (8, 9).

Дані у підтримку тестування на резистентність до початку лікування відсутні. У пацієнтів, які не дали відповідь на схему, що містить ПППД, розумно припустити, що резистентність до цього ПППД буде присутньою і під час повторного лікування. Тому в цій ситуації слід обирати схему, що містить ПППД без резистентності, що перекривається. Наприклад, у пацієнтів, які не дали відповідь на ТЛП чи БЦП, застосування комбінаційної терапії СОФ/ЛЕД дуже ефективно. У

дослідженні ION-2 (9) 159 з 163 пацієнтів (98%) з персистуючою резистентністю до ПІ на початку лікування досягли СВВ12 при застосуванні цієї схеми. Хоча й по закінченні тривалого періоду від припинення лікування РАШ можуть повернутися на рівні, що спостерігались до початку терапії, немає даних щодо лікування пацієнтів з резистентністю до ПІ із застосуванням схеми, що містить ПІ (наприклад, ПАР<sub>r</sub>/ОМБ/ ДАС). Таким чином, цей підхід не має бути прийнятним, особливо враховуючи наявність інших перевірених альтернатив (тобто, СОФ/ЛЕД).

Резистентність NS5A є дещо більшою проблемою, оскільки інгібітори NS5A є компонентом більшості пероральних схем лікування (88). У дослідженнях ION-1 (8) і ION-3 (10) серед пацієнтів з базовою NS5A-резистентністю 90% досягли СВВ12 при застосуванні СОФ/ЛЕД. Хоча такий показник СВВ був дещо нижчим порівняно з пацієнтами без базової резистентності, відмінності не були статистично значущими, отже виявлення резистентності до лікування не вплинуло б на тактику лікування. Детальне секвенування перед початком лікування не проводилось у жодного з пацієнтів, які отримали лікування із застосуванням схеми ПАР<sub>r</sub>/ОМБ/ДАС у дослідженнях 3-ї фази (13-15,75,83), однак, показник вірусологічної невдачі був низьким, що дозволяє припустити, що базовий рівень NS5A-резистентності навряд чи є серйозною проблемою. Залишається визначити, чи буде ефективним повторне лікування пацієнтів з виниклою NS5A-резистентністю із застосуванням схеми, що містить інгібітор NS5A.

#### **Рекомендації:**

43. ПППД не мають застосовуватись у вигляді монотерапії (клас 1, рівень В).
44. Зниження дози ПППД не повинне застосовуватися з метою ведення побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням (клас 2а, рівень С).
45. Слід максимізувати прихильність до ПППД з метою зменшення імовірності виникнення резистентності (клас 2а, рівень С).
46. Пацієнтів, які в минулому зазнали невдачі терапії із застосуванням ПІ, слід лікувати із застосуванням схем, що не містять ПІ (клас 1, рівень В).
47. За виключенням тестування на Q80K у пацієнтів, для яких розглядається можливість застосування СИМ, Пег-ІФН + РБВ, немає необхідності у тестуванні базової резистентності при застосуванні сучасних ПППД (клас 1, рівень А).

#### **Взаємодія між лікарськими засобами**

Перед початком застосування будь-якого ПППД слід розглянути можливість виникнення взаємодій між лікарськими засобами, включаючи ті, що пов'язані із рецептурними та безрецептурними лікарськими засобами і рослинними препаратами. Виявлення потенційних взаємодій потребує знання метаболізму цих агентів. Усі наявні в даний час ПІ ВГС (ТЛП, БОЦ, СИМ, ПАР) є інгібіторами і субстратами цитохрому Р450 3А4 (СУР3А4). РТВ, який використовується для збільшення експозиції і робить можливим прийом ПАР раз на добу, також є інгібітором і субстратом СУР3А4. Таким чином, застосування ПІ протипоказане разом з ліками, що є потужними індукторами СУР3А4/5, які знижують плазмові концентрації і терапевтичний ефект ПІ, і для тих, кліренс яких сильно залежить від СУР3А4/5, а підвищені плазмові концентрації пов'язані з серйозними та/ або загрозливими для життя явищами (тобто, вузький терапевтичний діапазон). Інші шляхи метаболізму препаратів також беруть участь в переробці окремих ПІ, що може вплинути на взаємодії між лікарськими засобами. Інгібітори NS5A і нуклеотидні інгібітори полімерази мають менше відомих взаємодій між лікарськими

засобами, ніж ІІ, однак, перед початком терапії слід розглянути всі супутні лікарські засоби на предмет можливості виникнення взаємодій між лікарськими засобами. Перед початком терапії рекомендується звернутися до он-лайн бази даних взаємодії між лікарськими засобами, які постійно оновлюється (наприклад, <http://www.hep-druginteractions.org>).

#### Рекомендація:

48. Перед початком терапії із застосуванням ПППД слід розглянути можливість виникнення взаємодії з рецептурними, безрецептурними лікарськими засобами і препаратами рослинного походження. (клас 1, рівень С).

### Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

#### 10.5 ПРОТИПОКАЗАННЯ

##### 10.5.1 ВАГІТНІСТЬ ТА РИЗИК ВАГІТНОСТІ

Немає досліджень про вплив противірусної терапії на вагітність жінки. Дослідження на тваринах показали, що РБВ в набагато нижчій від рекомендованої дози, порівняно з людиною, викликає вади розвитку плода. Частота і тяжкість тератогенного ефекту збільшується з підвищенням дози РБВ. Виживання плоду і потомства знижується.<sup>163</sup> Подальші дослідження на тваринах показали відхилення в спермі.<sup>163</sup>

Даних про застосування Пег-ІФН у вагітних жінок немає, і невідомо чи Пег-ІФН або РБВ виводяться з організму через жіноче молоко.

- Пег-ІФН і РБВ не повинні призначатися вагітним жінкам.
- Лікування Пег-ІФН і РБВ не повинно починатися до моменту виключення імовірності наявної вагітності.
- Пари, в яких один з партнерів отримує Пег-ІФН і РБВ, повинні використовувати дві форми контрацепції впродовж лікування і ще 6 місяців після завершення терапії.

##### 10.5.2 ПАЦІЄНТИ З НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

РБВ викликає залежну від дози гемолітичну анемію, а ступінь гемолізу залежить від тяжкості ниркової недостатності.<sup>164</sup> Може розглядатися лікування Пег-ІФН у якості монотерапії в дозі 135 мкг підшкірно на тиждень у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, але такі пацієнти потребують ретельного спостереження.<sup>165</sup>

**D** Пацієнти з ХГС та нирковою недостатністю можуть отримувати лікування ІФН в якості монотерапії з ретельним моніторингом.

##### 10.5.3 ПАЦІЄНТИ З ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

Пацієнти з проблемами психічного здоров'я мають хорошу відповідь на терапію ІФН і РБВ, але необхідно ретельно спостерігати за їх психічними симптомами, особливо у перші чотири тижні лікування.<sup>166,167</sup>

- B** У пацієнтів зі стійкими психічними проблемами не повинно виключатися лікування ХГС
- B** У пацієнтів з психічними розладами необхідно забезпечити моніторинг їх психічних симптомів до початку і підчас лікування ІФН.
- При необхідності слід розглядати проведення офіційної психіатричної оцінки.

### 10.5.4 ПАЦІЄНТИ, ЯКІ ПРИЙМАЮТЬ ІНШІ ЛІКИ

ІІ (ТЛП і БЦП) є як інгібіторами, так і субстратами метаболізуючого ферменту цитохрому Р450 (СУР) 3А4. Одночасне введення ТЛП або БЦП з ліками, які метаболізуються цим ферментом, може призвести до клінічно значущих і, можливо, небезпечних для життя лікарських взаємодій. У зв'язку з потенційною можливістю токсичності та/або субоптимального лікування особливу увагу слід приділяти вивченню повної історії застосування ліків у всіх пацієнтів (включаючи призначені ліки, засоби, що відпускаються без рецепту, трав'яні і/або заборонені препарати).<sup>134,168</sup> Необхідно здійснити оцінку, щоб гарантувати, що одночасне введення не призведе до будь-яких клінічно значущих змін у метаболізмі ліків. В якості основних джерел інформації слід звертатися до довідкових матеріалів, таких як короткі характеристики препарату і вебсайт Університету Гепатиту С Ліверпуля щодо взаємодії препаратів;<sup>169</sup> Проте, всі можливі джерела достовірної інформації повинні бути використані для запобігання проблем з лікарських взаємодій. У пацієнтів зі складними схемами лікування, слід розглянути направлення до спеціаліста фармацевта, щоб врахувати всі складні взаємодії адекватно. Провайдери первинної медичної допомоги повинні бути попереджені про можливість взаємодії, повідомляючи результати оглядів лікарських засобів. У пацієнтів, у яких призначені і заборонені препарати протипоказані одночасно з ІІ, лікування з застосуванням Пег-ІФН і РБВ повинно проводитися тільки після консультації з місцевою мультидисциплінарною командою.<sup>134</sup>

Слід дотримуватися обережності при одночасному призначенні ІІ з препаратами, які пролонгують інтервал QT. Інформація з призначення окремих препаратів забезпечує інструкцію з моніторингу електрокардіограми. Можуть бути залучені інші механізми метаболізму ліків, але ще не визначені і консультантам слід бути пильними. При одночасному призначенні інших ліків необхідно дотримуватися обережності і здійснювати ретельний моніторинг.

- D** У пацієнтів слід взяти повну історію застосування лікарських засобів, в тому числі призначених, тих, що відпускаються без рецепта, і заборонених препаратів.
- D** Одночасне введення будь-яких ліків повинно бути оцінене для забезпечення відсутності неприйнятної потенційної токсичності або субоптимальної ефективності кожного засобу.
- Пацієнти зі складною поліпрагмазією можуть отримати користь від консультації зі спеціалістом-фармацевтом.
- Пацієнти повинні бути поінформовані про потенційно небезпечні взаємодії між ліками, які відпускаються без рецепта, забороненими препаратами і лікуванням гепатиту С, навіть якщо не відомо, що вони вживають заборонені препарати.

### An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012):

Таблиця

#### Протипоказання до лікування з Пег-ІФН і РБВ

Абсолютне протипоказання	Вагітність
Значні, але не абсолютне протипоказання	Зловживання алкоголем Печінкова недостатність Ішемічна хвороба серця

	Трансплантації паренхіматозних органів (крім печінки)
Відносні протипоказання	Тяжка депресія Тяжкі психози Автоімунні захворювання Ниркова недостатність (включаючи діаліз)
Характеристики пацієнтів, які більше не вважаються протипоказанням	Нормальна активність аланінамінотрансферази Замісна підтримуюча терапія метадонем, бупренорфіном Нейтропенія, анемія або тромбоцитопенія Контрольована епілепсія Старше 65 років Вживання алкоголю

## 10.6 ВЕДЕННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

### 10.6.1 ГРИПОПОДІБНІ СИМПТОМИ

Практично всі пацієнти, які приймають Пег-ІФН і РБВ, мають грипоподібні симптоми, такі як лихоманка, м'язові болі, озноб, біль у суглобах і головний біль. Ці симптоми, як правило, полегшуються після першого місяця лікування.<sup>170</sup> Прості втручання, такі як застосування парацетамолу, більше споживання рідини та відпочинок можуть мінімізувати ці ефекти.<sup>170, 171</sup>

- D** Пацієнти, у яких спостерігаються грипоподібні побічні реакції внаслідок прийому Пег-ІФН і РБВ, можуть приймати парацетамол відповідно до інструкцій виробника.
- D** Пацієнтам необхідно рекомендувати підтримувати відповідний рівень споживання рідини впродовж лікування Пег-ІФН і РБВ.
- D** Пацієнтам необхідно рекомендувати узгодити свої ін'єкції Пег-ІФН і РБВ з періодами зниженої активності, наприклад, вихідні або свята.

### 10.6.2 АНЕМІЯ ТА НЕЙТРОПЕНІЯ

У клінічних дослідженнях застосування еритропоетину у пацієнтів, у яких розвинулася анемія (рівень гемоглобіну <120 г/л) впродовж прийому Пег-ІФН і РБВ, покращили показники анемії і зменшили необхідність зниження дози РБВ. Окрім того, покращилися якість життя.<sup>172, 173</sup> Немає прямих доказів того, що це призводить до збільшення СВВ. Жоден з еритропоетинів на даний час не ліцензований для такого призначення.

Рівень гемоглобіну повинен підтримуватися на рівні, який не допускає необхідності зниження дози або припинення застосування Пег-ІФН і РБВ, оскільки це може призвести до зниження СВВ.<sup>174</sup> Майже у третини пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, розвивається анемія, і в 13% зниження гемоглобіну менш, ніж до 100 г/л. З додаванням ІІ до лікування Пег-ІФН і РБВ анемія може бути частіше і серйозніше, що спостерігається в перші кілька тижнів лікування.<sup>174</sup> РКД порівнювало застосування еритропоетину в якості терапії першої лінії для підтримки гемоглобіну, зі зниженням дози РБВ у пацієнтів, які отримують БЦП. Воно показало, що зниження дози РБВ підтримувало рівень гемоглобіну і забезпечувало аналогічну СВВ (71%) у пацієнтів, лікування яких було доповнено еритропоетином. Цей висновок був підтверджений у пацієнтів з цирозом<sup>175</sup> і в третій фазі дослідження з застосуванням ТЛП в схемах потрійної терапії.<sup>176</sup>

4

1<sup>+</sup>2<sup>+</sup>1<sup>+</sup>



Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор може полегшити медикаментозну нейтропенію у пацієнтів, які отримували Пег-ІФН і РБВ. Найчастіше він необхідний пацієнтам, які отримують противірусну терапію після трансплантації печінки.<sup>177</sup> 3

**В** Необхідно розглядати можливість призначення еритропоєтину у пацієнтів з ХГС, які приймають Пег-ІФН і РБВ, і в яких розвинулася анемія, щоб запобігти відміні або зниженню дози РБВ.

**В** У пацієнтів, які отримували ІІІ в поєднанні з Пег-ІФН і РБВ, слід розглянути зниження дози РБВ в якості альтернативи до додавання ЕП для контролю анемії.

**В** Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор має розглядатися окремо у кожного пацієнта, у якого розвинулася значна нейтропенія впродовж лікування ХГС Пег-ІФН та РБВ, щоб запобігти відміні або зниженню дози Пег-ІФН.

### 10.6.3 ДЕПРЕСІЯ

Депресія є частою побічною реакцією Пег-ІФН і РБВ як у пацієнтів з попередньою депресією, так і у пацієнтів без такої.<sup>178</sup> Антидепресанти можуть успішно застосовуватися при депресії, пов'язаній з лікуванням, як превентивний захід перед початком противірусного лікування.<sup>166, 179</sup> 1++  
1+  
3

**В** Всі пацієнти, які отримують Пег-ІФН та РБВ, мають проходити моніторинг на ознаки депресії перед, впродовж та одразу після курсу лікування.

**В** Пацієнти, які отримували лікування Пег-ІФН і РБВ, з депресією в анамнезі, повинні розглядатися на лікування антидепресантами та направлятися до спеціаліста, якщо в цьому є потреба.

Для моніторингу стану депресії слід використовуватися затверджений інструмент оцінки (наприклад, шкала госпітальної депресії та неспокою).

### 10.6.4 ШКІРНІ РЕАКЦІЇ

Важкі шкірні реакції впродовж прийому Пег-ІФН або РБВ зустрічаються рідко, але сухість шкіри, свербіж і дифузні екзематозні ураження зустрічаються приблизно у 20% пацієнтів.<sup>170</sup> Може також посилюватися псоріаз. Реакції в місці ін'єкції виникають більш ніж у 50% пролікованих пацієнтів.<sup>171</sup> Ураження шкіри з'являються найчастіше на кінцівках і області голови та шиї, що свідчить про попереднє сонячне опромінення відкритих сонцю частин тіла.<sup>180</sup> Пацієнти добре відповідають на антигістамінні препарати, пом'якшуючі препарати та стероїди місцевої дії, що дозволяє продовжити лікування.<sup>180</sup> Показник припинення лікування через дерматологічні побічні реакції складає приблизно 34%.<sup>181</sup> 4  
3

Три РКД повідомили про потенційно смертельний висип, один з головних побічних реакцій лікування ТЛП. Він призводить до припинення ТЛП у 5–7% пацієнтів. Як тільки ліки припиняються, висип зникає (хоча це може зайняти кілька тижнів). Висип переважно екзематозний і сверблячий. У п'ятдесяти відсотків пацієнтів розвивається висип впродовж перших чотирьох тижнів лікування, хоча він може виникнути в будь-який час. Раннє втручання з застосуванням стероїдів місцевої дії зменшує вираженість висипів. Рідко ТЛП асоціювався з реакцією на препарати з еозинофілією і системними симптомами або синдромом тяжких шкірних побічних реакцій на препарати, які включають синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, які 1+  
1++

повинні виявлятися і, якщо виявлені, терапію слід припинити.<sup>182-184</sup>

- D** **Всі пацієнти, які отримують Пег-ІФН і РБВ, мають отримати рекомендації щодо відповідної гігієни шкіри та її зволоження.**
- D** **Пацієнтам необхідно рекомендувати утримуватися від перебування на сонці.**
- D** **Пацієнтам необхідно рекомендувати чергувати місця ін'єкцій препаратів.**
- D** **Використання пом'якшуючих засобів та відповідних кортикостероїдів може розглядатися як варіант при неспецифічних висипаннях.**
- A** **Пацієнти, які приймають ТЛП, повинні ретельно стежити за висипами, і лікувальні центри повинні мати план ведення висипів.**
  - Застосування антигістамінних препаратів можна розглядати при свербіжу.
  - Пацієнти з тяжким дерматологічними реакціями і ті, хто не відповів на лікування першої лінії, повинні направлятися до спеціаліста для дерматологічної оцінки.
  - Пацієнти, які приймають ТЛП, повинні негайно оцінюватися на тяжкість відповідно до відсотка ураженої площі поверхні тіла і наявності системних симптомів.
  - Пацієнтів з висипами або з проблемами шкіри в анамнезі слід розглядати на лікування БЦП, а не ТЛП.

#### 10.6.5 ДИСФУНКЦІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

У шести відсотків пацієнтів впродовж лікування ІФН розвиваються дисфункції щитоподібної залози (як гіпотиреоз, так і гіпертиреоз).<sup>150</sup> Жінки мають вищий ризик, особливо ті, хто має аутоантитіла перед початком лікування.<sup>185</sup> ІФН-терапія пов'язана з індукцією та підвищенням аутоімунних процесів у щитоподібній залозі.<sup>186,187</sup> Аутоантитіла перед початком лікування не є універсальним прогнозом дисфункції щитоподібної залози впродовж лікування.<sup>170</sup>

- D** **Базовий моніторинг функції щитоподібної залози має проводитися перед початком терапії ІФН, на 12 тижні лікування та у будь-який момент, коли виникає підозра дисфункції щитоподібної залози.**
- Пацієнтів, у яких розвивається дисфункція щитоподібної залози, слід направляти на консультацію до ендокринолога

#### 10.6.6 ВТРАТА МАСИ

ХГС призводить до прискорення основного метаболізму у пацієнтів без цирозу.<sup>188</sup> Втрата маси, зазвичай, спостерігається у пацієнтів на противірусному лікуванні.<sup>170,171,189</sup> Дієтотерапія у пацієнтів з ВГС обговорюється в розділі 12.1.

#### 10.6.7 ДИСПНОЕ

Диспное рідко спостерігається як побічна реакція лікування Пег-ІФН і РБВ. Диспное може статися в результаті лікування анемії, але також може бути викликано більш серйозними серцево-судинними і респіраторними захворюваннями.<sup>170, 171, 190</sup>

- D** **Пацієнти, які лікуються Пег-ІФН та РБВ, у яких спостерігається диспное, не пов'язане з анемією, мають негайно пройти медичне обстеження на виявлення серцево-легеневих захворювань.**

### 10.6.8 РЕТИНОПАТІЯ

Ретинопатія в період лікування ІФН є поширеним явищем, але, як правило, проходить у м'якій формі і швидко минає. Зникає спонтанно після припинення лікування ІФН, рідко потребує лікування. Довгострокові наслідки невідомі.<sup>191</sup> Пацієнти з гіпертонією або діабетом схильні до більшого ризику розвитку ретинопатії.<sup>171</sup> Інші наслідки з офтальмологічної сторони є рідкістю.

- D** Пацієнти з ХГС і гіпертонією або діабетом повинні пройти офтальмологічне обстеження до початку лікування, звертаючи особливу увагу на схожі на вату плями і крововилив у сітківку.
- D** Будь-який пацієнт, який скаржиться на порушення зору впродовж лікування, має бути оглянутий офтальмологом.
- D** Прийом ІФН необхідно припинити, поки у пацієнта з порушенням зору не зникнуть ці порушення або поки офтальмолог не підтвердить відсутність ураження сітківки

### 10.6.9 АЛОПЕЦІЯ

Алопеція – це доволі поширене побічне явище впродовж прийому ІФН та РБВ. Після припинення лікування волосся відростає знову.<sup>170, 171</sup>

- D** Пацієнтам необхідно повідомити, що після припинення лікування волосся відросте знову.

### 10.6.10 ІНШІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Інші побічні реакції включають безсоння, зниження концентрації, захворювання порожнини рота, анальний/ректальний дискомфорт, шлунково-кишкові проблеми, зміни смаку, нудоту, симптоми абстиненції після лікування. Не виявлено доказів щодо ефективного їх усунення.

Втома є одним з найбільш частих побічних реакцій лікування ІФН або РБВ і може бути багатофакторною в зв'язку з анемією, гіпотиреозом, порушенням сну і депресією, які впливають на неї.<sup>170, 171</sup>

## WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection (2014):

### Спостереження за пацієнтами з інфекцією ВГС

Спектр хвороби у осіб, інфікованих вірусом гепатиту С, простягається від м'якого фіброзу до цирозу і ГЦК. Компенсований цироз печінки може прогресувати з часом до декомпенсованого цирозу, що асоціюється з асцитом, варикозним розширенням вен стравоходу і шлунка, і в результаті до печінкової недостатності, ниркової недостатності і сепсису (всі з них є небезпечними для життя). ГЦК також може траплятися серед 2–4% осіб з цирозом на рік. Діагноз декомпенсованої хвороби печінки ґрунтується як на даних клінічного обстеження, так і на даних лабораторного моніторингу; отже, до початку терапії повинно бути зроблено ретельне медичне обстеження пацієнтів. Стадія хвороби може бути оцінена за допомогою біопсії печінки або за допомогою різних неінвазивних методів. Вони обговорюються в подальших розділах.

Важливо визначити стадію ВГС, оскільки це призводить до ідентифікації пацієнтів з прогресуючою хворобою, групи, яка вимагає посиленого моніторингу та пріоритетів щодо лікування до настання декомпенсованого цирозу печінки. У багатьох країнах з високим

середнім рівнем доходу, всі особи з хронічною інфекцією ВГС, які не мають протипоказань до лікування розглядаються придатним для лікування (хоча багато осіб з легкою – помірною хвороба можуть приймати рішення чекати нових, менш токсичних і більш ефективних ліків). У КНСД, де доступ до лікування обмежений, стадія фіброзу може бути використана для пріоритетного лікування пацієнтів з більш пізніми стадіями хвороби (наприклад, пацієнти з цирозом печінки або з фіброзом  $\geq F2$ ).

У пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, часто існує інша супутня патологія, така як гепатит В, ВІЛ, туберкульоз та вживання психоактивних речовин. Пов'язана настанова ВООЗ для СІН і для ВІЛ-інфікованих. Надмірне споживання алкоголю, що поширено в деяких інфікованих ВГС популяціях, може прискорити перебіг хвороби. Настанова ВООЗ щодо зниження споживання алкоголю детально обговорюється в іншій главі.

## Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 10.7 РЕЦИДИВ ЧИ НЕВДАЛЕ ЛІКУВАННЯ

#### 10.7.1 ІНТЕРФЕРОН (ІФН) ТА РИБАВІРИН (РБВ)

Повторне лікування комбінацією Пег-ІФН і РБВ ефективно у пацієнтів з ХГС, у яких було невдалими лікування не-Пег-ІФН з або без РБВ, і призводить до СВВ у певної частини пацієнтів. СВВ є найвищою у пацієнтів, які раніше отримували монотерапію не-Пег-ІФН, у інфікованих генотипами 2 або 3, у пацієнтів з рецидивами, а не у пацієнтів з відсутністю відповіді на попереднє лікування, і у пацієнтів без цирозу впродовж повторного лікування.<sup>192</sup>

Два дослідження, які досліджували повторне лікування пацієнтів з генотипом 1 ВГС, у яких лікування було раніше невдалим, показали, що існує значна користь від повторного лікування Пег-ІФН і РБВ з додаванням ІП.<sup>134</sup> При потрійній терапії з ТЛП загальна СВВ була 64% (без підготовки), 66% (з чотиритижневою підготовкою) і 17% у контрольній групі подвійної терапії, різниця в 47% (95% ДІ від 37 до 57,  $p < 0,001$ ) і 50% (95% ДІ від 40 до 60,  $p < 0,001$ ) між потрійною терапією та контрольною групою була значущою.<sup>193</sup> Для потрійної терапії БЦП загальна СВВ була 59% (32 тижнів потрійної терапії), 66% (44 тижнів потрійної терапії) і 21% у контрольній групі. Різниця на 38% (95% ДІ від 25,7 до 49,1,  $p < 0,001$ ) і 45% (95% ДІ від 33,7 до 56,8,  $p = 0,001$ ) між потрійною терапією та контрольною групою була значущою.<sup>194</sup>

- |                                     |   |    |
|-------------------------------------|---|----|
| D                                   | Пацієнти з ХГС, у кого було неуспішне лікування не-Пег-ІФН та РБВ, мають розглядатися на повторне лікування Пег-ІФН та РБВ.                         | 3  |
| A                                   | Пацієнти з ХГС генотипу 1, у яких було невдале будь-яке лікування, повинні розглядатися на застосування основної схеми ІІІ.                         | 1+ |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Пацієнтів з генотипом 2 або 3 ХГС, які потримали субоптимальну терапію, можуть розглядатися на повторне лікування Пег-ІФН і РБВ впродовж 48 тижнів. |    |

## An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD):

### Для раніше лікованих хворих:

1. Повторне лікування БЦП або ТЛП разом з Пег-ІФН- $\alpha$  і РБВ на основі маси, може бути рекомендоване для хворих з вірусологічним рецидивом або частковою відповіддю після попереднього курсу лікування зі стандартним ІФН- $\alpha$  чи Пег-ІФН- $\alpha$  і/або РБВ (клас 1, рівень А).
2. Повторне лікування ТЛП разом з Пег-ІФН- $\alpha$  і РБВ на основі маси може розглядатися для пацієнтів з відсутньою відповіддю на курс стандартного ІФН- $\alpha$  чи Пег-ІФН- $\alpha$  та/або РБВ на основі маси (клас 2b, рівень В)
3. Терапія на основі відповіді раніше лікованих пацієнтів з використанням режимів на основі БЦП або ТЛП може розглядатися для пацієнтів з рецидивом (клас 2a, рівень В для БЦП; клас 2b, рівень С для ТЛП), може розглядатися для пацієнтів з частковою відповіддю (клас 2b, рівень В для БЦП клас 3, рівень С для ТЛП), але не може бути рекомендована для пацієнтів без відповіді на лікування (клас 3, рівень С).
4. Пацієнти, у яких після повторного лікування БЦП плюс Пег-ІФН- $\alpha$  і РБВ продовжує утримуватися РНК ВГС  $> 100$  МО на 12 тижні, повинні припинити лікування через високу імовірність розвитку стійкості до противірусних препаратів (клас 1, рівень В).
5. Пацієнти, у яких після повторного лікування ТЛП плюс Пег-ІФН- $\alpha$  і РБВ продовжує утримуватися РНК ВГС  $> 1000$  МО на 4 або 12 тижні, повинні припинити лікування через високу імовірність розвитку стійкості до противірусних препаратів (клас 1, рівень В).

## 10.8 МОНІТОРИНГ ЗА ПАЦІЄНТАМИ, ЯКІ НЕ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ

### 10.8.1 КЛІНІЧНИЙ ОГЛЯД

Жодних доказів не було виявлено щодо ефективної практики моніторингу та консультування пацієнтів, які не є кандидатами на лікування або які пройшли неуспішне лікування.

- Необхідно заохочувати пацієнтів продовжувати спостереження в клініках з метою моніторингу стану здоров'я, обговорення нових схем лікування, якщо вони з'являються.
- Пацієнтам необхідно мати доступ до консультування та послуг спеціалізованої медсестри для надання підтримки з питань, що стосуються життя з гепатитом С.

### 10.8.2 РОЛЬ БІОПСІЇ ПЕЧІНКИ

Рутинна біопсія печінки протягом або після противірусного лікування не призначається, якщо не потрібна певна конкретна інформація щодо окремих пацієнтів.<sup>101</sup>

## ХІ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ПРОГРЕСУЄ

### 11.1 ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ

#### 11.1.1 ПАЦІЄНТИ З ЦИРОЗОМ

Пацієнти з цирозом поділяються на пацієнтів з компенсованим та декомпенсованим цирозом. Пацієнти з декомпенсацією мають погіршення з розвитком одного або більше ускладнень: жовтяниця, асцит, варикозні кровотечі або енцефалопатія.

Є кілька великих добре проведених РКД по ІФН і РБВ, Пег-ІФН з РБВ, монотерапії Пег-ІФН у пацієнтів з ХГС, які мають високу імовірність прогресування до термінальної стадії хвороби печінки.<sup>122,123,195,196</sup> Підгрупи в рамках цих досліджень мали цироз або запущений фіброз. Рандомізація розподілила їх рівномірно між інтервенціями, так що аналіз підгруп був можливий. Виявилось, що терапія не була більш токсичною для пацієнтів з цирозом печінки порівняно з пацієнтами без цирозу печінки, але була менш ефективною. СВВ були досягнуті у 50-70% для генотипу 2 і 3, і у 20-30% для генотипу 1. Подальший систематичний огляд пацієнтів з цирозом підтвердив зниження ризику ГЦК у тих, хто досягнув СВВ (ВР 0,25, 95% ДІ від 0,14 до 0,46,  $p=0,00001$ ).<sup>97</sup>

1<sup>+</sup>

Хоча і покращені порівняно з попереднім лікуванням, показники СВВ скоріше за все залишаться низькими у пацієнтів з цирозом печінки, які раніше не відповіли, особливо в контексті поганої відповіді на початкове лікування Пег-ІФН і РБВ. Лікування цих пацієнтів з ІІ, імовірно, також збільшить розвиток медикаментозно резистентних мутантів, що потенційно ставить під загрозу майбутнє використання противірусних препаратів прямої дії. Таким чином, необхідно приділити серйозну увагу найкращому варіанту лікування для цієї групи. У хворих з вираженим фіброзом або цирозом є незначні тенденції до покращення показників СВВ з терапією фіксованої тривалості, але в даний час недостатньо доказів для використання терапії в залежності від відповіді у пацієнтів з цирозом.<sup>134</sup> Подальші дослідження ефективності ІІ у хворих з цирозом принесли б користь, оскільки основні дослідження ТЛП виключають пацієнтів з кількістю тромбоцитів  $<90000/\text{мм}^3$ .<sup>133</sup>

1<sup>+</sup>

Пряких порівняльних досліджень різних Пег-ІФН виявлено не було. Довготривала терапія для пацієнтів з цирозом в даний момент досліджується, але наразі результати не опубліковано.

#### **А | Пацієнти з компенсованим цирозом мають розглядатися в якості кандидатів на терапію, якщо не мають протипоказань.**

Лікування щотижневими низькими дозами Пег-ІФН у пацієнтів з цирозом печінки не показало суттєвої різниці в уповільненні прогресування захворювання або зменшенні клінічних результатів порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування. Не було ніяких відмінностей у розвитку ГЦК, декомпенсації або трансплантації.<sup>198,199</sup>

1<sup>++</sup>

Одне РКД показало, що 48 тижнів ескалації монотерапії Пег-ІФН у переважно лікованих раніше пацієнтів з цирозом печінки показало зниження загальної смертності і неонкологічної захворюваності; проте, це дослідження було недостатньо підтримане і поки що не відтворюється іншими дослідниками.<sup>200</sup> Проспективний заданий субаналіз в іншому РКД пацієнтів з портальною гіпертензією показав, що Пег-ІФН затримує суттєві випадки портальної гіпертензії, такі як варикозна кровотеча.<sup>201</sup>

1<sup>-</sup>1<sup>+</sup>

- A** | **Пацієнти з компенсованим цирозом ВГС можуть отримати перевагу від лікування ІФН в зниженні ризику розвитку ХГС. Тривалість терапії для досягнення такого ефекту не визначена.**

Для надання рекомендацій з лікування пацієнтів з ВГС та декомпенованим цирозом недостатньо доказового матеріалу.

### 11.1.2 ПАЦІЄНТИ, ЯКІ НАПРАВЛЯЮТЬСЯ НА ТРАНСПЛАНТАЦІЮ ПЕЧІНКИ

Кілька досліджень вже окреслювали переваги протівірусної терапії в період до, або після ортотопічної трансплантації печінки.<sup>177,202-205</sup> У період перед трансплантацією багатьох пацієнтів знімають з лікування через протипоказання. Показники СВВ низькі. Існує мало доказів для лікування в перитрансплантному періоді (період безпосередньо до, впродовж і після трансплантації). Після трансплантації терапія переноситься погано, що обумовлено анемією і лейкопенією, але здається безпечною з точки зору відторгнення трансплантата. У тих пацієнтів, які можуть витримати повну дозу терапії, досягається високий показник СВВ.

3  
1+

- D** | **Пацієнти, яким планується трансплантація, не повинні отримувати протівірусну терапію у передтрансплантаційний або пері трансплантаційний періоди, окрім випадків клінічних досліджень.**

- D** | **Для досягнення кліренсу ВГС у випадках повторного захворювання печінки, що пов'язане з ВГС, необхідно розглядати призначення пацієнтам протівірусної терапії у посттрансплантаційному періоді**

## 11.2 ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПЕЧІНКИ

У ранніх дослідженнях серед пацієнтів, яким було трансплантовано печінку через ВГС цироз, 5<sup>ти</sup> і 10<sup>ти</sup> річний показник виживання був еквівалентний пацієнтам, які перенесли ортотопічну трансплантацію печінки через причини, не пов'язані з ВГС (68% і 60%).<sup>205</sup> У нещодавньому аналізі Об'єднаної мережі з обміну органами було проведено дослідження баз даних по ВГС-позитивним (n=5640, 43%) і ВГС-негативним реципієнтам (n=7386, 56,7%). У ВГС-негативних і ВГС-позитивних реципієнтів п'ятирічні показники виживання пацієнтів склали 83,5% проти 74,6% (p < 0,00001), а п'ятирічні показники життєздатності трансплантата 80,6% проти 69,9% (p < 0,00001), відповідно. ВГС інфекція знижує результати після трансплантації, але цей ефект не є достатнім, щоб відмовити окремому пацієнту у трансплантації.<sup>206</sup>

2+

Пацієнти з ВГС та ГЦК, що дозволяє трансплантацію (один осередок < 5 см або менше трьох осередків < 3 см, на поперечному перерізі зображення), не мають зниження виживаності до 48 місяців після ортотопічної трансплантації печінки порівняно з пацієнтами, які мають лише ВГС.<sup>205,207</sup>

2+

Якість життя пацієнтів після ортотопічної трансплантації печінки для ВГС є еквівалентним до пацієнтів, які не мають ВГС на етапі 3<sup>x</sup> років.<sup>208</sup>

3

- C** | **Пацієнтам з гепатитом С та одночасною операбельною ГЦК мають запропонувати трансплантацію печінки.**

- C** | **Пацієнтам з ВГС асоційованою хворобою печінки необхідно пропонувати**

## трансплантацію печінки

Досліджень щодо ефективності ретрансплантації у пацієнтів з відторгненням через повторне виникнення ВГС не виявлено.

### 11.3 СКРИНІНГ НА ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНУ КАРЦИНОМУ (ГЦК)

Результати досліджень з оцінки чутливості і специфічності сироватки  $\alpha$ -фетопротеїну для виявлення ГЦК у пацієнтів з ВГС показують, що інтерпретація окремо взятого цього маркера має обмежену інформаційну цінність. 1<sup>+</sup>

Щорічне ультразвукове дослідження пацієнтів з цирозом і ВГС не виявляє пухлини на тій стадії, яка дозволяє вірогідний лікувальний ефект.<sup>210</sup> Сканування раз на шість місяців може допомогти у виявленні пухлин на тій стадії, яка дозволяє отримати лікувальний ефект від терапії.<sup>211</sup> 2<sup>+</sup>

Інші методи скринінгу та нагляду, окрім  $\alpha$ -фетопротеїну та ультразвукового дослідження, залишаються експериментальними.

Показник розвитку ГЦК у пацієнтів з ВГС, які не мають цирозу, є дуже низьким (7,6% проти 92,4%).<sup>212</sup> 2<sup>+</sup>

- A** | **Вимірювання  $\alpha$ -фетопротеїну має проводитися ізольовано для скринінгу або нагляду за розвитком ГЦК у пацієнтів з гепатитом C.**
- D** | **Нагляд з використання УЗД має проводитися з інтервалами у 6 місяців.**
- C** | **Нагляд має охоплювати пацієнтів з цирозом.**

## AASLD Practice Guideline. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update (2011):

### Роль АФП в діагностиці

Альфа-фетопротеїн вже давно використовується для діагностики ГЦК. Окрім того, він був частиною алгоритмів спостереження. Однак, як описано вище, АФП недостатньо чутливий або специфічний для використання в якості спостережного аналізу. Останні дані також показують, що його використання в якості діагностичного тесту менш специфічне, ніж колись вважалось. АФП може бути підвищений при внутрішньопечінковій холангіокарциномі (ВХК) і при деяких метастазах раку товстої кишки.<sup>167,168</sup>

Таким чином, наявність вогнищового утворення в печінці у пацієнтів з підвищеним АФП не свідчить про ГЦК. ВХК також більш поширена при цирозі печінки, ніж у пацієнтів без цирозу.

Хоча поширеність ВХК значно нижча, ніж ГЦК, той факт, що обидві злоякісні пухлини є більш поширеними при цирозі означає, що необхідно з обережністю розрізняти їх, аби врахувати відмінності у лікуванні та результати. Оскільки АФП може бути підвищений при обох станах, рекомендується, щоб він більше не використовувався. Таким чином, діагноз ГЦК має спиратися на радіологічні ознаки та гістологію.



## Рекомендація EASL-EORTC для клінічної практики: лікування гепатоцелюлярної карциноми (2011):

### Епідеміологія

Онкологічна захворюваність зростає в усьому світі. щорічно реєструється 10,9 млн нових випадків раку та 6,7 млн зумовлених ним смертей. Найчастіше діагностують рак легені, молочної залози і товстої кишки, серед причин онкологічної смерті лідирує рак легенів, шлунку та печінки [3, 4]. Рак печінки посідає 6-те місце у структурі онкологічної захворюваності (749 000 нових випадків) і 3-є місце у структурі онкологічної смертності (692 000 випадків) і складає 7% усіх випадків раку [4]. На ГЦК припадає понад 90% первинних ракових пухлин печінки, що складає велику проблему охорони здоров'я в усьому світі.

Захворюваність на ГЦК зростає з віком у всіх країнах, досягаючи піку до 70 років [5]. У Китаї та серед чорношкірого населення Африки середній вік хворих значно менший. У Японії, навпаки, найбільша захворюваність відзначається серед чоловіків віком 70–79 років [6]. Захворюваність на ГЦК істотно вища в чоловіків (за оцінками, у 2,4 разу вища, ніж у жінок) [4].

Захворюваність на ГЦК має чіткі географічні особливості: вона є найвищою в Східній Азії, країнах Африки південніше Сахари і Меланезії, на які припадає близько 85% всіх випадків ГЦК [3, 4]. У розвинених регіонах захворюваність низька, окрім Південної Європи, де у чоловіків захворюваність істотно вища, ніж в інших розвинених регіонах (стандартизована за віком захворюваність 10,5 випадків на 100 000 населення) [7].

У світі спостерігається ріст захворюваності на гцк. Зокрема, у 2008 р. захворюваність і смертність у Європі склали 65 000 і 60 240 випадків, а у США – 21 000 і 18 400 випадків відповідно. За оцінками, у 2020 році ці показники досягнуть 78 000 і 27 000 відповідно [4]. Поточне зростання захворюваності зумовлене розвитком ГЦК у людей, які інфікувалися ВГС в 1940–1960-ті роки в Європі і десятиліттям пізніше у США. У країнах Європи захворюваність і смертність неоднорідні. В останні десятиліття спостерігається зростання смертності від ГЦК у чоловіків у більшості країн (Австрії, Данії, Німеччині, Греції, Ірландії, Португалії, Норвегії, Іспанії, Швейцарії, Великій Британії), але в деяких – знижується (Фінляндії, Франції, Італії, Нідерландах, Швеції) [7]. У США число смертей від ГЦК за 1990–2004 рр. збільшилося приблизно на 40%, при тому що загальна смертність від раку за той же період знизилася приблизно на 18% [8]. Це пов'язано не тільки з ВГС, але й зі зростанням частоти ГЦК на тлі ВГВ, особливо серед іммігрантів з ендемічних країн. В Японії, в якій зв'язок ГЦК з ВГС вперше було відзначено після Другої світової війни, з 1990 р. спостерігається помітне зниження захворюваності на ГЦК [6]. В ендемічних країнах частота випадків ГЦК, пов'язаних з ВГВ, знижується після введення обов'язкової вакцинації дітей проти ВГВ. Така картина спостерігається серед тайванських дітей, очікується, що вона стане ще більш явною, коли вакциновані діти досягнуть дорослого віку [9].

### Скринінг

Скринінг передбачає періодичне обстеження осіб з групи ризику щодо певного захворювання. Користь і здійсненність скринінгу залежать від кількох чинників, включно із захворюваністю в обстежуваній популяції, доступністю ефективних діагностичних тестів за прийнятною ціною та його придатністю в цільовій популяції, а також доступністю та ефективністю лікування [46]. Мета скринінгу – знизити пов'язану із захворюванням смертність. Зазвичай це досягається за рахунок ранньої діагностики, що дозволяє застосувати радикальні й економічно ефективні методи лікування. Однак основною метою і, відповідно, основним оцінюваним показником повинно бути збільшення виживання, а не такий сурогатний показник, як стадія хвороби.

ГЦК належить до захворювань, яким скринінг показаний самою їхньою природою, тому що групи ризику – пацієнти з вірусним гепатитом або іншими захворюваннями печінки – легко виявляються. Насправді в західних країнах майже в 90% випадків ГЦК розвивається на тлі цирозу печінки [47], а цироз сам по собі є прогресуючим захворюванням, що скорочує тривалість життя. Цироз впливає на вибір і результати протипухлинного лікування, тому рання діагностика ГЦК набуває ще більшого значення. Окрім того, багато методів лікування можуть викликати ускладнення цирозу, тому в деяких випадках не можна точно встановити причину смерті: ГЦК або первинне захворювання печінки. У зв'язку з цим зниження загальної смертності – більш правильний показник для оцінки ефективності скринінгу.

- Упровадження програм скринінгу ГЦК для груп ризику і виявлення біомаркерів ранньої стадії захворювання – важливі завдання суспільної охорони здоров'я у зниженні пов'язаної з ГЦК смертності (**результати 1D; рекомендація 1B**). Ці завдання повинні бути в центрі уваги державних органів охорони здоров'я та дослідницьких центрів.
- Пацієнтів з високим ризиком ГЦК слід включати до програм скринінгу. Групи ризику вказано в табл. 3 (**результати 1B/3A; рекомендація 1A/B**).
- Скринінг повинен проводитися у всіх груп ризику досвідченими фахівцями за допомогою абдомінального УЗД кожні 6 міс. (**результати 2D; рекомендація 1B**).

Виняток: у таких випадках рекомендується менший інтервал між обстеженнями (3–4 міс.): 1) виявлено вузол діаметром менш ніж 1 см (див. обстеження в динаміці); 2) проведено резекцію або локорегіональну терапію (**результати 3D; рекомендація 2B**).

- Необхідно знайти точні біомаркери для виявлення ранньої стадії ГЦК. За наявними результатами, вивчені біомаркери [такі як  $\alpha$ -фетопротейн (АФП, АФП-L3) і дез- $\gamma$ -карбоксипротромбін (ДКП)] для клінічної практики недостатньо інформативні (**результати 2D; рекомендація 2B**).
- Скринінг на ГЦК обов'язковий для пацієнтів, які очікують трансплантації печінки, щоб виявити і контролювати прогресування пухлини і допомогти у виборі пріоритетів для трансплантації (**результати 3D; рекомендація 1B**).

### *Цільові групи*

#### *Пацієнти із цирозом печінки*

Аналіз моделей економічної ефективності та прийняття рішень показав, що втручання вважається економічно ефективним, якщо дозволяє продовжити очікувану тривалість життя не менш ніж на 3 міс. при витратах менш ніж 50 000 доларів США на рік на 1 рік збереженого життя [48]. Дослідження економічної ефективності показали, що при захворюваності 1,5% на рік і вище періодичне обстеження пацієнтів з цирозом печінки на ГЦК економічно ефективне [49] незалежно від причини цирозу [10, 17, 50, 51]. Якщо виявити пацієнтів із цирозом, у яких ризик ГЦК низький [52–54], і виключити їх зі скринінгу, можна скоротити витрати, проте виправданість такого підходу покищо не доведено. З іншого боку, при тяжкому цирозі (клас С за Чайлд-П'ю) курабельні методи лікування практично незастосовні, тому скринінг у таких пацієнтів економічно неефективний [1, 55]. Виняток складають пацієнти, включені до списку очікування трансплантації печінки, у яких скринінг ГЦК повинен проводитися незалежно від функції печінки, щоб виявити пухлину, що виходить за рамки допустимих критеріїв, і визначити пріоритети для трансплантації. Нарешті, хоча інтуїтивно можна припустити, що скринінг після

деякого вікового порогу перестає бути економічно ефективним, будь-яких рекомендацій на цей рахунок дати не можна через відсутність результатів.

#### *Пацієнти без цирозу печінки*

Хронічний гепатит В підвищує ризик ГЦК навіть за відсутності цирозу. До таких пацієнтів рекомендований поріг захворюваності, після якого скринінг буде доцільним, незастосовний. Поріг захворюваності в таких пацієнтів погано визначений, хоча, на думку експертів, скринінг показаний за частоти ГЦК не менш ніж 0,2% на рік [56, 57]. Для такого сценарію необхідно побудувати модель співвідношення витрат і користі. Частота ГЦК у дорослих носіїв вірусу гепатиту В з Азії та Африки та осіб із сімейним анамнезом ГЦК є вищою від цих величин, а в західних країнах у пацієнтів із хронічним гепатитом В складає 0,1–0,4% на рік [58, 59]. Ризик розвитку ГЦК також залежить від вірусного навантаження. В азійських пацієнтів сироватковий рівень ДНК HBV >10 000 копій/мл пов'язаний із ризиком ГЦК більш ніж 0,2% на рік [18].

На жаль, інформація щодо частоти ГЦК у хворих на ХГС мізерна і часом суперечлива. За результатами з Японії, у пацієнтів з легким фіброзом захворюваність на ГЦК складає 0,5% на рік [51]. У нещодавньому дослідженні у США було відзначено, що у хворих на ХГС ГЦК розвивається при мостоподібному фіброзі за відсутності цирозу (Метавір F3) [12]. Оскільки перехід від вираженого фіброзу до цирозу точно визначити не можна, EASL рекомендує проводити скринінг і в пацієнтів з мостовподібним фіброзом [1]. Наша група експертів підтримує таку політику. У цьому відношенні ультразвукова еластографія служить перспективним методом для виділення груп пацієнтів з різним ризиком ГЦК [14, 60].

Відомості щодо частоти ГЦК у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки невірусної етіології без цирозу, такими як неалкогольний і алкогольний стеатогепатит, аутоімунний гепатит, спадковий гемохроматоз, дефіцит  $\alpha$ 1-антитрипсину і хвороба Вільсона, є обмеженими [23–25,61]. Однак доступні результати говорять про те, що при цих захворюваннях ГЦК зазвичай виникає після розвитку цирозу [1]. Таким чином, у пацієнтів з метаболічним синдромом або з неалкогольним стеатогепатитом, у яких розвивається цироз, повинен проводитися скринінг ГЦК [62], тоді як у хворих без цирозу ризик розвитку ГЦК покищо не встановлений.

#### *Лікований хронічний вірусний гепатит*

Останні досягнення противірусної терапії забезпечили відносно високу частоту супресії вірусу у хворих на хронічні гепатити В і С. Успішне лікування, за якого досягається СВВ при ХГС і сероконверсія за HBeAg або стійка супресія ДНК HBV, знижує ризик ГЦК, але не усуває його [63–66]. Скринінг рекомендований пацієнтам із ХГВ, у яких ризик ГЦК зберігається у зв'язку з вихідними чинниками, а також у хворих на ВГС з вираженим фіброзом або цирозом, навіть після досягнення СВВ.

#### *Методи обстеження*

Для скринінгу ГЦК застосовують серологічні тести і методи візуалізації. З останніх найбільш широко використовується УЗД, яке характеризується прийнятною діагностичною точністю (чутливість 58–89%, специфічність понад 90%) [67, 68]. Нещодавній метааналіз 19 досліджень показав, що планове обстеження за допомогою УЗД виявляє більшість ГЦК на доклінічній стадії з середньою чутливістю 94%. Однак на ранній стадії ГЦК чутливість УЗД складає всього 63% [69]. Проте в нещодавньому японському когортному дослідженні за участю 1432 пацієнтів ретельне обстеження за допомогою УЗД, виконаного досвідченим фахівцем, виявляло пухлини з середнім розміром  $1,6 \pm 0,6$  см, при цьому пухлини діаметром більш ніж 3 см складали менше 2% випадків [70].

Широкому застосуванню УЗД також сприяє відсутність ускладнень, неінвазивність, гарна переносимість пацієнтами і відносно невисока вартість. Однак в умовах цирозу виявлення ГЦК за допомогою УЗД утруднюється. Цироз печінки характеризується наявністю фіброзних

перегородок і регенеративних вузлів. Це створює плямисту картину при УЗД, яка утруднює виявлення малих пухлин. Окрім того, успіх УЗД у ранній діагностиці ГЦК значно залежить від досвіду спеціаліста, який його виконує, та якості обладнання. Тому рекомендується спеціальна підготовка фахівців для УЗД печінки. Нещодавно з'явилося УЗД з контрастуванням, однак його вищі діагностичні можливості щодо ГЦК малого розміру не доведено [71].

Результатів на користь застосування для скринінгу мультидетекторного КТ або динамічного МРТ немає. Практичний досвід говорить про те, що через високу частоту хибнопозитивних результатів необхідно багато уточнювальних обстежень, що спричинить великі витрати і буде економічно неефективним. Ці методи виправдані в пацієнтів, які очікують трансплантації печінки, у яких вони можуть бути альтернативою УЗД. Окрім того, їх використання можливе при ожирінні, скупченні газів у кишечнику і деформаціях грудної клітки, що ускладнюють УЗД. Навіть у таких випадках застосування цих методів для довгострокового спостереження ставиться під питання через ризик, пов'язаний з повторним опроміненням при КТ і високою вартістю МРТ. Серологічні тести для ранньої діагностики ГЦК, які проходили дослідження або проходять їх у теперішній час, включають визначення АФП, ДКП, також відомого як протромбін II, індукований відсутністю вітаміну К (PIVKA II), відношення глікованого АФП (фракція L3) до загального АФП,  $\alpha$ -фукозидази та гліпікану 3 [12, 72]. АФП – біомаркер ГЦК, який найбільш широко визначається. Відомо, що стабільно високий рівень АФП – фактор ризику ГЦК [73]. Примітно, що АФП в основному визначають у діагностичних цілях, а не для скринінгу. Це важливо, оскільки цінність методу діагностики не дорівнює цінності у скринінгу. Зокрема, у якості скринінгового методу визначення АФП недостатньо показує. В одному рандомізованому дослідженні [74] і одному популяційному спостережному дослідженні [75] отримано протилежні результати. В останньому наводяться результати на користь визначення АФП у деяких групах або умовах, коли УЗД не завжди доступне [75]. Однак у комбінації з УЗД визначення рівня АФП дозволило додатково виявити всього 6–8% випадків ГЦК, не помічених при УЗД. Недостатня цінність визначення АФП як скринінгового методу має дві причини. По-перше, коливання рівня АФП у пацієнтів із цирозом можуть бути наслідком активації гепатиту В або С, загострення основного захворювання печінки, а також розвитку ГЦК [76]. По-друге, лише невелика частина пухлин (10–20%) на ранній стадії супроводжується підвищеним сироватковим рівнем АФП; нещодавно було встановлено зв'язок цього факту з молекулярним підкласом агресивної ГЦК (клас S2, EpCAM+) [77–79]. При визначенні АФП у якості діагностичного тесту рівень 20 нг/мл показує гарну чутливість при низькій специфічності, а рівень 200 нг/мл – високу специфічність при низькій (22%) чутливості [80].

Усі інші сироваткові маркери, окремо або в комбінації, вивчалися в основному в діагностичних, а не скринінгових цілях. Окрім того, їх діагностична цінність нерідко оцінювалася в умовах, у яких поширеність ГЦК істотно вища очікуваної при скринінгу [81]. При скринінгу вимірювання ДКП методами першого покоління не дає значущих переваг порівняно з АФП [82]. Окрім того, рівень ДКП пов'язаний з інвазією пухлини в порталну вену і пізньою стадією пухлини, що перешкоджає його застосуванню в якості маркера для раннього виявлення ГЦК [82]. Схожа ситуація спостерігається і щодо рівня L3-фракції АФП [83]. У теперішній час будь-який із цих маркерів не можна рекомендувати для скринінгу ГЦК у пацієнтів з групи ризику. Сьогодні проходять дослідження кількох інших маркерів, зокрема фукозильованих білків [84].

Підводячи підсумок, відзначимо, що УЗД – найбільш підходящий метод скринінгу. Додаткове вимірювання АФП не рекомендується, тому що підвищення числа виявлених пухлин на 6–8% нівелюється зростанням хибнопозитивних результатів, що підвищує витрати на кожну діагностовану ГЦК малого розміру приблизно на 80% [69, 85].

**Таблиця 3. Рекомендації по скринінгу ГЦК: категорії дорослих пацієнтів, яким рекомендований скринінг**

1.	Пацієнти з цирозом печінки, класи А і В за Чайлд-П'ю <sup>а</sup>
2.	Пацієнти з цирозом печінки, клас С за Чайлд-П'ю, які очікують трансплантації печінки <sup>б</sup>
3.	Пацієнти з активним гепатитом В без цирозу або з ГЦК у сімейному анамнезі <sup>в</sup>
4.	Пацієнти з ХГС і вираженим фіброзом печінки F3 <sup>г</sup>
<sup>а</sup> Результати 3А; рекомендація В1 <sup>б</sup> Результати 3D; рекомендація В1 <sup>в</sup> Результати 1В, рекомендація А1 для азіатських пацієнтів і 3D та С1 для західних пацієнтів <sup>г</sup> Результати 1D, рекомендація В1 для азіатських пацієнтів і 3D та В2 для західних пацієнтів	

### *Ефективність скринінгу*

Опубліковано 2 РКД, присвячені скринінгу ГЦК. В одному з них проводилася кластерна рандомізація (рандомізовано цілі села) на групу скринінгу (УЗД і АФП кожні 6 міс.) і групу без скринінгу; у дослідженні брали участь китайські пацієнти з хронічним гепатитом В незалежно від наявності цирозу [86]. Незважаючи на недостатньо високу схильність до скринінгу (55%), у результаті більшої частоти резектабельності виявлених пухлин смертність від ГЦК у групі скринінгу знизилася на 37%. Інше дослідження, у якому проводився скринінг ГЦК шляхом визначення рівня АФП у пацієнтів з групи високого ризику (чоловіки, HBsAg+) у Цидуні (Китай), не виявило відмінностей у загальній виживаності [74].

Інші результати було отримано в популяційних і непопуляційних когортних дослідженнях і аналізах економічної ефективності; здебільшого ці результати свідчать на користь регулярного проведення УЗД [55, 69, 87–93]. Однак ці дослідження були неоднорідними як за стадією й етіологією ураження печінки, так і за протоколами скринінгу. Окрім того, майже у всіх були методологічні недоліки і пов'язані з ними помилки, зокрема пов'язана зі вступним періодом (уявне збільшення виживання через очікуваний діагноз) і з тривалим спостереженням (гіпероблік повільнорослих пухлин). Хоча остання помилка для цього типу досліджень неминуча, помилки вступного періоду можна скоротити за допомогою поправкових формул. Після такої поправки користь планового обстеження зберігалася [94].

### *Інтервал між обстеженнями*

Ідеальний інтервал між обстеженнями на предмет ГЦК диктується двома основними чинниками: швидкістю росту пухлини до розміру, що виявляється, і частотою ГЦК в обстежуваній популяції. За наявними результатами щодо середнього часу подвоєння обсягу ГЦК [87–89], прийнятний інтервал між обстеженнями складає 6 міс. Однак, з урахуванням великих індивідуальних відмінностей, у Японії рекомендовано більш часте обстеження з інтервалом 3 міс. [90, 95]. Проте рандомізоване дослідження не виявило яких-небудь відмінностей між обстеженнями кожні 3 міс. і кожні 6 міс. [91]. З іншого боку, подібні результати дало і когортне порівняння схем з інтервалом 6 і 12 міс. [52, 92], хоча ретроспективні дослідження показали перевагу 6-місячного інтервалу у виявленні більш ранньої стадії ГЦК (малі, потенційно курабельні пухлини) [96] і у виживаності [97]. Метааналіз проспективних досліджень показав, що узагальнена чутливість скринінгу за допомогою УЗД знижувалася з 70% за 6-місячного інтервалу до 50% за обстеження 1 раз на рік [69].

Нарешті, дослідження економічної ефективності показали, що обстеження за допомогою УЗД 2 рази на рік збільшує очікувану тривалість життя з урахуванням її якості за прийнятних витрат [98]. З урахуванням доступної інформації 6-місячний період між обстеженнями можна вважати найкращим. Провести подальші дослідження в цій сфері важко.

*Обстеження в динаміці*

- У пацієнтів із цирозом печінки, у яких при УЗД виявлено вузли менш ніж 1 см у діаметрі, упродовж першого року обстеження рекомендується повторювати кожні 4 міс., а в наступні роки – кожні 6 міс. **(результати 3D; рекомендація 2B)**
- У пацієнтів із цирозом діагностика ГЦК за вузлів 1-2 см у діаметрі має бути заснована на неінвазивних критеріях або результатах біопсії. Рекомендується, щоб біопсія проводилась досвідченим фахівцем з патоморфології печінки. За невизначених результатів, або виявленому при подальших обстеженнях зростанні вузла, або зміні характеру його контрастування рекомендується повторна біопсія **(результати 2D; рекомендація 1B)**
- У пацієнтів із цирозом і вузлами діаметром більше 2 см діагноз ГЦК можна поставити за типовою картиною одного методу візуалізації. За невизначених або нетипових результатів діагноз слід підтвердити біопсією **(результати 2D; рекомендація 1A)**

Спостереження в динаміці має велике значення для успіху скринінгу. Воно включає певний алгоритм дій у разі виявлення патології. Цей алгоритм повинен враховувати ідеальну мішень для скринінгу, тобто виявлення ГЦК на дуже ранній стадії ( $\leq 2$  см), коли можливе радикальне лікування з найбільшою імовірністю довготермінового лікування [99]. У разі ГЦК патологічною знахідкою при УЗД вважається вперше виявлений вогнищевий утвір або виявлений раніше утвір, який збільшився в розмірі або змінив ехоструктуру [100]. Патоморфологічні дослідження показали, що більшість вузлів, менших від 1 см у діаметрі, які можна виявити в ураженій цирозом печінки, не є ГЦК [101]. Такі вузли повинні бути предметом пильного спостереження в динаміці (рис. 2). Діє правило: вважати аномальним результатом скринінгу, що вимагає подальшого обстеження, будь-який вузол діаметром більш ніж 1 см [56]. Такі нові вузли вимагають дослідження в динаміці з використанням неінвазивних або інвазивних (біопсія) методів, описаних у розд. «Діагностика». Якщо неінвазивні критерії не дозволяють поставити діагноз через атипову картину візуалізації, рекомендується провести біопсію. Якщо і біопсія дає нечіткі результати, рекомендовано ретельне спостереження з повторним обстеженням 1 раз на 4 міс. Повторна біопсія може розглядатися в разі зростання вогнища або зміни його контрастування. При виявленні підозрілого вогнища рекомендується обстежити пацієнта в спеціалізованому центрі з відповідними кадровими і технічними ресурсами [56].

## Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### ХІІ ХАРЧУВАННЯ, ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ І ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

#### 12.1 ЗАХОДИ ЩОДО ХАРЧУВАННЯ

##### 12.1.1 ДІЄТА

Недостатня кількість білку є поширеним явищем у всіх пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, і може призвести до втрати маси. ХГС підвищує базовий метаболізм у пацієнтів з нецирозними захворюваннями.<sup>188</sup> Невідповідне харчування (мала або надлишкова маса тіла) негативно впливає на нутритивний статус, якість життя і виживання. Оцінка харчування для виявлення пацієнтів з ризиком і забезпечення харчової підтримки (ентерально і парентерально) для покращення клінічних результатів повинні відігравати важливу роль у догляді за пацієнтами.<sup>213</sup>

У пацієнтів впродовж отримання протівірусної терапії зазвичай спостерігається втрата маси.<sup>170,171,189</sup> Імовірно, це є наслідком інших побічних наслідків, таких як втома і депресія, що можуть мати негативний вплив на апетит.<sup>170,171</sup>

**D** ■ Лікувальне харчування осіб, які інфіковані гепатитом С, має включати пропаганду оптимального харчування та запобігання або лікування неправильного харчування або нестачі конкретних поживних речовин.

• Пацієнти мають проходити тест на дефіцит поживних речовин, а за необхідності – нутритивну оцінку з відповідними рекомендаціями дієтолога.

**D** Пацієнтам із розвинутою хворобою печінки слід приділяти увагу харчуванню, щоб уникнути випадків недостатнього харчування.

Протівірусна терапія представляє високу загрозу для втрати маси, а тому необхідно ретельно проводити моніторинг серед пацієнтів і надавати їм нутритивну підтримку, коли необхідно, протягом лікування.

Систематичний огляд 11 РКД не виявив переконливих доказів на підтримку будь якої переваги від амінокислот з розгалуженим ланцюгом у пацієнтів з цирозом печінки і печінковою енцефалопатією.<sup>214</sup> Було неясно, як багато пацієнтів, включених у дослідження, були ВГС-позитивними. Амінокислоти з розгалуженими боковими ланцюгами покращують рівні сироваткового альбуміну в компенсованій стадії цирозу печінки у пацієнтів з розгалуженим співвідношенням тирозину <4 і рівнем альбуміну в сироватці між 35-39 г/л.<sup>215,216</sup> Методологія, яка використовувалася в цих дослідженнях, мало уваги приділяла до недостовірних змінних.

Кава може мати захисний ефект проти розвитку ГЦК у пацієнтів із захворюваннями печінки при споживанні в кількості трьох і більше чашок на день. Неясно, які саме складові у каві викликають такий ефект.<sup>217,218</sup>

##### 12.1.2 ВІТАМІНИ ТА МІНЕРАЛИ

Існує мало доказів того, що прийом пацієнтами вітамінів та мінералів може вплинути на перебіг хвороби ХГС.

Додаткове вживання **Цинку** в дозуванні 34 мг/день може мати позитивний ефект на

СВВ у пацієнтів, які перебувають на терапії ІФН; з генотипом 1b; з вірусним навантаженням нижче  $5 \times 10^5$  копій/мл.<sup>219</sup>

**Вітамін К<sup>2</sup>** може мати позитивний вплив у запобіганні розвитку ГЦК у пацієнтів з гепатитом С.<sup>220</sup>

**Вітамін Е** не мав позитивного ефекту на пацієнтів, які приймали ІФН та РБВ. Не схоже, що він допомагає у запобіганні гемолізу РБВ або підвищує вірусологічний кліренс.<sup>221</sup>

Прийом **заліза**, що обмежений до  $<7$  мг/день у поєднанні з контрольованою кількістю спожитих калорій у 30 Ккал/кг, споживанням білків у 1,1-1,2 г/кг та жирів у 15% від дієтологічного прийому, знижує рівні амінотрансферази.<sup>222</sup>

**Вітамін С** у дозі 600 мг/день не має позитивного ефекту у запобіганні ретинопатії, що асоційована з терапією ІФН.<sup>191</sup>

- Пацієнтів з ХГС необхідно заохочувати до досягнення рекомендованих Сполученим Королівством рівнів споживання поживних речовин, вітамінів та мінералів.<sup>223</sup> Необхідно мати на увазі, що не існує ніяких виявлених доказів на підтвердження кращої дії вказаних речовин у вищих дозах.
- Пацієнтам зі стабільно високими показниками феритину в сироватці необхідно рекомендувати знизити рівень споживання продуктів, що містять залізо.

### 12.1.3 НАДМІРНА МАСА ТІЛА

Дослідження виявили, що ІМТ  $>25$  пов'язаний зі стеатозом печінки, призводить до більш тяжкої форми фіброзу.<sup>89,224</sup> Фіброз печінки, стеатоз і зниження рівнів активності АЛТ з контрольованою втратою маси тіла пацієнтом у 3 дієтологічних програмах та завдяки регулярним фізичним вправам, що направлені на зниження маси на 0,5 кг щотижнево.<sup>225</sup>

- С** Пацієнтам, які мають надлишкову вагу, слід рекомендувати схуднення у реалістичних рамках втрати маси, оскільки це може мати позитивний вплив на ступінь пошкодження печінки, що пов'язані з гепатитом С.
- Втрату маси слід розглядати тільки тоді, коли пацієнт є стабільним з точки зору ведення захворювання на гепатит С. Заходи, що спрямовані на зниження маси впродовж противірусного лікування, не рекомендується, так як побічні реакції можуть призвести до надмірної незапланованої втрати маси.
- Пацієнти, які перебувають в програмах схуднення, мають регулярно отримувати підтримку та проходити контроль.



## An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012):

Деякі, але не всі дослідження також показують, що підвищена маса тіла має негативний вплив на імовірність СВВ на подвійну терапію з Пег-ІФН і РБВ. При комбінованій терапії, включаючи ТЛП або БЦП, ожиріння не впливає суттєво на відповідь на лікування. У світлі цих висновків, не можна зробити конкретних рекомендацій щодо втрати маси перед ПП-терапією з метою покращення рівня СВВ (як вже було повідомлено щодо подвійної терапії).

## Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Вірусний гепатит С» (2014):

### 12.2 СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ САНИТАРНИЙ ДОГЛЯД

Спеціальна підтримка і догляд є ключем для підтримання прихильності до лікування пацієнтів з нейропсихіатричними захворюваннями.<sup>226</sup> Спеціальний гепатологічний догляд має визначну роль у допомозі пацієнтам в досягненні та підтримуванні СВВ.<sup>227</sup> 2<sup>-</sup>

- Клінічні спеціалісти із санітарного догляду за пацієнтами мають бути невід'ємною частиною клінічної команди, яка піклується про пацієнтів з ХГС.

### 12.3 ПСИХОСОЦІАЛЬНІ ЗАХОДИ

Два дослідження щодо психологічних впливів на пацієнтів з гепатитом С не показали можливої користі від цього. Одне невелике нерандомізоване дослідження показало деяку користь, але інше РКД, що перевіряло індивідуально результати кожного заходу, не показало жодної різниці в результатах порівняно зі стандартним доглядом.<sup>228,229</sup> 2<sup>-</sup>  
1<sup>+</sup>

### 12.4 ФІЗИЧНІ ВПРАВИ

Пацієнтам, які отримують лікування від гепатиту, рекомендовано легкі та помірні фізичні вправи.<sup>170</sup> Невелике когортне дослідження показало, що пацієнти на противірусній терапії мають знижену переносимість до фізичних вправ.<sup>230</sup> 4  
2<sup>-</sup>

- D** Пацієнтів з гепатитом С необхідно закликати до легких та помірних фізичних вправ. Пацієнтам, які перебувають на противірусній терапії слід знати, що їх можливості до виконання фізичних вправ будуть знижені.

### 12.5 ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Два метааналізи дійшли висновку, що немає ніяких доказів, що підтримують використання додаткових або альтернативних лікарських засобів у лікуванні хворих з гепатитом С.<sup>231,232</sup> 1<sup>++</sup>

Ні в одному з досліджень не було виявлено (через обмеженість часу проведення досліджень) безпечність або шкоду від довготривалого прийому рослинних лікарських засобів.

- Пацієнти повинні знати, що існують певні загрози, пов'язані з деякими додатковими препаратами.

## 12.6 ПАЛІАТИВНИЙ ДОГЛЯД

Жодних доказів щодо надання паліативного догляду за пацієнтами з ВГС виявлено не було.

## XIII НАДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ

Аби дізнатися про основні інформаційні потреби пацієнтів, були проведені інтерв'ю та фокус-групи, впроваджено анкети для людей з гепатитом С по всій Великобританії через мережу центрів підтримки з питань гепатиту С в Шотландії та завдяки ресурсному центру Сполученого Королівства. Результати були переформатовані на запитання із запропонованими відповідями (див. розділ 13.2), що можуть бути використані для заохочення дискусій між пацієнтами та медичними працівниками. Деякі з організацій, наведених у розділі 13.1, розробляють якісні інструкції для пацієнтів.

### 13.1 ДЖЕРЕЛА ПОДАЛЬШОЇ ІНФОРМАЦІЇ

*Коментар робочої групи:* більш докладну інформацію про джерела подальшої інформації можна знайти за посиланням <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>.

### 13.2 ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГЕПАТИТ С ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ТА МЕДПЕРСОНАЛУ

#### Що таке гепатит С?

Гепатит С – це захворювання, що викликається вірусом, який може передаватися через кров від однієї людини до іншої. Захворювання, в основному, уражає печінку.

Коли ваша печінка уражається вірусом, вона може пошкоджуватися і зрештою виникнуть труднощі з виконанням своїх різноманітних і життєво важливих функцій. Протягом тривалого періоду часу це може прогресувати до серйозного пошкодження печінки (наприклад, фіброзу і цирозу), або, в деяких випадках, до раку печінки (ГЦК).

#### Як хвороба впливає на людей?

Потенційно, це захворювання загрожує життю людини, і може вплинути на Вас фізично й емоційно. Захворювання може погіршити якість Вашого життя. У багатьох випадках за умови відповідного лікування гепатит С можна вилікувати.

#### Які симптоми захворювання на гепатит С?

Деякі люди не мають жодних симптомів захворювання протягом багатьох років, у той час як інші можуть відчувати підвищену стомлюваність, пітливість (особливо вночі), ломоту та болі, втрату апетиту і концентрації уваги. Симптоми можуть з'являтися і зникати. На більш пізніх стадіях захворювання, коли печінка пошкоджена більш серйозно, можуть бути такі симптоми, як жовтяниця, свербіж, внутрішня кровотеча і закрел.

#### Мені це загрожує?

Фактори ризику, коли кров інфікованої гепатитом С особи може потрапити в кровоток іншої особи, включають наступні:

- переливання крові, хірургічне втручання за кордоном або у Сполученому Королівстві до 1991 року, продукти крові у Сполученому Королівстві до 1987 року (переливання та продукти крові у Сполученому Королівстві зараз безпечні з точки зору ВГС); та
- отримання медичної або стоматологічної допомоги в країнах, де гепатит є поширеним захворюванням, а інфекційний контроль є неякісним.

- спільне використання будь-якого обладнання при споживанні ін'єкційних наркотиків або інгаляційних наркотиків;
- спільне використання таких речей як леза для гоління, зубні щітки або речі, що можуть подряпати шкіру;
- пірсинг, татуювання або косметичні ін'єкційні процедури (наприклад, ботекс), якщо обладнання для цього використовується повторно;
- статеві відносини; хоча ризик дуже низький, якщо немає загрози кровотечі;
- контакт з кров'ю на роботі, наприклад, поранення голкою, порізи, прибирання крові, робота на місці жорстоких подій з присутністю крові;
- передача від матері до дитини в момент народження.

### **Мені треба здати аналізи?**

Якщо Ви вважаєте, що знаходитесь у групі ризику, необхідно пройти попередню консультацію з лікарем. Чим раніше почати лікування, тим більша вірогідністьвилікування інфекції. Якщо ви знаєте, що маєте позитивний результат тесту на інфекцію, Ви можете уникнути зараження інших.

### **Що мається на увазі «позитивний» чи «негативний»?**

Є три типи тестів. Перший тип тесту (тест на антитіла до ВГС) визначає, чи Ви коли-небудь мали вірус. Деякі люди позбавляються вірусу природнім шляхом, без медичної допомоги. Другий тип (ПЛР) вказує, чи вірус наявний у даний момент у Вашому організмі (тобто, чи інфіковані Ви гепатитом С). Якщо тест ПЛР позитивний, додаткове тестування покаже генотип (штам) вірусу. Генотип визначає лікування, яке Ви отримуватимете.

### **Як щодо конфіденційності?**

Конфіденційне тестування доступне у сімейних лікарів та інших місцях. Результати цього тесту є конфіденційними і не будуть передані третім особам без вашого дозволу. Сімейні лікарі лише передадуть інформацію про позитивні тести страховій компанії, якщо ви подали заяву на страхування і дали свою згоду на передачу медичної інформації. Негативні результати не будуть розголошуватися.

Ви можете знайти інформацію про служби гепатиту по всій Шотландії, відвідавши сайт Hepatitis Scotland (див. розділ 13.1)

### **Це загрожує моїй родині та друзям? Мені треба їм розповісти?**

Підтримка родини і друзів має вирішальне значення, тому варто сказати їм про Ваш діагноз і те, якими можуть бути результати і побічні реакції лікування. Ви не можете заразити членів Вашої сім'ї і друзів через повсякденну діяльність, таку як спільне використання посуду, обійми та поцілунки.

Аби не заразити інших,

- не використовуйте спільно такі предмети побуту, як зубні щітки або бритви
- очищуйте будь-які плями крові слабким розчином хлорки
- не використовуйте спільно будь-яке приладдя для вживання ліків (наприклад, трубки, голки та шприци, воду або посуд тощо).

Ризик передачі інфекції статевим шляхом є дуже низьким у відсутності інших ускладнюючих чинників, таких як:

- кров від менструації або анального сексу

- виразки на геніталіях, тобто від інфекцій, що передаються статевим шляхом, таких як гонорея, герпес або генітальні бородавки.

### **Як це вплине на мою роботу і кар'єрні перспективи?**

Багато людей з гепатитом С почуваються досить добре, щоб працювати, але Вам, можливо, доведеться внести деякі корективи у Вашу повсякденність, якщо у Вас є надмірна втомлюваність або інші симптоми.

Як правило, Ви не зобов'язані повідомляти своєму роботодавцю, що у Вас ВГС (якщо Ви не медичний працівник, який бере участь у процедурах, що можуть включати контакт з кров'ю, наприклад, деякі операції). Проте, побічні реакції від лікування можуть означати, що Ви відчуваєте себе погано і не в змозі працювати протягом певного періоду часу. Може бути корисно розказати, що Ви перебуваєте на лікуванні. Наприклад, Вас можуть підтримати, змінивши робочі години або фізичну діяльність, що пов'язана з Вашою роботою впродовж періоду лікування.

### **Як позитивний діагноз вплине на моє страхування життя?**

Як і будь-яке серйозне захворювання, діагноз гепатиту С буде мати вплив на страхування життя. Є багато видів страхування життя, так що варто перевірити будь-які поліси, які у вас є, оскільки, можливо, Вам доведеться сказати страховику, якщо є зміни у стані Вашого здоров'я. Важливо пам'ятати, що будь-яка інформація, яку Ви надаєте вашим страховикам, є складовою частиною правового договору. Якщо інформація є неточною або невірною, угода може бути недійсною.

Якщо Ви подаєте заяву на страхування та згоду на передачу медичної інформації, людина, яка проводила тестування, зобов'язана передати інформацію про позитивний результат тесту, якщо страхова компанія звернеться з таким проханням.

Ви повинні прочитати дрібний шрифт на поточних або нових договорах страхування, перш ніж підписувати.

### **Як вплине на моє страхування життя негативний діагноз?**

Лікарі не повинні надавати страховикам жодної інформації про негативний діагноз. Страховики можуть тільки запитувати інформацію, чи має хтось позитивний результат або проходить курс лікування.

### **Що відбувається впродовж тестування?**

Перед тестуванням лікар повинен з Вами обговорити, що відбувається. Це допоможе Вам зрозуміти процес тестування, результати тестування та конфіденційність.

Зразки крові будуть відправлені на лабораторне дослідження. Якщо Ваш контакт з вірусом відбувся в останні шість місяців, Вас можуть попросити повернутися для повторного тесту. Це відбувається через те, що існує «вікно» після контакту, поки тест не стає позитивним.

Якщо тест негативний, команда лікарів дасть Вам поради про те, як не піддавати себе ризику в майбутньому. Якщо тест позитивний, вони будуть пояснювати, що це означає і направлять Вас у спеціалізовану клініку для оцінки.

### **Що відбувається далі?**

Оцінка буде включати в себе аналізи крові, такі як тест на печінкові проби, тест на генотип (штам вірусу гепатиту С), клінічне обстеження, дискусії про спосіб життя, інші захворювання та ліки, що Ви приймаєте, УЗД, еластографію і, в окремих випадках, біопсію печінки. Біопсія

печінки означає забір невеликого шматка печінки для лабораторного аналізу. Це робиться під місцевою анестезією, але не обов'язково до початку лікування.

По завершенню оцінки Ваш лікар буде говорити з Вами про лікування. Лікування дуже ефективне і побічних реакцій можна уникнути при гарному догляді та підтримці. Ваша клініка повинна допомогти Вам знайти підтримку, що є частиною Вашого лікування. Лікування не підходить для всіх і залежить від інших захворювань або ускладнень, які Ви можете мати.

У той час як Ви або Ваш партнер знаходитесь на лікуванні, і протягом від 6 до 12 місяців після цього, Ви повинні використовувати контрацепцію, щоб уникнути вагітності, оскільки ці препарати можуть бути шкідливі для майбутньої дитини.

### **Життя з гепатитом С?**

Є багато речей, що стосуються стилю життя, які можуть полегшити життя з гепатитом С.

- Не вживайте алкоголь. Алкоголь і гепатит С можуть призвести до пошкодження печінки, а їх поєднання робить цей процес набагато швидшим. Існує спеціальна професійна підтримка, щоб допомогти вам зменшити або припинити споживання алкоголю;
- Збалансована дієта є життєво важливою. Зменшіть споживання надмірно жирних та солодких продуктів. Втрата надмірної маси допоможе знизити навантаження на печінку. Проте, втрата маси тіла може бути побічною реакцією лікування, тому можуть бути необхідні харчові добавки. Професійна допомога в плануванні здорової збалансованої дієти стане вам у нагоді.
- Якщо у вас поганий апетит, намагайтеся їсти малими порціями, але частіше.
- Регулярні помірні фізичні вправи зменшують стрес або депресію, тонізують, допомагають зміцнити імунну систему.
- Якщо у вас гепатит С, припиніть палити. Відмова від куріння знижує ризик захворіти на рак. Для припинення паління можна звернутися за допомогою.

***Коментар робочої групи:** вживання тютюну – основна причина передчасних смертей та хвороб в усьому світі, яким людство здатне запобігти. Куріння викликає широкий спектр хвороб і станів, що можуть призвести до передчасної смерті. За офіційною статистикою в Україні щороку від хвороб пов'язаних з курінням помирає 120 тисяч чоловік.*

*Допомогти припинити палити Вам допоможе сімейний лікар відповідно до «Стандартів первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів».*  
[http://www.dec.gov.ua/mtd/\\_pvtv.html](http://www.dec.gov.ua/mtd/_pvtv.html)

- Поговоріть з вашим лікарем з приводу щеплень проти гепатиту А і В. Інші типи інфекції печінки, особливо якщо у вас вже є гепатит С, спричиняють набагато більше навантаження на печінку і можуть уповільнити або зупинити відновлення для всіх типів гепатиту. Ви також повинні переконатися, що Ви отримуєте сезонне щеплення проти грипу в якості додаткової міри обережності, коли імунна система може бути ослаблена.

Існує дуже мало доказів користі застосування додаткових лікарських засобів, але багато пацієнтів вважають їх корисними у вирішенні багатьох різних симптомів, пов'язаних з цим захворюванням. Перш ніж почати їх вживання, необхідно отримати професійну консультацію.

### **Яку підтримку я можу отримати?**

Існують різні спеціалізовані служби підтримки для людей з гепатитом С, такі як консультування, підтримка осіб з подібним діагнозом, адвокації для допомоги у прийнятті рішень.

Гепатит С може змусити людей відчувати себе ізольованими, а тому емоційна підтримка є дуже важливою. Пацієнти повинні сподіватися на:

- підтримку багатопрофільних служб, що забезпечують добру комунікацію з пацієнтом;
- якісні інформаційні послуги;
- залучення пацієнта на всіх стадіях допомоги та лікування;
- плавний перехід до паліативної допомоги, якщо це необхідно; та
- регулярну оцінку потреб.

## **XIV ВПРОВАДЖЕННЯ НАСТАНОВИ**

### **14.1 СТРАТЕГІЯ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Впровадження національних настанов є обов'язком кожної Ради NHS і є невід'ємною частиною клінічного управління. Повинні існувати механізми, що дозволяють переглядати медичну допомогу, що надається відповідно до рекомендацій настанови. Причини відмінності повинні розглядатися і, там де необхідно, переглядатися. Повинні бути здійснені місцеві механізми для впровадження національної настанови в окремих лікарнях, відділеннях тощо.

### **14.2 РЕСУРСИ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ КЛЮЧОВИХ ПОЛОЖЕНЬ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ**

Не було виявлено жодного положення КН, що потребувало б значної бюджетної підтримки.

### **14.3 АУДИТ ПОТОЧНОЇ ПРАКТИКИ**

Існують два механізми для аудиту практики щодо тестування, лікування, догляду та підтримки, які надаються службами з гепатиту С в Шотландії. Першим є Індикатори якості з гепатиту С Healthcare Improvement Scotland, які самостійно підраховуються радами з питань охорони здоров'я. Іншим є індикатори діяльності, які містяться в «Blood Borne Virus and Sexual Health framework» і які підраховуються національним шотландським урядом.

### **14.4 ДОДАТКОВІ ПОРАДИ**

Додаткові поради для NHS Scotland від Quality Improvement Scotland та шотландського консорціуму лікарських засобів:

У вересні 2011 року Шотландський консорціум лікарських засобів повідомив, що БЦП був прийнятий для використання в межах NHSScotland для лікування ХГС генотипу 1 у поєднанні з Пег-ІФН і РБВ у дорослих пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки, які зазнали невдачі попередньої терапії або які раніше не отримували лікування;

У вересні 2011 року Шотландський консорціум лікарських засобів повідомив, що ТЛП в поєднанні з Пег-ІФН і РБВ показаний для лікування ХГС генотипу 1 у дорослих пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки (у тому числі цирозом печінки), які раніше лікувалися ІФН- $\alpha$  (Пег-ІФН або не-Пег-ІФН) окремо або в комбінації з РБВ, включаючи пацієнтів з рецидивом, частковою відповіддю і відсутньою відповіддю або пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

## **XV ДОКАЗОВА БАЗА**

### **15.1 СИСТЕМАТИЧНА ОЦІНКА ЛІТЕРАТУРИ**

Доказова база для даної КН була створена у відповідності з методологією мережі SIGN. Систематичний огляд літератури проводили з використанням чіткої стратегії пошуку, що була розроблена працівником мережі з питань інформації у співпраці з членами групи розробки КН. Пошуки літератури проводилися в бібліотеках Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO та Cochrane. Пошук охоплював період 2006-2012 рр. Пошук в Інтернеті проводився на різних сайтах, в тому

числі на сайті координаційного центру настанов США. Основні пошуки були доповнені матеріалами, визначеними окремими членами групи з розробки. Кожен з обраних документів оцінювався одним членом групи і одним співробітником SIGN з використанням стандартних листів оцінки SIGN, перш ніж висновки були розглянуті в якості доказів.

### **15.1.1 ПОШУК ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО ПИТАНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ПАЦІЄНТАМИ**

На початку процесу розробки настанови спеціалісти з пошуку доказів та інформації SIGN провели пошук літератури для якісних і кількісних досліджень, які охоплювали питання, пов'язані з пацієнтами, які мають відношення до раннього лікування пацієнтів з гепатитом С. Пошуки літератури проводилися в бібліотеках Medline, Embase, Cinahl і PsycINFO, і результати були узагальнені і представлені групі з розробки настанови.

### **15.2 РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Група з розробки настанови не змогла визначити достатньо доказів, щоб відповісти на всі ключові питання в цій настанові (див. Додаток 1). Були визначені наступні області для подальшого дослідження:

- лікування гепатиту С у дітей
- лікування активних СІН
- маршрути пацієнтів для лікування гепатиту С (пацієнти похилого віку, ув'язнені, пацієнти після трансплантації, хворі на декомпенсований цироз)
- тестування і скринінг.

### **15.3 ПЕРЕГЛЯД ТА ОНОВЛЕННЯ**

Ця настанова була опублікована в 2013 році і буде розглядатися на предмет перегляду через 3 роки. Будь-які оновлення даної настанови в перехідний період будуть відзначені на сайті SIGN: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk).

## **XVI Розробка клінічної настанови**

### **16.1 ВСТУП**

SIGN – це спільна мережа лікарів, інших медичних працівників і організацій пацієнтів, що є частиною Національної служби з вдосконалення якості охорони здоров'я Шотландії. Настанови SIGN розробляються міждисциплінарними групами практикуючих лікарів з використанням стандартної методології, заснованої на систематичній оцінці доказів. Більш детальну інформацію про мережу і методологію розробки настанови Ви можете знайти у довіднику «SIGN 50: Настанова для розробників настанов» на сайті [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

*Коментар робочої групи:* більш докладну інформацію про склад групи з розробки настанови та рецензентів можна знайти за посиланням <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ЩО БУЛА ВИКОРИСТАНА ПРИ РОЗРОБЦІ ПРОТОТИПУ НАСТАНОВИ

1. Scottish Executive. Hepatitis C: Proposed action plan in Scotland. [cited 11 Jun 2013]. Available from url: <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2005/06/14134528/45302>
2. Hutchinson S, Bird, S and Goldberg, D. Modelling the current and future disease burden of hepatitis C among injecting drug users in Scotland. *Hepatology* 2005;42(3):711-23.
3. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):809-16.
4. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consensus State Sci Statements 2002;19(3):1-46.
5. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28 February 1999. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30(5):956-61.
6. Booth JCL, O'Grady J, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of Hepatitis C. [cited 11 Jun 2013]. Available from url: <http://www.bsg.org.uk/clinicalguidelines/liver/clinicalguidelines-on-the-management-of-hepatitis-c.html>
7. Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alfa 2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8(39):1-125.
8. Guidance on Prescribing. In: The British National Formulary. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2013.
9. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Off-label or unlicensed use of medicines: prescribers' responsibilities. *Drug safety update* 2009;2(9):6-7.
10. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140(2):450-8.e1.
11. NICE. Hepatitis B and C: Ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection 2012.
12. Department of Health. Hepatitis C action plan for England. London: Department of Health; 2004. [cited 11 Jun 2013]. Available from url: <http://www.nhs.uk/hepatitisc/hcp/furtherinformation/Pages/action-plan-for-england.aspx>
13. Department of Health. Hepatitis C strategy for England. London: Department of Health; 2002. [cited 11 Jun 2013]. Available from url: <http://www.nhs.uk/hepatitisc/SiteCollectionDocuments/pdf/hepatitis-c-strategy-for-england.pdf>
14. NHS Scotland. Scottish Needs Assessment Programme (SNAP). Hepatitis C. Glasgow: Office for Public Health in Scotland; 2000. [cited 17 Jun 2013]. Available from url: <http://www.hps.scot.nhs.uk/Search/pubdetail.aspx?id=27117>
15. Royal College of Physicians of Edinburgh (RCPE). Consensus conference on Hepatitis C: Final consensus statement. Edinburgh: Royal College of Physicians of Edinburgh; 2004. [cited 11 Jun 2013]. Available from url: [http://www.rcpe.ac.uk/clinicalstandards/standards/hep\\_c\\_04.php](http://www.rcpe.ac.uk/clinicalstandards/standards/hep_c_04.php)
16. Henderson D. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(3):546-68.
17. Department of Health. Getting Ahead of the Curve: A strategy for combating infectious diseases (including other aspects of health protection). 2002. [cited 11 Jun 2013]. Available from url: <http://antibiotic-action.com/wp-content/uploads/2011/07/DH-Getting-ahead-of-the-curve-v2002.pdf>



18. Stein K, Dalziel K, Walker A, McIntyre L, Jenkins B, Horne J, et al. Screening for hepatitis C among injecting drug users and in genitourinary medicine clinics: Systematic reviews of effectiveness, modelling study and national survey of current practice. *Health Technol Assess* 2002;6(31):1-122.
19. Goldberg D, Hutchinson S, Anderson E, Stein K. Screening for hepatitis C virus infection: a prioritised approach. In: Bassendine M, Foster G, Miles A, editors. *The Effective Management of Hepatitis C Infection*. 3rd edition ed. London: Aesculapius Medical Press; 2003.
20. Judd A, Parry J, Hickman M, McDonald T, Jordan L, Lewis K, et al. Evaluation of a modified commercial assay in detecting antibody to hepatitis C virus in oral fluids and dried blood spots. *J Med Virol* 2003;71(1):49-55.
21. Hermida M, Ferreira MC, Barral S, Laredo R, Castro A, Diz Dios P. Detection of HCV RNA in saliva of patients with hepatitis C virus infection by using a highly sensitive test. *J Virol Methods* 2002;101(1-2):29-35.
22. De Cock L, Hutse V, Verhaegen E, Quoilin S, Vandenberghe H, Vranckx R. Detection of HCV antibodies in oral fluid. *J Virol Methods* 2004;122(2):179-83.
23. Schirm J, van Loon AM, Valentine-Thon E, Klapper PE, Reid J, Cleator GM. External quality assessment program for qualitative and quantitative detection of hepatitis C virus RNA in diagnostic virology. *J Clin Microbiol* 2002;40(8):2973-80.
24. Pawlotsky JM. Diagnostic tests for hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):71-9.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. 2001. (MMWR 2001;50(No. RR-5)). [cited 07 Jun 2013]. Available from url: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5005.pdf>
26. General Medical Council. Serious Communicable Diseases. [cited 12 Jun 2013]. Available from url: [http://www.gmc-uk.org/serious\\_communicable\\_diseases\\_1997.pdf\\_25416216.pdf](http://www.gmc-uk.org/serious_communicable_diseases_1997.pdf_25416216.pdf)
27. Shepherd J, Brodin, H et al. Pegylated interferon alfa 2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2004;8(39).
28. Ramsay ME. Guidance on the investigation and management of occupational exposure to Hepatitis C. *Commun Dis Public Health* 1999;2(4):258-62.
29. Kao JH, Liu CJ, Chen PJ, Chen W, Lai MY, Chen DS. Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(4):391-5.
30. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: Results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99(5):855-9.
31. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: A systematic review. *J Viral Hepat* 2000;7(2):93-103.
32. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2005; 41(3):395-402.
33. Clarke A, Kulasegaram R. Hepatitis C transmission – where are we now? *Int J STD AIDS* 2006;17(2):74-80.
34. Scottish Executive. Hepatitis C: Essential information for professionals. [cited 12 Jun 2013]. Available from url: <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2002/07/15074/8613>

35. Hutchinson SJ, McIntyre PG, Molyneaux P, Cameron S, Burns S, Taylor A, et al. Prevalence of hepatitis C among injectors in Scotland 1989-2000: declining trends among young injectors halt in the late 1990s. *Epidemiol Infect* 2002;128(3):473-7.
36. Department of Health. Guidance for clinical health care workers: protection against infection with bloodborne viruses. Recommendations of the Expert Advisory Group on AIDS and the Advisory Group on Hepatitis.: The Stationery Office; 1998. [cited 17 Jun 2013]. Available from url: [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4002766](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4002766)
37. De Carli G, Puro V, Ippolito G. Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers. *Infection* 2003;31(Suppl 2):22-7.
38. Esteban JI, Gómez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996;334(9):555-60.
39. Duckworth GJ, Heptonstall J, Aitken C. Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. The Incident Control Team. *Commun Dis Public Health* 1999;2(3):188-92.
40. Ross RS, Viazov S, Thormählen M, Bartz L, Tamm J, Rautenberg P, et al. Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients. Results of a 7 year retrospective investigation. *Arch Intern Med* 2002;162(7):805- 10
41. Department of Health. HSG (93)40: Protecting health care workers and patients from hepatitis B. Recommendations of the advisory group on hepatitis. [cited Available from url: [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Healthserviceguidelines/DH\\_4084234](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Healthserviceguidelines/DH_4084234)
42. Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001;34(1):188-93.
43. Cournot M, Glibert A, Castel F, Druart F, Imani K, Lauwers- Cances V, et al. Management of hepatitis C in active drugs users: experience of an addiction care hepatology unit. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(6-7 Pt 1):533-9.
44. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, Myrvang B, Skaug K, Gutigard B, et al. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years' follow-up. *Eur Addict Res* 2002;8(1):45-9.
45. Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004;39(5):1213-9
46. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to seronegative women for HIV-1. *BMJ* 1998;317(7156):437-41.
47. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C Virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998;27(1):108-17.
48. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *BJOG* 2001;108(4):371-7.
49. 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(11):1880-9.
50. Spencer Jea. Transmission of HCV to infants of HIV negative intravenous drug using mothers : rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J. Viral Hepatitis* 1997; 4:395-409.

51. Healy CM, Cafferkey MT, Conroy A, Dooley S, Hall WW, Beckett M, et al. Hepatitis C infection in an Irish antenatal population. *Ir J Med Sci* 2000;169(3):180-2.
52. Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, Collins E, Saunders JB, McCaughan GW, et al. Transmission of HCV to infants of HIV negative intravenous drug using mothers : rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997; 4(6):395-409.
53. 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(5):570-5.
54. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(2):F156-F60.
55. Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol* 2006;78(2):305-10.
56. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998;102(2 Pt 1):355-9.
57. Gibb DM, Neave PE, Tookey PA, Ramsay M, Harris H, Balogun K, et al. Active surveillance of hepatitis C infection in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2000;82(4):286-91.
58. 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(12):866-70.
59. 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(3):275-80.
60. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alpha 2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(5):1013-8.
61. Süoğlu DOD, Elkabes B, Sökücü S, Saner G. Does interferon and ribavirin combination treatment increase the rate of treatment response in children with hepatitis C? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(2):199-206.
62. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alpha interferon plus ribavirin in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5):1280-4.
63. Christensson B, Wiebe T, Akesson A, Widell A. Interferon alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin Infect Dis* 2000;30(3):585-6.
64. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *Journal of Hepatology* 2010;52(4):501-7.
65. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Journal of Hepatology* 2010;52(6):827-31.
66. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, et al. Efficacy of a 24-week course of PEGinterferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005;42(3):329-33.
67. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999;340(16):1228-33.
68. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;29(3):908-14.

69. Bianco E, Stroffolini T, Spada E, Szklo A, Marzolini F, Ragni P, et al. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995- 2000. An update. *Dig Liver Dis* 2003;35(6):404-8.
70. Moller JM, Krarup HB. Diagnosis of acute hepatitis C: anti-HCV or HCV-RNA? *Scand J Gastroenterol* 2003;38(5):556-8.
71. Larghi A, Zuin M, Crosignani A, Ribero ML, Pipia C, Battezzati PM, et al. Outcome of an outbreak of acute hepatitis C among healthy volunteers participating in pharmacokinetics studies. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):993-1000.
72. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125(1):80-8.
73. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2002. (MMWR 2002;51(No. RR-6)). [cited 07 Jun 2013]. Available from url: <http://www.cdc.gov/std/treatment/rr5106.pdf>
74. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003;39(6):1056-62.
75. Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.
76. Bain VG, Bonacini M, Govindarajan S, Ma M, Sherman M, Gibas A, et al. A multicentre study of the usefulness of liver biopsy in hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004;11(4):375-82.
77. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357(9262):1069-75.
78. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44(3):462-74.
79. Bedossa P, Dargere, D, Paradis, V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(6):1449-57.
80. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995;36(3):437-41.
81. Spycher C, Zimmermann A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterol* 2001;1:12.
82. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC, Trent Hepatitis C Study Group. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: A prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 2004;53(3):451-5.
83. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, Jenckes MW, Chander G, Ghanem KG, et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology* 2002;36(5Suppl 1):S161-S72.
84. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122(5):1303-13.
85. Goodgame B, Shaheen NJ, Galanko J, El-Serag HB. The risk of end stage liver disease and hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis C virus: publication bias? *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2535-42.
86. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: A prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53(5):744-9.

87. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112(2):463-72.
88. Wright M, Goldin R, Fabre A, Lloyd J, Thomas H, Trepo C, et al. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut* 2003;52(4):574-9.
89. Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N, Garcia- Kennedy R, Hodaj E, et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38(3):307-14.
90. 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(12):4588-91.
91. Mohsen AH, Trent HCV Study Group. The epidemiology of hepatitis C in a UK health regional population of 5.12 million. *Gut* 2001;48(5):707-13.
92. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC,, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349(9055):825-32.
93. Wiley TE, Brown J, Chan J. Hepatitis C infection in African Americans: Its natural history and histological progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):700-6.
94. Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Contos MJ, Mills AS, et al. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(6):469-73.
95. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34(1):121-5.
96. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavrier JP, Pawlotsky JM, Zafrani ES, et al. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52(1):126-9.
97. Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, Zeniya M, Toda G. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. A long term follow-up study after histologic diagnosis. *Cancer* 2000;89(1):53-9.
98. Khan KN, Yatsushashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol Alcohol* 2000;35(3):286-95.
99. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(8):1031-7.
100. McCusker M. Influence of hepatitis C status on alcohol consumption in opiate users in treatment. *Addiction* 2001;96(7):1007-14.
101. Puoti C, Guido M, Mangia A, Persico M, Prati D, Committee on HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels of the Italian Association for the Study of the Liver. Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Dig Liver Dis* 2003;35(5):362-9.
102. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002;37(1):117-23.

103. Hui C, Belaye, T, Montegrando, K, Wright, TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003;38(4):511-7.
104. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33(4):562-9.
105. Rullier A, Trimoulet P, Neau D, Bernard PH, Foucher J, Lacoste D, et al. Fibrosis is worse in HIV-HCV patients with low-level immunodepression referred for HCV treatment than in HCV-matched patients. *Hum Pathol* 2004;35(9):1088-94.
106. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000;47(6):845-51.
107. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Paronetto F, Rodriguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;44(1):47-55.
108. Clinical Effectiveness Group. United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitis A, B & C. London: British Association for Sexual Health and HIV (BASHH); 2005. [cited 07 Jun 2013]. Available from url: <http://www.bashh.org/documents/117/117.pdf>
109. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante. Treatment of hepatitis C. Consensus conference (in French). *Presse Med* 2002;31(21 Pt 1):988-98.
110. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, E. C. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338(5):286-90.
111. Chlabicz S, Lapinski TW, Grzeszczuk A, Prokopowicz D. Four-year follow up of hepatitis C patients vaccinated against hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2005;11(12):1798-801.
112. Sakhuja P, Malhotra V, Gondal R, Sarin SK, Thakur V. Histological profile of liver disease in patients with dual hepatitis B and C virus infection. *Indian J Pathol Microbiol* 2003;46(4):555-8.
113. Mariscal LF, Rodriguez-Inigo E, Bartolome J, Castillo I, Ortiz- Movilla N, Navacerrada C, et al. Hepatitis B infection of the liver in chronic hepatitis C without detectable hepatitis B virus DNA in serum. *J Med Virol* 2004;73(2):177-86.
114. Ioannou GN, Tung BY, Kowdley KV. Iron in hepatitis C: villain or innocent bystander? *Semin Gastrointest Dis* 2002;13(2):95-108.
115. Carlo C, Daniela P, Giancarlo C. Iron depletion and response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;37(5):1467-71.
116. Roffi L, Redaelli A, Colloredo G, Minola E, Donada C, Picciotto A, et al. Outcome of liver disease in a large cohort of histologically proven chronic hepatitis C: influence of HCV genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(5):501-6.
117. Rumi MG, De Filippi F, La Vecchia C, Donato MF, Gallus S, Del Ninno E, et al. Hepatitis C reactivation in patients with chronic infection with genotypes 1b and 2c: a retrospective cohort study of 206 untreated patients. *Gut* 2005;54(3):402-6.
118. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinaemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):978-85.
119. Gebo KA, Jenckes MW, Chander G, Torbenson MS, Ghanem KG, Herlong HF, et al. Management of Chronic Hepatitis C. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. (Evidence Report/Technology Assessment No. 60). [cited 07 Jun 2013]. Available from url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36665/>

120. Strader DB, Wright T, Thomas D, L., Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
121. Khuroo MS, Khuroo MS, Dahab ST. Meta-analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(9):931-8.
122. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
123. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b with ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: results of a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
124. Almasio PL, Venezia G, Craxi A. The impact of antiviral therapy on the course of chronic HCV infection. A systematic review. *Panminerva Medica* 2003;45(3):175-82.
125. Swain M, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Abergel A, Diago M, et al. Treatment of patients with chronic hepatitis C (CHC) with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) alone or in combination with ribavirin (copegus) results in longlasting sustained virological response. *J Hepatol* 2003;38(Suppl2):175.
126. Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Camma C, Bellobuono A, Hopf U, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut* 2004;53(10):1504-8.
127. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002;123(2):483-91.
128. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, Ghanem KG, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S84-92.
129. Tsuda N, Yuki N, Mochizuki K, Nagaoka T, Yamashiro M, Omura M, et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy. *J Med Virol* 2004;74(3):406-13.
130. Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jablonska J, Colby TV, Walewska-Zielecka B, Kubicka J, et al. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(1):106-14.
131. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123(4):8.
132. Wilby KJ, Partovi N, Ford J-AE, Greanya E, Yoshida EM. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2012;26(4):205-10.
133. Perry CM. Telaprevir: a review of its use in the management of genotype 1 chronic hepatitis C. *Drugs* 2012;72(5):619-41.
134. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, et al. UK Consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(6):647-62.
135. Trembling PM, Tanwar S, Dusheiko GM. Boceprevir: an oral protease inhibitor for the treatment of chronic HCV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10(3):269-79.

136. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, J. H, Albrecht J. Early virological response to treatment with Peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(3):645-52.
137. Davis G. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S145-51.
138. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2010;52(1):25-31.
139. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(4):397-404.
140. Slavenburg S, Weggelaar I, van Oijen MGH, Drenth JPH. Optimal length of antiviral therapy in patients with hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a meta-analysis. *Antivir Ther* 2009;14(8):1139-48.
141. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. PEG-IFNa-2b and RBV for 12 vs 24 weeks in HCV G2/3. *N Engl J Med* 2005;352(25):2609-17.
142. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129(2):522-7.
143. D'Heygere F, George C, Van VH, Decaestecker J, Nakad A, Adler M, et al. Efficacy of interferon-based antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 5: a meta-analysis of two large prospective clinical trials. *J Med Virol* 2011;83(5):815-9.
144. Chao DT, Abe K, Nguyen MH. Systematic review: Epidemiology of hepatitis C genotype 6 and its management. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(3):286-96.
145. Wright M, Forton D, Main J, Goldin R, Torok E, Tedder R, et al. Treatment of histologically mild hepatitis C virus infection with interferon and ribavirin: A multicentre randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2005;12(1):58-66.
146. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127(6):1724-32.
147. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIVcoinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351(5):451-9.
148. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(23):2839-48.
149. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIVinfected patients. *N Engl J Med* 2004;351(5):438-50.
150. Tural C, Galeras JA, Planas R, Coll S, Sirera G, Gimenez D, et al. Differences in virological response to pegylated interferon and ribavirin between hepatitis C virus (HCV)- monoinfected and HCV-HIV-coinfected patients. *Antiviral therapy* 2008;13(8):1047-55.
151. Nunez M, Miralles C, Berdun MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(8):972-82.



152. Crespo M, Sauleda S, Esteban JI, Juarez A, Ribera E, Andreu AL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *Journal of Viral Hepatitis* 2007;14(4):228-38.
153. Chuang WL, Dai CY, Chang WY, Lee LP, Lin ZY, Chen SC, et al. Viral interaction and responses in chronic hepatitis C and B coinfecting patients with interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *Antivir Ther* 2005;10(1):125-33.
154. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003;37(3):568-76.
155. Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004;40(1):120-4.
156. Bruggmann P, Falcató L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, et al. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *Journal of Viral Hepatitis* 2008;15:6.
157. Jack K, Willott S, Manners J, Varnam MA, Thomson BJ. Clinical trial: a primary-care-based model for the delivery of anti-viral treatment to injecting drug users infected with hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009;29(1):38-45.
158. Melin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Lang J-P, et al. Effectiveness of chronic hepatitis C treatment in drug users in routine clinical practice: results of a prospective cohort study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2010;22(9):1050-7 10.97/MEG.0b013e328338d9aa.
159. Hepburn MJ, Hepburn LM, Cantu NS, Lapeer MG, Lawitz EJ. Differences in treatment outcome for hepatitis C among ethnic groups. *Am J Med* 2004;117(3):163-8.
160. Loguercio C, Di Pierro M, Di Marino MP, Federico A, Disalvo D, Crafa E, et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol Alcohol* 2000;35(3):296-301.
161. Mochida S, Ohnishi K, Matsuo S, Kakihara K, Fujiwara K. Effect of alcohol intake on the efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C as evaluated by multivariate logistic regression analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(9 Suppl):371A-7A.
162. Tabone M, Sidoli L, Laudi C, Pellegrino S, Rocca G, Della Monica P, et al. Alcohol abstinence does not offset the strong negative effect of lifetime alcohol consumption on the outcome of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2002;9(4):288-94.
163. Electronic Medicines Compendium. Copegus 200mg SPC. 2006.
164. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(5):556-67.
165. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):631-7.
166. Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon alpha induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(6):1091-9.
167. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37(2):443-51.

168. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012;55(5):1620-8.
169. University of Liverpool. Hepatitis C drug interactions web site. [cited 20 May]. Available from url: <http://www.hepdruginteractions.org/>
170. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003;124(6):1711-9.
171. Aspinall R, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(9):917-29.
172. 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(5):1302-11.
173. Dieterich DT, Wasserman R, Brau N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2491-9.
174. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339(21):1485-92.
175. Lawitz E, Zeuzem S, Nyberg LM, Nelson DR, Rossaro L, Balart LA, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (p/rbv) in treatment-naive chronic HCV genotype 1 patients with compensated cirrhosis: sustained virologic response (SVR) and safety subanalyses from the Anemia Management Study. (Conference abstract). *Hepatology* 2012;56(Suppl S1):216A.
176. Sulkowski M, Roberts S, Afdhal NH, Andreone P, Diago M, Pol S, et al. Ribavirin dose modification in treatment-naive and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: No impact on sustained virologic response in Phase 3 studies. (Conference abstract). *J Hepatol* 2012;56(Suppl2):S459-S60.
177. Gopal DV, Rabkin JM, Berk BS, Corless CL, Chou S, Olyaei A, et al. Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. *Liver Transpl* 2001;7(3):181-90.
178. Patten SB, Barbui C. Drug-induced depression: A systematic review to inform clinical practice. *Psychother Psychosom* 2004;73(4):207-15.
179. Kraus MR, Schafer A, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005;11(12):1769-74.
180. Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D, Blanc F, Guilhou JJ. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients. *Br J Dermatol* 2002;147(6):1142-6.
181. Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, Bruno R, Spadaro A, Stornaiuolo G, et al. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: A multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(9):1633-9.
182. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2405-16.
183. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection *N Engl J Med* 2011;364(25):2417-28.

184. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus Infection. *N Engl J Med* 2011;365(11):1014-24.
185. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, Myrvang B, Bjoro T, Haug E, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 2002;251(5):400-6.
186. Murdolo G, Francisci D, Forini F, Baldelli F, Angeletti G, Stagni G, et al. Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-a therapy. *J Endocrinol Invest* 2002;25(11):938-46.
187. Doi F, Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, Sohara N, Otsuka T, Abe T, Mori M. Long-term outcome of interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2005;25(2):242-6.
188. Piche T, Schneider SM, Tran A, Benzaken S, Rampal P, Hebuterne X. Resting energy expenditure in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33(4):623-7.
189. Seyam M, Freshwater DA, O'Donnell K, Mutimer DJ. Weight loss during pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C\*. *J Viral Hepat* 2005;12(5):531-5.
190. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11(3):243-50.
191. Nishiguchi S, Shiomi S, Enomoto M, Lee C, Jomura H, Tamori A, et al. Does ascorbic acid prevent retinopathy during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C? *J Gastroenterol* 2001;36(7):486-91.
192. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):1015-23.
193. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2417-28.
194. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1207-17.
195. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
196. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343(23):1673-80.
197. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo Y, et al. Antiviral Therapy Reduces Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8(2):192-9.
198. Everson GT, Shiffman ML, Hoefs JC, Morgan TR, Sterling RK, Wagner DA, et al. Quantitative liver function tests improve the prediction of clinical outcomes in chronic hepatitis C: results from the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Hepatology* 2012;55(4):1019-29.
199. Qu L, Chen H, Kuai X, Xu Z, Jin F, Zhou G. Effects of interferon therapy on development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatology Research* 2012(8):782-9 183.
200. Tanwar S, Wright M, Foster GR, Ryder SD, Mills PR, Cramp ME, et al. Randomized clinical trial: a pilot study investigating the safety and effectiveness of an escalating dose of peginterferon

- alpha-2a monotherapy for 48 weeks compared with standard clinical care in patients with hepatitis C cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2012;24(5):543-50.
201. Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote E, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140(7):1990-9.
  202. Suarez F, Otero A, Gonzalez B, Gomez-Gutierrez M, Arnal F, Vazquez JL. Retransplantation for hepatitis C-related cirrhosis under long-term pegylated interferon therapy. *Transplant Proc* 2004;36(3):775-7.
  203. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, Vogel W, Fontana RJ, Voigt M, et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005;41(2):289-98.
  204. Giostra E, Kullak-Ublick GA, Keller W, Fried R, Vanlemmens C, Kraehenbuhl S, et al. Ribavirin/interferon-alpha sequential treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int* 2004;17(4):169-76.
  205. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001;234(3):384-93.
  206. Velidedeoglu E, Mange KC, Frank A, Abt P, Desai NM, Markmann JW, Reddy R, JF. M. Factors differentially correlated with the outcome of liver transplantation in hcv+ and HCV- recipients. *Transplantation* 2004;77(12):1834-42.
  207. Charlton M, Ruppert K, Belle SH, Bass N, Schafer D, Wiesner RH, et al. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: Results of the NIDDK liver transplantation database. *Liver Transpl* 2004;10(9):1120-30.
  208. Feurer ID, Wright JK, Payne JL, Kain AC, Wise PE, Hale P, et al. Effects of hepatitis C virus infection and its recurrence after liver transplantation on functional performance and health-related quality of life. *J Gastrointest Surg* 2002;6(1):108-15.
  209. Gupta S, Bent S, Kohlwe J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C: a systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(1):46-50.
  210. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, Rumi MG, De Fazio C, Gamba G, et al. A prospective multicenter study of hepatitis C. The Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1998;91(4):1173-7.
  211. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997;25(3):754-8.
  212. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34(4):570-5.
  213. Dieticians of Canada. Hepatitis C: nutrition care Canadian guidelines for health care providers. *Can J Diet Pract Res* 2003;64(3):139-41.
  214. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
  215. Habu D, Nishiguchi S, Nakatani S, Kawamura E, Lee C, Enomoto M, et al. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules on serum albumin level in the early stage of cirrhosis: A randomized pilot trial. *Hepatol Res* 2003;25(3):312-8.

216. Nishiguchi S, Habu D. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules in the early stage of cirrhosis. *Hepatology* 2004;30S:36-41.
217. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: A case-control study. *J Hepatol* 2005;42(4):528-34.
218. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S, JPHC Study Group. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(4):293-300.
219. Takagi H, Nagamine T, Abe T, Takayama H, Sato K, Otsuka T, et al. Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2001;8(5):367-71.
220. Habu D, Shiomi S, Tamori A, Takeda T, Tanaka T, Kubo S, et al. Role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA* 2004;292(3):358-61.
221. Saeian K, Bajaj JS, Franco J, Knox JF, Daniel J, Peine C, et al. High-dose vitamin E supplementation does not diminish ribavirin-associated haemolysis in hepatitis C treatment with combination standard alpha-interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(10):1189-93.
222. Iwasa M, Kaitom M, Ikoma J, Kobayashi Y, Tanaka Y, Higuchi K, et al. Dietary iron restriction improves aminotransferase levels in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002;49(4):529-31.
223. Department of Health. Dietary reference values of food energy and nutrients for the United Kingdom (Report on Health and Social Subjects 41). London: HMSO; 1991. (DoH report on Health and social Subjects 41)
224. Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004;40(1):147-54.
225. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51(1):89-94.
226. Strinko JM, Di Bisceglie AM, Hoffmann JA. A descriptive study of the relationship between mood disorders and hepatitis C treatment compliance: does nursing play a role? *Issues Ment Health Nurs* 2004;25(7):715-22.
227. Ahern M, Imperial J, Lam S. Impact of a designated hepatology nurse on the clinical course and quality of life of patients treated with rebetron therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Nurs* 2004;27(4):149-55.
228. Coughlan B, Sheehan J, Carr A, Cockram A, Crowe J. Evaluation of a brief group based psychological/educational treatment programme for women with an iatrogenic chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Psychol Med Settings* 2004;11(4):303-14.
229. Tucker T, Fry CL, Lintzeris N, Baldwin S, Ritter A, Donath S, et al. Randomized controlled trial of a brief behavioural intervention for reducing hepatitis C virus risk practices among injecting drug users. *Addiction* 2004;99(9):1157-66.
230. Takase B, Uehata A, Fujioka T, Kondo T, Nishioka T, Isojima K, et al. Endothelial dysfunction and decreased exercise tolerance in interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C: relation between exercise hyperemia and endothelial function. *Clin Cardiol* 2001;24(4):286-90.

231. Coon JT, Ernst E. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C: A systematic review. *J Hepatol* 2004;40(3):491-500.
232. Liu JP, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРА, ЩО БУЛА ВИКОРИСТАНА В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ**

1. SIGN 133 – Management of hepatitis C. A national clinical guideline (2013).
2. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).
3. AASLD Practice Guideline. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update (2011).
4. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver (2012).
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection (2011).
6. «WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection» (2014).
7. «An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for Study of Liver».
8. «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015».