



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)

4.5. Показання до лікування: кого слід лікувати?

Терапії підлягають усі пацієнти з компенсованим ураженням печінки, пов'язаним із ВГС, з досвідом або без попереднього лікування, які бажають лікуватися та не мають протипоказань для лікування. Першорядну увагу слід приділити лікуванню пацієнтів із поширеним фіброзом (F3-F4 за шкалою METAVIR) та пацієнтам із позапечінковими проявами, які мають клінічне значення (симптоматична криоглобулінемія або ВГС-асоційована нефропатія).

Лікування виправдане в пацієнтів із помірним фіброзом (F2 за шкалою METAVIR). Для пацієнтів із мінімальним фіброзом або без фіброзу (F0-F1 за шкалою METAVIR) строки терапії є суперечливими, та лікування можна відкласти до розробки нових методів. При рішенні про відкладення лікування слід враховувати те, чому пацієнт віддає перевагу та його пріоритети, природний перебіг хвороби та ризик прогресування, наявність супутніх захворювань, зокрема супутньої інфекції ВІЛ, та вік пацієнта. Пацієнти, лікування яких відклали, повинні регулярно проходити огляд на предмет ознак прогресування, переглядати показання для лікування та обговорювати нові види терапії, коли такі з'являються.

У пацієнтів із декомпенсованим цирозом можна також застосовувати терапію без ІФН, а в ідеалі – без рибавіріну. Хоча в цій популяції наявні тільки нечисленні дані, у цих пацієнтів ліквідація ВГС може принести більше користі за короткий термін. До нако-

пичення подальших даних про безпеку та ефективність лікування без ІФН у пацієнтів із декомпенсованим захворюванням можна починати тільки в центрах, що мають відповідний досвід.

4.6. Наявні лікарські засоби та ті, що планується затвердити ЕМА до кінця 2014 р.

Пегільований ІФН- α 2a слід застосовувати в дозі 180 мкг/тиждень, у той час як пегільований ІФН- α 2b застосовують у дозі на основі ваги 1,5 мкг/кг/тиждень. Доза рибавіріну повинна складати 1000 або 1200 мг/день на основі маси тіла (<75 кг або \geq 75 кг відповідно).

Софосбувір слід застосовувати в дозі 400 мг (одна таблетка) один раз на день. Наразі не можна дати рекомендацій із дозування для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (оцінена швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м²) або захворюванням нирок у кінцевій стадії через більш високі експозиції (до 20-разових) основного метаболіту софосбувіру.

Софосбувір добре переноситься упродовж 12-24 тижнів застосування. Найбільш частими небажаними явищами (\geq 20%), що спостерігалися в комбінації з рибавіріном, були втома та головний біль. Найбільш частими небажаними явищами (\geq 20%), що спостерігалися в комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавіріном, були втома, головний біль, нудота, безсоння та анемія. Потужні індуктори Р-гр значно знижують концентрації софосбувіру в плазмі та можуть призводити до зменшеного терапевтичного ефекту. Тому софосбувір не слід застосовувати з іншими відомими індукторами Р-гр, такими як рифампін, карбамазепін, фенітоїн або звіробій. Про інші значущі види взаємодії між препаратами не повідомлялось, зокрема з усіма перевіреними антиретровірусними засобами, серед яких емтрицитабін, тенофовір, ралпівірін, ефавіренс, дарунавір/ритонавір та ралтегравір, а з іншими антиретровірусними засобами потенційної взаємодії не існує. АUC (сумарна концентрація лікарського препарату в плазмі крові протягом усього часу спостереження) софосбувіру змінюється незначно в пацієнтів із слабо вираженою печінковою недостатністю, але зростає у 2,3 рази в осіб із помірною печінковою недостатністю.

Симепревір слід застосовувати в дозі 150 мг (одна капсула) один раз на день. Не можна дати рекомендацій пацієнтам із цирозом класу В або С за Чайльд-П'ю через вищі експозиції симепревіру (зокрема в пацієнтів із класом С за Чайльд-П'ю), що може бути пов'язано з підвищеною частотою небажаних явищ. Симепревір переноситься добре. Небажані реакції з частотою принаймні на 3% вище, ніж у пацієнтів, що отримували симепревір у комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавіріном, – висипка (зокрема світлочутливість), свербіж та нудота. Оскільки рибавірін є інгібітором транспортерів OATP1B1 та MRP2 [15], приблизно в 10% випадків спостерігалась слабо вражена тимчасова гіпербілірубінемія, непов'язана зі змінами в інших печінкових параметрах. Одноразове застосування симепревіру з речовинами, які є помірними або

Рекомендації

Рекомендації

- Усі пацієнти з компенсованим захворюванням, викликаним ВГС, з досвідом попереднього лікування або без нього, підлягають терапії (**Рекомендація А1**)
- Першорядну увагу слід приділити лікуванню пацієнтів зі значним фіброзом (F3-F4 за шкалою METAVIR) (Рекомендація А1)
- Лікування виправдане в пацієнтів із помірним фіброзом (F2 за шкалою METAVIR) (**Рекомендація А2**)
- У пацієнтів зі слабо вираженим захворюванням (F0-F1 за шкалою METAVIR) показання та строки терапії можна коригувати індивідуально (**Рекомендація В1**)
- Пацієнтам із декомпенсованим цирозом, що внесені до списку кандидатів на трансплантацію, найкраще підходить терапія без ІФН, а в ідеалі – без рибавіріну (**Рекомендація А1**)

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

сильними індукторами або інгібіторами цитохрому P450 3A (CYP3A), не рекомендується, оскільки це може призвести до значно вищої або нижчої експозиції симепревіру відповідно. Деякі сполуки протипоказані пацієнтам, що приймають симепревір, зокрема антиконвульсанти (карбамазепін, оксарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн), антибіотики (еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, рифампін, рифабутин, рифапентин), протигрибкові препарати системного застосування (ітраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол, вориконазол), системні препарати (дексаметазон, цисаприд), рослинні засоби (розторопша, звіробій) та низка антиретровірусних засобів, зокрема схеми на основі кобіцистату, ефавіренцу, делавірдину, етравірину, невірапіну, ритонавіру та будь-який інгібітор ВІЛ-протеази, підсилений ритонавіром або ні. Ралтегравір, маравірок, рилпівірин, тенофовір, емтрицитабін, ламівудин та абакавір не взаємодіють із симепревіром, тому їх можна безпечно застосовувати в пацієнтів, що приймають цей засіб. Дозу слід коригувати при прийомі деяких антиаритмічних препаратів, варфарину, блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів HMG Co-A редуктази та седативних препаратів/анксиолітиків. Немає потреби в зміні дози при комбінації з імуносупресантами, такими як циклоспорин і такролімус, на основі досліджень у здорових волонтерів [16].

Даклатасвір слід застосовувати в дозі 60 мг (одна таблетка) один раз на день. Загалом він переноситься добре. Не потрібно коригувати дозу в пацієнтів із захворюванням класу В або С за Чайльд-П'ю. При застосуванні даклатасвіру найчастіше повідомлялось про такі побічні реакції, як втома, головний біль і нудота.

Про взаємодію між даклатасвіром та іншими препаратами інформації мало. Даклатасвір – субстрат CYP3A4, а також субстрат та інгібітор P-гр. Дозу даклатасвіру слід скоригувати до 30 мг щодня у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують атазанавір/ритонавір, і до 90 мг на день у тих, хто отримує ефавіренц. Застосування разом із тенофовіром не потребує коригування дози. Інформації про інші антиретровірусні препарати поки що немає. При застосуванні з циклоsporином або такролімусом коригувати дозу не вимагається. Загальна АУС даклатасвіру знижується на 40 та 43% у пацієнтів зі слабко вираженою або помірною печінковою недостатністю відповідно. Однак не зв'язана фармакологічно активна фракція не змінюється, отже в пацієнтів із печінковою недостатністю коригувати дозу не потрібно.

4.7. Лікування хронічного гепатиту С

У 2014 р. пацієнти з компенсованим захворюванням, з досвідом лікування або без нього, зможуть вибирати з широкої низки комбінацій препаратів. Показання залежатимуть від генотипу/підтипу ВГС і, у підсумку, від тяжкості ураження печінки, результатів попередньої терапії або наявності на базальному рівні виявлених попередньо існуючих амінокислотних структур, про які відомо, що вони резистентні до цього ПППД. Показання однакові у ВГС-моноінфікованих

Рекомендації

Рекомендації

- Показання для лікування ВГС в осіб, одночасно інфікованих ВГС/ВІЛ, є такими само, як у пацієнтів із моноінфекцією ВГС (**Рекомендація А1**)
- У пацієнтів, коінфікованих ВІЛ, можна використовувати такі самі схеми лікування, як й у пацієнтів без ВІЛ-інфекції, оскільки вірусологічні результати терапії є ідентичними (Рекомендація А1)
- Використання схем на основі кобіцистату, ефавіренцу, делавірдину, етравірину, невірапіну, ритонавіру та будь-яких інгібіторів ВІЛ-протеази, підсилених ритонавіром або не підсилених, не рекомендоване у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що отримують симепревір (**Рекомендація А1**)
- Щоденну дозу даклатасвіру слід скоригувати до 30 мг один раз на день у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що отримують атазанавір/ритонавір, та до 90 мг один раз на день у тих, хто отримує ефавіренц (**Рекомендація В2**)
- Не повідомлялось про взаємодію між софосбувіром та антиретровірусними препаратами (**Рекомендація А2**)

та ВІЛ-коінфікованих пацієнтів. Однак в останньому випадку можуть знадобитися зміни в лікуванні або коригування дози через взаємодію між препаратами (див. вище про види взаємодії між препаратами). Фактором виступатиме прийнятність, толерантність та протипоказання для ІФН. Для кожного генотипу будуть описані наявні варіанти, з підсумком даних, доступних для цього варіанту.

4.7.1. Лікування інфекції ВГС 1-го генотипу

Для пацієнтів, інфікованих ВГС 1-го генотипу, доступні шість варіантів лікування, зокрема з ІФН/рибавірином та без ІФН. Незважаючи на відповідну вартість цих варіантів, потрібна комбінація пегільованого ІФН- α , рибавірину та софосбувіру (Варіант 1) видається найбільш ефективною та найпростішою для використання варіанту з вмістом ІФН, без ризику обрання резистентних вірусів у випадку невдалого лікування. Комбінація софосбувіру та симепревіру з рибавірином або без нього (Варіант 5) та комбінація софосбувіру та даклатасвіру з рибавірином або без нього (Варіант 6) є найбільш привабливими комбінаціями без ІФН станом на квітень 2014 р. Комбінація софосбувіру та рибавірину (Варіант 4) є неоптимальним варіантом у пацієнтів, інфікованих ВГС 1-го генотипу, тому його слід зберігати для випадків, коли всі інші варіанти недоступні. За обставин, коли жодна з цих альтернатив недоступна, залишається прийнятною потрібна комбінація пегільованого ІФН- α , рибавірину та теллапревіру або боцепревіру [17].

Генотип 1, Варіант 1

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 1-го генотипу, можна лікувати комбінацією пегільованого ІФН- α один раз на тиждень, щоденної дози рибавірину на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів < 75 кг або \geq 75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) 12 тижнів (**Рекомендація А1**)

Коментарі: Цю комбінацію оцінили в дослідженні ІІІ фази NEUTRINO у пацієнтів без попереднього досвіду лікування [18]. Загальний показник СВВ був 89% (259/291), 92% (207/225) для підтипу 1a та 82% (54/66) для підтипу 1b. У пацієнтів із цирозом показник СВВ був нижчим, ніж у пацієнтів без цирозу (80 проти 92% відповідно). У пацієнтів із невдалими лікуваннями за цією схемою не подіяли варіанти ВГС, резистентні до софосбувіру. Не було представлено даних щодо цієї схеми в пацієнтів із досвідом лікування або у ВІЛ-коінфікованих пацієнтів, а кількість пацієнтів із цирозом, включених до дослідження, була відносно низькою. Невідомо, чи необхідна довша тривалість лікування в популяції, що найважче піддається лікуванню, тобто в пацієнтів із цирозом із попередньою відсутністю відповіді на лікування.

Генотип 1, Варіант 2

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 1, можна лікувати комбінацією пегільованого ІФН- α один раз на тиждень, щоденної дози рибавірину на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів < 75 кг або \geq 75 кг відповідно) і симепревіру один раз на день (150 мг) (**Рекомендація А1**)
- Ця комбінація не рекомендована пацієнтам, що інфіковані підтипом 1a та мають заміщення Q80K у послідовності протеази, що може бути виявлена на базальному рівні та оцінюється шляхом популяційного секвенування (прямий аналіз послідовностей) (**Рекомендація А2**)
- Симепревір слід застосовувати впродовж 12 тижнів у комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавірином. Потім пегільований ІФН- α та рибавірин застосовують окремо в пацієнтів без попереднього досвіду лікування та в пацієнтів із попереднім рецидивом, зокрема пацієнтів із цирозом, та упродовж додаткових 36 тижнів (загальна тривалість лікування 48 тижнів) у пацієнтів із попередньою частковою відповіддю або відсутністю відповіді, зокрема пацієнтів із цирозом (**Рекомендація В1**)

Генотип 1, Варіант 2 (Продовження)

Рекомендації

- Під час лікування слід спостерігати за рівнями РНК ВГС. Слід припинити лікування, якщо рівень РНК ВГС ≥ 25 МО/мл на 4, 12 або 24 тижень лікування (**Рекомендація A2**)

Коментарі: Цю комбінацію оцінювали в клінічних дослідженнях QUEST-1 і QUEST-2 III фази в пацієнтів без попереднього досвіду лікування [19-21]. Загальні показники СВВ були 80% (210/264) та 81% (209/257) відповідно. У зведеному аналізі обох досліджень пацієнти, інфіковані підтипом 1b, досягали СВВ у 85% випадків (228/267). Пацієнти, інфіковані підтипом 1a, досягали СВВ у 84% випадків (138/165), коли на базальному рівні не виявляли заміщення Q80K у послідовності протеази NS3. СВВ була тільки 58% (49/84), коли на базальному рівні виявляли заміщення Q80K за допомогою популяційного секвенування. При цій схемі СВВ досягали у 84% (317/378) пацієнтів із показником F0-F2 за шкалою METAVIR, 73% (60/82) пацієнтів із F3 та 60% (29/48) пацієнтів із F4 (цироз). Однак для пацієнтів, які отримували 24 тижні лікування та мали рівень РНК ВГС < 25 МО/мл на 4-му тижні, показник СВВ був нижчим у тих, у кого виявляли РНК ВГС, ніж у тих, у кого її не виявляли на 4-му тижні (69 проти 93% відповідно) [19-21]. У пацієнтів без попереднього досвіду лікування одночасно інфікованих ВІЛ у дослідженні C212 СВВ досягали у 79% випадків (42/53).

У моноінфікованих пацієнтів, що попередньо зазнали рецидиву при терапії на основі ІФН- α та рибавіріну, СВВ досягали у 86% (128/149) пацієнтів із підтипом 1b та в 70% (78/111) пацієнтів із підтипом 1a, зокрема в 78% без виявленого заміщення Q80K та 47% тих, у кого її виявляли на базальному рівні відповідно [22]. У C212 показник СВВ у коінфікованих ВІЛ пацієнтів із рецидивом був 87% (13/15) (Dieterich et al., CROI 2014). У дослідженні ATTAIN III фази СВВ досягали в 69,7% (163/234) пацієнтів із частковою відповіддю та 43,6% (63/145) пацієнтів із відсутністю відповіді на терапію на основі ІФН- α та рибавіріну з потрібною комбінацією пегільованого ІФН- α , рибавіріну та симепревіру проти 68,5% (163/238) та 46,6% (67/146) у тих само груп, що отримували телапревір відповідно (Reddy et al., 2014 Annual Meeting of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver). У дослідженні C212 ВІЛ-коінфікованих пацієнтів 70% (7/10) пацієнтів із частковою відповіддю та 57% (16/28) пацієнтів із відсутністю відповіді досягали СВВ (Dieterich et al., CROI 2014).

Генотип 1, Варіант 3

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, можна лікувати комбінацією пегільованого ІФН- α один раз на тиждень, щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів < 75 кг або ≥ 75 кг відповідно) і даклатасвіру один раз на день (60 мг) упродовж 24 тижнів (**Рекомендація B1**)
- Цю комбінацію не слід пропонувати пацієнтам, що інфіковані ВГС 1-го генотипу, підтипу 1a, за наявності попередніх даних, в очікуванні результатів великомасштабних досліджень, які ще тривають (**Рекомендація B1**)
- Даклатасвір слід застосовувати упродовж 12 тижнів у комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавіріном. Даклатасвір слід продовжувати давати в комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавіріном упродовж додаткових 12 тижнів (загальна тривалість 24 тижні) у пацієнтів, що не досягають рівня РНК ВГС < 25 МО/мл на 4 тижні та відсутності виявлення на 10 тижні. Пегільований ІФН- α та рибавірін застосовують окремо між 12 і 24 тижнями (загальна тривалість 24 тижні) у пацієнтів, що досягають рівня РНК ВГС < 25 МО/мл на 4 тижні та відсутності виявлення на 10 тижні (**Рекомендація B2**)

Коментарі: Хоча ця комбінація є теоретично ефективною, доступним даних мало, очікуються результати великомасштабних досліджень III фази, що наразі тривають у США. Дослідження фази ІІb COMMAND-1 у пацієнтів із генотипом 1 без попереднього досвіду лікування показало значення СВВ 87% (27/31) у суб'єктів із підтипом 1b і лише 58% (66/113) у суб'єктів із підтипом 1a [23].

Генотип 1, Варіант 4

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, що не переносять ІФН, або тих, кому цей препарат не підходить, можна 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 24 тижнів (**Рекомендація B2**)
- Цю комбінацію слід пропонувати лише тим пацієнтам, для кого не підходить жоден інший варіант без ІФН (**Рекомендація B2**)

Коментарі: Ця комбінація не є оптимальною в пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 1. У дослідженні ELECTRON фази ІІb [24] показники СВВ були 84% (21/25) у пацієнтів без попереднього досвіду лікування і лише 10% (1/10) у пацієнтів із досвідом лікування після 12 тижнів софосбувіру плюс рибавірін. У дослідженні SPARE фази ІІb у пацієнтів без попереднього досвіду лікування з несприятливими характеристиками лікування (більшість пацієнтів чоловічої статі, афроамериканці, ІL28B і не СС, з високою вагою тіла, ВГС генотипу 1a та 23% із цирозом) [25] 68% (17/25) пацієнтів, що отримували рибавірін на основі ваги тіла, і 48% (12/25) тих, хто отримував низьку фіксовану дозу рибавіріну, досягали СВВ через 24 тижні терапії. У дослідженні QUANTUM пацієнти без попереднього досвіду лікування, інфіковані генотипом 1, яких лікували упродовж 12 або 24 тижнів, досягали показників СВВ від 47 до 53% [26].

СВВ досягали 75% пацієнтів без попереднього досвіду лікування та пацієнти з досвідом лікування з супутньою ВІЛ-інфекцією (85/114) у дослідженні PHOTON-1 фази ІІІ [27].

Генотип 1, Варіант 5

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, можна лікувати комбінацією без інтерферону: софосбувір один раз на день (400 мг) та симепревір один раз на день (150 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація B1**)
- Попередні результати не вказують на значну перевагу додання рибавіріну до цієї схеми. Однак у пацієнтів із прогностичними факторами слабкої відповіді на анти-ВГС терапію, особливо з попередньою відсутністю відповіді та/або пацієнтів із цирозом слід розглянути імовірність додання щоденної дози рибавіріну на основі маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів < 75 кг або ≥ 75 кг відповідно) (**Рекомендація B1**)

Коментарі: Цю рекомендацію засновано на попередніх результатах дослідження COSMOS фази ІІb [28]. У першій когорті 80 пацієнтів із попередньою відсутністю відповіді на терапію із застосуванням пегільованого ІФН- α та рибавіріну з показником F0-F2 за шкалою METAVIR лікували упродовж 12 або 24 тижнів з використанням рибавіріну або без нього. Показники СВВ були 96% (26/27) та 93% (13/14) упродовж 12 тижнів терапії з рибавіріном або без нього відповідно й 79% (19/24) та 93% (14/15) упродовж 24 тижнів терапії з рибавіріном або без нього відповідно. У другій когорті 87 пацієнтів без попереднього досвіду лікування та пацієнтів із попередньою відсутністю відповіді з показником F3-F4 за шкалою METAVIR лікували упродовж 12 або 24 тижнів, з використанням рибавіріну або без нього. Для цієї когорти доступні тільки показники СВВ на 4 тижні після лікування в пацієнтів, яких лікували упродовж 12 тижнів. Вони склали 100% (7/7) і 100% (12/12) з використанням рибавіріну або без нього відповідно в пацієнтів без попереднього досвіду лікування та 100% (7/7) і 93% (14/15) з рибавіріном або без нього відповідно в пацієнтів із попередньою відсутністю відповіді. Жоден із пацієнтів не зазнав вірусологічного прориву під час лікування. Усі 3 пацієнти з невдалим вірусологічним лікуванням у когорті 1 зазнали рецидиву, вони були інфіковані ВГС підтипом 1a та в них виявили заміщення Q80K в послідовності протеази NS3 на базальному рівні. Однак 24/28 таких пацієнтів у когорті 1 і 10/11 у когорті 2 досягли СВВ [28]. Необхідно більше даних, щоб оцінити, чи слід шукати це заміщення в пацієнтів, інфікованих підтипом 1a, шляхом популяційного секвенування (прямий аналіз по-

слідовностей) перед початком застосування комбінації софосбувіру плюс симепревір, і чи повинні пацієнти з цим заміщенням також отримувати рибавірин, чи їм слід пропонувати іншу терапію. У пацієнтів із рецидивом не спостерігалось жодних заміщень у ділянці РНК-залежної РНК полімерази ВГС, що була ціллю софосбувіру. Хоча як софосбувір, так і симепревір індивідуально переносяться добре та в дослідженні COSMOS сигналів про безпеку не надходило, за відсутності широкомасштабних даних для цієї комбінації потрібне уважне спостереження.

Генотип 1, Варіант 6

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 1-го генотипу, можна лікувати комбінацією без інтерферону: софосбувір один раз на день (400 мг) та симепревір один раз на день (150 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В1**)
- Попередні результати не вказують на значну перевагу додання рибавірину до цієї схеми. Однак у пацієнтів із прогностичними факторами слабкої відповіді на анти-ВГС терапію, особливо з попередньою відсутністю відповіді та/або пацієнтів із цирозом слід розглянути імовірність додання щоденної дози рибавірину на основі маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) (**Рекомендація В1**)

Коментарі: Нещодавно було опубліковано результати фази IIb дослідження цієї комбінації [29]. При 24 тижнях терапії показники СВВ були 100% (14/14 та 15/15 з рибавірином або без нього відповідно) у пацієнтів без попереднього досвіду лікування і 100% (21/21) та 95% (19/21) відповідно в пацієнтів, які не відповідали на комбінацію пегільованого ІФН-α, рибавірину і теляпревіру або боцепревіру. За 12 тижнів терапії СВВ досягли 98% (40/41) пацієнтів без попереднього досвіду лікування без рибавірину (спостереження за останнім пацієнтом було неможливим) [29]. Одного пацієнта, що зазнав рецидиву ВГС після трансплантації печінки, вилікували цією комбінацією [30]; про інші випадки в програмах розширеного доступу повністю не повідомлялось. Вплив попередньо існуючих заміщень у послідовності протеїну NS5A, що є умовою резистентності до даклатасвіру, на базальному рівні на відповідь невідомий. Враховуючи високі значення СВВ, незалежно від підтипу, тестування на резистентність не рекомендоване.

Хоча як софосбувір, так і симепревір індивідуально переносяться добре, та в дослідженні COSMOS сигналів про безпеку не надходило, за відсутності широкомасштабних даних для цієї комбінації потрібне уважне спостереження.

4.7.2. Лікування інфекції ВГС генотипу 2

Найкращим варіантом лікування для пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2, є комбінація софосбувіру та рибавірину. За обставин, коли цей варіант недоступний, залишається прийнятною комбінація пегільованого ІФН-α та рибавірину [2].

Генотип 2, Варіант 1

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2, слід лікувати за допомогою щоденної дози рибавірину 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 А1**)
- Терапію слід продовжити до 16 або 20 тижнів у пацієнтів із цирозом, особливо якщо вони мають досвід лікування (**Рекомендація В1**)

Коментарі: Коментарі: Опубліковано результати 4 досліджень III фази. У дослідженні FISSION у пацієнтів без попереднього досвіду лікування, яких лікували впродовж 12 тижнів [18], показник СВВ був 95% (69/73). Показник відповіді був кращим у пацієнтів без цирозу (97 проти 83% у пацієнтів без цирозу та з цирозом відповідно). До

дослідження POSITRON увійшли пацієнти, для яких ІФН вважався таким, що не підходить або не переноситься, яких лікували упродовж 12 тижнів софосбувіром та рибавірином [31]. СВВ досягли в 93% (101/109) випадків. При порівнянні 12 та 16 тижнів терапії в дослідженні FUSION [31] СВВ досягли у 82% (32/39) та 89% (31/35) випадків відповідно, 60% (6/10) та 78% (7/9) пацієнтів із цирозом відповідно. Це вказує на те, що для пацієнтів із цирозом може бути корисною терапія впродовж більш ніж 12 тижнів. У дослідженні VALENCE [32] показники СВВ після 12 тижнів лікування були 97% (29/30) в індивідуумів без цирозу без попереднього досвіду лікування, 100% (2/2) у пацієнтів із цирозом без попереднього досвіду лікування, 91% (30/33) у пацієнтів без цирозу та з попереднім досвідом лікування та 88% (7/8) у пацієнтів із цирозом та попереднім досвідом лікування. Комбінація софосбувіру та рибавірину переносилась добре. У пацієнтів, що дотримувались режиму лікування, не спостерігалось вірусологічного прориву, а рецидиви не пов'язувались із вибором резистентних варіантів ВГС.

Генотип 2, Варіант 2

Рекомендація

- Як варіант, пацієнтів із цирозом та/або попереднім досвідом лікування можна лікувати за допомогою щотижневої дози пегільованого ІФН-α, щоденної дози рибавірину 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**)

Коментарі: В одноцентровому дослідженні LONESTAR-2 фази IIb [33], в якому 23 пацієнти з попереднім досвідом лікування, інфіковані ВГС генотипу 2, зокрема 14 із цирозом, отримували упродовж 12 тижнів пегільований ІФН-α, рибавірин та софосбувір, показник СВВ був 96%.

4.7.3. Лікування інфекції ВГС генотипу 3

Для пацієнтів, інфікованих ВГС 3-го генотипу, доступні три варіанти лікування. На основі даних щодо інших генотипів та попередніх результатів у малій групі пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом, потрійна комбінація пегільованого ІФН-α, рибавірину і софосбувіру (Варіант 1) видається більш ефективною при коротшій тривалості, ніж комбінація софосбувіру та рибавірину (Варіант 2), що є субоптимальною для пацієнтів із цирозом із невдалими попередніми лікуваннями із застосуванням ІФН та рибавірину. Хоча наявних даних мало, комбінація софосбувіру та даклатасвіру з рибавірином або без нього є привабливим варіантом без ІФН для пацієнтів із ВГС 3-го генотипу. За умов, коли жоден із цих варіантів недоступний, залишається прийнятною комбінація пегільованого ІФН-α та рибавірину [2].

Генотип 3, Варіант 1

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневої дози пегільованого ІФН-α, щоденної дози рибавірину 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 А2**)

Коментарі: Цю комбінацію оцінювали в 10 пацієнтів без цирозу та без попереднього досвіду лікування, інфікованих 3-м генотипом. Дев'ять із них досягли СВВ, у той час як спостереження за останнім із них встановити не вдалося [34]. На додачу, доступними є дані про цю комбінацію в пацієнтів, інфікованих ВГС 3-го генотипу, з дослідження LONESTAR-2 фази IIb в індивідуумів із досвідом лікування [33], що досягли СВВ у 83% (20/24) випадків, зокрема 10/12 пацієнтів із цирозом. Однак пангенотипічна активність софосбувіру, разом із високими показниками СВВ при інших генотипах (89% (259/291) загалом для генотипів 1 і 4 до 6), вказує, що цю комбінацію можна безпечно використовувати в пацієнтів, інфікованих ВГС 3-го генотипу.

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 3-го генотипу, можна 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 24 тижнів (**Рекомендація A2**)
- Ця комбінація є субоптимальною для пацієнтів із цирозом та з попереднім досвідом лікування, яким слід пропонувати альтернативний варіант лікування (**Рекомендація A2**)

Коментарі: Було опубліковано результати 4 досліджень III фази. У дослідженні FISSION у пацієнтів без попереднього досвіду лікування, що лікувались упродовж 12 тижнів [18], показник СВВ був 56% (102/183). Показник відповіді був кращим у пацієнтів без цирозу (61 проти 34% у пацієнтів із цирозом відповідно). До дослідження POSITRON увійшли пацієнти, які були толерантними до терапії на основі ІФН, або ті, кому вона не підходила. Їх лікували упродовж 12 тижнів софосбувіром та рибавірином [31]. СВВ досягали в 61% (60/98) випадків. При порівнянні 12 та 16 тижнів терапії в дослідженні FUSION1 [31] СВВ досягали в 30% (19/64) та 62% (39/63) випадків відповідно, 19% (5/26) та 61% (14/23) у пацієнтів із цирозом відповідно. У дослідженні VALENCE [32] показники СВВ через 24 тижні лікування були 94% (86/92) у пацієнтів без попереднього досвіду лікування без цирозу, 92% (12/13) у пацієнтів із цирозом без попереднього досвіду лікування, 87% (87/100) у пацієнтів без цирозу з досвідом попереднього лікування та 60% (27/45) у пацієнтів із цирозом з досвідом попереднього лікування. Комбінація софосбувіру та рибавіріну переносилась добре, терапію припинило дуже мало пацієнтів. Тому зниження гемоглобіну загалом не є проблемою. Ці результати вказують, що 24 тижні є належною тривалістю для цієї схеми в пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, і що ця схема є субоптимальною в пацієнтів із цирозом з досвідом попереднього лікування. У пацієнтів, що дотримувались режиму лікування, не спостерігалось вірусологічного прориву, а рецидиви не пов'язувались із вибором резистентних варіантів ВГС.

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 3-го генотипу, можна лікувати комбінацією без інтерферону: софосбувір один раз на день (400 мг) та даклатасвір один раз на день (60 мг) упродовж 12 тижнів у пацієнтів без попереднього досвіду лікування або 24 тижнів у пацієнтів із досвідом попереднього лікування (в очікуванні даних щодо 12 тижнів терапії в пацієнтів із досвідом попереднього лікування (**Рекомендація B1**))
- Попередні результати не вказують на значну перевагу додання рибавіріну до цієї схеми. Однак у пацієнтів із прогностичними факторами слабкої відповіді на анти-ВГС терапію, особливо з попередньою відсутністю відповіді, та/або пацієнтів із цирозом слід розглянути імовірність додання щоденної дози рибавіріну на основі маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) (**Рекомендація B1**)

Коментарі: Даних щодо цієї комбінації в пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом, мало. Однак показано, що даклатасвір є активним проти цього генотипу *in vitro* та *in vivo*. У дослідженні застосування цієї комбінації фази IIb упродовж 24 тижнів [29] показник СВВ був 89% (16/18) у пацієнтів без попереднього досвіду лікування без цирозу, інфікованих ВГС 3-го генотипу. Рибавірін не впливав на СВВ у цій великій серії пацієнтів. Показники відповіді в пацієнтів із генотипом 3, хворих на цироз, які попередньо лікувались, ще не відомі, оптимальна тривалість і необхідність рибавіріну для 12-тижневого лікування нез'ясована. Вплив попередньо існуючих заміщень у послідовності протеїну NS5A, що, як відомо, є умовою резистентності до даклатасвіру, на базальному рівні на відповідь невідомий. Враховуючи високі значення СВВ, незалежно від підтипу, тестування не рекомендоване. Хоча як софосбувір, так і даклатасвір індивідуально переносяться добре і в дослідженнях II фази сигналів про безпеку не надходило, за відсутності широкомасштабних даних для цієї комбінації потрібне уважне спостереження.

4.7.4. Лікування інфекції ВГС 4-го генотипу

Пацієнтам, інфікованим ВГС 4-го генотипу, доступні шість варіантів лікування, зокрема з вмістом ІФН/рибавіріну та без ІФН. Незважаючи на відповідну вартість цих варіантів, потрібна комбінація пегільованого ІФН-α, рибавіріну та софосбувіру (Варіант 1) видається найбільш ефективним та простим способом використання варіанту з вмістом ІФН, без ризику обрання резистентних вірусів у випадку невдалого лікування. Комбінація софосбувіру та симепревіру з рибавірином або без нього (Варіант 5) та комбінація софосбувіру і даклатасвіру з рибавірином або без нього (Варіант 6) видається привабливою, але в пацієнтів із ВГС 4-го генотипу відсутні дані про ці комбінації. За умов, коли жоден із цих варіантів недоступний, залишається прийнятною комбінація пегільованого ІФН-α та рибавіріну [2].

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневої дози пегільованого ІФН-α, 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 B1**)

Коментарі: Коментарі: Цю комбінацію оцінювали в дослідженні NEUTRINO III фази в пацієнтів без попереднього досвіду лікування [18]. Показник СВВ у пацієнтів із 4-м генотипом був 96% (27/28). У пацієнтів з невдалим лікуванням за цією схемою не селекціонували варіанти ВГС, резистентні до софосбувіру. У пацієнтів із досвідом лікування або в пацієнтів, коінфікованих ВІЛ, не було представлено даних щодо цієї схеми. Невідомо, чи необхідна довша тривалість лікування в популяції, що найважче піддається лікуванню.

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневої дози пегільованого ІФН-α, щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і симепревіру один раз на день (400 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація B1**)
- Симепревір слід застосовувати упродовж 12 тижнів у комбінації з пегільованим ІФН-α та рибавірином. Потім пегільований ІФН-α та рибавірін застосовують окремо в пацієнтів без попереднього досвіду лікування та пацієнтів із попереднім рецидивом упродовж додаткових 12 тижнів (загальна тривалість лікування 24 тижні), зокрема в пацієнтів із цирозом, та упродовж додаткових 36 тижнів (загальна тривалість лікування 48 тижнів) у пацієнтів із попередньою частковою відповіддю або відсутністю відповіді, зокрема пацієнтів із цирозом (**Рекомендація B1**)
- Під час лікування слід спостерігати за рівнями РНК ВГС. Слід припинити лікування, якщо рівень РНК ВГС ≥25 МО/мл на 4, 12 або 24 тижень лікування (**Рекомендація A2**)

Коментарі: Симепревір був активним проти генотипу 4 *in vitro*. Попередні дані III фази, що складають частину подання в ЕАМ у 107 пацієнтів, інфікованих генотипом 4, вказують, що комбінація пегільованого ІФН-α, рибавіріну та симепревіру є ефективною (Moreno et al., unpublished). Справді, СВВ досягалась у 89% (31/35) пацієнтів без попереднього досвіду лікування, 86% (19/22) пацієнтів із попереднім рецидивом, 100% (10/10) пацієнтів із попередньою частковою відповіддю та 75% (30/40) пацієнтів із відсутністю відповіді. У жодного з пацієнтів не виявляли заміщення Q80K у послідовності протеази NS3 на базальному рівні.

Генотип 4, Варіант 3

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневої дози пегільованого ІФН- α , щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або \geq 75 кг відповідно) і даклатавіру один раз на день (60 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В1**)
- Даклатавір слід застосовувати впродовж 12 тижнів у комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавірином. Прийом даклатавіру продовжують у комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавірином упродовж додаткових 12 тижнів (загальна тривалість лікування 24 тижні) у пацієнтів, що не досягають рівня РНК ВГС <25 МО/мл на 4 тиждень лікування, та у яких її все ще виявляють на 10 тиждень. Далі пегільований ІФН- α та рибавірін застосовують окремо між 12 та 24 тижнями (загальна тривалість лікування 24 тижні) у пацієнтів, що досягають рівня РНК ВГС <25 МО/мл на 4 тиждень лікування, та у яких її не виявляють на 10 тижні (**Рекомендація В1**)

Коментарі: Хоча ця комбінація теоретично є ефективною, наявних даних мало. Показник СВВ був 100% (12/12) у дослідженні COMMAND-1 [23].

Генотип 4, Варіант 4

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, що толерантні до ІФН, або тих, кому ця терапія не підходить, можна лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або \geq 75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 24 тижнів (**Рекомендація С2**)

Коментарі: Наявні лише попередні дані (СВВ на 4 тиждень після лікування) щодо невеликої кількості американських пацієнтів єгипетського походження [35]. Попередні показники СВВ були 79% (11/14) та 100% (14/14) після 12 та 24 тижнів лікування відповідно в пацієнтів без досвіду попереднього лікування і 59% (10/17) та 93% (14/15) після 12 і 24 тижнів відповідно в пацієнтів із досвідом лікування.

Генотип 4, Варіант 5

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, можна лікувати комбінацією без інтерферону: софосбувір один раз на день (400 мг) та симепревір один раз на день (150 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В2**)
- Немає даних про вплив додання рибавіріну до цієї схеми. Однак у пацієнтів із прогностичними факторами слабкої відповіді на анти-ВГС терапію, особливо з попередньою відсутністю відповіді, та/або пацієнтів із цирозом слід розглянути імовірність додання щоденної дози рибавіріну на основі маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або \geq 75 кг відповідно) (**Рекомендація В2**)

Коментарі: Немає даних про цю комбінацію в пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 4. Тим не менш, беручи до уваги антивірусну ефективність софосбувіру та симепревіру проти цього генотипу, імовірно, результати в пацієнтів, інфікованих генотипом 1, можуть бути екстрапольовані [28].

Генотип 4, Варіант 6

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, можна лікувати комбінацією без інтерферону: софосбувір один раз на день (400 мг) та даклатавір (60 мг) один раз на день упродовж 12 тижнів у пацієнтів без попереднього досвіду лікування або 24 тижнів у пацієнтів із досвідом лікування (в очікуванні даних щодо 12 тижнів терапії в пацієнтів із досвідом попереднього лікування) (**Рекомендація В2**)
- Немає даних про вплив додання рибавіріну до цієї схеми. Однак у пацієнтів із прогностичними факторами слабкої відповіді на анти-ВГС терапію, особливо з попередньою відсутністю відповіді, та/або пацієнтів із цирозом слід розглянути імовірність додання щоденної дози рибавіріну на основі маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або \geq 75 кг відповідно) (**Рекомендація В2**)

Коментарі: Немає даних про цю комбінацію в пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу. Тим не менш, беручи до уваги антивірусну ефективність софосбувіру та даклатавіру проти цього генотипу, імовірно, результати в пацієнтів, інфікованих генотипом 1, можуть бути екстрапольовані.

4.7.5. Лікування ВГС інфекції 5-го або 6-го генотипу

Єдиний варіант лікування для пацієнтів, інфікованих ВГС 5-го або 6-го генотипу, – потрійна комбінація пегільованого ІФН- α , рибавіріну і софосбувіру. Пацієнти, толерантні до терапії на основі ІФН, або ті, кому така терапія не підходить, повинні отримувати комбінацію софосбувіру та рибавіріну. За обставин, коли цей варіант недоступний, залишається прийнятною комбінація пегільованого ІФН- α та рибавіріну [2].

Генотип 5 або 6, Варіант 1

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 5-го або 6-го генотипу, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневої дози пегільованого ІФН- α , щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або \geq 75 кг відповідно) і даклатавіру один раз на день (60 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В1**)

Коментарі: Цю комбінацію оцінювали в дослідженні NEUTRINO III фази в пацієнтів без досвіду попереднього лікування [18]. Єдиний пацієнт із генотипом 5 і всі 6 пацієнтів із генотипом 6 досягли СВВ. У пацієнтів із досвідом лікування або супутньою інфекцією ВІЛ даних щодо цієї схеми не представлено. Невідомо, чи необхідна довша тривалість лікування в популяції, що найважче піддається лікуванню.

Генотип 5 або 6, Варіант 2

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 5 або 6, що толерантні до ІФН, або тих, кому ця терапія не підходить, можна лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або \geq 75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 24 тижнів (**Рекомендація С2**)

Коментарі: Даних про застосування цієї комбінації для цих рідкісних генотипів немає.

Продовження в наступних числах журналу