



## ШАНОВНІ ЧИТАЧІ!

У цьому числі журналу ми продовжуємо друкувати адаптовані українською мовою

## «РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З ВИВЧЕННЯ ХВОРОБ ПЕЧІНКИ З ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С, 2014»

(EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, April 2014)\*,

які люб'язно надала нам Українська асоціація з вивчення захворювань печінки ([www.liver.org.ua](http://www.liver.org.ua))

### 4.8. Моніторинг лікування

Моніторинг лікування включає моніторинг ефективності та безпеки лікування, а також побічних реакцій.

#### 4.8.1. Моніторинг ефективності лікування

Моніторинг ефективності лікування ґрунтується на повторних вимірюваннях рівнів РНК ВГС. Слід використовувати чутливий точний аналіз із широким динамічним діапазоном кількісного визначення. Такий самий аналіз, в ідеалі в тій самій лабораторії, слід використовувати в кожного пацієнта для вимірювання РНК ВГС у різні моменти часу з метою гарантування послідовності результатів [36-38]. Для моніторингу ефективності лікування, щоб у подальшому дійти рішення про тривалість лікування, вимірювання рівня РНК ВГС, слід проводити в певний час. Вимірювання слід проводити тільки якщо і коли результат вимірювання матиме вплив на заплановане лікування, тобто для оцінки дотримання пацієнтом терапії (визначення 2 тижні), якщо за результатом буде визначено, що лікування слід припинити (правила припинення у зв'язку зі зникненням суттєвої мети), що лікування можна скоротити (терапія залежно від відповіді), або що лікування було успішним (оцінка СВВ в кінці лікування та після лікування). Про вплив аналітичної чутливості та найнижчої межі виявлення або кількісного визначення різних зразків РНК ВГС для оцінки правил припинення та визначення тривалості лікування відомо мало.

#### Рекомендації

##### Рекомендації

- Для моніторингу рівнів РНК ВГС під час та після терапії слід використовувати аналіз на основі ПЛР у реальному часі з найнижчим рівнем виявлення <15 МО/мл (Рекомендація А1)
- У пацієнтів, яких лікують потрійною комбінацією пегільованого ІФН- $\alpha$ , рибавірину та софосбувіру впродовж 12 тижнів, слід вимірювати РНК ВГС на базальному рівні та на 4, 12 (кінець лікування) і через 12 або 24 тижні після закінчення терапії (Рекомендація А2)
- У пацієнтів, яких лікують потрійною комбінацією пегільованого ІФН- $\alpha$ , рибавірину та симепревіру (12 тижнів плюс 12 або 36 тижнів пегільованого ІФН- $\alpha$ , рибавірину окремо), слід вимірювати РНК ВГС на базальному рівні та на 4, 12, 24 тижні (кінець лікування в пацієнтів без попереднього досвіду лікування та пацієнтів із попереднім рецидивом), 48 тижні (кінець лікування в пацієнтів із попередньою частковою відповіддю та з відсутністю відповіді) і через 12 або 24 тижні після закінчення терапії (Рекомендація А2)

#### Рекомендації (продовження)

##### Рекомендації

- У пацієнтів, яких лікують потрійною комбінацією пегільованого ІФН- $\alpha$ , рибавірину та даклатасвіру впродовж 24 тижнів (12 тижнів плюс 12 тижнів пегільованого ІФН- $\alpha$  та рибавірину окремо або 24 тижні потрійної комбінації), слід вимірювати РНК ВГС на базальному рівні та на 4, 10, 24 тижні (кінець лікування) і через 12 або 24 тижні після закінчення терапії (Рекомендація А2)
- У пацієнтів, яких лікують за схемою без вмісту ІФН (софосбувір плюс симепревір з рибавірином або без нього впродовж 12 тижнів, софосбувір плюс даклатасвір з рибавірином або без нього впродовж 12 або 24 тижнів, слід вимірювати РНК ВГС на базальному рівні та на 2 (оцінка дотримання схеми терапії), 4, 12 або 24 тижні (кінець лікування) і через 12 або 24 тижні після закінчення терапії (Рекомендація А2)

#### 4.8.2. Процедура припинення (відсутність ефективності)

Кількісне визначення РНК ВГС показане пацієнтам, які можуть проходити протівірусне лікування. Це дослідження слід виконувати методами з надійною чутливістю, вірусне навантаження повинно бути виражене в МО/мл. Перед початком лікування слід також визначити генотип ВГС та в разі генотипу 1 його підтип (1a/1b), що надає необхідну інформацію щодо частоти відповіді, генетичних бар'єрів до резистентності та методів лікування. Це слід виконувати за допомогою аналізу, який дає змогу чітко розрізнити підтипи 1a та 1b [14].

#### Рекомендації

##### Рекомендації

- При застосуванні потрійної комбінації пегільованого ІФН- $\alpha$ , рибавірину та симепревіру лікування слід припинити, якщо рівень РНК ВГС  $\geq 25$  МО/мл на 4, 12 або 24 тижні лікування (Рекомендація А2)
- Для інших схем лікування правил припинення не розроблено (Рекомендація А1)

#### 4.8.3. Потрійна терапія, що модифікується залежно від вірусологічної відповіді

Терапія, що модифікується залежно від вираженості вірусологічної відповіді, використовується лише для потрійної комбінації пегільованого ІФН- $\alpha$ , рибавірину і даклатасвіру.

\* Початок див. у журналі «Практикуючий лікар», №4-2014, №1-2015

### Рекомендації

- При застосуванні потрійної комбінації пегільованого ІФН- $\alpha$ , рибавіріну та даклатасвіру пацієнти, що не досягають рівня РНК ВГС <25 МО/мл на 4 тижні, і ті, у кого її все ще виявляють на 10 тижні, повинні отримувати 3 препарати впродовж 24 тижнів. Пацієнти, які досягають рівня РНК ВГС <25 МО/мл на 4 тижні, і ті, у кого її не виявляють на 10 тижні, припиняють прийом даклатасвіру на 12 тижні і продовжують прийом пегільованого ІФН- $\alpha$  та рибавіріну до 24 тижня (**Рекомендація А2**)
- Для інших схем лікування терапія, що модифікується залежно від вияву вірусологічної відповіді, не використовується (**Рекомендація А1**)

#### 4.8.4. Моніторинг безпеки лікування

Після ін'єкцій пегільованого ІФН- $\alpha$  часто виникають симптоми, схожі на грип. Їх легко контролювати за допомогою парацетамолу, і вони зазвичай ослаблюються через 4-6 тижнів терапії.

Під час кожного візиту пацієнтів слід оглядати на предмет клінічних побічних реакцій, таких як серйозна втома, депресія, дратівливість, розлади сну, шкірні реакції та задишка. Під час терапії слід вимірювати рівні тироксину та тиреотропного гормону (ТТГ) кожні 12 тижнів [39].

Гематологічні побічні реакції пегільованого ІФН- $\alpha$  та рибавіріну включають нейтропенію, анемію, тромбоцитопенію та лімфопенію. Ці параметри слід аналізувати на 1, 2 і 4 тижні терапії та з інтервалами 4-8 тижнів після цього. При застосуванні схем, що містять рибавірін, може виникати слабо виражена анемія; зниження рівня гемоглобіну було більш значимим і виникало частіше, коли ППДД комбінували з рибавірином, ніж при схемах без рибавіріну.

Софосбувір, симепревір і даклатасвір зазвичай переносяться добре. При застосуванні софосбувіру повідомлялось про головний біль і втому. У пацієнтів, що приймають софосбувір, слід регулярно перевіряти ниркову функцію. У пацієнтів, що приймають симепревір, може виникати висип і світлочутливість – від слабо виражених до помірних; може виникати непряма гіпербілірубінемія, однак збільшення концентрації в пацієнтів, що не отримують рибавірін, є нижчим. До цього часу не виникало необхідності у скасуванні будь-якого з цих ППДД з причини побічних реакцій. Частота високого ступеня або серйозні небажані ефекти, що призводили б до припинення застосування схем без ІФН, спостерігались рідко. Під час лікування слід спостерігати за ефективністю і токсичністю препаратів, що застосовуються одночасно для лікування супутніх захворювань, та потенційною взаємодією між препаратами. У пацієнтів, що отримують інгібітори кальциневрину, слід регулярно проводити моніторинг концентрації лікарських засобів у крові під час лікування та упродовж 2 тижнів після скасування симепревіру або даклатасвіру.

### Рекомендації

- Під час кожного візиту пацієнтів, що отримують пегільований ІФН- $\alpha$  та рибавірін, слід оглядати на предмет клінічних побічних реакцій, у той час як наявність гематологічних побічних реакцій оцінюють на 2 та 4 тижні терапії та з інтервалами від 4 до 8 тижнів після цього (**Рекомендація А1**)
- У пацієнтів, що приймають софосбувір, слід регулярно перевіряти ниркову функцію (**Рекомендація В1**)
- При застосуванні симепревіру можна спостерігати висипку та підвищення рівня білірубіну (**Рекомендація А1**)
- Під час лікування слід спостерігати за ефективністю і токсичністю препаратів, що застосовуються одночасно для лікування супутніх захворювань, та потенційною взаємодією між препаратами (**Рекомендація А1**)

#### 4.8.5. Зменшення лікувальної дози

Дозу пегільованого ІФН- $\alpha$  слід знижувати в разі серйозних побічних реакцій, таких як клінічні симптоми тяжкої депресії, та якщо абсолютна кількість нейтрофілів падає нижче 750/мм<sup>3</sup> або кількість тромбоцитів падає нижче 50,000/мм<sup>3</sup>. При використанні пегільованого ІФН- $\alpha$  дозу можна знижувати зі 180 мкг/тиждень до 135 мкг/тиждень, а потім до 90 мкг/тиждень. При використанні пегільованого ІФН- $\alpha 2b$  дозу можна знижувати з 1,5 мкг/кг/тиждень до 1,0 мкг/кг/тиждень, а потім до 0,5 мкг/кг/тиждень. Прийом пегільованого ІФН- $\alpha$  слід припинити в разі вираженої депресії, якщо кількість нейтрофілів падає нижче 500/мм<sup>3</sup> або якщо кількість тромбоцитів падає нижче 25,000/мм<sup>3</sup>. Якщо та коли кількість нейтрофілів або тромбоцитів збільшується з цих найнижчих значень, лікування можна почати спочатку, але при зменшеній дозі. Перерви в лікуванні інтерфероном повинні бути якомога коротшими. У пацієнтів, яким необхідно припинити застосування ІФН, слід розглянути варіанти лікування без ІФН.

При виникненні значної анемії (гемоглобін <10 г/дл) дозу рибавіріну слід знижувати по 200 мг щоразу. У пацієнтів, показники гемоглобіну яких швидко знижуються, може знадобитися більш швидке зниження дози, особливо якщо базальне значення гемоглобіну було низьким. Прийом рибавіріну слід припинити, якщо рівень гемоглобіну падає нижче 8,5 г/дл [39-47].

Лікування слід негайно припинити в разі раптового загострення гепатиту (рівні АЛТ в 10 разів вищі від нормальних, якщо їх не було на час початку лікування) або в разі виникнення серйозної бактеріальної інфекції в будь-якому місці, незважаючи на кількість нейтрофілів. Під час лікування слід оцінювати будь-які візуальні симптоми. Для софосбувіру, симепревіру або даклатасвіру рекомендацій щодо коригування дози немає.

#### 4.9. Заходи для покращення дотримання схеми лікування

Повне дотримання схеми застосування всіх препаратів пов'язане з високими показниками СВВ. На противагу, неоптимальна експозиція терапії асоціюється з вірусологічним проривом або рецидивом після лікування та появою варіантів, пов'язаних із резистентністю, особливо під час ранньої фази лікування. Тому слід вживати простих заходів для посилення дотримання лікування.

Перед початком антивірусної терапії пацієнтів слід інструктувати щодо схеми та можливих побічних реакцій (схеми з вмістом ІФН та рибавіріну), яких можна очікувати під час лікування. Пацієнтів слід також інформувати щодо профілактичних і терапевтичних заходів, які можуть полегшити ці побічні реакції, наприклад використання жарознижувальних засобів, знеболювальних або антидепресантів, якщо вони отримують ІФН. Необхідні регулярні контрольні відвідування для обговорення перебігу лікування та коригування можливих побічних реакцій. У разі пропущених візитів слід застосувати процедури нагадування для пацієнтів.

Ключовий елемент ефективного клінічного ведення ВГС – доступ до багатопрофільної групи, що включає клінічну оцінку та спостереження лікаря-консультанта та молодшого медичного персоналу, послуги з лікування нарко- та алкогольної залежності, психіатричні послуги, соціальну роботу та інші послуги з соціальної підтримки (зокрема підтримка інших пацієнтів, якщо це можливо). Заходи з покращення дотримання схеми лікування є комплексними. Вони включають освітні заходи з ознайомлення з ВГС та послуги моніторингу, а саме допомогу спеціально призначеної медсестри [48, 49]. Для пацієнтів-іноземців перед початком лікування слід звернути увагу на мовні труднощі та проблеми розуміння.

Щоб максимально збільшити імовірність користі для пацієнтів, які починають застосовувати нову схему лікування ВГС, слід присвятити зусилля оцінюванню та підготовці пацієнта перед лікуванням, а також моніторингу та підтримці дотримання режиму лікування, що стають легшими з новими терапевтичними схемами.

Вживання алкоголю впливає на дотримання режиму лікування [50]. Тому пацієнтам радять перед початком лікування відмовитися від вживання алкоголю.

виритися від його вживання або зменшити кількість. Лікування для пацієнтів, що не здатні утриматися від вживання алкоголю, слід коригувати індивідуально, фокусуючись на їхній спроможності дотримуватися правильності прийому медичних препаратів та графіку відвідувань лікаря. Пацієнтам із гепатитом С, що продовжують вживати алкоголь у процесі лікування, буде корисною додаткова підтримка під час антивірусної терапії [50-53]. Можна проконсультуватися з фармацевтом щодо потенційних видів взаємодії між препаратами.

#### Рекомендації

##### Рекомендації

- Лікування ВГС повинна проводити багатопрофільна група спеціалістів, досвідчених в оцінюванні і терапії ВГС (**Рекомендація А1**)
- Пацієнтів, інфікованих ВГС, слід інформувати про важливість дотримання схеми лікування для досягнення СВВ (**Рекомендація А1**)
- У пацієнтів із соціально-економічними труднощами та в іммігрантів невід'ємним компонентом клінічного ведення ВГС повинні стати послуги з соціальної підтримки (**Рекомендація В2**)
- Для осіб, що активно вживають наркотики у вигляді ін'єкцій, обов'язковим є доступ до програм зниження шкідливого впливу (**Рекомендація А1**)
- Слід оцінити підтримку інших користувачів (пацієнтів) як засіб покращення клінічного ведення ВГС (**Рекомендація В2**)
- Під час антивірусної терапії пацієнтам слід радити утриматися від вживання алкоголю. Пацієнти, що продовжують вживати алкоголь у процесі лікування, повинні отримувати додаткову підтримку під час антивірусної терапії (**Рекомендація А1**)
- Слід також розглянути імовірність лікування ВГС для пацієнтів, що активно вживають наркотики, за умови що вони бажають отримати лікування і здатні за власним бажанням регулярно відвідувати лікаря. Не слід забувати про можливу взаємодію між препаратами, як безрецептурними, так і такими, що відпускаються за рецептом (**Рекомендація А1**)

#### 4.10. Контроль пацієнтів, що досягли СВВ, після лікування

Пацієнтам без цирозу, що досягають СВВ, повторно роблять аналіз на РНК ВГС через 48 тижнів після лікування. Якщо РНК ВГС все ще не виявляють, інфекцію вважають остаточно ліквідованою, необхідності в повторному аналізі на РНК ВГС немає. Оскільки після припинення терапії з застосуванням ІФН може виникнути гіпотиреоз, слід також оцінити рівні тироксину і ТТГ через 1 і 2 роки після лікування, якщо пацієнт отримував ІФН. Пацієнти з попередньо існуючими супутніми факторами печінкового захворювання (зокрема алкоголізм та/або діабет 2 типу в анамнезі) повинні за необхідності періодично проходити детальний клінічний огляд.

Пацієнти з цирозом, що досягають СВВ, кожні 6 місяців проходять ультразвукове обстеження на предмет ГЦК та ендоскопію для виявлення варикозу вен стравоходу, якщо такий варикоз був наявним при ендоскопії перед лікуванням (хоча перша варикозна кровотеча рідко спостерігається після СВВ). Наявність супутніх факторів печінкового захворювання, таких як алкоголізм та/або діабет 2 типу в анамнезі, може визначити потребу в додаткових аналізах.

Залишаються сумніви з приводу того, що повторна інфекція через повторювану або стійку ризиковану поведінку може знівелювати потенційну користь від лікування. Повідомлені показники повторного інфікування після успішного лікування ВГС серед пацієнтів із групи високого ризику, таких як люди, що вживають наркотики у вигляді ін'єкцій (ЛВНІ), або чоловіки, що займаються сексом із чоловіками (ЧСЧ), є низькими, приблизно 1-5% ризику на рік [54-58].

#### Рекомендації

##### Рекомендації

- Пацієнтам без цирозу із СВВ повторно роблять аналіз на АЛТ і РНК ВГС через 48 тижнів після лікування, потім їх випускають, якщо показник АЛТ нормальний, а РНК ВГС – негативний (**Рекомендація С2**)
- Пацієнти з цирозом із СВВ кожні 6 місяців проходять ультразвукове обстеження на предмет ГЦК (**Рекомендація В1**)
- Слід дотримуватися рекомендацій щодо лікування портальної гіпертензії і варикозу, хоча показова варикозна кровотеча рідко зустрічається в пацієнтів із низьким ризиком після досягнення СВВ (за винятком випадків наявності стійких додаткових причин тривалого пошкодження печінки) (**Рекомендація А2**)
- Не слід виключати з лікування ВГС пацієнтів, що продовжують вживати наркотики, через імовірність ризику повторного інфікування (**Рекомендація В1**)
- Після СВВ слід щороку оглядати ЛВНІ або ЧСЧ, поведінка яких залишається ризикованою, на предмет виявлення РНК ВГС (**Рекомендація В2**)

#### 4.11. Повторне лікування пацієнтів із відсутністю стійкої вірусологічної відповіді

У пацієнтів, інфікованих 1-м генотипом, що не відповіли на комбінацію пегільованого ІФН- $\alpha$ , рибавіріну і телопревіру або боцепревіру, 24 тижні комбінації софосбувіру і даклатасвіру дали показники СВВ 100% (21/21) і 95% (19/21) з рибавіріном та без нього відповідно [29]. Даних щодо софосбувіру, пегільованого ІФН- $\alpha$  та рибавіріну в цій популяції не представлено.

Наразі немає даних щодо повторного лікування пацієнтів, що не досягли СВВ з новими схемами лікування, зокрема після застосування софосбувіру, симепревіру та/або даклатасвіру. Щодо софосбувіру не повідомлялось про селекціонування значущих резистентних варіантів ВГС у разі терапевтичної невдачі. На противагу, пацієнти після експозиції симепревіру або даклатасвіру з невдалим лікуванням стають носіями вірусів із замінами амінокислот із резистентністю до препаратів у ділянках NS3 протеази і NS5 відповідно. Пропорція вірусів, резистентних до інгібіторів протеази, загалом зменшується і нарешті не виявляється за допомогою популяційного секвенування (прямий аналіз послідовностей) упродовж періоду від кількох місяців до 2 років. На противагу, віруси, резистентні до інгібіторів NS5A, дуже стійкі і залишаються упродовж багатьох років, а можливо, і назавжди, після їхнього селекціонування при лікуванні, зокрема, інгібітором NS5A [59-62].

Залишається невідомим, чи допомагає оцінка послідовності цільових протеїнів ВГС (тестування ВГС резистентності) перед повторним лікуванням прийняти рішення, як і те, яке терапевтичне рішення слід прийняти на основі цього результату.

Інтуїтивно можна зробити висновок, що пацієнтів із невдалим лікуванням із застосуванням схеми з вмістом софосбувіру як єдиного ПППД можна повторно лікувати комбінацією софосбувіру та симепревіру або комбінацією симепревіру і даклатасвіру; пацієнтів із невдалим лікуванням із застосуванням схеми з вмістом симепревіру як єдиного ПППД можна повторно лікувати комбінацією софосбувіру та даклатасвіру; і нарешті, пацієнтів, які зазнали невдачі при застосуванні схеми з вмістом даклатасвіру як єдиного ПППД, можна повторно лікувати комбінацією софосбувіру та симепревіру. Пацієнтів із невдалим лікуванням із застосуванням схеми з вмістом софосбувіру та симепревіру можна повторно лікувати комбінацією софосбувіру та даклатасвіру, у той час як пацієнтів із невдалим лікуванням із застосуванням комбінації софосбувіру та даклатасвіру можна повторно лікувати комбінацією софосбувіру та симепревіру. Жоден із цих варіантів не було повністю підтверджено в клінічному дослідженні. Залишається очікувати інших можливих альтернативних варіантів, коли такі з'являться.

### Рекомендації

- Пацієнтів із невдалим лікуванням із застосуванням схеми з вмістом софосбувіру як єдиного ПППД можна повторно лікувати комбінацією софосбувіру та симепревіру (лише 1-й або 4-й генотипи) або комбінацією софосбувіру і даклатасвіру (усі генотипи) (**Рекомендація В1**)
- Пацієнтів із невдалим лікуванням із застосуванням схеми з вмістом симепревіру, боцепривіру або телапривіру як єдиного ПППД можна повторно лікувати комбінацією софосбувіру та даклатасвіру (**Рекомендація В1**)
- Пацієнтів із невдалим лікуванням із застосуванням схеми з вмістом даклатасвіру як єдиного ПППД можна повторно лікувати комбінацією софосбувіру та симепревіру (лише 1-й або 4-й генотипи) (**Рекомендація В1**)
- Пацієнтів із невдалим лікуванням із застосуванням схеми з вмістом софосбувіру та симепревіру можна повторно лікувати комбінацією софосбувіру та даклатасвіру (**Рекомендація В1**)
- Пацієнтів із невдалим лікуванням із застосуванням комбінації софосбувіру та даклатасвіру можна повторно лікувати комбінацією софосбувіру та симепревіру (лише 1-й або 4-й генотипи) (**Рекомендація В1**)
- Як альтернатива, пацієнти із невдалим лікуванням із застосуванням будь-якого з нових схем лікування, що включали софосбувір, симепревір та/або даклатасвір, можуть зачекати, поки не з'являться комбінації, якщо немає потреби в негайній терапії (**Рекомендація В1**)
- Практична користь від тестування на ВГС-резистентність (тобто визначення послідовності цільового регіону ПППД) перед лікуванням у пацієнтів із невдалим лікуванням із застосуванням будь-якої з нових схем лікування, що включали софосбувір, симепревір та/або даклатасвір, невідома (**Рекомендація В2**)

## 4.12. Лікування пацієнтів із тяжкими захворюванням печінки

### 4.12.1. Компенсований цироз

Пацієнтам із компенсованим цирозом наполегливо рекомендується лікування з метою попередити ускладнення хронічної інфекції ВГС, що виникає в цій групі за короткий або середній термін. Справді, великі когортні дослідження та метааналізи показали, що СВВ у пацієнтів із поширеним фіброзом асоціюється зі значним зниженням частоти клінічної декомпенсації та ГЦК [63, 64]. Однак показники СВВ загалом нижчі, навіть з новими видами терапії, у пацієнтів із поширеним фіброзом або цирозом, ніж у пацієнтів із слабо вираженим або помірним фіброзом. Слід приділяти особливу увагу моніторингу та коригуванню побічних реакцій у цій групі пацієнтів, які загалом є старшими, мають інші супутні захворювання, можуть отримувати інші лікарські засоби і мають гіршу толерантність, ніж пацієнти з менш поширеним захворюванням печінки.

Якщо 12-24-тижнева схема на основі ІФН вважається такою, що добре переноситься в пацієнтів із компенсованим цирозом і гарною печінковою функцією, цих пацієнтів можна лікувати, як рекомендовано вище для всіх генотипів. Однак, з появою нових даних стратегії лікування без ІФН можуть вважатися більш підходящими для пацієнтів із цирозом, у яких досі не було епізоду декомпенсації. Отже, лікування цих пацієнтів, імовірно, слід відкласти. ІФН протипоказаний пацієнтам із декомпенованим цирозом. Цим пацієнтам із групи високого ризику слід пропонувати схему без ІФН, що вважається оптимальною для їхнього генотипу, за програмою розширеного доступу, якщо така є. Незважаючи на відкладення терапії або досягнення СВВ, пацієнти з цирозом повинні проходити регулярний огляд на предмет виникнення ГЦК і портальної гіпертензії, оскільки після ліквідації інфекції ВГС ризик ускладнень знижується, але не зникає.

### Рекомендації

- Пацієнтів із компенсованим цирозом слід лікувати за відсутності протипоказань з метою уникнення ускладнень у короткий або середній термін (**Рекомендація А1**)
- У пацієнтів із компенсованим цирозом слід надавати перевагу комбінаціям без ІФН (**Рекомендація В1**)
- Якщо 12-24-тижнева схема застосування ПППД на основі ІФН вважається такою, що добре переноситься в пацієнтів із компенсованим цирозом і гарною печінковою функцією та без цитопенії, цих пацієнтів можна лікувати, як рекомендовано вище для всіх генотипів (**Рекомендація В1**)
- Пацієнти з цирозом повинні проходити регулярний огляд на предмет виникнення ГЦК, незважаючи на СВВ (**Рекомендація А1**)

### 4.12.2. Пацієнти з показанням для трансплантації печінки

Трансплантація печінки (ТП) – найкращий варіант лікування для пацієнтів із печінковим захворюванням у кінцевій стадії. Однак після трансплантації за відсутності профілактики повсякчас зустрічається рецидив гепатиту С через інфекцію трансплантата [65], і термін служби трансплантата є зниженим у пацієнтів із рецидивним гепатитом С. Було представлено початковий звіт про використання софосбувіру та рибавіріну перед трансплантацією впродовж періоду до 48 тижнів до того дня, коли було подано трансплантат. 44 пацієнтів, інфікованих ВГС від 1-го до 4-го генотипу з ГЦК, лікували комбінацією софосбувіру та рибавіріну [66]; у 41 з них (93%) РНК ВГС у процесі лікування не виявляли на час трансплантації. Серед них у 64% РНК ВГС не виявляли за відсутності лікування через 12 тижнів після трансплантації (25/39 пацієнтів, що дійшли до 12 тижня після трансплантації), тобто вони досягли СВВ без рецидиву інфекції ВГС у трансплантаті. Тривалентність періоду відсутності виявлення РНК ВГС до трансплантації була найкращим прогностичним фактором відповіді (відсутність виявлення РНК ВГС упродовж більш як 30 днів поспіль). Хоча даних щодо інших комбінацій препаратів не зібрано, імовірно, подання другого ПППД, з рибавірином або без нього, дозволить більш ефективно попереджати рецидив ВГС після трансплантації. Пацієнти з низькими показниками МКСЗП (модель кінцевої стадії захворювання печінки) та ГЦК також підлягають 12-тижневому застосуванню ПППД із вмістом ІФН перед трансплантацією.

Залишається невідомим, чи потрібно лікувати пацієнтів із декомпенованим цирозом, що очікують трансплантації печінки (В і С за Чайльд-П'ю), за тими самими схемами за відсутності опублікованих або повідомлених даних. Протівірусні препарати прямої дії так само ефективні проти їхніх вірусів, однак пацієнти із поширеним захворюванням печінки загалом потребують більше часу та/або більш потужного антивірусного втручання для ліквідації ВГС. Про безпеку кількох комбінацій препаратів проти ВГС у пацієнтів із декомпенованим захворюванням відомо мало. Фармакокінетика софосбувіру і даклатасвіру незначно змінюється в пацієнтів із помірною або серйозною печінковою недостатністю [67]. Обмежені стратегії лікування можуть стабілізувати пропорцію пацієнтів, які надалі будуть зняті з переліку або яким проведуть трансплантацію з відсутністю виявлення РНК ВГС та низькими показниками рецидивів після трансплантації. Іншим пацієнтам може знадобитися лікування до дня трансплантації.

Отже, пацієнтам із збереженою печінковою функцією (Чайльд-П'ю, клас А), у яких показанням для трансплантації є ГЦК, показана протівірусна терапія. Пацієнтам із цирозом, клас В або С за Чайльд-П'ю, які чекають на трансплантацію, можна запропонувати протівірусну терапію на індивідуальній основі в центрах, що володіють необхідним досвідом, в очікуванні представлення більшої кількості даних у цій популяції. Вплив кліренсу вірусу на функцію печінки та портальну гіпертензію в цій групі пацієнтів залишається невідомим.

Пацієнти з декомпенсованим цирозом, які не потребують трансплантації, можуть отримати користь від схеми лікування без ІФН. Однак безпека та ефективність схеми без ІФН у пацієнтів із декомпенсованим цирозом, які не потребують трансплантації, невідомі, а вплив на смертність у цій групі ще не встановлено.

#### Рекомендації

##### Рекомендації

- Пацієнтам, що очікують трансплантації печінки, показана противірусна терапія, оскільки вона попереджає інфекцію трансплантата, якщо РНК ВГС виявили принаймні за 30 днів до трансплантації (**Рекомендація А1**)
- Пацієнтів зі збереженою печінковою функцією (клас А за Чайльд-П'ю), у яких показанням для трансплантації є ГЦК, лікують за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно), і софосбувіру один раз на день (400 мг) до трансплантації печінки (**Рекомендація А1**)
- Пацієнтів зі збереженою печінковою функцією (клас А за Чайльд-П'ю), у яких показанням для трансплантації є ГЦК, можна також лікувати за допомогою комбінації пегільованого ІФН-α щотижнево, щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В1**)
- У пацієнтів зі збереженою печінковою функцією (клас А за Чайльд-П'ю), у яких показанням для трансплантації є ГЦК, додання іншого противірусного препарату прямої дії, імовірно, покращить профілактику рецидиву ВГС після трансплантації. Тому пацієнтів, що очікують трансплантації печінки з 1-4-м генотипом, можна лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно), софосбувіру один раз на день (400 мг) і даклатавіру один раз на день (60 мг) за 12 тижнів до трансплантації печінки (**Рекомендація В1**)
- Пацієнтів із декомпенсованим цирозом, що чекають на трансплантацію печінки (клас В і С за Чайльд-П'ю), можна лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) та софосбувіру один раз на день (400 мг) до трансплантації печінки у спеціалізованих центрах під ретельним спостереженням. Цим пацієнтам ІФН протипоказаний (**Рекомендація В1**)
- Імовірно, додання другого ПППД з рибавірином або без нього дозволить більш ефективно попереджати рецидив ВГС після трансплантації. Тому пацієнтів із декомпенсованим цирозом з інфекцією 1-4 генотипу, що чекають на трансплантацію печінки (клас В і С за Чайльд-П'ю), можна лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно), софосбувіру один раз на день (400 мг) та даклатавіру (60 мг) один раз на день до трансплантації печінки у спеціалізованих центрах під ретельним спостереженням (**Рекомендація В1**)
- Пацієнтам із декомпенсованим цирозом, які не потребують трансплантації, слід пропонувати схему без ІФН тільки в рамках клінічного дослідження, програми розширеного доступу або у спеціалізованих центрах, тому що для цієї групи ефективність, безпека та результати ще не встановлено (**Рекомендація В1**)

#### 4.12.3. Рецидив після трансплантації печінки

Рецидив інфекції ВГС повсякчас зустрічається в пацієнтів, у яких РНК ВГС виявляють на час трансплантації печінки [65]. Протікання пов'язаного з ВГС печінкового захворювання прискорюється в пацієнтів із пересадженою печінкою, і приблизно в одній третини з них розвивається цироз печінки впродовж 5 років після трансплантації [68, 69]. Показано, що успішна терапія позитивно впливає на виживаність трансплантата і пацієнта [70].

Пацієнти з рецидивом інфекції ВГС після трансплантації підлягають терапії. У цих пацієнтів загалом кращі передумови для терапії, ніж у гострій стадії інфекції трансплантата, тобто нижча імуносупресія. Наявність значного фіброзу або портальної гіпер-

тензії через рік після трансплантації становить прогноз швидкого прогресування хвороби і втрати трансплантата і вимагає негайного противірусного лікування [71, 72].

Опубліковані дані щодо ефективності обмежені. Комбінація софосбувіру та рибавіріну давала показники СВВ через 4 тижні після закінчення терапії в розмірі 77% у 40 пацієнтів із рецидивом ВГС після трансплантації (дослідження триває). Повідомлено про один випадок вилікування пацієнта з пересадженою печінкою з серйозним рецидивуючим холестатичним гепатитом С за допомогою комбінації софосбувіру і даклатавіру [30]. Про такі самі випадки повідомлялось при застосуванні комбінації софосбувіру і рибавіріну або софосбувіру і даклатавіру в рамках програм раннього доступу.

Після трансплантації може виявлятися важливою взаємодія між препаратами. Не виявлено клінічно значущих видів взаємодії між софосбувіром, симепревіром або даклатавіром, з одного боку, і циклоспорином і такролімусом, з іншого боку.

#### Рекомендації

##### Рекомендації

- Пацієнти з рецидивом інфекції ВГС після трансплантації підлягають терапії. Значний фіброз або портальна гіпертензія через рік після трансплантації прогнозує швидке прогресування хвороби та втрату трансплантата і вимагає негайного противірусного лікування (**Рекомендація В2**)
- Пацієнтів із інфекцією ВГС 2-го генотипу необхідно лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 12-24 тижнів в очікуванні більшої кількості даних стосовно цієї популяції (**Рекомендація В1**)
- Пацієнтів із інфекцією ВГС 1, 3, 4, 5 або 6-го генотипу необхідно лікувати за допомогою софосбувіру один раз на день (400 мг) і даклатавіру (60 мг) один раз на день із доданням щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) або без неї в очікуванні більшої кількості даних стосовно цієї популяції (**Рекомендація В1**)
- Пацієнтів із інфекцією ВГС 1 або 4-го генотипу можна лікувати за допомогою софосбувіру один раз на день (400 мг) і симепревіру (150 мг) один раз на день упродовж 12-24 тижнів із доданням щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) або без неї в очікуванні більшої кількості даних стосовно цієї популяції (**Рекомендація В1**)
- При застосуванні будь-якої з цих комбінацій непотрібно коригувати дозу такролімусу або циклоспорину. Однак за відсутності даних про безпеку в цій популяції важливим є уважне спостереження (**Рекомендація В1**)

#### 4.13. Лікування спеціальних груп

##### 4.13.1 Супутня інфекція ВГВ

У пацієнтів із супутньою інфекцією ВГС-ВГВ рівень ДНК ВГВ часто є низьким або не піддається виявленню, хоча може широко коливатися, а ВГС зазвичай є основним стимулом активності хронічного гепатиту. Пацієнтів слід уважно обстежити на предмет реплікативного статусу ВГВ і ВГС, слід також шукати ознаки інфекції дельта-вірусу гепатиту. Коли ВГС реплікується та викликає захворювання печінки, його лікують за тими ж правилами, як і моноінфікованих пацієнтів із ВГС. Існує потенційний ризик реактивації ВГВ під час або після кліренсу ВГС [73]. У цьому разі, або якщо реплікацію ВГВ виявляють на значущому рівні, призначають односторонню терапію ВГВ із застосуванням нуклеозидних/нуклеотидних аналогів. Симепревір підвищує експозицію тенофовіру. Тому в пацієнтів, що отримують тенофовір як лікування проти ВГВ слід під час лікування часто вимірювати швидкість клубочкової фільтрації та перевіряти каналъцеві функції і, відповідно, модифікувати дози тенофовіру.

Рекомендації

**Рекомендації**

- Пацієнтів лікують за тими самими схемами, дотримуючись тих самих правил, як і для пацієнтів, моноінфікованих ВГС (Рекомендація В1)
- Якщо ВГВ реплікується, і це виявляється на значущому рівні до, під час або після кліренсу ВГС, призначають одночасну терапію ВГВ із застосуванням нуклеозидних/нуклеотидних аналогів (Рекомендація В1)

**4.13.2. Лікування пацієнтів із супутніми захворюваннями**

**Пацієнти на гемодіалізі.** Інфекція ВГС, поширена в гемодіалітичній популяції, асоціюється з підвищеним ризиком смертності з усіх причин і смертності у зв'язку з захворюванням печінки. Однак серцево-судинне захворювання залишається головною причиною смерті в діалітичних пацієнтів, незважаючи на статус ВГС. Як і за інших обставин, кандидатура діалітичного пацієнта на противірусну терапію вимагає спеціального вивчення супутніх станів, оскільки печінкове захворювання може мало впливати на передбачену захворюваність і смертність цього пацієнта. Пов'язане з ВГС пошкодження печінки може підсилюватись через імуносупресію. З цієї причини слід розглянути імовірність противірусної терапії для всіх гемодіалітичних пацієнтів, що є кандидатами на трансплантацію нирки. За цих обставин використання рибавіріну є проблематичним. Рекомендоване застосування індивідуально підібраних доз рибавіріну 200 мг/день або 200 мг/через день або 200 мг тричі на тиждень після гемодіалізу, суттєвою є значуща підтримка кровотоку. Немає опублікованих даних для описання фармакокінетики, безпеки та ефективності дозування поточних анти-ВГС схем без ІФН у гемодіалітичних пацієнтів. Це нагальна потреба, що досі не задоволена.

Рекомендації

**Рекомендації**

- Пацієнти на гемодіалізі, особливо ті, хто є підходящими кандидатами на трансплантацію нирки, підлягають противірусній терапії (Рекомендація В1)
- Пацієнти на гемодіалізі повинні отримувати лікування без ІФН і, якщо можливо, без рибавіріну. Однак у цій популяції немає даних про безпеку та ефективність дозування, а необхідність у коригуванні дози софосбувіру, симепревіру і даклатасвіру невідома. Тому ці препарати слід застосовувати вкрай обережно; софосбувір не можна використовувати в пацієнтів з оціненою швидкістю клубочкової фільтрації (oШКФ) <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або захворюванням нирок у кінцевій стадії до появи більшої кількості даних (Рекомендація В2)

**Реципієнти трансплантації паренхіматозних органів за винятком печінки.** Інфекція ВГС у реципієнтів трансплантації нирки може пов'язуватись із підвищеними показниками прогресування фіброзу печінки. Більшість досліджень когорт із трансплантацією нирки демонструють, що позитивний результат аналізу на ВГС асоціюється з погіршеною виживаністю ниркового трансплантата і пацієнта. Погіршена виживаність ниркового трансплантата частково відбиває підвищену смертність пацієнтів.

На додачу, специфічні пов'язані з ВГС причини, такі як гломерулонефрит та підвищений ризик діабету, впливають на результат виживаності трансплантата. Позитивний аналіз на ВГС асоціюється з підвищеним ризиком смертності з усіх причин і смертності у зв'язку з печінкою, хоча серцево-судинне захворювання залишається головною причиною смерті пацієнтів [74]. Оскільки цироз є важливим прогностичним фактором незадовільної виживаності після трансплантації нирки, рекомендується оцінювати стадію фіброзу печінки в усіх ВГС-позитивних кандидатів на трансплантацію нирки [75]. Пацієнтам із встановленим цирозом та портальною гіпертензією із невдалим противірусним лікуванням (або тим, кому воно не підходить), ізольована трансплантація нирки може бути протипоказана, тому слід розглянути варіант трансплантації нирки та печінки [76]. Оскільки терапія на основі ІФН може призводити до відторгнення трансплантата, цим пацієнтам слід обов'язково пропонувати схеми без ІФН.

Рекомендації

**Рекомендації**

- Лікування ВГС перед трансплантацією нирки може допомогти уникнути пов'язаної з печінкою смертності в пацієнтів після трансплантації і попередити ВГС – специфічні причини дисфункції ниркового трансплантата. Потенційним реципієнтам там, де це можливо, слід проводити противірусну терапію перед внесенням у список на трансплантацію легені. Ці пацієнти повинні отримувати схему без ІФН, а якщо можливо, без рибавіріну. Однак у цій популяції немає даних про безпеку та ефективність дозування, а необхідність у коригуванні дози софосбувіру, симепревіру і даклатасвіру невідома. Тому ці препарати слід застосовувати вкрай обережно, софосбувір не можна використовувати в пацієнтів з оціненою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або захворюванням нирок у кінцевій стадії до появи більшої кількості даних (Рекомендація А2)
- У реципієнтів трансплантації паренхіматозних органів за винятком печінки пацієнти з показанням для анти-ВГС терапії повинні отримувати схему без ІФН (Рекомендація А2)
- Пацієнтів, інфікованих ВГС 2-го генотипу, слід лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 12-24 тижнів в очікуванні більшої кількості даних про цю популяцію (Рекомендація В1)
- Пацієнтів із інфекцією ВГС 1, 3, 4, 5 або 6-го генотипу необхідно лікувати за допомогою софосбувіру один раз на день (400 мг) і даклатасвіру (60 мг) один раз на день упродовж 12-24 тижнів із додаванням щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) або без неї в очікуванні більшої кількості даних стосовно цієї популяції (Рекомендація В1)
- Пацієнтів із інфекцією ВГС 1 або 4-го генотипу можна лікувати за допомогою софосбувіру один раз на день (400 мг) і симепревіру (150 мг) один раз на день, упродовж 12-24 тижнів, із додаванням щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) або без неї, в очікуванні більшої кількості даних стосовно цієї популяції (Рекомендація В1)
- При застосуванні будь-якої з цих комбінацій непотрібно коригувати дозу такролімусу або циклоспорину. Однак за відсутності даних про безпеку в цій популяції важливим є уважне спостереження (Рекомендація В1)

Продовження в наступних числах журналу